



Trattamento endoscopico combinato iniezione di adrenalina e coagulazione con Plasma di Argon (APC) del sanguinamento da ulcera peptica gastro-duodenale



Ann. Ital. Chir., LXXII, 6, 2001

A. Scamporrino^{***}, G. Occhigrossi^{***},
A. Iannetti^{**}, G. Marenga^{*}, G. Serafini^{*}
F. Stagnitti^{*}

^{*}Istituto di Clinica Chirurgica d'Urgenza e di Pronto Soccorso Università di Roma "La Sapienza"

^{**}II° Cattedra di Gastroenterologia - Università di Roma "La Sapienza"

^{***}U.O. di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Ospedale S. Pertini, Roma

Introduzione

La terapia endoscopica ha migliorato la prognosi dei pazienti con emorragia da ulcera peptica.

Sebbene la superiorità della terapia endoscopica (iniezione e termica) rispetto al trattamento medico nei pazienti ad alto rischio sia stata dimostrata inequivocabilmente da vari trials clinici e dagli studi di metaanalisi, tuttora non c'è concordanza sulla metodica di emostasi da utilizzare (1-4).

L'adrenalina diluita in soluzione di NaCl 0,9% nel rapporto di 1:10.000 è la sostanza più utilizzata dagli endoscopisti per produrre emostasi perché è facilmente reperibile, semplice da usarsi, efficace, relativamente sicura ed economica (5-10). Il tasso di recidiva emorragica a breve termine dopo iniezione sottomucosa di sola adrenalina è però elevato con ampie variazioni in letteratura che oscillano dal 5% al 36% (6, 8, 9, 11-13).

Non più proponibile è l'associazione di un agente sclerosante o essiccante all'iniezione di adrenalina sia perché gli studi eseguiti non hanno dimostrato una evidente maggiore efficacia rispetto all'iniezione di una sola sostanza (8, 13-19), sia perché la combinazione comporta effetti distruttivi sul tessuto e insorgenza talora di complicanze gravi anche se rare (20-25).

Studi conclusivi sul reale vantaggio derivante dalla iniezione di trombina o di fibrina oppure dall'aggiunta di fibrina o di trombina all'adrenalina non ci sono (26-32),

Abstract

COMBINED ADRENALINE INJECTION AND ARGON PLASMA COAGULATION TREATMENT IN THE BLEEDING GASTRODUODENAL PEPTIC ULCER

Although endoscopic injection therapy is an effective method for bleeding peptic ulcers, it is associated with significant re-bleeding rate; whether the addition of thermal method improves the outcome is still unclear.

Our previous experience showed that Argon Plasma Coagulation (APC) alone is not sufficient in stopping spurting haemorrhage, and potentially dangerous for large non bleeding visible vessels (NBVV).

Our hypothesis was that combination of adrenaline injection (AI) and thermal therapy could be more efficient than thermal therapy alone for permanent haemostasis of active bleeding peptic ulcers, and particularly appropriate for NBVV treatment.

From October 1998 to February 2000 we examined two hundred patients with upper gastrointestinal bleeding. Fifty-three patients with major peptic ulcer haemorrhages received combined injection therapy with adrenaline 1:10.000 and Argon plasma coagulation; there were 34 male and 19 female with a mean age of $63,2 \pm 1,2$ years (range 22-93). The bleeding site was duodenal in 30 patients, gastric in 17 patients, anastomotic in 5 patients and esophageal in 1 patient.

Endoscopic findings were the following: active bleeding in 23 patients (6 spurting, 17 oozing), non bleeding visible vessels in 12 patients and fresh adherent clots in 18 patients. Initial haemostasis was achieved in 52/53 patients (98,1%). Re-bleeding was observed in 5/52 cases (9,6%). Surgery was necessary in 3/53 patients (5,6%). Mortality was 7,5% (4 cases). No major complications resulted from this treatment. Primary adrenaline injection provided initial bleeding arrest, facilitating the following application of APC, because of a more precise definition of the active bleeding site. Rates of initial hemostasis were significantly higher with combined therapy (injection + APC) compared to APC treatment alone.

We believe that Adrenaline and APC combined therapy is an effective and safe method for treatment of non-variceal gastrointestinal bleeding.

Key words: Bleeding peptic ulcer, endoscopic hemostasis, combined treatment Adrenaline injection and Argon Plasma Coagulation.

l'associazione delle due sostanze sembra promettente anche perché l'assenza di un danno tissutale mette al riparo dai rischi correlati al trattamento endoscopico (26, 31, 33, 34).

Sulla base di presupposti teorici, considerata la maggiore efficacia dei metodi termici nel produrre emostasi in studi sperimentali (35, 36), la combinazione del metodo iniettivo e del metodo termico è una ipotesi attrattiva per indurre una emostasi permanente. Gli studi clinici eseguiti ne incoraggiano l'uso nella pratica quotidiana per i vantaggi finora dimostrati, anche se non statisticamente significativi, sulla riduzione degli episodi di risanguinamento, sulla necessità di laparotomie, d'urgenza, sul numero di emotrasfusioni, sulla durata dell'ospedalizzazione e sulla mortalità.

Dopo un nostro precedente lavoro in cui abbiamo usato la Termocoagulazione con Plasma di Argon (APC) da sola nel trattamento delle ulcere peptiche con scarsa efficacia nel controllo dell'emorragia attiva a fiotto e nel trattamento del vaso visibile non sanguinante (37), riferiamo in questo studio i dati tratti da una casistica successiva di 53 pazienti con "stimate" endoscopiche maggiori di emorragia da ulcera peptica in cui l'emostasi è stata tentata con iniziale iniezione topica di Adrenalina seguita dall'applicazione dell'APC.

Materiali e metodi

Nel periodo Ottobre 1998 - Febbraio 2000 sono pervenuti alla nostra osservazione 200 pazienti con emorragia digestiva acuta alta. L'esame endoscopico, eseguito entro 12-24 ore dall'ingresso in ospedale ha identificato come causa del sanguinamento una lesione ulcerativa peptica in 130 pazienti.

Suddividendo i pazienti in base alla classificazione di Forrest modificata (38) ed in accordo alle linee guida emanate dalla Consensus Conference on Therapeutic endoscopy and bleeding ulcers (39) abbiamo eseguito il trattamento emostatico in 53 pazienti affetti da emorragia clinicamente severa e con presenza di "stimate" endoscopiche maggiori. Il sanguinamento era definito severo se si presentava con ematemesi, melena o entrambi e con associati segni correlati alla presenza di modificazioni emodinamiche significative: sincope, ipotensione (pressione sistolica <100 mm/Hg) e cambiamenti del polso in ortostatismo (>20 pulsazioni al minuto) e della pressione sanguigna (>20 mm/Hg).

L'età media dei pazienti era $63,2 \pm 1,2$ anni (range 22-93). I maschi erano 34 e le femmine 19.

Le caratteristiche cliniche dei pazienti sono delineate in Tabella I e le variabili endoscopiche sono descritte nella Tabella II.

Il consenso informato era richiesto per il trattamento endoscopico. Gli esami sono stati eseguiti con strumento Video Pentax 3400 (canale operativo di 2,8 mm) e con strumento Olympus GIF IT30 (canale operativo di

Tab. I – CARATTERISTICHE CLINICHE DEI PAZIENTI CON EMORRAGIA SEVERA DA ULCERA PEPTICA (N=53)*

Variabili	N. pazienti
Età (anni)	63,2±1,2 (range 22-93)
Sesso	
Maschi	34 (64,1%)
Femmine	19 (35,8%)
Shock**	15 (28,3%)
Emoglobina (mg/dL)	8.2±2.6
ASA/FANS***	35 (66%)
Coagulopatia	3 (5,6%)

*Mediana ± deviazione standard

**Pressione sistolica 90 mm/Hg, polso 110 b/min

***Assunzione recente di aspirina o farmaci antiinfiammatori non steroidei

Tab. II – REPERTI ENDOSCOPICI RISCONTRATI IN 53 PAZIENTI CON EMORRAGIA SEVERA DA ULCERA PEPTICA SUDDIVISI SECONDO LA CLASSIFICAZIONE DI FORREST - SOEHENDRA

Sede dell'ulcera (gastrica/duodenale/anastomotica/esofagea)	N. pazienti (17/30/5/1)
Stigmate di emorragia	
Sanguinamento attivo	23 (43%)
Forrest Ia "a getto"	6 (11,3%)
Forrest Ib "a flusso"	17 (32%)
Vaso visibile non sanguinante	12 (22,6%)
Coagulo adesivo	18 (33,9%)
Dimensioni medie dell'ulcera (mm)	12±0,9

3,7 mm). L'iniezione sottomucosa di Adrenalina era eseguita con tecnica standard usando un ago da iniezione lungo 5 mm, 23 gauge (Amplimedical) attorno alla lesione sanguinante a getto o a flusso in soluzione 1:10.000 (1-2 ml per iniezione da 10 a 20 ml in totale) fino al controllo dell'emorragia o al rallentamento del flusso ematico seguita successivamente dal lavaggio e allontanamento del sangue dal fondo della lesione. Direttamente sul vaso seguiva immediatamente l'applicazione della termocoagulazione con Plasma di Argon fino all'appiattimento della protuberanza visibile o all'escavazione per necrosi coagulativa.

L'apparecchiatura utilizzata per la coagulazione con Plasma di Argon consisteva in una sorgente di gas Argon ed una fonte di corrente ad alta frequenza Erbe Unit (Erbe APC-300 ed Erbotom 200, ICC MOVI, Italy). Noi abbiamo usato una probe di 2,3 mm. La potenza impiegata era di 60-75 W e il flusso di gas usato era di 2,4 -3 L/m.

Se all'esame endoscopico si evidenziava una protuberanza sul fondo dell'ulcera di color bianco, rosso, blu o porpora, trattandosi di "coagulo sentinella" o vaso visibile (39, 40) non sanguinante si eseguiva il trattamento combinato in prevenzione del risanguinamento iniettando prima adrenalina attorno al vaso ed applicando successivamente il flusso di gas Argon ionizzato fino all'appiattimento o all'imbrunimento della protuberanza oppure fino all'escavazione per necrosi coagulativa.

Quando la lesione era nascosta da un voluminoso coagulo, si provava alla rimozione dello stesso con forzata irrigazione di acqua usando una siringa da 60 ml e se parte del coagulo rimaneva tenacemente adesa al fondo dell'ulcera si iniettava l'adrenalina attorno e successivamente si utilizzava per la rimozione la punta della stessa sonda termica oppure il puntale dello strumento endoscopico fino a scoprire la base. Se era presente un vaso visibile o un oozing dal fondo dell'ulcera il paziente veniva trattato con APC.

Conseguita l'emostasi si procedeva al lavaggio con abbondante acqua della lesione per verificare la stabilità protrahendo l'osservazione per 5 minuti. Il sanguinamento a nappo dai margini dell'ulcera non veniva considerato come sanguinamento attivo e non si procedeva al trattamento.

Se dopo l'iniezione di Adrenalina e APC non si otteneva l'emostasi ed ulteriore emorragia sopravveniva talora in modo torrenziale il paziente veniva inviato ad intervento chirurgico d'urgenza. I pazienti che avevano risposto positivamente al trattamento endoscopico ricevevano terapia farmacologica con omeprazolo 40 mg e.v. ogni 8 ore per 3 giorni e poi 40 mg al giorno per os non appena era possibile l'alimentazione orale.

In un primo periodo abbiamo eseguito un controllo endoscopico entro 72 ore per verificare lo stato della lesione. Successivamente un second-look veniva eseguito solo se vi era un sospetto di ripresa dell'emorragia evidenziata dalla fuoriuscita di sangue dal sondino nasogastrico, dalla comparsa di melena o entrambi o una caduta di 2 gr/dL della concentrazione dell'emoglobina dopo che per 24 ore si era raggiunta una stabilizzazione della pressione e del polso. I pazienti che presentavano segni evidenti di risanguinamento da ulcera o persistenza di stimmate di recente sanguinamento venivano ritrattati con la stessa modalità del trattamento iniziale. Se non si raggiungeva l'emostasi il paziente veniva inviato ad intervento chirurgico. Sono stati valutati i seguenti "endpoints": emostasi primaria, recidiva emorragica, emostasi permanente, necessità di intervento chirurgico urgente, mortalità.

Risultati

L'emostasi iniziale è stata ottenuta in 52/53 pazienti (98,1%). Un paziente di 55 anni etilista con ulcera gastrica antrale sulla piccola curva sanguinante "a zampillo" è

Tab. III – RISULTATI DEL TRATTAMENTO ENDOSCOPICO COMBINATO ADRENALINA (1:10,000) E ARGON PLASMA COAGULAZIONE IN 53 PAZIENTI CON SEVERA EMORRAGIA DA ULCERA PEPTICA

<i>Endpoints</i>	<i>N. pazienti</i>
Emostasi iniziale	52/53 (98,1%)
Recidiva emorragica	5/52 (9,6%)
Emostasi definitiva	49/53 (92,5%)
Chirurgia	3/53 (5,6%)
Mortalità (30 giorni)	4/53 (7,5%)

stato sottoposto a laparotomia di emergenza per insuccesso del trattamento dopo aver infiltrato la lesione anche con 10 cc di polidocanolo all'1%. Il paziente è deceduto dopo subito dopo l'intervento chirurgico per la grave perdita ematica. I pazienti che hanno risanguinato sono stati 5 (9,6%): 2 furono ritrattati con la stessa modalità con successo senza ulteriore emorragia fino alla dimissione, 1 paziente di 21 anni con ulcera della parete posteriore del bulbo duodenale sanguinante "a getto" dopo 72 ore dall'emostasi iniziale è stato ritrattato endoscopicamente senza successo e quindi sottoposto ad intervento chirurgico urgente di resezione gastro-duodenale sec. Billroth II, 1 paziente venne inviato direttamente a chirurgia senza essere sottoposto ad un secondo esame endoscopico, 1 paziente di anni 80 portatore di vasta ulcera duodenale, già ricoverato per frattura di femore e grave compromissione cardio-circolatoria, ha risanguinato dopo 15 giorni dal primo trattamento ed è deceduto per grave insufficienza d'organo multipla. La mortalità è stata di 4 pazienti: 2 pazienti sono morti in seguito a intervento chirurgico, 2 pazienti anziani sono deceduti rispettivamente 1 per ricorrenza emorragica dopo 10 giorni e 1 per infarto miocardico dopo due settimane dal ricovero (Tabella III).

Discussione e Commento

Oggi è possibile controllare l'emorragia da ulcera peptica al primo esame endoscopico in più del 90% dei pazienti. L'iniezione di adrenalina, semplice, relativamente sicura e di basso costo permette di ottenere l'emostasi nel 93-100% dei pazienti con emorragia attiva (7, 12, 42, 43). L'elevata efficacia dell'Adrenalina nell'indurre emostasi è da ricondurre principalmente ad una azione di vasocostrizione e ad un effetto tamponante nonché ad una azione favorente l'adesività piastrinica all'endotelio vasale (44-46). Questo meccanismo d'azione fa sì che non originandosi un vero trombo che possa occludere il vaso eroso l'effetto del farmaco si riduce in breve tem-

po ripristinando le condizioni che favoriscono la ripresa emorragica quando la pressione si rialza e l'edema diminuisce (35, 47, 48).

Infatti l'incidenza di risanguinamento a breve termine dopo emostasi dell'ulcera peptica con iniezione di Adrenalina è superiore a quella dopo emostasi ottenuta con metodi termici (8, 11, 12, 49). L'Heater Probe, introdotto nella pratica clinica all'inizio degli anni '80 (50), è divenuto oggi il Gold standard dei metodi termici nel trattamento delle ulcere peptiche sanguinanti. La superiore efficacia emostatica dei metodi termici, supportata da vari studi sperimentali (36, 51, 52), non sempre però è stata confermata dagli studi clinici quando è stata confrontata con i metodi iniettivi (12, 53, 54, 55). La coagulazione da contatto BICAP o Heater probe, dopo il progressivo abbandono della fotocoagulazione laser per l'elevato costo e la scarsa maneggevolezza, è stata la modalità di terapia termica più studiata nei trials clinici che hanno confrontato l'efficacia dei vari metodi di emostasi da soli o in combinazione nel tentativo di trovare un metodica che potesse migliorare gli outcomes del paziente emorragico ed in particolare ridurre il numero delle recidive emorragiche che seguono principalmente entro la prima settimana dalla terapia endoscopica iniziale (56, 57, 58). La recidiva emorragica rappresenta infatti il fattore prognostico negativo più importante con un valore predittivo di mortalità del 37% (59-60).

Mentre esistono già numerose evidenze che negano un significativo vantaggio dell'associazione di un agente sclerosante o essiccante all'iniezione di adrenalina (13, 16, 17, 18) controversa è ancora la maggiore efficacia emostatica derivante dall'aggiunta di fibrina o di trombina all'adrenalina (29, 31, 32, 34).

Per quanto riguarda invece la combinazione di un agente chimico ed un metodo termico sono stati condotti ad oggi vari studi clinici che ne incoraggiano l'uso nella pratica quotidiana (4, 42, 61, 62, 63). Gli studi eseguiti alla fine degli anni '80 e l'inizio degli anni '90 confrontarono l'iniezione di adrenalina da sola con l'iniezione di adrenalina seguita dalla Fotocoagulazione Laser Nd:YAG.

Con la combinazione dei due metodi Heldwein osservò un più alto indice di emostasi permanente ed una minor ricorso alla chirurgia statisticamente significativi in un gruppo di 32 pazienti con emorragia da ulcera peptica confrontati con un gruppo di 51 pazienti sottoposti in un periodo precedente a laserterapia da sola (61). Successivamente furono eseguiti da diversi Autori vari studi clinici prospettici randomizzati, comparativi. Rutgeerts dopo aver confrontato due combinazioni Adrenalina più Nd:YAG vs adrenalina più elettrocoagulazione multipolare (MPEC) senza aver riscontrato differenze significative (64), in un successivo trial riportò una significativa riduzione del rebleeding rate e del numero di emotrasfusioni con un trattamento combinato adrenalina e Nd:YAG vs terapia conservativa (42). Nessuna differenza statisticamente significativa fu osservata in altri

due studi di Loizou e di Chung che confrontarono rispettivamente l'adrenalina da sola verso adrenalina più Nd:YAG laser e Adrenalina più Heaterprobe (65, 66). Anche il confronto elettrocoagulazione bipolare da sola (BPEC) vs adrenalina più BPEC in uno studio di Jensen non evidenziò differenze significative (67).

Tekant nel 1995 pubblicò i dati di uno studio prospettico randomizzato e controllato su 74 pazienti con emorragia da ulcera peptica assegnati a ricevere un trattamento endoscopico con iniezione topica di adrenalina seguita da temocoagulazione con Heater probe vs 79 pazienti sottoposti a terapia medica conservativa. Dallo studio erano stati esclusi i pazienti con emorragia attiva (spurting). Il rebleeding rate era significativamente ridotto nel sottogruppo di pazienti che presentavano ulcera con vaso visibile e che venivano sottoposti a trattamento endoscopico (6% vs 47%, $P = 0,01$). Non c'erano differenze statisticamente significative per gli altri end-points (62). Successivamente Chung nel 1997 rese noti i risultati di uno studio clinico randomizzato di confronto fra iniezione di adrenalina (1:10,000) e iniezione di adrenalina più Heater Probe (HP).

Lo studio comprendeva 276 pazienti con emorragia attiva da ulcera peptica (spurting or oozing) di cui 134 trattati con la sola iniezione di adrenalina e 136 con la combinazione di adrenalina e HP.

L'emostasi iniziale fu raggiunta nel 98% dei pazienti che avevano ricevuto adrenalina e nel 99% dei pazienti che avevano ricevuto adrenalina più HP.

Anche per gli altri endpoints recidiva emorragica, chirurgia d'urgenza, necessità di trasfusioni, durata di degenza e mortalità non furono osservate differenze significative fra i due gruppi. Però se si stratificavano i pazienti in base alle "stigmata" endoscopiche di emorragia, una minor incidenza di risanguinamento, una più breve ospedalizzazione, ed un minor numero di interventi chirurgici si evidenziavano nel sottogruppo di pazienti con emorragia più severa di tipo "spurting". L'intervento chirurgico infatti si rese necessario solamente nel 6,5% dei pazienti sottoposti a trattamento combinato contro il 29,6% dei pazienti trattati con sola adrenalina $P = 0,03$ RR 0.17 (0.03 - 0.87) (4).

L'Heater Probe (HP) è una coagulazione da contatto che realizza l'emostasi in parte per "coaptazione" delle pareti del vaso e in parte per necrosi coagulativa (coaptive coagulation degli Autori anglosassoni) mediante la quale si produce trombosi del vaso (50, 56, 68). Particolarmente vantaggiosa è la possibilità di applicazione tangenziale della sonda termica (56). Ma come dimostrato da Laine in studi sperimentali l'impiego ottimale dei metodi termici da contatto si raggiunge quando la sonda viene posizionata frontalmente alla lesione ulcerativa applicando una forte pressione per un periodo di tempo sufficientemente prolungato per una efficace coagulazione (69).

La precisa applicazione della sonda sul sito sanguinante però non è sempre agevole ed non è esente dal rischio di

danno trasmurale che può esitare in perforazione intestinale anche in mani esperte specialmente quando la metodica è ripetutamente usata sulla stessa lesione (4, 70).

Anche la Injection Gold Probe (Microvasive, Boston, Mass), recentemente introdotta negli Stati Uniti, che è una combinazione nello stesso catetere di un ago di 25 gauge detraibile e della coagulazione bipolare non differenzialmente dalla prima necessita del contatto diretto con il tessuto affinché possa prodursi la trombosi dei vasi. In studi sperimentali e nelle prime esperienze cliniche si è dimostrata efficace e sicura (71, 72). Nell'uomo sono stati condotti i primi trials comparativi per definirne l'efficacia e la sicurezza.

Lin ha pubblicato uno studio randomizzato prospettico eseguito su 96 pazienti con ulcere peptiche attivamente sanguinanti o con vaso visibile.

I pazienti erano stratificati in 3 gruppi, 32 pazienti per ciascun gruppo venivano trattati con adrenalina da sola, BPEC, injection Gold Probe. In quest'ultimo gruppo la recidiva emorragica è stata del 6,76% contro il 9,5% del gruppo trattato con BPEC da sola e il 14,5% del gruppo trattato con iniezione di Adrenalina (63).

Jensen ha riportato recentemente i risultati di uno studio comparativo condotto su 36 pazienti con emorragia da ulcera peptica tipo spurting suddivisi in 2 gruppi di 19 e di 17 pazienti assegnati a ricevere rispettivamente terapia endoscopica mediante Gold Probe da sola ed una combinazione di adrenalina più gold probe: l'emostasi iniziale era raggiunta nel 100% dei pazienti che ricevevano il trattamento combinato verso il 79% dei pazienti trattati con sola Gold Probe. Nessuna complicanza è stata riportata dall'Autore (73).

Dedeu precedentemente in uno studio di 70 pazienti che presentavano ulcere peptiche con sanguinamento arterioso e con vaso visibile trattati con iniezione di adrenalina vs Adrenalina + Elettrocoagulazione bipolare non aveva riscontrato differenze in termini di ricorrenza emorragica "chirurgia d'emergenza e mortalità" (74).

Sebbene quindi la combinazione dei due metodi sia attrattiva e sia stato documentato un trend a favore della terapia iniettiva associata alla terapia termica al presente non ci sono evidenze sufficienti che supportano l'uso routinario del metodo combinato.

Nel tentativo di coniugare efficacia e sicurezza è stata utilizzata da alcuni Autori la termocoagulazione non da contatto con plasma di Argon (APC) nel trattamento dell'emorragia da ulcera peptica con risultati discordanti in merito all'efficacia nei pochi studi eseguiti fino ad oggi mentre i dati riportati sulla versatilità e sulla sicurezza della metodica sono confortanti e ne incoraggiano l'uso più ampio nella pratica quotidiana (37, 70, 75, 76, 77).

La coagulazione con plasma di argon (APC) è una metodica di elettrocoagulazione relativamente recente in cui l'effetto termico sul tessuto avviene senza contatto tramite archi voltaici tra elettrodo attivo e tessuto attraverso il flusso di gas argon ionizzato (78).

L'iniezione di Adrenalina seguita dalla termocoagulazio-

ne con Plasma di Argon (APC) nel trattamento delle ulcere peptiche sanguinanti non è stata riportata in letteratura.

Pertanto dopo una prima esperienza in cui abbiamo valutato la coagulazione con APC nel trattamento dell'emorragia attiva a getto o a flusso e nel trattamento del vaso visibile con scarsa efficacia quando usata da sola (37), su 53 pazienti consecutivi pervenuti alla nostra osservazione in un periodo successivo con presenza di emorragia clinicamente severa e "stigmati" endoscopiche maggiori abbiamo sistematicamente fatto precedere all'applicazione dell'APC l'iniezione sottomucosa di adrenalina 1:10.000 attorno alla lesione.

La preventiva iniezione di adrenalina producendo la riduzione o l'arresto del flusso ematico per vasocostrizione ha permesso una migliore visione dei vasi sanguinanti su cui è stato possibile indirizzare il plasma di gas Argon ionizzato.

In tal modo l'energia termica non veniva dissipata dal sangue che ricopriva la lesione. L'emostasi iniziale è stata raggiunta in una elevata percentuale di pazienti (98,1%). Particolarmente vantaggiosa è stata l'applicabilità multidirezionale della sonda che ha permesso di trattare con facilità e con minor tempo anche le ulcere della parete posteriore del bulbo duodenale e della parte alta della piccola curva dello stomaco. La possibilità di lavorare in posizione retrograda senza cercare necessariamente il contatto ha permesso la facile applicazione tangenziale sulla lesione sanguinante.

L'APC non essendo una coagulazione da contatto è priva dell'azione di compressione sul vaso (assenza di coaptive coagulation), per cui una preventiva azione di tamponamento e di vasocostrizione con riduzione o arresto del flusso ematico è utile per concentrare l'effetto termico trasmesso sul tessuto dal gas ionizzato, direttamente sul vaso producendo la trombosi per necrosi coagulativa.

Questo meccanismo, oltre a quanto imputabile alla fase di apprendimento della metodica, potrebbe essere stato anche alla base degli insuccessi registrati nella nostra prima esperienza quando l'APC è stata usata da sola con scarso successo aggravando talora l'emorragia.

Nella nostra prima esperienza infatti non è stato possibile confermare i dati di altri Autori che avevano dimostrato una uguale efficacia fra APC e Heater probe (70). Anche nel trattamento del vaso visibile non sanguinante, per prevenire la recidiva emorragica possibile nel 50-80% dei casi (40, 50, 79, 80), l'iniezione di adrenalina attorno al vaso ha permesso l'applicazione sicura dell'APC evitando l'emorragia non facilmente controllabile che frequentemente nella nostra prima esperienza è sopraggiunta in seguito all'applicazione diretta del calore sul vaso.

La coagulazione con plasma di Argon nelle nostre mani si è dimostrata sicura, non si sono verificate complicanze se si eccettua la comparsa durante l'applicazione di lieve discomfort addominale in 6 pazienti per il volume di gas accumulatosi nell'intestino. Recentemente dati spe-

rimentali relativi all'applicazione della coagulazione con plasma di Argon su campioni di parete gastrica ed esofagea, prelevati da pazienti resecati per tumore, supportano quanto veniva già evidenziato con l'uso più ampio in campo clinico della metodica. Diversamente dalla fotocoagulazione Nd:YAG laser l'elettrocoagulazione con plasma di Argon non comporta vaporizzazione del tessuto, bensì essiccamento superficiale con aumento delle resistenze elettriche che limitano la profondità di penetrazione a non più di 3 mm anche per tempi prolungati di applicazione (76, 78). Watson solo in 2 campioni di parete gastrica su 42 studiati ha osservato l'estensione della necrosi coagulativa alla muscolare propria (81).

Johanns in studi sperimentali non ha riportato complicanze nel trattamento di 640 lesioni dello stomaco, del piccolo intestino e del colon. Lo stesso Autore in una serie di 66 pazienti trattati con APC per varie condizioni ha riportato solo 2 complicanze (1 caso di pneumomediastino e pneumoperitoneo ed 1 caso di enfisma sottomucoso del cieco), ambedue con risoluzione spontanea (82).

Nessuna perforazione è stata riportata da Grund in 102 pazienti sottoposti a trattamento con APC per svariate patologie benigne e maligne gastro-intestinali e del sistema tracheo-bronchiale per un totale di 189 sedute (76). Wahab ha trattato 125 varie patologie benigne e maligne del tratto digestivo riportando 6 casi di perforazione (3 dopo trattamento del diverticolo di Zenker, 2 dopo polipectomia del colon e 1 caso dopo trattamento di angiodisplasia del cieco). Dall'autore non sono state trattate emorragie da ulcere peptiche se si eccettua il trattamento di un caso di duodenite emorragica senza complicanze (83).

Recentemente è stato riportato un caso di esplosione durante applicazione della coagulazione con plasma di argon nel trattamento di una lesione neoplastica del colon (84).

Gli svantaggi dell'elettrocoagulazione uni-multipolare sono: l'effetto solo puntiforme, l'incollamento del tessuto agli elettrodi a causa del necessario contatto e la necrosi termica difficilmente valutabile quanto ad estensione in profondità (85, 86). L'Heater Probe, nonostante possa essere applicata tangenzialmente, non ha risolto il problema di raggiungere zone difficili come: le lesioni situate sulla parte alta della piccola curvatura dello stomaco (50, 56, 70).

Le caratteristiche dell'APC fanno sì invece che la metodica possa venire applicata anche per il ritrattamento della stessa lesione nell'evenienza della ripresa del sanguinamento, laddove l'HP ed il BICAP Probe sono sconsigliate per l'aumentato rischio di perforazione intestinale (4, 70).

La fotocoagulazione laser Nd:YAG ha il teorico vantaggio di essere efficace senza necessariamente cercare il contatto come avviene con l'HP o con la coagulazione uni-multipolare, ma è costoso e poco maneggevole e non scevra da rischi. Ulteriori vantaggi a favore dell'APC sono

la facile trasportabilità della strumentazione, senza bisogno di particolari prevenzioni di sicurezza (70, 76).

La facilità d'uso, l'efficacia non disgiunta da una relativa maggiore sicurezza fanno sì che l'APC possa essere preferita alle altre metodiche tradizionali di termocoagulazione anche nel trattamento delle ulcere peptiche sanguinanti in aggiunta all'iniezione sottomucosa di Adrenalina senza aumentarne ulteriormente i rischi (87, 88).

Conclusioni

Sebbene si ritenga la terapia termica il Gold standard della emostasi endoscopica e si raccomanda di non utilizzare la terapia iniettiva da sola, ma come parte di trattamenti combinati, non esistono prove di efficacia conclusive della superiorità delle metodiche termiche rispetto alla terapia iniettiva.

Le metodiche di emostasi meccanica in particolare le Hemoclips sono ancora in fase di valutazione clinica, sebbene ottimi risultati siano stati riportati nell'esperienza di vari Autori che hanno dimostrato efficacia emostatica elevata (95-100%), nulla o bassa recidiva emorragica in assenza di danno tissutale (89-93). Recentemente si è risvegliato un particolare interesse nella combinazione di un metodo iniettivo ed un metodo termico da quando l'associazione di un agente sclerosante o essiccante all'adrenalina ha fallito di dimostrare un maggiore beneficio aggravando peraltro i danni tissutali e aumentando i rischi della terapia endoscopica. L'APC oltre alla facile applicabilità, alla versatilità, alla rapidità di impiego, nella nostra esperienza ha dimostrato di essere una metodica efficace quando usata in combinazione con l'iniezione di Adrenalina. Per queste peculiarità, a parità di efficacia e in virtù di una maggiore sicurezza, può essere usata in alternativa ai metodi tradizionali di termocoagulazione per il trattamento combinato iniettivo e termico delle ulcere peptiche sanguinanti.

Il nostro lavoro, pur con le limitazioni di uno studio retrospettivo, vuole essere un contributo a favore della terapia combinata iniettiva e termica nel trattamento dell'emorragia da ulcera gastroduodenale.

Riassunto

La terapia endoscopica ha migliorato la prognosi dei pazienti con emorragia da ulcera peptica.

A tutt'oggi, nonostante sia evidente la superiorità del trattamento endoscopico su quello medico in pazienti ad alto rischio sia nel sottogruppo con emorragia in atto che nel sottogruppo con vaso visibile non sanguinante, ancora aperto è il quesito sulla metodica di emostasi endoscopica da utilizzare. Recentemente vari studi hanno valutato l'efficacia della combinazione dell'iniezione di adrenalina e della termocoagulazione rispetto al trattamento con una singola metodica nel tentativo di indur-

re una emostasi permanente in una più elevata percentuale di pazienti.

La combinazione Adrenalina e Coagulazione con Plasma di Argon (A+APC) nel trattamento dei pazienti con emorragia digestiva da ulcera peptica non è stata riportata in letteratura.

Durante un periodo di 18 mesi (Settembre 1998 - Febbraio 2000) su 200 pazienti ricoverati per emorragia digestiva acuta alta, 130 presentavano una lesione ulcerativa come causa del sanguinamento identificata all'esame endoscopico eseguito precocemente. Sono stati sottoposti a trattamento endoscopico con A+APC 53 pazienti che presentavano "stigate" maggiori di sanguinamento. L'emostasi iniziale è stata raggiunta nel 98,1% dei casi, la recidiva emorragica si è presentata nel 9,6% dei casi

con una emostasi permanente nel 92,5%. L'intervento chirurgico d'urgenza è stato eseguito nel 5,6% dei casi e la mortalità a 30 giorni è stata del 7,5%. La preventiva iniezione di Adrenalina riducendo o arrestando il flusso di sangue sulla lesione ha permesso la sicura e precisa applicazione del flusso di Argon ionizzato con necrosi coagulativa del vaso sanguigno. Il sistema Argon si è dimostrato maneggevole, versatile, efficace in associazione all'adrenalina nell'indurre emostasi duratura, per cui potrebbe porsi in alternativa alla fotocoagulazione laser e ai metodi tradizionali di termocoagulazione da contatto BICAP e Heater Probe, rispetto a i quali, in virtù di una scarsa profondità di penetrazione controllabile e costante presenta una maggiore sicurezza di impiego, essendo anche facilmente ripetibile in caso di necessità.

Commento

Commentary

Prof. Antonio RUSSO

Ordinario Chir. Endoscopica
Università degli Studi di Catania

Negli USA il sanguinamento da ulcera peptica gastrointestinale (UGI) è responsabile di 250.000/300.000 ricoveri ospedalieri e di una spesa annuale di 2.5 miliardi di dollari. Nonostante i progressi in ambito diagnostico e terapeutico la mortalità oscilla dal 5 al 14%. La mortalità per sanguinamento acuto (UGI) aumenta nei pazienti con età superiore a 60 anni e nei pazienti con patologia multipla.

L'adozione di varie tecniche endoscopiche ed emostatiche ha confermato un importante progresso nel trattamento dell'emorragia da ulcera. Una rassegna della letteratura disponibile suggerisce che la terapia iniettiva, l'elettrocoagulazione bipolare, Nd:YAG laser, la gold probe e la Termocoagulazione con Plasma di Argon (APC) sono tutti equivalenti per sicurezza ed efficacia.

La scelta della tecnica sarà effettuata in relazione alla disponibilità ed esperienza locale, come pure dipenderà dalla rispondenza della lesione alla particolare tecnica.

Il trattamento combinato con iniezione di epinefrina, seguito da iniezione sclerosante (Tecnica Soehendra) o sonda termica è avallata da alcuni. L'epinefrina rallenta o ferma il sanguinamento e permette di visualizzare meglio la base dell'ulcera prima del trattamento con la tecnica termica.

Scamporrino et al. nella loro valutazione retrospettiva hanno mostrato che la combinazione dell'iniezione di epinefrina seguita dal Argon è più efficace dell'altra di epinefrina o Argon da solo. Sebbene questa combinazione risulti convincente non ci sono attualmente dati sufficienti per sostenerla come terapia standard. Si richiedono trials clinici per definire il ruolo di questa nuova tecnica terapeutica nei pazienti con emorragia da ulcera.

Upper gastrointestinal (UGI) bleeding from peptic ulcer disease is responsible for 250.000 to 300.000 hospital admissions and \$ 2.5 billion in costs in the USA each year. In spite of advances in the in the diagnosis and treatment the mortality of this condition remains from 5% to 14%. The mortality of acute UGI bleeding is increased in patients over the age of 60 years and in the patients with multiple comorbid conditions.

The development of variety of endoscopic hemostatic modalities has proved to be the most important advance in the treatment of bleeding ulcer. A review of the available literature suggests that injection therapy, bipolar electrocoagulation, Nd:YAG laser gold probe and Argon plasma coagulator (APC) are all comparable in safety and efficacy. Choice of modality should be dependent upon local availability and expertise, as well as accessibility of the lesion to a particular modality.

Combination treatment with epinephrine injection, followed by injection of sclerosant (the so-called Soehendra technique) or a thermal probe has been advocated by some.

Practically speaking epinephrine is usefull to slow or stap bleeding in order to allow better visualization of the ulcer base prior to treatment with thermal modality.

Scamporrino et. al. in their retrospective evaluation showed that the combination of epinephrine injection followed by Argon is more effective than either epinephrine or Argon beam alone. Although this combination is attractive there is not at present enough evidence to support it as standard therapy. Clinical trials are required to define the role of this new therapeutic approach in ulcer bleeding patients.

Autore corrisponente:

Dott. Alfredo SCAMPORRINO
Università di Roma "La Sapienza"
Istituto di Clinica Chirurgica d'Urgenza
Policlinico Umberto I°
V.le del Policlinico
00161 ROMA (RM)