

FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

©2018 • Volume 17 • N. 1 (Estratto)

Direttore Scientifico: Ercole Concia - Direttore Editoriale: Matteo Bassetti

**La MRGE in Italia:
risultati di una Survey multicentrica**

**GERD in Italy:
results of a multicenter Survey**

Fabio Pace

Università di Milano e Ospedale "Bolognini" di Seriate (BG)

MEDIPRINT

La MRGE in Italia: risultati di una Survey multicentrica

GERD in Italy: results of a multicenter Survey

Fabio Pace

Università di Milano e Ospedale "Bolognini" di Seriate (BG)

Abstract

GERD is a very common disease, with a significant impact on the quality of life and work of patients. This article highlights the preliminary results of a national and multicentric Survey conducted to monitor the real diffusion of GERD clinical problems in Italy and detect prescriptive habits and management strategies. The most common symptoms are retrosternal pain and burning, acid regurgitation, epigastric burning (pain) pharyngodynbia or hoarseness; were also assessed, the impact on sleep and nutrition, the "presenteeism", the compliance towards hygienic-dietetic suggestions provided by the physicians, the type of pharmacological treatment taken previously or at the time of the current survey, the treatment typology "monotherapy vs. combination therapy" and drug dosage. Considering that GERD therapy is not entirely satisfactory not even with PPIs, new scenarios have been opened, with a growing interest towards "add-on therapies", realized with the use of alginates or so called "mucosal protectors", such as mixtures of alginic acid-hyaluronic acid or hyaluronic acid-chondroitin sulphate. The Survey provides us with epidemiological, clinical and management data of great national interest.

Riassunto

La MRGE è una patologia molto diffusa, con un notevole impatto sulla qualità di vita e sull'attività lavorativa dei pazienti. In questo articolo vengono evidenziati i risultati preliminari di una Survey nazionale e multicentrica condotta per monitorare la reale diffusione della problematica clinica della MRGE in Italia e rilevare abitudini prescrittive e strategie di management. I sintomi rilevati più frequentemente sono dolore e bruciore retrosternale, rigurgito acido, bruciore (dolore) epigastrico, faringodinia o raucedine; sono stati valutati anche l'impatto sul sonno e sull'alimentazione, il "presentismo", la compliance verso i suggerimenti igienico-dietetici forniti dai Medici e la tipologia di trattamento farmacologico assunta in precedenza o al momento della rilevazione attuale, la tipologia di trattamento "monoterapia vs terapia di associazione" e il dosaggio dei farmaci. Considerando che la terapia della MRGE non è del tutto soddisfacente, nemmeno con IPP, si sono aperti scenari nuovi, con un interesse crescente verso le "terapie add-on", realizzate con l'uso degli alginati oppure i cosiddetti "protettori di mucosa", come le miscele acido alginico-acido ialuronico o acido ialuronico-condroitina solfato. La Survey eMeRGE ci fornisce quindi dati epidemiologici, clinici e di management di grande interesse nazionale.

Epidemiologia, clinica e fisiopatologia della MRGE

La malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE) rappresenta la più frequente patologia del tratto gastroenterico superiore. Sino a pochi anni fa essa veniva di fatto sostanzialmente identificata con l'esofagite peptica; tale concetto è oggi da ritenere erroneo, poiché la MRGE presenta, invece, un ampio spettro clinico. La definizione proposta nel 2006 dal Working Team di Montreal è la

seguente: "la MRGE è una condizione clinica che si sviluppa quando il reflusso di contenuto gastrico in esofago determina sintomi e/o complicanze fastidiose" (1).

La definizione di Montreal distingue le varie forme cliniche in 2 grandi gruppi (Tab. I): sindromi esofagee e sindromi extra-esofagee. Le prime sono ulteriormente classificate, poi, in sindromi con e senza danno mucosale, mentre le seconde in forme per cui la associazione con la MRGE è sufficientemente provata verso

forme in cui tale associazione è al momento solo ipotetica. Non è più utilizzata la suddivisione in forme tipiche e atipiche e le forme contrassegnate da dolore toracico simil-anginoso sono fatte rientrare tra le varie sindromi cliniche in cui è assente il danno mucosale. Quest'ultimo è in generale presente solo in una minoranza di casi, probabilmente inferiore al 30-35%; pertanto la manifestazione più prevalente di MRGE è costituita dalla NERD (Non Erosive Reflux Disease) (2). A sua volta, all'interno delle forme con danno mucosale, il quadro più frequente è costituito dall'esofagite non complicata, mentre solo una piccola parte dei pazienti presenta compitanze ulteriori, quali la stenosi, l'ulcera, la metaplasia colonnare (o "esofago di Barrett", dal nome del chirurgo inglese che lo descrisse per primo) o l'adenocarcinoma. Quest'ultima neoplasia, pur essendo ancora molto rara in assoluto, ha manifestato un cospicuo aumento di incidenza negli ultimi 15 anni, in conseguenza dell'aumentata prevalenza della MRGE.

Uno studio condotto sulla popolazione adulta di due comuni emiliani (Lojano e Monghidoro), riguardante circa 1.000 soggetti, mostra una prevalenza di pirosi isolata di circa il 13% e di pirosi dominante il quadro clinico di circa il 38%. Una lesione endoscopica è stata reperita soltanto in circa il 22% dei soggetti che avevano eseguito un'esofagoscopia. La prevalenza di esofagite, sintomatica o asintomatica, era di circa il 15% della popolazione sottoposta a indagine (3). Recenti revisioni sistematiche e meta-analisi hanno documentato un trend temporale di aumento della prevalenza (circa + 50% in 15 anni) sia della malattia che dei tassi di ospedalizzazione, in particolare nel mondo occidentale (4). La prevalenza della malattia, un tempo rara in Asia, è oggi in forte incremento anche in questo continente, a causa delle intervenute modificazioni alimentari. In generale vari elementi, sia epidemiologici che fisiopatologici, legano l'aumento epidemico globale di obesità (definito dalla OMS "gobesity") all'epidemia della MRGE. Non sono disponibili dati di popolazione riguardanti l'epidemiologia delle forme atipiche o delle compitanze. Negli USA si stima che una percentuale compresa tra il 12% e il 36% dei pazienti con MRGE sia affetta da esofago di Barrett (5). Dati provenienti dai Centri Italiani di Endoscopia indicano una prevalenza molto inferiore. L'evoluzione in senso neoplastico della metaplasia colonnare è stimabile in una percentuale di circa lo 0,5% per anno (6); studi retrospettivi condotti in Svezia hanno indicato che tale evoluzione è favorita da una lunga durata di malattia e/o presenza di sin-

tomi frequenti o severi e che è linearmente correlata con l'estensione della metaplasia (segmenti lunghi di Barrett, ossia superiori ai 6 cm, cancerizzano più frequentemente di segmenti brevi) (7). Per quanto riguarda la storia naturale dei pazienti con MRGE, esistono dati convincenti che indicano una naturale evolutività delle forme tipiche "non erosive" verso quelle "erosive", pur in corso di terapia antisecretiva, stimabile in circa il 10-12% per anno. La progressione da NERD a forme erosive è rappresentata, per la maggior parte dei casi (80%), da esofagiti di lieve-moderata entità, corrispondenti ai gradi A-B della classificazione endoscopica di Los Angeles (8). La MRGE presenta una scarsa tendenza alla remissione spontanea di sintomi e lesioni e una elevata tendenza alla loro cronicizzazione, con una consistente necessità di terapia di mantenimento. Dati provenienti da numerosi trial clinici, condotti tanto nelle forme erosive che nella NERD, hanno mostrato una tendenza alla recidiva sintomatica in circa i 2/3 dei pazienti alla sospensione della terapia d'attacco (9).

Si è detto prima come lo spettro clinico della MRGE sia piuttosto ampio e costituito da presentazioni esofagee ed extra-esofagee (Tab. I) (1).

Per queste ultime si pongono due questioni essenziali:

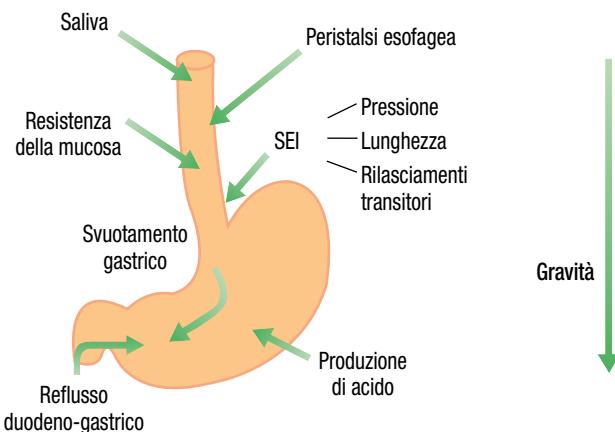
1. quanto frequenti siano i vari segni e sintomi come l'asma, la laringite o la tosse cronica associati al RGE?
2. qual è la relazione di causa ed effetto?

Riguardo al primo punto, uno studio (ProGERD), condotto su diverse migliaia di pazienti con sintomatologia tipica per MRGE e

Tabella I. Spettro clinico della MRGE in accordo con la consensus di Montreal (da: Vakil N. 2006; mod.).

Sindrome esofagea	Sindrome extraesofagea		
Sindrome sintomatica	Sindrome con danno esofageo	Associazione stabilità	Associazione ipotizzata
<ul style="list-style-type: none"> • Sindrome tipica da reflusso • Sindrome da reflusso con dolore toracico 	<ul style="list-style-type: none"> • Esofagite • Stenosi • Es. Barrett • AdenoCa esofageo 	<ul style="list-style-type: none"> • Tosse da reflusso • Laringite da reflusso • Asma da reflusso • Erosione dentale 	<ul style="list-style-type: none"> • Faringite • Sinusite idiopatica • Fibrosi polmonare idiopatica • Otite media ricorrente da reflusso

Figura 1. Patogenesi della MRGE. Modello multifattoriale. Fattori difensivi vs fattori aggressivi.



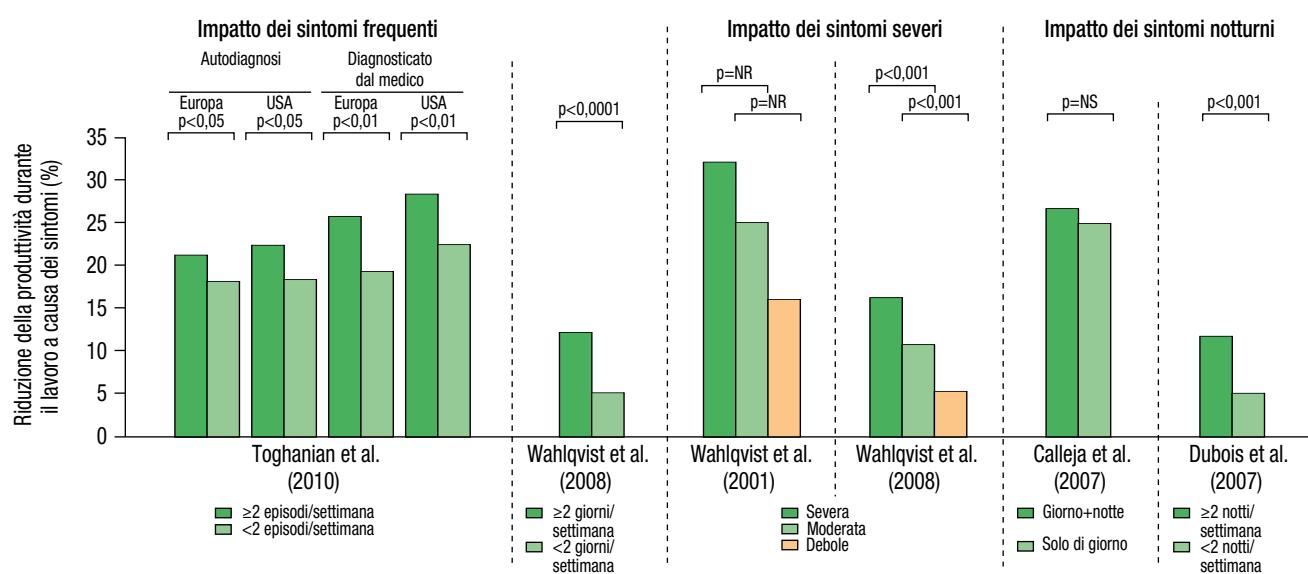
poi sottoposti a esofagoscopia, ha mostrato che la probabilità di presentare almeno un sintomo extraesofageo associato è molto elevata (circa un terzo dei casi), che essa è leggermente supe-

riore in pazienti con esofagite, che asma e dolore toracico sono i sintomi extra-esofagei più frequenti e che i più rilevanti fattori di rischio per sintomi o manifestazioni "atipiche" sono la durata e la severità dei sintomi tipici di MRGE (8).

Riguardo al secondo punto, va premesso che la coincidenza di sintomi e reflusso non implica alcuna natura causale nella relazione. Nonostante una letteratura molto vasta, la relazione di causa ed effetto tra MRGE e sintomi atipici, in particolare manifestazioni respiratorie e otorinolaringoiatriche (ORL), non è accertata se non in una minoranza di pazienti.

La MRGE ha una patogenesi multifattoriale, esemplificabile come uno squilibrio tra i normali fattori difensivi e quelli aggressivi (Fig. 1); tra i primi vanno ricordati l'effetto chimico della saliva, la contiguità dello strato cellulare epiteliale ("tight junctions"), la capacità tampone intra- ed extracellulare degli ioni idrogeno refluiti, il turnover cellulare, la produzione di muco e bicarbonato, la attività peristaltica esofagea, la competenza dello sfintere esofageo inferiore (SEI) e il suo "accoppiamento" anatomico con la porzione crurale del diaframma (sfintere esterno) (Fig. 2) (10) e, infine, un adeguato svuotamento gastrico. Tra i secondi vanno innanzi-

Figura 2. Effetto della frequenza e della gravità del sintomo "reflusso" e dei sintomi del reflusso notturno sul "presenteismo" in studi che hanno riportato la percentuale di produttività ridotta durante il lavoro a causa di sintomi (da: Tack J. 2012; mod.).



Productivity and Impairment questionnaire=WPAI; NR=non segnalato; NS=non statisticamente significativo

tutto considerati l'acidità del materiale gastrico refluito, il suo volume, l'attività della pepsina (che si inattiva a pH >4), la contemporanea presenza di componenti duodenali, come bile ed enzimi pancreatici, legati a un reflusso duodeno-gastro-esofageo.

Va sottolineato che la MRGE, pur appartenendo al gruppo di patologie acido-correlate, non è patogeneticamente legata a un'ipersecrezione acida gastrica; il fattore di maggiore importanza patogenetica è rappresentato dal rilasciamento transitorio, inappropriate (cioè non post-deglutitivo) dello SEI. Tale rilasciamento, il cui stimolo principale è dato dalla distensione del fondo gastrico, ha fisiologicamente la funzione di permettere il passaggio in senso orale di gas intragastrico ("venting") e così di evitare la sovradistensione dello stomaco; nel paziente con MRGE esso è più frequente che nel normale e si associa più frequentemente a episodi di reflusso acido di durata patologica (11).

L'importanza patogenetica dell'ernia jatale, tradizionalmente considerata assai rilevante ma poi trascurata negli anni tra il 1980 e 1990, è stata di recente rivalutata, anche grazie agli studi di manometria e di pH-impedenzometria esofagea; è stato dimostrato, infatti, che essa determina un disaccoppiamento spaziale dei 2 componenti dello SEI (quello interno, costituito da muscolo liscio e quello esterno, il pilastro diaframmatico, costituito da muscolo striato) riducendone la pressione effettiva. Inoltre la disponibilità di un "reservoir" di acido intratoracico potenzia il persistere di acido subito dopo un episodio di reflusso (cosiddetto re-reflusso) (12).

Gli episodi di reflusso, che si verificano durante la notte, sono maggiormente pericolosi e lesivi, sia perché avvengono quando la posizione corporea non consente l'effetto di clearing legato alla gravità per allontanare passivamente il reflusso, sia perché manca la stimolazione cosciente ("arousal") che attiva la deglutizione di saliva e la peristalsi dell'esofago.

I disturbi del sonno legati alla MRGE rappresentano una manifestazione clinica di recente riconoscimento, ma estremamente impattante, sulla qualità di vita dei pazienti.

Un ruolo importante è svolto dal cosiddetto "acid pocket", una piccola area gastrica prossima al cardias fortemente acida, che si crea nel periodo post-prandiale e che, probabilmente, è il principale fattore di reflusso acido in tale fase (13).

Per ciò che attiene alle nostre conoscenze in merito all'origine dei sintomi, in particolare la pirosi, è evidente che essi sono più

facilmente giustificabili in presenza di un danno infiammatorio mucosale esofageo; in questa situazione il materiale chimico refluito, in particolare l'acido, raggiunge direttamente le terminazioni sensoriali sottomucose (chemocettori), che veicolano lo stimolo nocicettivo alle strutture nervose superiori.

In assenza di danno anatomico macroscopico (NERD) è stato evidenziato, in molti pazienti, un patologico allargamento microscopico delle giunzioni intercellulari tra le cellule epiteliali (14), e attraverso questo varco si suppone che possano infiltrarsi gli ioni idrogeno refluiti, stimolando i chemocettori esofagei. È stato inoltre recentemente dimostrato che, nel NERD, un fattore determinante nell'originare la nocicezione è l'estensione prossimale del reflusso (15). Nel caso di pazienti con sintomi, assenza di danno mucosale ed esposizione acida nella norma (pazienti con cosiddetta "pirosi funzionale"), è ipotizzata l'esistenza di iperalgesia viscerale (16), simile a quella descritta nella sindrome dell'intestino irritabile: in questi casi, anche un reflusso acido non patologico per durata può essere in grado di scatenare una sintomatologia rilevante. È interessante osservare che l'uso della pH-impedenzometria ha smentito il vecchio assunto secondo il quale la pirosi è sempre legata al reflusso acido ("no acid, no heartburn"); vari studi hanno infatti documentato con chiarezza che la pirosi può essere indotta, oltre che dal reflusso acido, dal reflusso debolmente acido o anche non acido, dalla infusione di lipidi intraduodenali, dalla distensione luminale e infine anche da fattori extraluminali, di tipo psicologico, come l'ansia e la depressione (17).

Un concetto di grande importanza clinica è che la severità dei sintomi non è predittiva della presenza/gravità delle lesioni macroscopiche. Esiste, invece, una discreta correlazione tra l'entità dell'esposizione esofagea all'acido e la frequenza/durata dei sintomi (18). Vari studi, anche condotti su pazienti italiani, hanno dimostrato che la MRGE determina una compromissione della qualità di vita (19,20), probabilmente proporzionale alla severità dei sintomi (ma non all'entità delle lesioni mucosali, se presenti), con un impatto paragonabile a quello provocato da patologie croniche generalmente considerate più gravi, quali ad esempio asma bronchiale o diabete mellito (21). La valutazione della qualità di vita legata allo stato di salute può essere effettuata mediante questionari generici o specifici per la MRGE; i primi sono utili per confrontare patologie diverse, i secondi per valutare l'effetto di un trattamento tra prima

e dopo l'inizio della terapia (22). I più frequentemente usati strumenti generici sono ad esempio SF-36 e PGWB, mentre tra gli strumenti specifici si può ricordare il QOLRAD (10,23) e il GIS (Gastroesophageal Reflux Symptom Impact Scale), che è anche uno strumento utile per la rilevazione, mediante questionario, dei vari sintomi indotti dalla MRGE (24). La MRGE impatta sia sull'assenteismo dal lavoro sia sul cosiddetto "presenteismo", ossia la riduzione di lavoro svolto o la ridotta performance lavorativa (Fig. 2).

Elementi di terapia

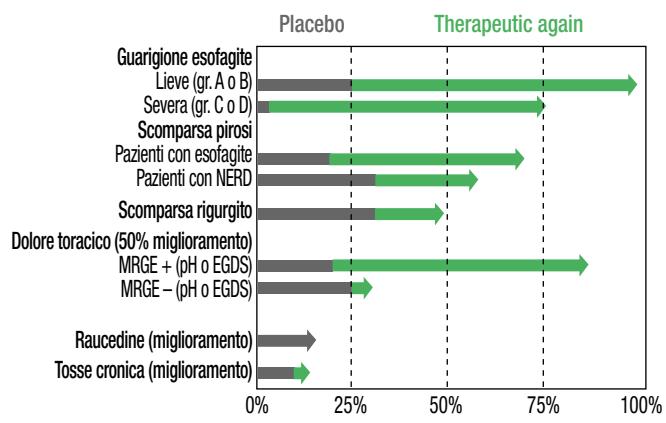
La terapia della MRGE si pone principalmente due diversi obiettivi:

- attenuare o far regredire la sintomatologia causata dal reflusso con conseguente miglioramento della qualità di vita;
- ottenere la guarigione delle eventuali lesioni mucose riscontrate endoscopicamente, prevenendone la recidiva o le complicanze.

La terapia medica della MRGE consiste nella somministrazione degli inibitori di pompa protonica (IPP), che sono attualmente i farmaci di scelta per la maggior efficacia che hanno dimostrato su tutti gli aspetti della MRGE. Gli IPP sono in grado di alleviare i sintomi, di cicatrizzare le lesioni esofagite nell'80-90% dei casi dopo 4-8 settimane di trattamento e di prevenire e ridurre le complicanze (stenosi, ulcere, esofago di Barrett). Tutti i farmaci appartenenti a questa classe hanno efficacia sostanzialmente simile. Il meccanismo d'azione degli IPP consiste nel legame covalente che instaurano con la pompa protonica della cellula parietale gastrica, bloccandone irreversibilmente il funzionamento. Tuttavia, in media, circa il 10-15% dei pazienti adulti con esofagite erosiva non raggiunge la guarigione completa delle lesioni dopo 8 settimane di terapia. Come già detto, circa i due/terzi dei pazienti con esofagiti erosive e NERD recidivano entro 6 mesi dalla sospensione della terapia. Inoltre circa il 40% dei casi con NERD continua a lamentare sintomi da reflusso, nonostante la terapia antisecretiva. Il trattamento delle manifestazioni extraesofagee della MRGE, anche con farmaci efficaci come gli IPP, si è peraltro dimostrato deludente dal punto di vista clinico, specie per la carenza di studi rigorosi che possano suggerire le modalità di gestione più adeguate per questi pazienti. Una sinopsi dell'effetto acuto degli IPP sullo spettro delle manifestazioni della MRGE (25) è presentato nella figura 3.

Un ruolo sempre più interessante, sia in terapia di supporto agli IPP che come monoterapia, è quello svolto dagli alginati e dai protettori

Figura 3. Efficacia degli IPP nelle varie possibili manifestazioni di MRGE (dati provenienti da trials clinici) (da: Kahrilas P. 2012; mod.).



di mucosa, che rappresentano una classe di farmaci e medical device di grande interesse (per una rassegna completa, vedi ref. 32).

La survey eMeRGE

La MRGE è, come detto, una patologia molto diffusa, che ha un notevole impatto sulla qualità di vita e sull'attività lavorativa dei pazienti. Proprio la valutazione di quest'ultimo aspetto è stato uno degli obiettivi principali di una Survey nazionale, multicentrica (56 Centri con una distribuzione completa sul territorio italiano hanno completato l'indagine) (Fig. 4), denominata progetto eMerGE (eMerging from RGE), condotta per monitorare la reale diffusione della problematica clinica rappresentata dalla MRGE in Italia e rilevare abiti prescrittivi e strategie di management nella pratica.

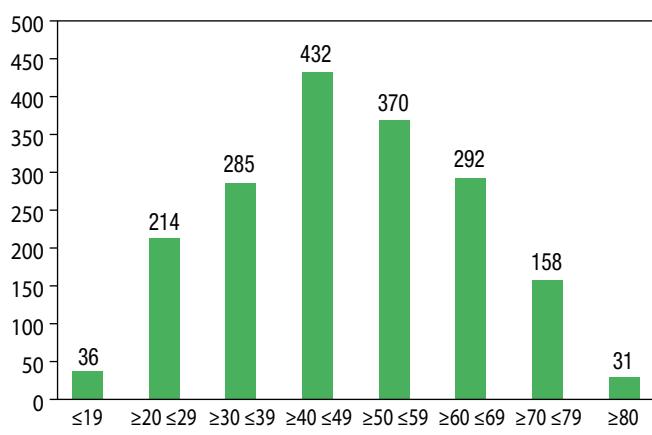
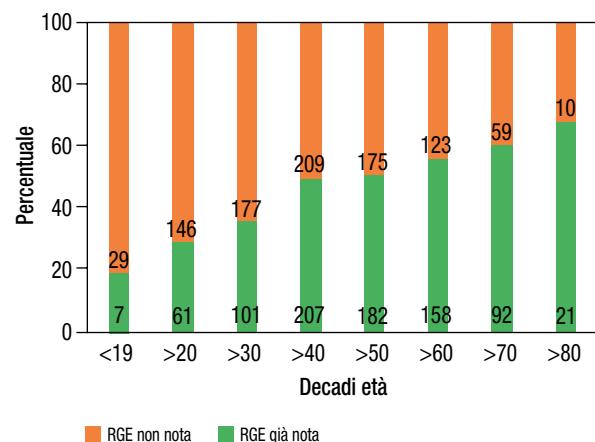
Per la raccolta dei dati del paziente è stato impiegato un "Quaderno di attività". I pazienti hanno compilato, poi, un Diario per la valutazione dei sintomi del reflusso gastroesofageo al basale e al follow-up (1 mese). Qui di seguito vengono riportati esclusivamente i dati relativi all'osservazione basale. I dati relativi al follow-up, eventualmente, saranno oggetto di altro report.

I questionari di rilevazione dei sintomi e della compromissione della qualità di vita sono stati rispettivamente il GIS (24) e il RSI (Reflux Symptom Questionnaire), che è usato prevalentemente in ambito di reflusso con componente extra-esofagea (laringo-faringeo) (26). L'analisi *ad interim* che qui presentiamo riguarda i risultati delle Osservazioni provenienti da 56 dei 106 Centri che hanno aderito al

Figura 4. Distribuzione geografica dei Centri Partecipanti alla Survey.

progetto; la stima delle Osservazioni attese, al completamento della raccolta dati dai restanti 50 centri, è di 4.100 unità.

L'analisi che segue è condotta quindi su un totale di 2.082 pazienti, di cui sono stati poi utilizzati i dati relativi a 1.776, essendo i restanti 306 incompleti. Il campione di pazienti era composto per il

Figura 5. Distribuzione della popolazione per decadi di età nella survey EMERGE.**Figura 6.** Distribuzione percentuale in base all'età tra sintomi di RGE già noti o meno. I numeri nelle colonne rappresentano i valori assoluti.**Tabella II.** Sintomi nei pazienti della Survey rilevati mediante questionario GIS (il totale dei pazienti che hanno risposto al singolo quesito differisce da sintomo a sintomo, ed è pertanto riportato per ciascuna voce).

	Qualche volta/mai	Ogni giorno/spesso
Dolore retrosternale (N=1.829)	1.183 (64,7%)	646 (35,3%)
Bruciore retrosternale (N=1.835)	821 (44,7%)	1.014 (55,3%)
Rigurgito/sapore acido in bocca (N=1.824)	784 (43,0%)	1.040 (57,0%)
Dolore o bruciore epigastrico (N=1.828)	766 (42,0%)	1.062 (58,0%)
Faringodinia/raucedine (N=1.832)	1.101 (60,0%)	731 (40,0%)

53,5% da donne, presentava un'età media di 49 anni (Fig. 5) e un peso medio pari a 71,2 kg. Il 47% del campione aveva già diagnosi nota di RGE al basale; intuitivamente, la percentuale di pazienti in cui la MRGE era già nota cresce al crescere dell'età (Fig. 6). I sintomi da RGE più frequentemente rilevati (con frequenza giornaliera o comunque elevata) sono rappresentati da: dolore retrosternale (35,3%), bruciore retrosternale (55,3%), il rigurgito acido (57%) il bruciore (dolore) epigastrico (58%); anche i sintomi potenzialmente riferibili al RLF sono risultati frequenti: il 40% del campione riferiva faringodinia o raucedine “ogni giorno/spesso” (Tab. II).

Figura 7. Schema per l'autovalutazione dei sintomi mediante RSI.

Indice dei sintomi del reflusso: riportare il punteggio per ciascun sintomo utilizzando i punteggi:
1=nessun problema; 2=problema lieve; 3=problema medio; 4=problema moderato; 5=problema grave

	Inizio terapia
Disfonia	
Bisogno di raschiare la gola	
Eccesso di muco in gola	
Difficoltà nella deglutizione (solidi, liquidi)	
Tosse dopo i pasti o in posizione sdraiata	
Laringospasmo	
Tosse insistente, fastidiosa	
Sensazione di corpo estraneo	
Dolore al petto, rigurgito acido	
INDICE (somma dei punteggi)	

Le manifestazioni sintomatiche del RGE avevano un impatto sul sonno con una frequenza pari a “ogni giorno/spesso” nel 31,5% dei pazienti intervistati e sull’alimentazione nel 31,6% di essi. Ri-

levante, anche se riguardante solo una minoranza dei pazienti, è il fenomeno del presenteismo: il 14,2% dei pazienti riferiva un “ridotto rendimento lavorativo” frequente a causa del RGE.

Infine la Survey ha considerato la “compliance” verso i suggerimenti igienico-dietetici forniti ai pazienti dai loro Medici; relativamente alle “Norme Alimentari e alle Regole Comportamentali”, una considerevole percentuale (45%) dei pazienti in realtà mostra di non seguire le indicazioni ricevute, né dal punto di vista dell’assunzione di una dieta particolare (44,7%) né dal punto di vista delle norme comportamentali (43,5%).

La rilevazione ha utilizzato, per la valutazione dei sintomi, anche l’autovalutazione che il paziente ha fatto mediante il RSI (26) (Fig. 7).

La Survey ha inteso fotografare la tipologia di trattamento farmacologico che i pazienti assumevano in precedenza (si è già detto che il 47% aveva infatti una pregressa diagnosi di MRGE) o al momento della rilevazione attuale. Questa rilevazione si limita a individuare pattern generali relativi all’uso di classi (ad esempio IPP o protettori di mucosa), ma non entra nel dettaglio delle singole molecole prescritte. In complesso, 974/1.779 pazienti (54,7%) avevano assunto o assumevano una terapia in atto al momento della rilevazione, mentre 805 pazienti non era mai stato sottoposto a terapia (Fig. 8). Un ulteriore punto è la tipologia “monoterapia vs terapia di associazione”: dai dati

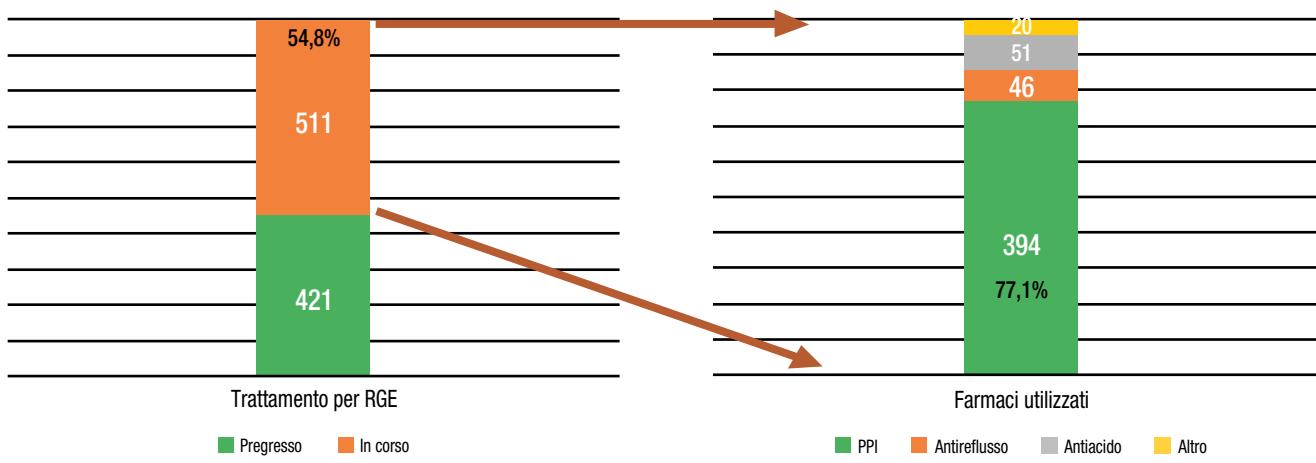
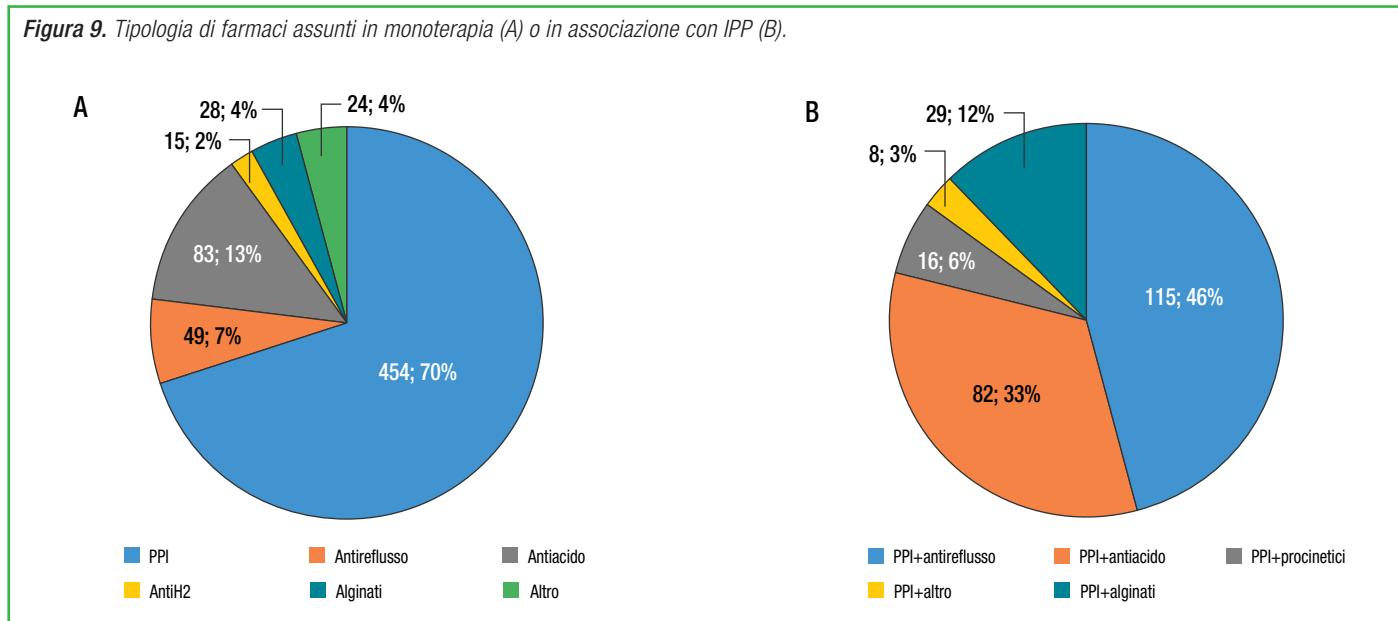
Figura 8. Distribuzione dei trattamenti farmacologici (in atto o pregressi) e tipologia di quelli in corso.

Figura 9. Tipologia di farmaci assunti in monoterapia (A) o in associazione con IPP (B).

della survey risulta che il 67,5% dei “trattamenti in corso” è costituito da una monoterapia (che, in circa il 70% dei casi, è basata sulla terapia con IPP) (Fig. 9); le politerapie sono effettuate da un 32,5% dei pazienti e, in questo caso, sono costituite in quasi l’80% da un IPP in associazione ad altro farmaco). Ultimo punto è il dosaggio dei farmaci: lo studio ha indicato che, in circa un terzo dei casi, gli IPP sono assunti a dosaggi dimezzati, dosi solitamente preferite nella terapia di mantenimento, in fase di “step-down” rispetto al dosaggio iniziale.

Discussion

La MRGE è un problema clinico frequente, notevolmente impattante la qualità di vita, e la cui terapia, forse anche per l’etiology multifattoriale, non è del tutto soddisfacente. Infatti, mentre il fenotipo di esofagite lieve risponde ottimamente sul piano sintomatico ed endoscopico al trattamento con farmaci antisecretivi potenti come gli IPP, la risposta è meno brillante e via via insoddisfacente man mano che si passa dall’esofagite al NERD, dalla pirosi al rigurgito (come sintomi dominanti), dalle manifestazioni esofagee a quelle extraesofagee (Fig. 3). Conseguente-

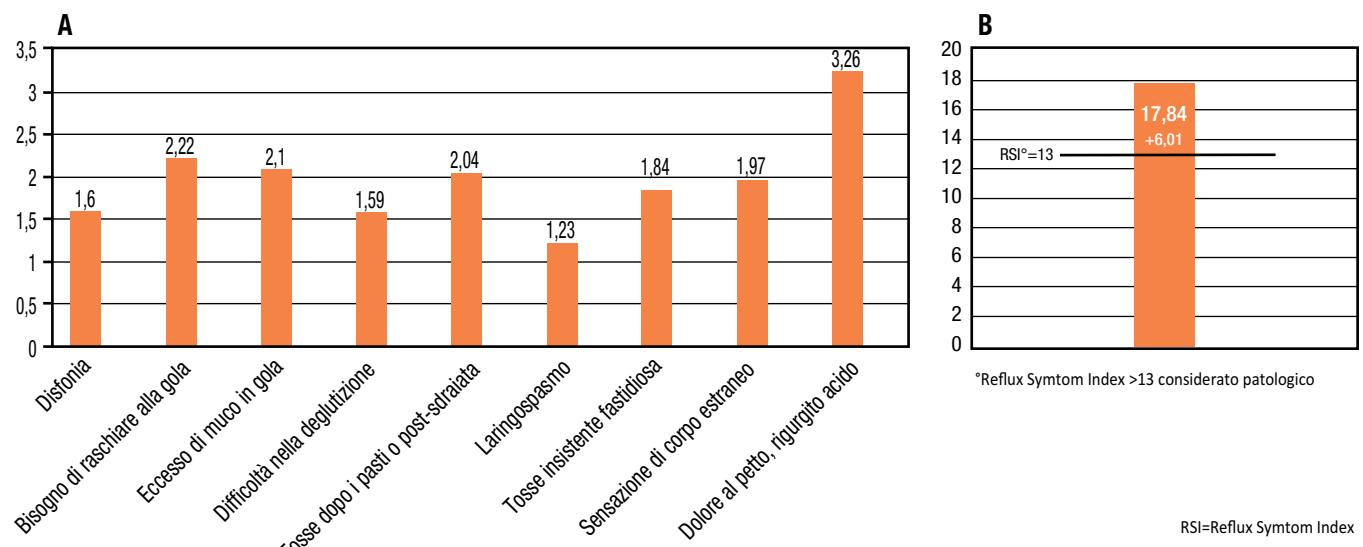
mente, e anche in parallelo alle crescenti segnalazioni di effetti indesiderati degli IPP (27), si sono aperti scenari nuovi per la terapia della MRGE, con un interesse crescente verso le terapie add-on, realizzate con:

- 1) l’uso di prodotti di uso consolidato, come gli alginati, di cui è stata recentemente però descritta un’azione muco-protettiva (28), quanto meno ex-vivo, nonché una capacità di neutralizzazione della tasca acida gastrica un fattore potenzialmente importante nel determinare sintomi in fase post-prandiale (29);
- 2) i cosiddetti “protettori di mucosa”, come le miscele “acido alginico-acido ialuronico” (30) o “acido ialuronico-condroitin sulfato” (31). Tali farmaci, come terapia add-on, vengono proposti nei pazienti (parzialmente) refrattari agli IPP e nei pazienti con manifestazioni extra-esofagee (32), in particolare di tipo ORL (30).

La Survey qui descritta in modo preliminare (analisi interinale dei primi 2.082 pazienti con MRGE), ha confermato con dati Italiani una serie di evidenze:

- 1) la MRGE costituisce un problema clinico rilevante, con un ricco corteo sintomatologico, un notevole impatto sulla qualità di vita e sull’attività lavorativa;

Figura 10. A. Score medio al RSI dei vari sintomi (esofagei ed extra-esofagei) dei pazienti della Survey. B. Score medio cumulativo dei vari sintomi (RSI=Reflux Symtom Index) (da: Belafsky PC 2002; mod.).



- 2) i sintomi extra-esofagei sono frequenti e affiancano quelli specifici in una notevole proporzione di pazienti, come dimostrato da uno score patologico all'RSI nella nostra casistica (Fig. 10) (26);
- 3) la proporzione di pazienti che richiedono un trattamento (in particolare di mantenimento) è molto alta, considerando che oltre la metà di quelli con una pregressa diagnosi di MRGE è tutt'ora in terapia;
- 4) che gli IPP continuano a costituire il caposaldo della terapia farmacologica, da soli o in associazione;
- 5) infine che anche in Italia esiste un notevole spazio per la terapia add-on, come indicato dal fatto che un 32% circa dei nostri pazienti effettuava una politerapia e che nella maggioranza dei casi i prodotti utilizzati erano proprio gli alginati e i protettori di mucosa (Fig. 9).

In conclusione, e in attesa dei dati finali, la Survey eMeRGE ci fornisce dati epidemiologici, clinici e di management che appaiono di grande interesse nazionale.

Bibliografia

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R and The Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-1920.
2. Martinez SD, Malagon IB, HS Garewal HS et al. Non-erosive reflux disease (NERD) — acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;7:537-545.
3. Zagari RM, Fuccio L, Wallander MA et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *Gut* 2008;57:1354-1359.
4. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC et al. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014;63:871-880.
5. Conio M, Cameron AJ, Romero Y et al. Secular trends in the epidemiology and outcome of Barrett's oesophagus in Olmsted County, Minnesota. *Gut* 2001;48:304-309.
6. Bhat S, Coleman HG, Yousef F et al. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1049-1057.
7. Falk GW. Barrett's oesophagus: frequency and prediction of dysplasia and cancer. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2015;29:125e138.
8. Malfertheiner P, Nocon M, Vieth M et al. Evolution of gastro-oesophageal reflux disease over 5 years under routine medical care—the ProGERD study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:154-164.
9. Carlsson R, Dent J, Watts R et al. Gastro-oesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole. International GORD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:119-124.
10. Tack J, Becher A, Mulligan C et al. Systematic review: the burden of disruptive gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:1257-1266.
11. Mittal RK, Holloway RH, Penagini R, Blackshaw LA, Dent J. Transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 1995;109:601-610.
12. Jones MP, Sloan SS, Rabine JC, Ebert CC, Huang CF, Kahrilas PJ. Hiatal hernia size is the dominant determinant of esophagitis presence and severity in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96: 1711-1717.
13. Beaumont H, Bennink RJ, de Jong J et al. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GERD. *Gut* 2010;59:441-451.
14. Tobey NA, Carson JL, Alkiek RA, Orlando RC. Dilated intercellular spaces: a morphological feature of acid reflux-damaged human esophageal epithelium. *Gastroenterology* 1996;111:1200-1205.
15. Cicala M, Emerenziani S, Caviglia R et al. Intra-oesophageal distribution and perception of acid reflux in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:605-613.
16. Rodriguez-Stanley S, Robinson M, Earnest DL et al. Esophageal hypersensitivity may be a major cause of heartburn. *Am J Gastroenterol* 1999;94:628-631.
17. Fass R, Fennerty B, Vakil N. Non-erosive reflux disease current concepts and dilemmas. *Am J Gastroenterol* 2001;96:303-314.
18. Boeckxstaens G, El-Serag HB, Smout AJPM et al. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. *Gut* 2014;63:1185-1193.
19. Pacini F, Calabrese C, Cipolletta L et al. Burden of illness in Italian patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Curr Med Res Opin* 2005;21: 495-502.
20. El-Dika S, Guyatt GH, Armstrong D et al. The impact of illness in patients with moderate to severe gastroesophageal reflux disease. *BMC Gastroenterol* 2005;5:23-31.
21. Stewart AL, Greenfield S, Hays RD et al. Functional status and well-being if patients with chronic conditions: results from the Medical Outcomes Study. *J Am Med Assoc* 1989;262:907-913.
22. Eloubeidi NA, Provenzale D. Health-related quality of life and severity of symptoms in patients with Barrett's esophagus and gastroesophageal reflux disease without Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1881-1887.
23. Chassany O, Holtmann G, Malagelada J et al. Systematic review: health-related quality of life (HRQOL) questionnaires in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1053-1070.
24. Jones R, Coyne K, Wiklund I. The Gastro-oesophageal Reflux Disease Impact Scale: a patient management tool for primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1451-1459.
25. Kahrilas P, Boeckxstaens G. Failure of reflux inhibitors in clinical trials: bad drugs or wrong patients? *Gut* 2012;61:1501-1509.
26. Belafsky PC, Postma GM, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom Index (RSI). *J Voice* 2002;16:274-277.
27. Freedberg DE, Kim LS, Yang Y. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017;152:706-715.
28. Woodland P, Batista-Lima F, Lee C et al. Topical protection of human esophageal mucosal integrity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015; 308:G975-G980.

29. Kahrilas PJ, McColl K, Fox M et al. The acid pocket: a target for treatment in reflux disease ? *Am J Gastroenterol* 2013;108:1058-1064.
30. Aragona ES, Mereghetti G, Bianchetti M et al. The regenerative medicine in the treatment of Gastro Esophageal Reflux and Laryngo Throat. From Research to Cure. *J Biol Regul Homeost Agents* 2017;31(2 Suppl. 2): 207-212.
31. Savarino V, Pace F, Scarpignato C; Esoxx Study Group. Randomised clinical trial: mucosal protection combined with acid suppression in the treatment of non-erosive reflux disease - efficacy of Esoxx, a hyaluronic acid-chondroitin sulphate based bioadhesive formulation. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:631-642.
32. Savarino E, Zentilin P, Marabotto E et al. Drugs for improving esophageal mucosa defense: where are we now and where are we going? *Ann Gastroenterol* 2017;30:585-591.

EMERGE STUDY GROUP

Arrigoni A., Artuso D., Astegiano M., Azzinnari C., Battaglia E., Belcari C., Bendia E., Benedicenti P., Bianchetti M., Brandimarte G., Buoncompagni I., Cabras M., Camilleri S., Capece G., Caronna S., Cassieri C., Castaldo F., Catalano T., Citarella C., D'Amore F., D'Alia G., D'Arpa F., Dattola A., De Bortoli N., De Medici A., Di Marzo S., Di Mitri R., Di Napoli A., D'Onofrio V., Dughera L., Elisei W., Errico G., Familiari L., Familiari P., Frasca R., Frunzio A., Gatti M., Genova S., Grossi S., Gullotta R., Iannuzziello D.R., Indennitate G., Leonardi G., Luigiano C., Macchiarella B., Maisto T., Mancino M.G., Mancino A., Manes G., Marin R., Mastinu G.R., Merlo A., Moi A., Montalbano L.M., Monterosso N., Morabito Loprete A., Morlando L., Nicita R., Ogliari C., Pace F., Paiano P.N., Paliani G., Palieri A.P., Pardocchi D., Pati A., Pedretti G., Peralta S., Pisani A., Plomaritis P., Privitera A.C., Pumbo R., Quatraro F., Raimondo D., Rivellini G., Rizzo G.L., Romano M., Salerno R., Savarino E., Scarpulla G., Sinagra E., Soncini M., Tammaro G., Trovato C., Vassallo R., Vinti M., Virgilio C.M.P.

Comitato Scientifico Editoriale:

ALLEGRA C.	CACCIAPUOTI F.	DAL PALÙ C.	LUISETTI M.	SIRTORI C.
ALTAMURA C.	CAMANNI F.	DE GRANDIS D.	MALERBA M.	STERNIERI E.
AMBROSIONI E.	CARRATÙ L.	DI BIAGIO A.	MANCINI M.	TODESCO S.
BASSETTI M.	CHIESARA E.	ESPOSITO S.	OLIVIERI D.	VAIRA D.
BELLIA V.	CONCIA E.	FERRARA P.	PUDDU P.	VISCOLI C.
BIANCHI PORRO G.	CRINÒ L.	FRASCHINI F.	SCAGLIONE F.	

FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Direttore Responsabile: Antonio Guastella

©2018 MEDIPRINT S.r.l. a socio unico - Cod. 05/18

Via Cossignano, 26-28 - 00138 Roma

Tel. 06.8845351-2 - Fax 06.8845354

mediprint@mediprint.it • www.mediprint.it

Vol. 17 - n. 1/2018 - gennaio-aprile

Reg. Trib. di Roma n. 238 del 23/5/2002

Poste Italiane S.p.A. - Spedizione in A.P. 70% c/Roma/Aut. 72/2010

Periodicità quadriennale

Tutti i diritti sono riservati.

Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo
(compresa fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore.

Stampa: CSC Grafica Srl
Via A. Meucci, 28 - 00012 Guidonia (Roma)

Estratto finito di stampare nel mese di febbraio 2018

