

Emorragia acuta da ulcera duodenale. Risultati del trattamento endoscopico del primo sanguinamento e delle recidive



Ann. Ital. Chir., LXXIII, 4, 2002

G. de Manzoni, F. Catalano, M. Festini,
A. Guglielmi, F. Lombardo, R. Kind,
L. Rodella, A. Ruzzenente, G. Zerman

Cattedra di Chirurgia d'Urgenza,
I Divisione Clinicizzata di Chirurgia
Università di Verona, Verona - Italia
Direttore: Prof Claudio Cordiano

Introduzione

Alcune metaanalisi pubblicate negli ultimi anni hanno dimostrato l'efficacia della terapia endoscopica in pazienti con sanguinamento attivo e/o recente da ulcera duodenale sia nell'arresto dell'emorragia che nel trattamento delle recidive di sanguinamento con una importante riduzione del numero di interventi chirurgici e del tasso di mortalità (1, 2). Il limite di questi lavori è legato al fatto che si basano su gruppi di studio di numero limitato e selezionati all'interno di trials (3). A partire dal 1 Gennaio 1990 presso la I Divisione Clinicizzata di Chirurgia Generale dell'Università di Verona è stato attivato un Servizio di Chirurgia Endoscopica d'Urgenza attivo 24 ore su 24 che costituisce il centro di riferimento nell'area di Verona (300000 persone circa). La casistica del nostro centro risulta raccolta in modo prospettico non selezionato ed è rappresentata da malati ospedalizzati o da pazienti provenienti dal proprio domicilio trattati con lo stesso protocollo che qui riportiamo.

Pazienti e metodi

Pazienti

Il presente studio è stato condotto in modo prospettico nel periodo dal Gennaio 1995 al Dicembre 1998 in un

Abstract

ACUTE DUODENAL ULCER BLEEDING. RESULTS IN THE ENDOSCOPIC THERAPY OF THE FIRST BLEEDING AND IN THE REBLEEDING

Background: *The aim of this study was to evaluate the impact of immediate endoscopic treatment of bleeding and rebleeding on the clinical outcome of patients with duodenal ulcer hemorrhage.*

Materials and Methods: *Between January 1995 and December 1998, 445 patients with bleeding duodenal ulcers were observed in the First Division of General Surgery - University of Verona. All patients, except two who died for hemorrhage before the endoscopic examination, underwent emergency endoscopy within 2 hours from the admission and ulcers with active or sign of recent bleeding were submitted to injection therapy. History, clinical and endoscopic findings, recurrent bleeding and outcome were prospectively collected and analyzed. Recurrent bleeding underwent immediate endoscopic retreatment as first attempt.*

Results: *Endoscopic therapy was performed in 277 patients with active bleeding and hemostasis was initially obtained in all patients except one. Rebleeding occurred in 62 patients (14%) and endoscopic treatment was successful in 85% of first rebleeding and in 58% of the cases with 2 or more rebleeding. Multivariate analysis showed that systolic blood pressure at admission, ulcer size and Forrest classification influenced independently the recurrence rate. The 30 days mortality was 12.2% in the whole series: 35 deaths (9.2%) in the group without recurrence and 19 (30.6%) deaths in the rebleeding group ($p=0.001$). Only 22 patients (5%) underwent surgical treatment with a higher mortality compared to not operated patients (36.4% versus 10.9%).*

Conclusions: *Endoscopic treatment was associated with reductions of the risk of recurrent bleeding and surgery without increasing mortality rate.*

Key words: Duodenal ulcer bleeding, emergency endoscopy, sclerotherapy, rebleeding, outcome.

gruppo non selezionato di 445 pazienti giunti ad osservazione presso il nostro Servizio di Chirurgia Endoscopica d'Urgenza per sanguinamento acuto da ulcera duodenale. Sono stati inseriti sia i pazienti provenienti dal proprio domicilio che quelli già ricoverati in Ospedale; i pazienti con pregressi interventi di gastroresezione sono stati esclusi.

Per ogni malato sono stati registrati dati epidemiologici, anamnestici (storia pregressa di ulcera, malattie associate, interventi chirurgici nei 30 giorni precedenti l'emorragia, eventuale assunzione di farmaci), segni e caratteristiche dell'episodio emorragico, diagnosi ed eventuale terapia endoscopica, recidive di sanguinamento, terapia medica e/o chirurgica, complicanze, causa di morte.

Le malattie associate sono state classificate in sei categorie: malattie neoplastiche, epatopatia cronica e/o cirrosi epatica, insufficienza renale, diabete mellito, malattie reumatiche, malattie cardiovascolari (cardiopatia ischemica, accidenti cerebrovascolari, arteriopatie periferiche, ipertensione arteriosa).

Tra gli interventi chirurgici recenti sono stati considerati solo quelli maggiori, di pertinenza cardiocirurgica, neurochirurgia, toracica, vascolare, e quelli ortopedici ed addominali maggiori.

Le variabili cliniche, relative all'entità del sanguinamento, sono state: sintomatologia (ematemesi, melena, anemia, calo dell'ematocrito), pressione arteriosa, frequenza cardiaca, ematocrito ed emoglobina all'ingresso, numero delle unità di sangue trasfuse, presenza di shock ipovolemico (polso >100 battiti/min e pressione arteriosa sistolica <100 mmHg).

Metodi

Tutti i pazienti emodinamicamente stabili sono stati sottoposti ad endoscopia entro 2 ore dal ricovero. Nei pazienti con instabilità emodinamica si è proceduto a posizionamento di catetere venoso centrale ed a trasfusione di globuli rossi concentrati e cristalloidi; una volta ripristinata la stabilità emodinamica si è proceduto ad endoscopia. In caso di mancato arresto dell'emorragia con terapia endoscopica, i pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico d'urgenza.

In 2 casi, in cui era presente uno stato di shock non responsivo al trattamento infusione e farmacologico, i pazienti sono deceduti prima di potere essere operati. Questi due casi sono stati quindi esclusi dall'analisi dei risultati relativi al trattamento endoscopico.

Le ulcere sono state classificate secondo la classificazione endoscopica di Forrest (4). Tutte le ulcere con sanguinamento in atto, vaso visibile o coagulo adeso (Forrest Ia, Ib IIa e IIb) sono state sottoposte a scleroterapia endoscopica con adrenalina e polidocanolo secondo la tecnica di Soehendra (5). Le lesioni con il fondo coperto da fibrina (Forrest IIc e III) sono state invece trattate con sola terapia medica.

Altre variabili endoscopiche considerate sono state: numero di ulcere peptiche, dimensioni, sede e presenza di lesioni mucosali associate, quali gastrite o duodenite.

In tutti i casi è stata eseguita terapia medica con Ranitidina 50mg x 4/die e.v. seguita, alla ripresa dell'alimentazione, da Omeprazolo cpr. 20 mg, 1 cp x 2/die. Il controllo endoscopico, dopo l'arresto del sanguina-

mento, è stato eseguito in caso di sospetto clinico di recidiva oppure a 48 ore, ad una settimana e ad un mese dalla prima osservazione.

Il sospetto clinico di recidiva è stato definito come presenza di ematemesi, melena fresca, lipotimia, pressione sistolica inferiore a 100 mmHg, calo pressorio superiore a 50 mmHg rispetto ai valori abituali, calo di emoglobina di oltre 2 g/dl dopo l'iniziale stabilizzazione. In tutti i casi il sospetto clinico di recidiva di sanguinamento è stato confermato con l'endoscopia.

Tutte le recidive sono state trattate in prima istanza con scleroterapia; i casi di sanguinamento recidivo non controllabile con terapia endoscopica sono stati sottoposti ad intervento chirurgico d'urgenza.

Non è stata eseguita la ricerca biotica dell'*Helicobacter Pylori* in quanto, il rischio di errore nelle determinazioni in regime di urgenza è molto elevato (6).

Per l'analisi statistica dei dati, abbiamo usato il programma statistico S.P.S.S. versione 10. Il confronto fra i due gruppi in studio è stato effettuato con il test del mX^2 .

Risultati

Caratteristiche epidemiologiche

L'età media al momento della diagnosi era di 66 anni (range 13 - 97) ed il rapporto tra maschi e femmine di 2.2: 1 (306 maschi e 137 femmine); 220 pazienti (49.6%) avevano un'età superiore ai 70 anni.

Centoottantuno pazienti (40.8%) erano ricoverati presso una divisione di cura al momento dell'episodio emorragico.

Le malattie più frequentemente associate erano quelle cardiovascolari (ipertensione ed altre vasculosclerosi) ed in 203 casi (45.8%) era presente anamnesi positiva per malattia peptica pregressa (Tabella I).

Quarantaquattro pazienti (9.9%) erano stati sottoposti ad intervento chirurgico maggiore nei 30 giorni precedenti l'episodio emorragico (Tabella II); in più del 80% dei casi si trattava di interventi cardiocirurgici eseguiti in CEC, neurochirurgici a carico del SNC ed ortopedici maggiori (protesi di anca, fratture di femore, fratture scomposte arti inferiori).

Prima dell'episodio emorragico il 53.2% del nostro gruppo di osservazione (216 casi) aveva fatto uso di FANS o di antiaggreganti, mentre il 14.1% (58 casi) aveva assunto anticoagulanti.

Caratteristiche cliniche

In tabella III sono riportate le caratteristiche cliniche principali. Il sintomo d'esordio più frequente è stata la melena, presente in più del 80% dei casi (365 su 443), da sola (66.1% dei casi) o associata ad ematemesi (16.3%).

Tab. I – PRESENZA DI MALATTIE ASSOCIATE ANAMNESTICHE NEL GRUPPO DI PAZIENTI RICOVERATI PER ULCERA DUODENALE SANGUINANTE*.

Malattie Associate	Numero di Casi (%)	Recidive (%)	Valore p
Diabete			
NO	358 (88.2)	56 (15.6)	= 0.60
SÌ	48 (11.8)	6 (12.5)	
Neoplasia			
NO	363 (89.4)	52 (14.3)	= 0.11
SÌ	43 (10.6)	10 (16.4)	
Insufficienza Renale			
NO	370 (91.1)	52 (14.0)	0.02
SÌ	36 (8.9)	10 (27.8)	
Epatopatia / Cirrosi			
NO	382 (94.1)	56 (14.6)	= 0.17
SÌ	24 (6.1)	6 (25.0)	
Malattie Reumatiche			
NO	389 (95.8)	58 (14.9)	= 0.75
SÌ	17 (4.2)	3 (17.6)	
Malattie Cardiovascolari			
NO	290 (71.4)	44 (15.2)	= 0.89
SÌ	116 (28.6)	18 (15.5)	
Assunzione FANS/Antiaggreganti			
NO	190 (46.8)	28 (14.7)	= 0.78
SÌ	216 (53.2)	34 (15.7)	
Assunzione Anticoagulanti			
NO	348 (85.9)	49 (14.1)	=0.90
SÌ	58 (14.1)	13 (22.4)	

*I dati anamnestici sulle malattie associate si riferiscono a 406 pazienti

Tab. II – TIPO DI INTERVENTI CHIRURGICI MAGGIORE NEL GRUPPO DI 44 PAZIENTI CON SANGUINAMENTO ACUTO DA ULCERA DUODENALE

Tipo di intervento	N. di pazienti (%)
Cardiochirurgia	13 (29.5)
Neurochirurgia	8 (18.2)
Ortopedia (interventi maggiori)	14 (31.8)
Chirurgia Digestiva (interventi maggiori)	4 (9.0)
Nefrochirurgia	2 (4.5)
Chirurgia Toracica	2 (4.5)
Chirurgia Ginecologica	1 (2.3)

Il 15.2% dei pazienti presentava una frequenza maggiore di 100 battiti/min ed il 12.2% una pressione sistolica inferiore a 100 mmHg.

Nel 53.7% dei casi è stato necessario procedere ad emotrasfusioni ed in 32 casi (7.2%) il numero di trasfusioni necessarie è stato superiore a 4 unità. La media di unità trasfuse in tutto il gruppo di studio è stata di 1.6 ± 1.9 unità mentre nel solo gruppo di 238 pazienti

Tab. III – DATI CLINICI E LABORATORISTICI AL MOMENTO DEL RICOVERO

Variabili	Numero di pazienti (%)	Recidive (%)	Valore p
<i>Sintomi</i>			
Ematemesi	47 (10.6)	12 (25.5)	=0.001
Melena	293 (66.1)	28 (9.6)	
Ematemesi + Melena	72 (16.3)	18 (25.0)	
Anemizzazione	31 (7.0)	4 (12.9)	
<i>Valori Emoglobina</i>			
< 10 g/L	245 (55.3)	42 (17.1)	=0.04
> 10 g/L	198 (44.7)	20 (10.1)	
<i>Pressione Sistolica</i>			
≤ 100 mm/Hg	54 (12.2)	24 (44.4)	<0.001
> 100 mm/Hg	389 (87.8)	38 (9.9)	
<i>Frequenza Cardiaca</i>			
≤ 100 Battiti/min	376 (84.8)	47 (12.5)	=0.04
> 100 Battiti/min	67 (15.2)	15 (22.4)	
<i>Trasfusioni</i>			
No	205 (46.2)	21 (10.2)	<0.001
1-4 Unità	206 (46.5)	28 (13.6)	
> 4 Unità	32 (7.2)	13 (40.6)	
<i>Chirurgia Recente</i>			
NO	399 (90.0)	51 (12.8)	=0.02
SÌ	44 (10.0)	11 (25.0)	

sottoposti a trasfusioni il numero medio di Unità è stato di 3 ± 1.7 .

I pazienti giunti alla nostra osservazione con shock ipovolemico sono stati 35 (7.9%): in 33 casi è stato possibile ristabilire con trattamento infusione la stabilità emodinamica in modo da poter procedere all'endoscopia mentre due pazienti sono deceduti per shock emorragico da sanguinamento massivo prima di poter giungere all'intervento chirurgico.

Caratteristiche endoscopiche

In tabella IV sono riportati i dati relativi alle caratteristiche endoscopiche delle ulcere sanguinanti al momento della prima endoscopia.

Le ulcere era nella maggior parte dei casi localizzate al bulbo duodenale (70.9% dei casi) e in più della metà dei casi avevano diametro inferiore ad 1 cm. Per quanto riguarda la classificazione di Forrest, 118 pazienti (26.6%) presentavano un sanguinamento attivo di cui 30 (6.8%) da un vaso arterioso (Ia), mentre 88 (19.9%) a gemizio da vaso venoso (Ib). Circa un quarto dei casi invece (115 casi; 26%) aveva già il fondo dell'ulcera coperto di fibrina (Forrest III) segno di un sanguinamento recente.

Tab. IV – CARATTERISTICHE RILEVATE ALL'ESAME ENDOSCOPICO ESEGUITO IN URGENZA NEL GRUPPO DI 443 PAZIENTI AFFETTI DA ULCERA DUODENALE SANGUINANTE

Caratteristiche Endoscopiche	N. pazienti %	Recidive (%)	Valore p
Diametro			
≤ 1 cm	290 (65.5)	23 (7.9)	<0.0001
> 1 e ≤ 2 cm	72 (16.3)	11 (15.3)	
> 2 cm	81 (18.3)	28 (34.6)	
Gastriti o Duodeniti Associate			
NO	248 (56.0)	42 (16.9)	=0.04
SÌ	195 (44.0)	20 (10.3)	
Sede			
Bulbo	314 (70.9)	48 (15.3)	0.22
Ginocchio			
Superiore-II Porzione	129 (29.1)	14 (10.9)	
Classificazione di Forrest			
Ia (sanguinamento vaso arterioso)	30 (6.8)	8 (26.7)	<0.0001
Ib (sanguinamento vaso venoso)	88 (19.9)	15 (17.0)	
IIa (vaso visibile)	85 (19.2)	17 (20.0)	
IIb (coagulo adeso)	65 (14.7)	15 (23.1)	
IIc (base coperta ematina)	60 (13.5)	5 (8.3)	
III (base coperta Fibrina)	115 (26.0)	2 (1.7)	

Trattamento

Come già riportato sopra, 2 pazienti (0.4%) sono deceduti per shock emorragico prima di poter essere sottoposti a trattamento endoscopico e/o chirurgico d'urgenza. In tabella V sono riportati i risultati del trattamento medico, endoscopico o chirurgico dei rimanenti 443 pazienti.

Trattamento Medico

In questo gruppo di malati (166 casi), abbiamo osservato una recidiva del sanguinamento che ha richiesto una ripetizione dell'endoscopia con trattamento scleroterapico in 9 casi (5.4%): in tutti i casi tranne 1 (88.8%) è stato ottenuto alla prima endoscopia l'arresto del sanguinamento. Un'ulteriore recidiva si è verificata in 3 pazienti ed in un solo caso si è raggiunta l'emostasi. Da notare come il verificarsi della recidiva emorragica in più della metà dei casi è avvenuto a distanza di più di 4 giorni dalla prima osservazione. In totale 3 pazienti in cui non è stato possibile ottenere l'arresto del sanguinamento sono stati sottoposti ad intervento chirurgico.

Trattamento Endoscopico

Il trattamento scleroterapico si è reso necessario all'esor-

Tab. V – RISULTATI DEL TRATTAMENTO ANALIZZATI SIA GLOBALMENTE CHE NEI DUE GRUPPI DI PAZIENTI SOTTOPOSTI ALLA SOLA TERAPIA MEDICA ED ALLA SCLEROTERAPIA ENDOSCOPICA

	Scleroterapia n. = 277	Terapia medica n. = 166	Totale n. = 443
Recidive sanguinamento	53 (19.1)	9 (5.4)	62 (14)
Timing recidiva			
Entro 24 ore	18/53 (34.0)	1/9 (11.1)	19/62 (30.6)
Tra 24 e 48 ore	18/53 (34.0)	1/9 (11.1)	19/62 (30.6)
48 - 96 ore	11/53 (20.7)	2/9 (22.2)	13/62 (21.0)
Oltre le 96 ore	6/53 (11.3)	5/9 (55.6)	11/62 (17.8)
Numero recidive			
1	37 (69.8)	6 (66.6)	43 (69.3)
2	11 (20.7)	2 (22.2)	13 (21.0)
>2	5 (9.4)	1 (11.1)	6 (9.7)
Arresto sanguinamento dopo recidiva			
1 ^a recidiva	45/53 (84.9%)	8/9 (88.8%)	53/62 (85.5%)
Recidive successive	10/16 (62.5%)	1/3 (33%)	11/19 (57.9%)
Mortalità			
Globale	34 /277 (12.3)	20/166 (12.0)	54/443 (12.2)
Senza recidiva	21/228 (9.2)	14/153 (9.1)	35/381 (9.2)
Dopo recidiva	13/53 (24.5)	6/9 (66.7)	19/62 (30.6)
Fallimenti			
(Intervento Chirurgico)	19/277 (6.8)	3/166 (1.8)	22/443 (5.0)
Mancato arresto all'esordio	2 c.	–	2 c.
Perforazione	2 c.	–	2 c.
Necrosi antro	1 c.	–	1 c.
Recidiva sanguinamento	14 c.	3 c.	17 c.
Mortalità intervento chirurgico	6 c. (31.6%)	2 c. (66.6%)	8 c. (36.4%)

I numeri in parentesi sono percentuali.

dio in 277 pazienti (62.5%). In due casi (0.7%) non è stato possibile ottenere l'arresto del sanguinamento con scleroterapia ed è stato quindi necessario procedere ad intervento chirurgico d'urgenza. In 53 pazienti (19.1%) abbiamo avuto una recidiva di sanguinamento entro 30 giorni dal primo episodio emorragico. Quasi due terzi dei casi hanno recidivato entro le prime 48 ore (68.0%), mentre un gruppo di 6 pazienti hanno avuto recidive tardive oltre le 96 ore fino ad un massimo di 264 ore. Nel 69.8% dei casi si è osservata una sola recidiva di sanguinamento, nel 20.7% (11 pazienti) si sono presentate 2 recidive ed infine in 5 casi abbiamo avuto più di due episodi di recidiva. La scleroterapia endoscopica è stata applicata in tutti i casi di recidiva, riservando il trattamento chirurgico solo ai casi di mancato arresto dell'emorragia o di complicanze della scleroterapia (19

casi). Alla prima recidiva emorragica il trattamento endoscopico è stato efficace per arrestare l'emorragia nel 84.9% dei casi, mentre alla seconda recidiva e per i successivi episodi di sanguinamento ha avuto esito positivo nel 62.5% dei casi.

Trattamento Chirurgico

Ventidue pazienti (5%), 3 nel gruppo sottoposto a sola terapia medica (1.8%) e 19 nel gruppo della scleroterapia (6.8%) hanno richiesto l'intervento chirurgico: nella maggior parte dei casi (19 casi) l'indicazione alla chirurgia era dovuta al mancato arresto del sanguinamento. Le altre indicazioni all'intervento chirurgico sono state dettate da complicanze del trattamento endoscopico: un caso di necrosi dell'antro da verosimile trombizzazione dell'arteria pilorica con la scleroterapia e due casi di perforazione.

Mortalità

Escludendo i due pazienti deceduti prima di poter essere sottoposti ad alcun trattamento, la mortalità globale a 30 giorni dall'episodio emorragico del gruppo in studio è stata del 12.2% (54/443) con 20 decessi (12.0%) fra i pazienti sottoposti alla sola terapia medica e 34 decessi (12.3%) nel gruppo di malati sottoposti a scleroterapia sin dall'esordio. Un'elevato tasso di mortalità (36.4%) si è invece registrato nel gruppo di 22 pazienti che hanno richiesto il trattamento chirurgico dell'emorragia, significativamente maggiore rispetto ai malati non operati (46/421-10.9%).

Per quanto riguarda le cause di mortalità abbiamo differenziato i decessi direttamente correlati all'emorragia rispetto a quelli legati a patologie preesistenti e/o a complicanze di interventi chirurgici maggiori non legati all'emorragia o ancora verificatisi a distanza dall'episodio emorragico (Tabella VI). In questo modo si può notare come i decessi potevano essere attribuiti all'emorragia solo in un terzo dei casi e quindi il tasso effettivo di mortalità della nostra casistica è stato del 3.6% (16/443 casi). Una netta differenza nelle cause di mortalità è riscontrabile fra pazienti che hanno avuto o meno recidive di sanguinamento.

La maggior parte delle morti nei pazienti con recidiva (12/19-63%), erano attribuibili direttamente all'evento emorragico (8 decessi postoperatori; 2 per shock emorragico e 2 per infarto del miocardio). Nel gruppo dei pazienti senza recidiva, i decessi erano invece sostanzialmente legati a complicanze di interventi chirurgici subiti nei 30 giorni precedenti l'evento emorragico (6 casi) oppure ad altre malattie non correlabili all'emorragia; solo in 4 pazienti (11.4%), deceduti entro le 24-48 dal sanguinamento, vi era una correlazione diretta fra decessi ed emorragia.

Tab. VI – CAUSE DI MORTALITÀ DEI 54 PAZIENTI DECEDUTI ENTRO 30 GIORNI DALL'EPISODIO EMORRAGICO

Cause decesso	Pz. senza recidiva 35 casi	Pz. con recidiva 19 casi
Emorragia	4	12
Postoperatoria Intervento		
Ulcera Sanguinante	–	8
Shock Emorragico	1	2
Infarto Miocardio –		
Insufficienza Cardiaca	2	2
Insufficienza Epatica	1	–
Non emorragiche	31	7
Complicanza Interventi chirurgici recenti	6	2
Politrauma	1	–
Broncopolmoniti	5	–
Ictus	5	1
Infarto Miocardio –		
Insufficienza Cardiaca	6	1
Insufficienza Renale Acuta	1	1
Neoplasia	7	2

Rischio di recidiva

L'analisi univariata del rischio di recidiva in correlazione con le caratteristiche anamnestiche, cliniche ed endoscopiche del gruppo in studio sono riportate nelle tabelle I, II e III.

L'unica malattia la cui presenza influenza significativamente la frequenza delle recidive è l'insufficienza renale ($p = 0.02$). Nessun effetto invece sembra essere esercitato dalla presenza di epatopatia anche se vi è senza dubbio una tendenza a recidivare più frequentemente da parte dei malati cirrotici (25% versus 14.6%). Un discorso analogo riguarda l'assunzione di farmaci anticoagulanti con tassi di recidiva maggiori nei pazienti in terapia anticoagulante (22.4% versus 14.1%) anche se neppure in questo caso vi è significatività statistica.

Per quanto riguarda le variabili cliniche si è osservato un significativo aumento della frequenza delle recidive nei pazienti che presentavano esordio con ematemesi, un calo pressorio inferiore a 100 mm/Hg (44.4% versus 9.9%; $p < 0.001$) e la necessità di un numero elevato di trasfusioni. Un aumento del tasso di recidiva, anche se con una significatività statistica più debole, è stata trovata fra valori di emoglobina $<$ di 10 g/L, aumento della frequenza cardiaca superiore a 100 battiti/min e recente intervento chirurgico maggiore.

Dal punto di vista endoscopico il diametro dell'ulcera e la classificazione di Forrest si sono rivelate strettamente correlate al rischio di recidiva con un significativo aumento nei casi con diametro superiore a 2 cm e con segni di sanguinamento attivo o recente.

Dopo analisi multivariata (Tabella VII) unicamente l'ipotensione marcata (PA $<$ 100 mm/Hg) e la dimensione e

Tab. VII – RISULTATO DELLA REGRESSIONE LOGISTICA DELLE VARIABILI PREDITTIVE DI RECIDIVA NEI 443 PAZIENTI IN STUDIO

<i>Variabili</i>	<i>Rischio di Recidiva aggiustato per tutte le variabili</i>	<i>Valore p</i>
Pressione Sistolica <100 mm/Hg versus \geq 100 mm/Hg	4.75 (2.12-10.65)	<0.001
Dimensioni >1 e \leq 2 cm versus \leq 1 cm >2 cm versus \leq 1 cm	2.35 (0.93-5.91) 4.95 (2.24-10.0)	<0.001
Classificazione di Forrest IIa- IIb versus IIc- III Ia- Ib versus IIc- III	4.89 (1.85-12.92) 3.34 (1.14-9.82)	=0.006

classe di Forrest dell'ulcera sono risultate essere variabili indipendenti predittive di recidiva emorragica.

Discussione

L'incidenza del sanguinamento acuto da ulcera duodenale appare in lieve diminuzione nel mondo occidentale (7, 8) anche se rappresenta tuttora un'emergenza grave con una mortalità del 10-14% (9, 10). Il ruolo della chirurgia negli ultimi anni è radicalmente cambiato ed il trattamento endoscopico è divenuto il trattamento standard iniziale (11).

In questo studio abbiamo potuto valutare l'efficacia del trattamento endoscopico d'urgenza su un gruppo di pazienti non selezionato e numericamente consistente giunto ad osservazione per ulcera duodenale sanguinante presso il nostro centro di Endoscopia d'Urgenza. L'uso precoce del trattamento endoscopico si è riflesso su una percentuale di recidive emorragiche (14%) fra le più basse riferite in letteratura dove variano dal 10% al 30% (1, 12, 13).

Anche la percentuale di pazienti che sono stati indirizzati all'intervento chirurgico (5%) risulta inferiore rispetto a quanto riportato in letteratura (10%-20%) (12, 14, 15) e ciò può essere spiegato dal fatto che, nella nostra esperienza, tutte le recidive di emorragia, anche ripetute, sono state sottoposte in prima istanza ad ulteriori sedute di emostasi endoscopica. Le percentuali di successo nell'arresto del sanguinamento in presenza di recidiva unica sono state molto buone e simili a quanto riportato per l'ulcera gastrica (85% versus 87%) mentre in caso di ulteriori episodi di recidiva l'emostasi endoscopica è stata ottenuta con minor frequenza (58% versus 66%) (16).

Nel presente studio la mortalità globale (12.2%) è risultata simile ai tassi riportati da altri autori (11.5%-15%) (9, 17-19) con una percentuale significativamente maggiore nei pazienti con recidiva emorragica (30.6% ver-

sus 9.2%). Va però ricordato come nella nostra casistica era presente un elevato numero di pazienti (181-40.8%) già ospedalizzato per altre patologie al momento dell'episodio di sanguinamento e questo potrebbe senza dubbio aver aumentato il tasso di morbi-mortalità; in due recenti studi sia Blatchford (20) che Terdiman (21) hanno documentato come i pazienti ospedalizzati presentino mortalità dovute ad episodi di emorragia gastrointestinale molto elevate (rispettivamente 34% e 42%). In effetti ben 40 dei 54 pazienti (74.0%) deceduti nella nostra casistica erano già ricoverati per altre cause. Analizzando inoltre più approfonditamente la storia clinica dei pazienti deceduti dopo evento emorragico, si nota una significativa differenza nelle cause di decesso a seconda della presenza o meno di recidiva del sanguinamento. In assenza infatti di recidiva emorragica sia nel gruppo trattato con terapia medica che nel gruppo sottoposto a scleroterapia le cause di decesso sono riconducibili in tutti i casi, eccetto uno, a cause non emorragiche: malattie sistemiche associate o complicanze di interventi chirurgici maggiori eseguiti nei giorni precedenti l'episodio di sanguinamento. Nel gruppo di pazienti che hanno invece recidivato più della metà delle morti (12 su 19 casi) era riconducibile direttamente all'emorragia: a. shock emorragico; b. gravi complicanze postoperatorie dopo interventi effettuati in urgenza per arrestare il sanguinamento duodenale; c. gravi insufficienze multiorgano dovute all'anemizzazione acuta. In conclusione la mortalità nell'intera casistica legata direttamente all'emorragia da ulcera duodenale è in realtà molto più bassa della mortalità cruda riferita a tutte le cause (4% versus 12.2%).

La chirurgia è stata adottata solo in presenza di ripetuti fallimenti del trattamento endoscopico o per insorgenza di complicanze e la mortalità di questo gruppo di pazienti è risultata significativamente più elevata del gruppo non operato (36.4% versus 10.9%) e maggiore anche rispetto a quanto riportato da altri autori in caso di interventi di salvataggio in emergenza (15%-25%) (22, 23). D'altra parte la percentuale molto bassa di interventi chirurgici ha causato una selezione all'interno dei nostri pazienti per cui la totalità dei malati operati presentavano al momento dell'intervento condizioni cliniche ed emodinamiche molto gravi che si sono riflesse sull'alta morbi-mortalità postoperatoria.

L'individuazione quindi fin dall'esordio dei pazienti a maggior rischio di recidiva e che potrebbero beneficiare di un intervento chirurgico precoce potrebbe consentire di ridurre ulteriormente i tassi di mortalità di questa patologia che come visto si mantengono, anche nei lavori più recenti, al di sopra del 10%. L'analisi multivariata della nostra casistica ha consentito di isolare alcune variabili che influenzano in modo significativo ed indipendente il verificarsi della recidiva: a. la presenza di ipotensione marcata (PA < 100 mm/Hg); b. le dimensioni dell'ulcera; c. i segni endoscopici di sanguinamento attivo (Forrest Ia e Ib) o di recente sanguinamento (Forrest

Ia e Ib). In particolare le ulcere di dimensioni superiori ai 2 cm di diametro avevano una probabilità di recidivare 5 volte superiore alle ulcere piccole (<1 cm), mentre sorprendentemente i casi con Forrest Ia e Ib avevano un rischio di recidiva addirittura superiore ai casi con sanguinamento attivo (RR rispettivamente 4.89 e 3.34). La valutazione iniziale sia clinica che endoscopica appare quindi svolgere un ruolo essenziale per le successive scelte terapeutiche.

Conclusione

I nostri risultati dimostrano che: a. l'endoscopia rappresenta una metodica efficace nel trattamento dell'ulcera duodenale sanguinante con tassi di emostasi molto elevati; b. anche in presenza di episodi di recidiva emorragica il trattamento endoscopico si è dimostrato efficace riducendo il numero di pazienti che hanno richiesto intervento chirurgico; c. il verificarsi di recidive emorragiche costituisce un indice prognostico negativo con aumento significativo in questo gruppo dei tassi di mortalità legati all'emorragia sia nei pazienti trattati con sola endoscopia che in quelli avviati all'intervento chirurgico; d. i pazienti con ulcere grandi (>2 cm di diametro), con segni di sanguinamento in atto o recente valutati con la classificazione di Forrest e con impegno emodinamico (PA <100 mm/Hg) rappresentano un gruppo ulcere in cui la possibilità di recidiva emorragica è molto elevata in cui la scelta più logica potrebbe essere quella di ricorrere all'intervento chirurgico prima di un'eventuale recidiva in modo da abbassare il tasso di mortalità che dopo interventi di salvataggio in emergenza si è dimostrato essere molto elevato.

Riassunto

Scopo: Valutare l'impatto del trattamento endoscopico d'urgenza del sanguinamento acuto e delle recidive sull'andamento clinico dei pazienti affetti da emorragia da ulcera duodenale

Materiali e Metodi: Dal Gennaio 1995 al Dicembre 1998 445 pazienti affetti da ulcera duodenale sanguinante sono stati osservati presso il Servizio di Endoscopia d'Urgenza della I Divisione Clinicizzata di Chirurgia generale - Università di Verona. Due malati sono deceduti per shock emorragico prima dell'endoscopia mentre i restanti 443 sono stati sottoposti ad endoscopia d'urgenza e, in presenza di sanguinamento attivo o di alto rischio di sanguinamento, a trattamento scleroterapico. Anche le eventuali recidive di emorragia sono state trattate con scleroterapia. Le informazioni raccolte e successivamente analizzate comprendevano dati demografici, anamnesi patologica remota e prossima, segni e caratteristiche

dell'episodio emorragico, diagnosi e terapia endoscopica, recidive di sanguinamento, terapia medica e/o chirurgica, complicanze e cause di morte.

Risultati: Il trattamento endoscopico è stato eseguito in 277/443 pazienti (62,5%) In un solo caso non è stato possibile ottenere l'arresto dell'emorragia e si è proceduto ad intervento chirurgico d'urgenza. Recidiva di sanguinamento si è verificata in 62 pazienti (14%) ed il trattamento endoscopico ripetuto ha ottenuto emostasi nel 85% dei casi dopo la prima recidiva e nel 58% nei casi con 2 o più recidive. L'analisi multivariata delle variabili cliniche ed endoscopiche ha dimostrato come solo la Pressione Sistolica < a 100mm/Hg all'ingresso, le dimensioni e la classificazione di Forrest, dell'ulcera influenzavano in modo significativo ed indipendente il rischio di recidiva. La mortalità a 30 giorni dall'episodio emorragico è stata dell'12.2%: 35 decessi (9.2%) nel gruppo di pazienti che non hanno recidivato e 19 (30.6%) nel gruppo dei pazienti con recidiva di sanguinamento (p=0.001). Solo 22 pazienti (5%) sono stati sottoposti ad intervento chirurgico con una mortalità significativamente più elevata rispetto al gruppo non operato (36.4% versus 10.9%).

Conclusioni: Il trattamento endoscopico d'urgenza delle emorragie acute da ulcera duodenale consente l'arresto del sanguinamento in una elevata percentuale di casi con una significativa riduzione del tasso di recidive e del numero di interventi chirurgici senza aumentare la mortalità globale

Parole chiave: Ulcera duodenale, emorragia, endoscopia d'urgenza, scleroterapia, recidive, prognosi.

Bibliografia

- 1) Sacks H.S., Chalmers T.S., Blum A.L., et al.: *Endoscopic hemostasis. An effective therapy for bleeding peptic ulcers.* JAMA, 264(4):494-499, 1990.
- 2) Cook D.J., Guyatt G.H., Salena B.J., et al.: *Endoscopic therapy for acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta-analysis.* Gastroenterology, 102(1):139-148, 1992.
- 3) Cooper G.S., Chak A., Way L.E., Hammar P.J., Harper D.L., Rosenthal G.E.: *Early endoscopy in upper gastrointestinal haemorrhage: associations with recurrent bleeding, surgery, and length of hospital stay.* Gastrointest Endosc, 49:145-452, 1999.
- 4) Forrest J.A.H., Finlayson N.D.C., Sherman D.J.V.: *Endoscopy in gastrointestinal bleeding.* Lancet, 2:712-714, 1974.
- 5) Soehendra N., Grimm H., Stenzel M.: *Injection of nonvariceal bleeding lesions of the upper gastrointestinal tract.* Endoscopy, 17:129-32, 1985.
- 6) Lee J.M., Breslin N.P.: *Rapid urease tests lack sensitivity in Helicobacter pylori diagnosis when peptic ulcer disease presents with bleeding.* Am J Gastroenterol, 95:1166-70, 2000.
- 7) Kurata J.H., Corboy E.D.: *Current peptic ulcer time trends. An epidemiological profile.* J Clin Gastroenterol, 10:259-268, 1988.

- 8) Jibril J.A., Redpath A., Macintyre I.M.C.: *Changing pattern of admission and operation for duodenal ulcer in Scotland*. Br J Surg, 81:87-92, 1994.
- 9) Rockall T.A., Logan R.F., Devlin H.B., Nortfield T.C.: *Incidence and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. Steering Committee and members of the national audit of acute upper gastrointestinal hemorrhage*. Br Med J, 311:222-226, 1995.
- 10) Imhof M., Schroders C., Ohmann C., Roher H.: *Impact of early operation on the mortality from bleeding peptic ulcer*. Dig Surg, 15:308-14, 1998.
- 11) Ohmann C., Imhof M., Roher H.D.: *Trends in peptic ulcer bleeding and surgical treatment*. World J Surg, 24:284-293, 2000.
- 12) Villanueva C., Balanzo J., Espinos J.C., Domenech J.M., Sainz S., Call J., Vilardell F.: *Prediction of therapeutic failure in patients with endoscopic injection*. Dig Dis Sci, 38:2062-70, 1993.
- 13) Messmann H., Schaller P., Andus T., Lock G., Vogt W., Gross V.: *Effect of programmed endoscopic follow-up examinations on the re-bleeding rate of gastric and duodenal peptic ulcers treated by injection therapy: a prospective randomised controlled trial*. Endoscopy, 30:583-589, 1998.
- 14) Jaramillo J.L., Galvez C., Carmona C., Montero J.L., Mino G.: *Prediction of further hemorrhage in bleeding peptic ulcer*. Am J Gastroenterol, 89:2135-2138, 1994.
- 15) Bourienne A., Pagenault M., Heresbach D., Jacquelinet C., Faroux R., Lejan-Colin I., Person B., Masliah C., Nouel O., Seyrig J.A., Gosselin M., Bretagne J.F.: *Etude prospective multicentriques des facteurs pronostiques des hemorrhagies ulcereuses gastroduodenales*. Gastroenterol Clin Biol, 24:193-200, 2000.
- 16) de Manzoni G., Ruzzenente A., Pachera S., Festini M., Zerman G., Guglielmi A.: *Emorragia acuta da ulcera gastrica. Risultati del trattamento endoscopico d'urgenza su 775 casi*. Chir It, 2001, in press.
- 17) Peura D.A., Lanza F.L., Gostaut C., Foutch P.G.: *The american college of gastroenterology bleeding registry: preliminary findings*. Am J Gastroenterol, 92:924-928, 1997.
- 18) Vreeburg E.M., Snel P., De Bruirne J.W., Rauws E.A., Tygat G.N.: *Acute upper gastrointestinal bleeding in the Amsterdam area: incidence, diagnosis and clinical outcome*. Am J Gastroenterol, 92:236-43, 1997.
- 19) Rollhauser C., Fleischer D.E.: *Ulcers and nonvariceal bleeding*. Endoscopy, 31:17-25, 1999.
- 20) Blatchford O., Davidson L.A., Murray W.R., Blatchford M., Pell J.: *Acute upper gastrointestinal haemorrhage in west of Scotland: case ascertainment study*. Br Med J, 315:510-4, 1997.
- 21) Terdiman J.P., Ostroff J.W.: *Gastrointestinal bleeding in the hospitalized patients: a case-control study to assess the risk factors, causes and outcome*. Am J Med, 104:349-354, 1998.
- 22) Qvist P., Arnesen K.E., Jacobsen C.D., Rosseland A.R.: *Endoscopic treatment and restrictive surgical policy in the management of peptic ulcer bleeding: five years' experience in a central hospital*. Scand J Gastroenterol, 29:569-576, 1994.
- 23) Kubba A.K., Choudari C., Rajgopal C., Palmer K.R.: *The outcome of urgent surgery for major peptic ulcer hemorrhage following failed endoscopic therapy*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 8:1175-1178, 1996.

Commento

Commentary

Prof. Antonio RUSSO

Ordinario di Chirurgia Endoscopica
Università degli Studi Catania

L'ulcera peptica sanguinante è una emergenza medica, di frequente riscontro nella pratica clinica quotidiana, che mette a rischio la vita dei pazienti e che richiede quindi un trattamento immediato e correttamente pianificato. Le tecniche di emostasi endoscopica sono i metodi più efficaci per arrestare l'emorragia e permettono tra l'altro, come dimostrato da studi meta-analitici, di ridurre il numero dei risanguinamenti degli interventi chirurgici d'urgenza e della mortalità (1).

De Manzoni e coll., riportano i risultati ottenuti nel loro centro trattando pazienti che sanguinavano da un'ulcera duodenale, mediante iniezione per-endoscopica combinata di epinefrina-liquido sclerosante.

Questa vasta casistica aggiunge ulteriori evidenze su due importanti aspetti del problema:

- l'emostasi endoscopica è il primo approccio terapeutico da realizzare per arrestare una emorragia da ulcera duodenale;
- la ipotensione, le ulcere vaste e sanguinanti, al momento del ricovero, sono i fattori prognostici che fanno prevedere la comparsa di risanguinamenti dopo arresto endoscopico della emorragia.

Per migliorare l'outcome dei pazienti che risanguinano sono state proposte diverse alternative terapeutiche.

In un RCT (2), nel quale la ripetizione della emostasi endoscopica è stata raffrontata alla chirurgia, la prima scelta (iniezione di epinefrina/terapia termica) ha permesso di arrestare risanguinamenti nel 75% dei casi.

La mortalità è stata sovrapponibile nei due gruppi (15% per la ripetizione dell'endoscopia vs. 17.5% per la chirurgia) mentre la percentuale di complicanze è risultata essere superiore nei pazienti trattati chirurgicamente (12 vs. 29 $p=0.03$).

Nella casistica di de Manzoni e coll. la ripetizione della terapia endoscopica ha permesso di ottenere una emostasi definitiva rispettivamente nell'85% dei casi per i primi risanguinamenti e nel 50% per quelli successivi.

Solo nel 4% dei casi è stato necessario far ricorso alla chirurgia. Poiché in entrambe le casistiche la ipotensione ed un diametro delle ulcere superiore a 2 cm. sono risultati essere predittivi per un possibile insuccesso della terapia endoscopica la American Society for Gastrointestinal Endoscopy (3) raccomanda che, durante la prima endoscopia i pazienti vengano suddivisi in due gruppi: a basso e ad alto rischio di sanguinamento.

Per questi ultimi, dopo l'emostasi endoscopica iniziale, alcuni realizzano precocemente un intervento chirurgico (4) mentre altri infondono alte dosi di PPI (40 mg. IV bolus e >6.67 mg/h di infusione continua) (5).

In conclusione i pazienti ricoverati per una emorragia da ulcera duodenale devono essere sottoposti, il più precocemente possibile, a valutazione e selezione endoscopica. Uno schema di trattamento dovrà essere formulato tenendo presente lo stato generale del paziente, la quantità di sangue perso, il diametro dell'ulcera, la presenza di stigmati e la positività dello H.P. Una corretta valutazione di tali variabili permetterà di stabilire se è indicata l'emostasi endoscopica associata alla infusione di PPI o se è più opportuno realizzare una chirurgia immediata. È da ricordare che l'analisi di RCTs ha dimostrato l'esistenza di livelli 1A di Evidenza che la infusione di alte dosi di PPI riducono significativamente, in questo tipo di patologia, sia le recidive emorragiche che la necessità di far ricorso alla chirurgia o a ritrattamenti endoscopici (6).

Bleeding peptic ulcer is a common and life-threatening medical emergency and requires prompt but carefully planned treatment. Endoscopic hemostatic procedures is the most efficacious method of stop bleeding. Furthermore meta-analysis studies have shown that endoscopic therapy using the injection and thermal methods reduces the rates of rebleeding, emergency surgery, and mortality in this type of patients (1).

De Manzoni and coll. report in their single center study the results obtained with combined injection of epinephrine-sclerosant in treating bleeding duodenal ulcers. This case series adds further evidence that:

- endoscopic hemostasis has now become the first line treatment to stop ulcer bleeding;
- hypotension, large ulcer with active bleeding at presentation are important factors predicting rebleeding.

Improvement in outcome for rebleeding patients can be attempted following different ways. In a RCT comparing repeated endoscopic treatment to emergency surgery endoscopic therapy (epinephrine injection plus heat probe) achieved permanent hemostasis in 75% of rebleeding patients. Mortality was similar in both groups (15% for repeat endoscopy and 17.5% for surgery) Complications (12 vs 29, $p= 0.03$) were higher in the surgery group (2). In de Manzoni's series a permanent hemostasis was obtained with repeated endoscopic therapy in 85% and in 58% after first and second rebleeding respectively, only 4% of patients required surgery. Since most published series have shown that hypotension and ulcer larger than 2 cm. predict failure of repeated endoscopy the American Society of Gastrointestinal Endoscopy recommend a triage of patients into high and low-risk group (3).

In some protocols of ulcer bleeding management in high-risk patients early surgery is preferred (4) for preventing recurrent bleeding after endoscopic control. At same time evidence is emerging from the literature that high dose of PPI (40 mg IV bolus and >6.67 mg/h), infused after initial endoscopic control (heat probe treatment), substantially reduces recurrent bleedings and improves patient outcome (5).

In conclusion all patients admitted with evidence of upper gastrointestinal hemorrhage should undergo endoscopy triage as soon as possible. A management plan should be formulated taking into account the general status of the patient, the amount of blood lost, the size of the ulcer, the presence or absence of stigmata and the H. pylori status. A rational decision can then be made as to whether endoscopic hemostasis completed with infusion of high dose of PPI is indicated or whether an immediate operation is indicated. Multiple RCTs demonstrate a level 1A of Evidence that high dose PPI therapy significantly reduces recurrent bleeding and the need for surgery/recurrent endoscopy among patients with bleeding peptic ulcer who initially undergo endoscopic therapy (6).

Bibliografia

1) La Vecchia C., Lucchini P., Negri E. e coll.: *The impact of therapeutic improvements in reducing peptic ulcer mortality in Europe.* Int J Epidemiol, 22, 96, 1993.

2) Wong S., Yu L., Lam Y. et al.: *Prediction of therapeutic failure after adrenaline injection plus heater probe treatment in patients with bleeding peptic ulcer.* Gut, 50:322, 2000.

- 3) Bjorman D.: *Endoscopic triage for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: the optimal approach in 2001?* ASGE Clinical Update, 9:1, 2001.
- 4) Chung S.: *Surgery gastrointestinal bleeding.* Gastrointest Clin North Am, 7:687, 1997.
- 5) Lau J., Sung J., Lee K. et al.: *Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers.* N.E.J.M., 343:310, 2000.
- 6) Lin H., Lo W., Lee F. et al.: *A prospective randomized comparative trial showing that omeprazole prevents rebleeding in patients with bleeding peptic ulcer after successful endoscopic therapy.* Arch Intern Med, 158:54, 1998.

Autore corrispondente:

Dott. Giovanni de MANZONI
1^a Divisione Clinicizzata di Chirurgia Generale
Università di Verona
Ospedale Civile Maggiore Borgo Trento
37126 VERONA
Tel.: 045/8100013
Fax.: 045/8072484
E-mail: chirurgia.urgenza@univr.it