

An aerial photograph of a coastline, likely in the Mediterranean region, showing a large bay with a city built on a peninsula. The water is a deep blue-green, and the land is a mix of green and brown. The text 'CLINICA ED EPIDEMIOLOGIA' is overlaid in orange at the top.

CLINICA ED EPIDEMIOLOGIA

MIRGE

CASI CLINICI

Caso I

DOTTORE, LO STOMACO MI PERSEGUITA...

Giorgio è un mio paziente di ventinove anni che ho visto crescere e lo ricordo bambino, esagitato giocatore di pallone senza particolari problemi di salute, salvo le banali influenze e le numerose escoriazioni dovute alla esuberanza e alla vivacità del soggetto.

Dopo la pausa del militare lo vedo raramente e per lo più in occasione di certificati per attività sportiva non agonistica, so che ha un buon lavoro di tecnico e che vive coi genitori coccolato e riverito.....

Un giorno qualunque si rivolge a me lamentando un fastidioso mal di stomaco che lo affligge da qualche settimana e comincia a creargli dei problemi rovinandogli la qualità di vita.

Una accurata anamnesi mi permette di appurare che la sintomatologia dispeptica è comparsa in concomitanza di problemi sentimentali, Giorgio infatti è stato lasciato dalla fidanzata con cui stava da tre anni e non ha digerito il fatto di essere stato scaricato..... il lavoro è fonte di ulteriore conflittualità da quando è arrivato un nuovo capo reparto che lo marca stretto e sottolinea ogni piccola disattenzione, riprendendolo anche davanti ai colleghi senza il benché minimo scrupolo.

La sintomatologia comprende difficoltà a digerire accompagnata da pirosi gastrica, aerofagia, irritabilità, senso di gonfiore addominale e timore ad ingerire cibi pesanti e leggeri; le pizze con

birra e amici dopo la discoteca sono state fonte di notti da incubo e l'uso di antiacidi non ha risolto i problemi tanto da convincerlo a consultare il medico. Durante la visita in ambulatorio rilevo una modesta dolenzia in sede epigastrica, gli organi ipocondriaci non sono apprezzabili, l'addome è piano ben trattabile, l'alvo regolare ma il paziente è visibilmente preoccupato dei disturbi e si aspetta da me rassicurazioni e cure che lo facciano tornare presto in buona salute.

Gli prospetto una terapia sintomatica a base di procinetici e gastroprotettori consigliandogli un regime dietetico fatto di pasti piccoli e frazionati abolendo la dieta in bianco che si era autoprescritta e facendogli notare come il momento di stress emotivo che sta attraversando è la probabile causa scatenante dei suoi disturbi.

Lo rivedo dopo un mese visibilmente preoccupato poiché nonostante un discreto miglioramento alla sospensione della terapia prescritta i disturbi sono ricomparsi con maggiore evidenza e conclude chiedendo una terapia più efficace" ma la prego dottore non mi sottoponga ad una gastroscopia che mi terrorizza al solo pensiero".

La successiva chiacchierata evidenza la paura di avere una patologia tumorale e la recente esperienza vissuta di un collega di lavoro più anziano cui hanno diagnosticato un tumore gastrico e che ha ingenerato ulteriore ansia ed apprensione nel mio paziente.

Sono orientato su una patologia da reflusso gastroesofageo, stante le caratteristiche anamnestiche, i segni ed i sin-

tomi rilevati, la giovane età, l'assenza di patologie accessorie rilevabili, la relativa buona salute pregressa del paziente, non fumatore, atletico e sostanzialmente sano.

Sarei tentato di instaurare "d'ambly" una terapia con inibitori di pompa saltando a piè pari lo screening diagnostico ulteriore ma mi ferma nel mio proposito l'atteggiamento ansiogeno del paziente che si aspetta che lo sottoponga a tutti ma proprio tutti, dottore, gli esami del caso.....e inoltre mi dico che il mio sospetto diagnostico si fonda su elementi probabilistici ma che anche in caso di risoluzione dei sintomi non avrei la certezza di aver escluso una patologia neoplastica che seppur rara, esiste.

Decido infine di sottoporre Giorgio ad una serie di esami ematochimici che valutino sostanzialmente la funzionalità epatopancreatica, di chiedere un esame ecografico dell'addome superiore ed una esofagogastroduodenoscopia. Lo convinco che questo iter ci permetterà di arrivare in tempi brevi ad una soluzione del suo problema rendendogli una buona qualità di vita; gli propongo già la terapia cui dovrà sottoporsi e comincio a prospettargli la inevitabile necessità di cicli lunghi di terapia e di norme igienico alimentari da attuarsi sempre.

Quando lo rivedo ha il sorriso sulle labbra poiché lo spettro del tumore è stato fugato e l'esperienza del terribile esame gastroscopico si è rivelata non così catastrofica, ma grazie ad una blanda sedazione, decisamente sopportabile; gli altri esami hanno escluso

patologie a carico del fegato, del pancreas e delle vie biliari, mentre l'endoscopia ha evidenziato solo modeste note di iperemia a carico del terzo distale dell'esofago, cui per converso corrisponde una sintomatologia importante, la ricerca di HP ha dato esito negativo. Instauro una terapia con inibitori di pompa al dosaggio di 40mg. per un mese per poi scendere a 20mg. per altri due mesi e prospetto al mio paziente cicli periodici di terapia e controlli annuali con la possibilità tra tre anni di ripetere l'esame endoscopico di controllo.

Due mesi più tardi rivedo Giorgio che mi riferisce di sentirsi decisamente meglio, tanto che ha trovato il coraggio per chiedere di cambiare reparto e capo e di aver ritrovato la voglia di vivere ed uscire con gli amici.

Lo lascio con una stretta di mano e con l'impegno da parte sua di non autorizzarsi le terapie prescritte e di riprenderle nel tempo sottoponendosi ai relativi controlli e ritrovo in lui quello sguardo riconoscente che è la medicina migliore per noi medici e che ci fa amare il nostro lavoro.

La domanda che mi faccio è: se avessi instaurato subito una terapia con IPP, Giorgio si sarebbe sentito perseguitato dal suo stomacoo no?

Caso II

MI SERVÌ DI LEZIONE...

Roberta R. è una mia coetanea che dimostra più anni di quelli che ha, una vita di duro lavoro due figli ormai adulti e una nidata di nipoti che le tocca allevare e crescere; anamnesticamente c'è una menopausa precoce, trenta sigarette al dì dall'età di vent'anni e una gastrite antica che la perseguita e aggiunge una nota negativa ad una vita difficile.....

Già quei bruciori di stomaco che dopo pranzo e soprattutto la notte le impedivano il sonno e aumentavano la stanchezza e diminuivano la voglia di vivere.

L'epoca delle ranitidine rappresenta una svolta epocale nella gestione dei sintomi della mia paziente e che le permette di continuare ad avere cattive abitudini alimentari ed a fumare a più non posso!

Lei fu una delle prime a sottoporsi a endoscopia gastrica con quello stoicismo che solo chi affronta nel quotidiano stenti e difficoltà sa dimostrare. I reperti degli esami, anche dei successivi non avevano mai evidenziato quadri salienti di patologia franca se non note di generica iperemia della mucosa gastro esofagea, peraltro giustificata dalla sintomatologia e dalle scorrette abitudini di vita. Mi sorpresi nel sottoporla al test per l'*Helicobacter* di trovarlo negativo, ma il mio rapporto empatico con lei fu messo a dura prova dall'arrivo delle note CUF che mi impedivano di fatto di prescrivere quei farmaci alla sospensione dei quali inesorabilmente si riaffacciavano dolori e bruciori.

Fu un tira e molla pazzesco perché sapevo

vo che lei ne aveva bisogno e veramente faceva fatica a tirare la fine del mese coi pochi soldi guadagnati e le medicine costavano; cercavo di farle avere dei campioni ma non erano certo sufficienti alla terapia completa..... e così senza quasi accorgersene si allontanò da me, tanto aveva imparato ad autogestirsi e non aveva certo tempo da buttare venendo in ambulatorio a raccontare al suo dottore che lo stomaco, almeno lui faceva giudizio. Erano trascorsi cinque anni, si cinque lunghi anni senza più incrociarla ne monitorare il suo stato di salute! L'occasione che la portò in ambulatorio fu legata alle vampate, corollario di una menopausa precoce che dopo dieci anni si manifestava, infastidandola. Nel consultare la sua scheda vidi che da circa otto anni non faceva controlli endoscopici e anche se i dolori erano scomparsi con le pillole miracolose, la convinsi suo malgrado a fare una gastroscopia. Dopo quindici giorni tornò diligentemente con diagnosi di esofago di Barrett e mi ci volle tutta la mia capacità di convincimento per stringere un patto con lei affinché si sottoponesse ad esami ravvicinati nel tempo, senza terrorizzarla troppo sui rischi anche se rari che tale patologia comporta.

Le considerazioni che ho fatto dopo quanto accaduto mi hanno una volta di più reso evidente quanto sia peculiare il nostro lavoro e come si debba sempre essere attenti ai controlli nel tempo, quanto l'applicazione obbligata di certe regole può offuscare, con tutti i rischi che comporta, il rapporto con il malato e questo mi servì di lezione tanto da non scordarlo mai più.

EPIDEMIOLOGIA, CLINICA e TRA

EPIDEMIOLOGIA

La malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE) è una patologia in costante aumento nel mondo occidentale, da un lato poiché sono notevolmente più diffusi i fattori di rischio ambientali (stress, obesità, sedentarietà, consumo di alcol e fumo) ad essa patogeneticamente legati, e dall'altro poiché sono indubbiamente migliorati i mezzi diagnostici. Pertanto, i dati epidemiologici della MRGE indicano un aumento costante nelle ultime decadi dei sintomi tipici nella popolazione generale; stime precise sono difficili, ma dati recenti provenienti dagli USA, forniti da un sondaggio Gallup su popolazione generale, suggeriscono che una percentuale di circa il 20% dei soggetti lamenta pirosi almeno una volta alla settimana e circa il 7% quotidianamente. Non sono disponibili dati italiani relativi alla popolazione generale: esiste tuttavia una ricerca che si riferisce solo ad una popolazione selezionata, che indica una prevalenza di pirosi e rigurgito pari al 21%.

Come in tutto il mondo occidentale, l'esofagite è divenuta la prima causa di patologia digestiva del tratto superiore, avendo superato l'ulcera (in particolare quella duodenale) da molti anni.

Una ricerca condotta nel 1994 in numerosi centri di Endoscopia Digestiva in Italia indica un frequenza

della diagnosi endoscopica di esofagite pari all'8,6% in oltre 170.000 esofagogastroduodenoscopiae effettuate.

Si stima peraltro che le forme con evidenza endoscopica di esofagite rappresentino non più del 50% di tutti i pazienti affetti da MRGE.

Volendo schematizzare, utilizzando i dati americani più conservativi (prevalenza MRGE del 7%) si può stimare che una popolazione di oltre 3,5 milioni di italiani sia affetta da MRGE, la metà dei quali presenta anche un quadro endoscopico di esofagite.

CLINICA

La considerazione del Medico di Medicina Generale e del Gastroenterologo verso la MRGE è radicalmente cambiata nell'ultimo ventennio.

Fino all'inizio degli anni '80 questa patologia veniva considerata relativamente rara, espressione più di una alterazione organica (ernia jatale) che di un disturbo funzionale (inappropriata azione della barriera antireflusso), suscettibile di terapia prevalentemente chirurgica, e comunque notevolmente monomorfa nella sua presentazione clinica classica, pirosi retrosternale e rigurgito costituendo il binomio sintomatologico esclusivo. Inoltre, il concetto stesso di MRGE coincideva con quello di esofagite, non essendo possi-

bile la obiettivazione del reflusso patologico in assenza di danno mucosale endoscopicamente visibile.

Gli studi compiuti nell'arco degli ultimi quattro lustri hanno rivoluzionato le conoscenze, non solo patogenetiche e diagnostiche, ma anche cliniche; oggi, ad esempio, sappiamo che lo spettro clinico della MRGE è notevolmente esteso, interessando addirittura altre Specialità, dalla Cardiologia alla Pneumologia, all'ORL, alla odontoiatria, eccetera.

La Tab. 1 presenta i sintomi e segni clinici esofagei ed extra-esofagei più comuni.

Manifestazioni cliniche della SRGE

SINTOMI TIPICI	SINTOMI ATIPICI	
	ESOFAGEI	EXTRAESOFAGEI
PIROSI RIGURGITO	DISFAGIA ODNOFAGIA (rara) DOLORE TORACICO	TOSSE CRONICA RAUCEDNE ASMA OTALGIA GLOBO EPIGASTRALGIA
COMPLICANZE		
	ESOFAGEE	EXTRAESOFAGEE
	ESOFAGITE ULCERA PEPTICA EMORRAGIA STENOSI BRACHIESOFOGO BARRETT CARCINOMA	EROSIONI DENTALI OTITE MEDIA FARINGITE LARINGITE CARCINOMA LARINGE POLMONITE FIBROSI INTERSTIZIALE

TATTAMENTO della MRGE

di Fabio Pace

Unità di Gastroenterologia Ospedale "L. Sacco" - Milano

Dal punto di vista generale, alcuni punti meritano di essere presi in considerazione, essi riguardano:

- 1) il rapporto tra entità della sintomatologia e severità dell'esofagite/reflusso nei casi con sintomatologia tipica;
- 2) la necessità di considerare la MRGE in una vasta gamma di situazioni cliniche in cui non sono presenti i sintomi classici (in particolare nel dolore toracico, nell'asma, in presenza di disfonia o raucedine cronica, nella tosse cronica);
- 3) la possibilità che forme totalmente prive di sintomi si associno a complicanze anche temibili come la metaplasia colonnare o esofago di Barrett;
- 4) il rischio, basso ma reale, di evoluitività verso forme maligne.

E' oggi chiaro che non esiste alcuna linearità tra entità dei sintomi e presenza/assenza di esofagite all'endoscopia, mentre esiste una certa proporzionalità tra severità dei sintomi e entità dell'esposizione acida esofagea.

La conseguenza pratica di ciò è che, come confermato dalle più recenti linee-guida internazionali, l'approccio empirico al trattamento è consigliabile, partendo con la terapia più efficace in termini di controllo dell'acidità gastrica (cioè gli inibitori di pompa protonica).

Nel dolore toracico non cardiogeno si stima che almeno una metà dei casi possano avere il reflusso gastroesofageo come causa principale (e facilmente curabile) dei sintomi. Analogamente

nella tosse cronica, nell'asma non allergica, nella laringite atipica (posteriore), la MRGE va modernamente considerata come la principale eziologia.

E' importante conoscere il dato per cui frequentemente il paziente con una estesa metaplasia di Barrett è asintomatico o paucisintomatico, e pertanto il riscontro della complicanza è spesso del tutto occasionale. La conseguenza pratica è che, nella terapia di tali soggetti, la risposta soggettiva non costituisce un parametro rilevante dell'efficacia del trattamento.

E' molto dibattuto quale sia l'entità del rischio di sviluppare l'adenocarcinoma esofageo in pazienti con esofagite grave, e in particolare complicata dall'esofago di Barrett. E' assai verosimile che tale rischio sia molto contenuto, ed è stato stimato in circa 1/5000 per paziente per anno (si noti che l'adenocarcinoma dell'esofago ha un'incidenza di circa 4/10000 soggetti nella popolazione generale). Tuttavia, in tutto il mondo occidentale l'incidenza di tale tumore sta aumentando molto rapidamente, e studi provenienti dalla Svezia indicano nella presenza di sintomi severi di reflusso il principale fattore di rischio per tale patologia tumorale.

MRGE e QUALITÀ della VITA

Per concludere questo paragrafo, va menzionato il profondo impatto negati-

vo che la MRGE esercita sulla qualità di vita del paziente, tanto nelle forme con esofagite che in quelle prive di lesioni mucosali. L'intera problematica sulla misurazione in Medicina della qualità di vita relativa alla salute (o alla malattia) richiederebbe una trattazione estesa e separata; va forse ricordato che la MRGE e la sindrome dell'Intestino Irritabile sono le prime patologie digestive in cui tanto le più importanti riviste mediche, quanto la FDA americana hanno accettato l'uso di una valutazione soggettiva del paziente basata sui sintomi come parametro primario di efficacia nella sperimentazione di nuove molecole (aloseptron, esomeprazolo).

Tornando alla MRGE, vari lavori hanno documentato l'entità della riduzione della qualità di vita che essa comporta; **Fig. 1** riporta dati comparativi in cui si può osservare come, utilizzando strumenti di rilevazione diversa, la MRGE comporti una riduzione della QoL superiore a patologie come l'ipertensione non trattata o l'angina pectoris, ad esempio, e inferiore solo alla patologia psichiatrica e come tale riduzione si estenda a vari ambiti della vita sociale e di relazione.

Il dato incoraggiante è che, utilizzando terapie efficaci come l'inibizione della pompa protonica, il dato sia completamente reversibile: pazienti con esofagite o con malattia solo sintomatica ma assenza di lesioni manifestano un miglioramento dei parametri di QoL

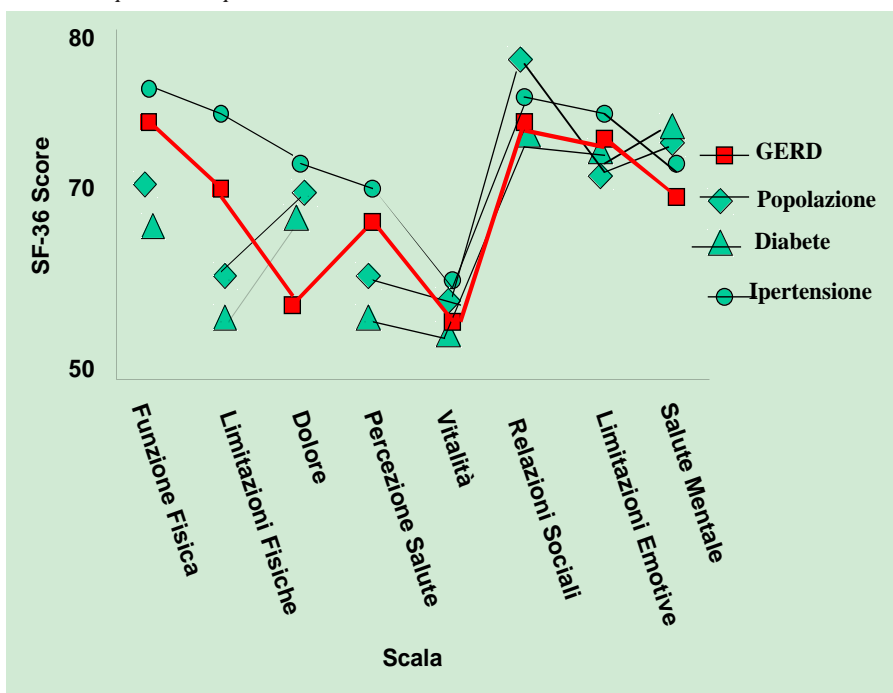
che li fanno approssimare alla popolazione normale. Tale miglioramento si correla linearmente con l'entità del miglioramento sintomatico osservato nello stesso periodo: ad esempio, vari

studi hanno dimostrato che il miglioramento di QoL ottenuto con l'uso di H2-antagonisti è inferiore a quello ottenuto con IPP, e che pazienti che ottengono una completa risoluzione

sintomatica presentano anche i maggiori livelli di recupero di QoL.

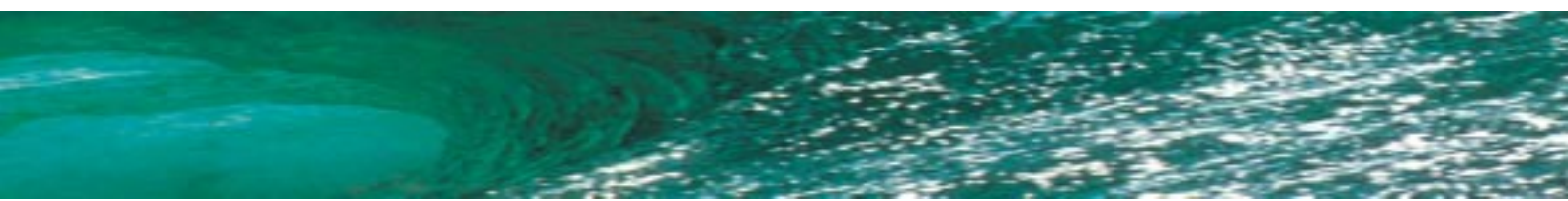
Per tali ragioni riteniamo che la misurazione della qualità di vita dovrebbe modernamente costituire un parametro di efficacia primaria in tutte le sperimentazioni cliniche effettuate su pazienti con MRGE, allo stesso livello della valutazione endoscopica in pazienti con esofagite o dei sintomi in soggetti solo con NERD. In futuro, quando saranno disponibili routinariamente strumenti psicometrici dedicati (ad esempio il QOLRAD) è pensabile che tale valutazione sia effettuata anche a livello di Medicina Generale.

Fig. 1 - Valutazione della Qualità di Vita mediante SF-36 score in pz. con MRGE, Diabete, Ipertensione e Popolazione normale. Nella MRGE la qualità di vita è gravemente compromessa per le variabili dolore e salute mentale



STRUMENTI DIAGNOSTICI

Anche nel campo della diagnosi, il recente passato ha prodotto innovazioni culturali rilevanti. La prima distinzione che va posta è tra presenza di sintomatologia tipica o atipica; infatti, se sono presenti sintomi quali pirosi e rigurgito acido, la specificità della diagnosi puramente clinica è molto elevata (89% se il sintomo principale è la pirosi, 95% se è il rigurgito) anche se



la sensibilità presenta valori non completamente soddisfacenti (rispettivamente 38% se il sintomo predominante è la pirosi, addirittura solo il 6% se domina il rigurgito). In questa situazione, la necessità di una diagnosi strumentale di esofagite, ottenibile con una esofagoscopia, è superflua se non sono presenti segni di allarme (calo ponderale, disfagia, anemia) e se il soggetto è di età < 45 anni.

In soggetti con sintomi tipici, e in cui venga comunque eseguita una esofagoscopia, il riscontro di una completa normalità endoscopica è frequente, probabilmente fino al 50%.

Vari studi hanno dimostrato che non esiste particolare vantaggio ad eseguire in questi casi l'esame istologico della mucosa esofagea (che ovviamente non ha alcuna ragione in presenza di un danno macroscopicamente visibile), poiché tale esame non aggiunge alcuna informazione addizionale a quanto mostrato dalla EGDS. L'esame istologico ha una discreta specificità diagnostica (78%) ma scarsa sensibilità (30%) e dunque tale esame al giorno d'oggi ha un'unica indicazione, cioè la conferma microscopica di un sospetto endoscopico di metaplasia intestinale

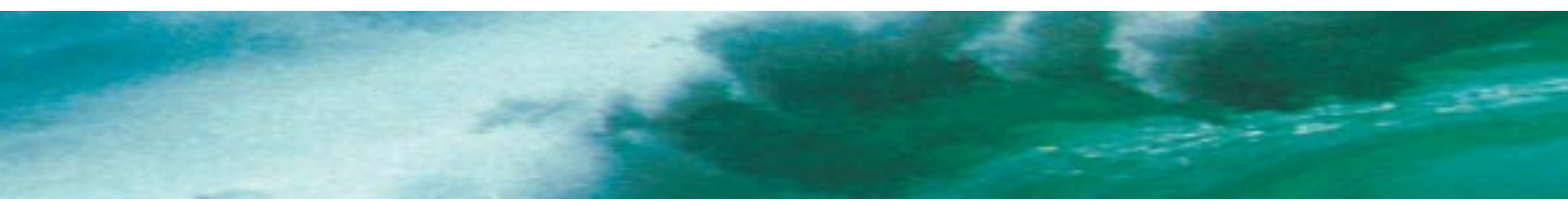
(esofago di Barrett), una condizione preneoplastica che richiede in molti casi una sorveglianza endoscopica continuata.

La malattia da reflusso non complicata da esofagite, entità che gli anglosassoni hanno battezzato col termine di NERD ("nonerosive reflux disease"), non va considerata però semplicemente una variante minore, più blanda della forma con danno mucosale: numerose ricerche cliniche hanno dimostrato infatti che la compromissione della qualità di vita (vedi oltre) delle due forme è sostanzialmente analoga, così come la risposta alla terapia farmacologica non è migliore nelle forme senza esofagite (sembra in qualche studio addirittura peggiore).

In soggetti con sintomi tipici ed endoscopia negativa veniva proposta frequentemente, fino a pochi anni fa, l'esecuzione di una pH-metria esofagea delle 24 ore. L'esame consente, mediante il posizionamento di un elettrodo miniaturizzato nell'esofago distale, connesso ad un microcomputer, di raccogliere dati pH-metrici endoesofagei nelle 24 ore, stabilendo così se l'e-

sposizione acida della mucosa esofagea ha superato o meno i valori di soglia per il reflusso fisiologico, misurata come percentuale di tempo in cui il pH esofageo è inferiore a 4 (nella popolazione italiana, il limite superiore di normalità, corrispondente al 95° percentile, è del 4,8%) ed inoltre di riportare gli episodi di reflusso gastro-esofageo ad eventi quali l'assunzione del pasto, la posizione corporea, e la comparsa di sintomi.

Tale esame oggi però va consigliato principalmente nella valutazione del paziente con sintomi atipici: da un parte, infatti, la presenza dei sintomi tipici consente già di porre la diagnosi con sufficiente confidenza; dall'altra, esistono forme con esposizione acida nei limiti della norma, ma meritevoli di terapia a causa del notevole impatto dei sintomi sulla qualità di vita. Si è così andato sviluppando il concetto, peraltro assai familiare al Medico di medicina generale in molti ambiti di patologia, di una diagnosi ex juvantibus, utilizzando farmaci altamente efficaci, come gli inibitori di pompa protonica, come metodo diagnostico. Il concetto è che, indipendentemente



dalla presenza di esofagite o di reflusso patologico, se il paziente risponde ad un test con IPP ad alto dosaggio (es. 40 + 20 mg/die di omeprazolo) entro un periodo di 7-14 giorni, la diagnosi è raggiunta con costi modesti e nessuna invasività per il paziente. Questo test diagnostico, definito con un certo colore dagli anglosassoni come “poor man test”) ha dimostrato valori di sensibilità, specificità diagnostica paragonabili alla pH-metria e con un impatto economico nettamente favorevole.

Storicamente sono stati proposti molti altri tests diagnostici per la MRGE, in particolare l'esofagogramma con bario, la manometria esofagea, la scintigrafia, il test di Bernstein, ed altri ancora. Nessuno di essi, tuttavia, presenta indicazioni di routine nella MRGE non complicata dell'adulto.

TERAPIA

In questa sezione verranno sinteticamente descritte le due situazioni cliniche della MRGE più frequentemente incontrate nella pratica quotidiana, e cioè la malattia senza esofagite endoscopica (definita dagli anglosassoni

“NERD”, acronimo di “non erosive reflux disease”) e l'esofagite erosivo-ulcerativa.

Per entrambe queste forme, le opzioni farmacologiche di trattamento si sono con il tempo semplificate, essendo emersa chiaramente l'indiscussa superiorità degli inibitori di pompa protonica (IPP) rispetto a tutte le altre possibilità terapeutiche ed in particolare agli antisecretivi tradizionali, gli H2-antagonisti.

Tuttavia, anche con gli IPP esistono delle zone di incompleta soddisfazione terapeutica (6) almeno per i farmaci di prima generazione (omeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo), legate fundamentalmente ad un rallentato inizio dell'azione antisecretiva (“onset of action”), ad una inibizione incompleta dell'acidità gastrica (specialmente notturna) ai dosaggi comunemente impiegati, ad una incapacità di mantenere un significativo effetto antisecretivo nell'arco delle 24 ore, ad una notevole variabilità interindividuale nell'effetto del farmaco, e a potenziali interferenze con altri farmaci di frequente impiego (fentoina, carbamazepina, warfarin, diazepam).

Lo stato delle nostre conoscenze terapeutiche nei pazienti con MRGE si può così schematizzare: 1) una terapia con antisecretivi blandi (H2-antagonisti) non è ottimale, esattamente come nel caso dell'esofagite conclamata; 2) la gerarchia di efficacia degli antisecretivi è simile a quanto osservato nel caso dell'esofagite (IPP a dose standard > IPP a dose diminuita > H2-antagonisti); 3) la terapia con i procinetici attualmente disponibili sul mercato non ha alcun ruolo; 4) è necessario un trattamento di mantenimento.

Riguardo a quest'ultimo punto, le linee-guida internazionali (ad esempio quelle stabilite a Genval nel 1999) consigliano una progressiva riduzione del dosaggio e della potenza degli antisecretivi, fino ad arrivare alla completa sospensione del trattamento o alla minima dose che comporti il benessere sintomatico (cosiddetto approccio “step-down”).

MRGE senza esofagite (“NERD”)

La diagnosi clinica di MRGE senza esofagite (NERD) richiede la presenza di sintomi tipici di reflusso gastro-esofageo (pirosi, rigurgito) in assenza di

segni endoscopici di esofagite ma con presenza di un riscontro pH-metrico quantitativo (reflusso patologico) o semi-quantitativo (incrementato indice sintomatico). E' chiaro che questo gruppo di pazienti non rappresenta

un'entità omogenea, essendo almeno parzialmente costituito in realtà da soggetti con iperalgesia viscerale (assenza di lesioni e di reflusso patologico). E' quindi ipotizzabile che, almeno in parte, tali soggetti abbiano una patogenesi dei sintomi legati a meccanismi diversi dalla sensibilizzazione dei chemiorecettori della mucosa esofagea all'acido refluito e ancora poco identificati, anche se probabilmente secondari allo stress e/o a coesistente comorbidità psichiatrica. Forse anche a causa di tale eterogeneità, contrariamente a quanto si potrebbe semplicisticamente ipotizzare, i risultati del trattamento farmacologico dei pazienti con NERD non sono migliori rispetto al gruppo dei pazienti che presentano lesioni endoscopiche o addirittura sono lievemente inferiori, anche utilizzando potenti antisecretivi come l'omeprazolo (*Fig. 2*): dati provenienti da una vasta casistica scandinava di pazienti trattati con 10 o 20 mg/die di omeprazolo o con placebo mostra chiaramente non soltanto una risposta complessivamente inferiore nei soggetti senza lesioni (N= 261) rispetto ai soggetti con lesioni endoscopiche (N= 277), ma

Fig. 2 - Risposta sintomatica ad una terapia con IPP di soggetti con MRGE senza esofagite (a sin) o con esofagite (a dx) (da Carlsson R et al)

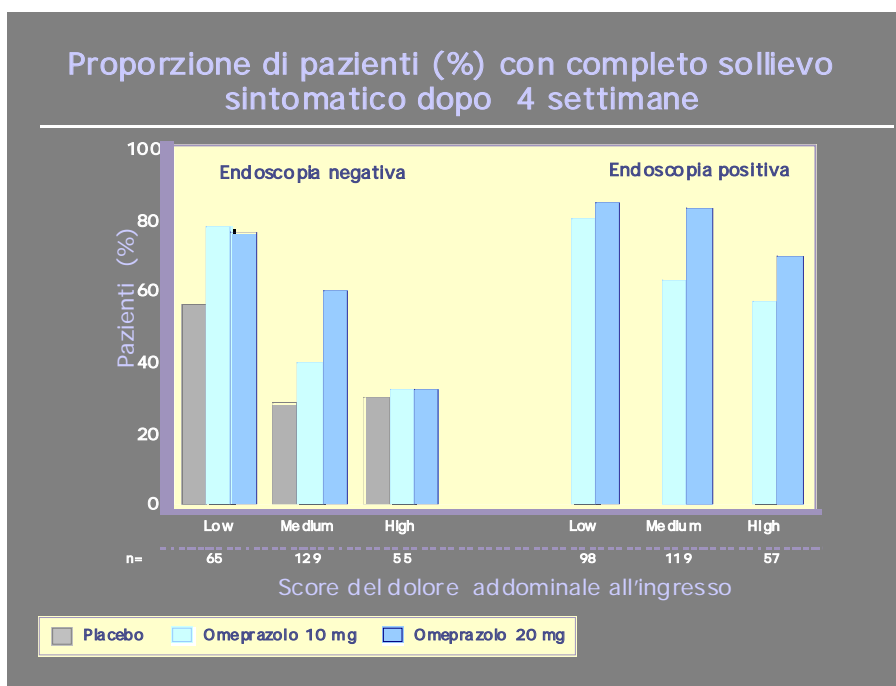
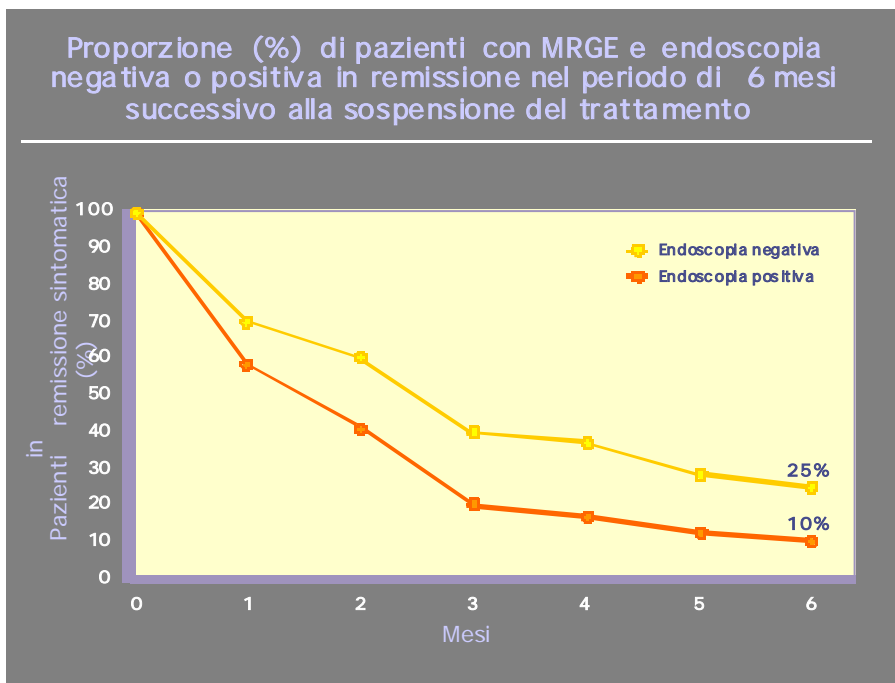




Fig. 3 - Andamento dei sintomi alla sospensione della terapia con IPP in soggetti con MRGE senza esofagite o con esofagite (da Carlsson R et al)



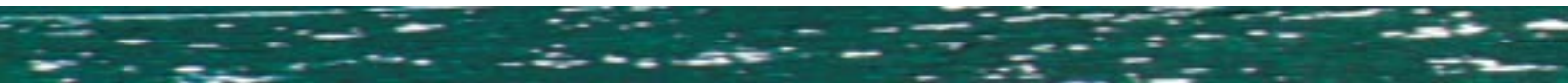
anche una minore dipendenza dei risultati in questi ultimi rispetto all'intensità basale (pre-trattamento) della sintomatologia.

In ogni caso, l'impatto dei sintomi da

reflusso sulla qualità di vita ("QoL") dei pazienti nei due gruppi, con o senza esofagite, non è significativamente diversa, come risulta da studi effettuati con vari "strumenti" per la

misurazione del QoL, come lo SF-36 o il GRSQOL. Infine, anche in questi pazienti, come già noto per quelli con lesioni endoscopiche, se il trattamento acuto è seguito dalla sospensione della terapia, si verifica una recidiva entro poche settimane o mesi (**Fig. 3**).

Un recente studio condotto negli USA in verità sembrerebbe dimostrare che il trattamento continuativo con IPP è, anche nel caso dei pazienti con NERD, la terapia ottimale, consentendo nell'arco di circa 20 settimane di mantenere un maggior numero di giorni con assenza di sintomi (mediana 81,4%) vs il 73,6% ottenuto con IPP step-down e il 66,6% con H2-antagonisti continuativi ($p < 0,01$). Tuttavia, sono stati recentemente proposte modalità alternative di terapia di mantenimento con IPP che consentono i benefici della terapia continuativa risparmiando circa 2/3 di farmaco rispetto a tale modalità: intendiamo parlare dell'approccio "on demand", in cui cioè il paziente, alla ripresa del sintomo, assume spontaneamente il farmaco per un breve periodo, sino alla scomparsa dei disturbi.



Esofagite

Come già accennato, la terapia acuta dell'esofagite appare complessivamente soddisfacente: una recente meta-analisi ha dimostrato che una percentuale media di 83,6% di pazienti trattati con IPP guarisce entro 12 settimane vs il 51,9% di quelli trattati con H2-antagonisti vs il 28,2% di quelli trattati con placebo.

In letteratura esistono vari confronti tra i diversi IPP; solo l'ultimo dei farmaci di questo tipo immessi sul mercato, l'esomeprazolo, disponibile da poco anche in Italia, appare significativamente superiore ad un altro IPP. Esomeprazolo è caratterizzato da una maggiore biodisponibilità presso il sito di azione del farmaco che da un punto di vista clinico si traduce in un migliore controllo del pH gastrico rispetto agli IPP di prima generazione con un conseguente miglioramento dell'efficacia, in termini di rapidità di risoluzione dai sintomi e di guarigione dell'eventuale lesione, ed una minore variabilità di risposta tra i diversi soggetti.

Queste caratteristiche si traducono in vantaggi clinici nel trattamento della MRGE con esofagite; analizzando, infatti, i vari IPP di prima generazione

(omeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo) appare che nessuna differenza significativa esiste tra questi farmaci.

Viceversa, dati recenti indicano che esomeprazolo consente, per la prima volta, di ottenere percentuali di cicatrizzazione significativamente superiori a quelle ottenute con IPP tradizionali.

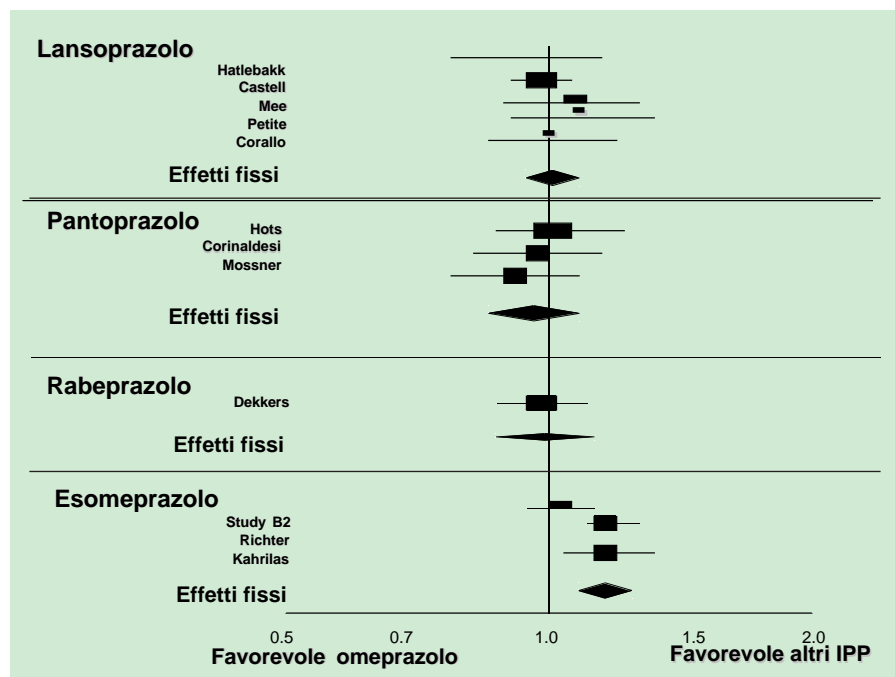
Due recenti studi hanno dimostrato che tanto il dosaggio di 20 mg/die quanto quello di 40 mg/die presentano una efficacia clinica superiore a 20 mg/die di omeprazolo.

La **fig. 4** presenta in forma meta-analitica i dati relativi alla terapia acuta dell'esofagite con i vari IPP.

Rispetto al trattamento con la molecola capostipite di questa classe farmacologica, solo esomeprazolo rispetto a lansoprazolo, pantoprazolo e rabeprazolo ha dimostrato un'efficacia superiore nella cicatrizzazione delle lesioni esofagee.

Una terapia di mantenimento continuativa viene consigliata in genere in tutte le forme moderate-severe di esofagite,

Fig. 4 - Meta-analisi sui tassi di guarigione acuta dell'esofagite utilizzando vari IPP (da Edwards SJ et al).



corrispondenti ad un quadro superiore al 2 della classificazione di Savary-Miller, o alla C nella classificazione di Los Angeles. In questi soggetti, la terapia di mantenimento con IPP ha dimostrato in letteratura di essere dipendente dal dosaggio di farmaco adoperato, con i migliori risultati legati al dosaggio standard.

Anche nella terapia di mantenimento, i dati di letteratura sull'esomeprazolo confermano la notevole efficacia del trattamento con una percentuale di pazienti > al 90% in remissione 6 mesi, utilizzando una posologia di 20 mg/die.

Bibliografia

Pace F, Molteni P, Bianchi Porro G. Epidemiologia delle affezioni esofagee benigne. In: G. Bianchi Porro, F. Pace (eds). Argomenti di patologia esofagea. Springer, Milano, 1995. Pp.1-22

Valle C, Broglia F, Pistorio A et al. Prevalence and impact of symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 1999;44:1848-52

Nandurkar S, Talley NJ, Martin CJ, Adams S. Esophageal histology does not provide additional useful information over clinical assessment in identifying reflux patients presenting for esophagogastroduodenoscopy. *Dig Dis Sci* 2000;45:217-24

Dent J, Brun J, Fendrick AM, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management- the Genval Workshop Report. *Gut* 1999;44(suppl 2): 1-16

Pace F, Annese V, Ceccatelli P, Fei L. Ambulatory oesophageal pH-metry. *Dig Liv Dis* 2000;32:357-64

Pace F, Bianchi Porro G. Trends, controversies and contradictions in the management of gastro-oesophageal reflux disease patients. *Scand J Gastroenterol* 2000; 37:1233-35

Carlsson R, Dent J, Watts R et al. Gastro-oesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:119-24

Talley NJ, Lauritsen K, Tunturi-Hihnalas H et al. Esomeprazole 20 mg maintains symptom control in endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: a con-

trolled trial of "on-demand" therapy for 6 months. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:347-54

Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt R. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1997;112:1798-810

Kahrilas P, Falk G, Johnson DA et al. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1249-58

Richter JE, Kahrilas P, Johanson J et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001;96:656-65

Edwards SJ, Lind T, Lundell L. Systematic review of proton pump inhibitors for the acute treatment of reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1729--36

Johnson DA, Benjamin SB, Vakil NB et al. Esomeprazole once daily for 6 months is effective therapy for maintaining healed erosive esophagitis and for controlling gastroesophageal reflux disease symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2001;96:27-34

Vakil NB, Shaker R, Johnson DA et al. The new proton pump inhibitor esomeprazole is effective as a maintenance therapy in GERD patients with healed erosive oesophagitis: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:927-35