

L'eccesso di diagnosi e trattamento per il presunto reflusso gastroesofageo

Come è nato, perché è sbagliato, e cosa possiamo fare

FEDERICO MARCHETTI

Clinica Pediatrica, IRCCS Pediatrico "Burlo Garofolo", Trieste

Sono passati quasi 20 anni da quando gli inibitori della pompa protonica (PPI) sono stati inizialmente utilizzati mostrando di essere efficaci, sicuri e ben tollerati per il trattamento a breve termine del GERD nei bambini con più di un anno di età. In questi studi, per lo più condotti in bambini dai 2 ai 17 anni, i PPI hanno dimostrato di controllare i sintomi dell'esofagite erosiva nei pazienti che erano refrattari agli antagonisti del recettore (H2RA), agli agenti tampone, ai procinetici e, in alcuni soggetti, alla stessa chirurgia antireflusso. A seguito di questi studi iniziali che hanno usato l'omeprazolo, altri PPI sono risultati essere altrettanto efficaci e sicuri nel mantenimento della remissione del dolore cronico e nelle recidive di esofagite erosiva. Tuttavia è da tenere presente che circa l'80% dei bambini che necessitano di trattamento a lungo termine con farmaci antiacidi presentano delle condizioni che predispongono al GERD, come ad esempio i disturbi neurologici, l'atresia esofagea, una malattia polmonare cronica, l'ernia iatale, una storia familiare di GERD, l'esofago di Barrett e la grande obesità^{1,2}.

Nei bambini senza queste patologie sottostanti il GERD di solito non è una condizione cronica e non è grave, e più comunemente segue una presunta infezione gastrointestinale con disturbi della motilità post-infettiva e ritardato svuotamento gastrico, che si risolve con il tempo.

In questo contesto generale il tema del reflusso nei bambini sotto l'anno di età merita un'attenzione particolare e urgente. Recentemente, l'uso dei

PPI nei lattanti è aumentato in modo vertiginoso³. Un ampio studio condotto negli Stati Uniti ha mostrato che, dal 1999 al 2004, si è verificato un incremento di 7 volte nella prescrizione di PPI. Uno dei PPI, disponibile in formulazione liquida, ha visto un incremento di 16 volte nei 6 anni osservati e circa lo 0,5% su un milione di bambini presenti nel database dello studio ha ricevuto una prescrizione di PPI durante il loro primo anno di vita¹.

Dai dati dello studio italiano ARNO 2011 l'osservazione che emerge non è certo confortante, anzi: dal 2000 al 2010 viene registrato un incremento dell'utilizzo dei farmaci antisecretori (anti-H2 e PPI) di 2 volte e

mezzo, passando la prevalenza da 2,5‰ a 6‰ assistibili³ (Figura 1). Nell'anno 2010 la prevalenza di esposizione agli antisecretori è stata più alta nel 1° e nel 2° anno di vita (13% e 10% rispettivamente) rispetto alle fasce di età successive (5-9%). Relativamente ai consumi per principio attivo, la spesa è distribuita tra un 40% per la ranitidina e un 60% per i PPI. Tra questi, lansoprazolo e omeprazolo sono i più prescritti. Va osservato che, con la disponibilità di nuovi farmaci ad attività simile, non vi è stato un fenomeno di sostituzione, ma di aggiunta: l'incremento di prescrizione ha interessato infatti tutte le molecole via-via disponibili sul mercato

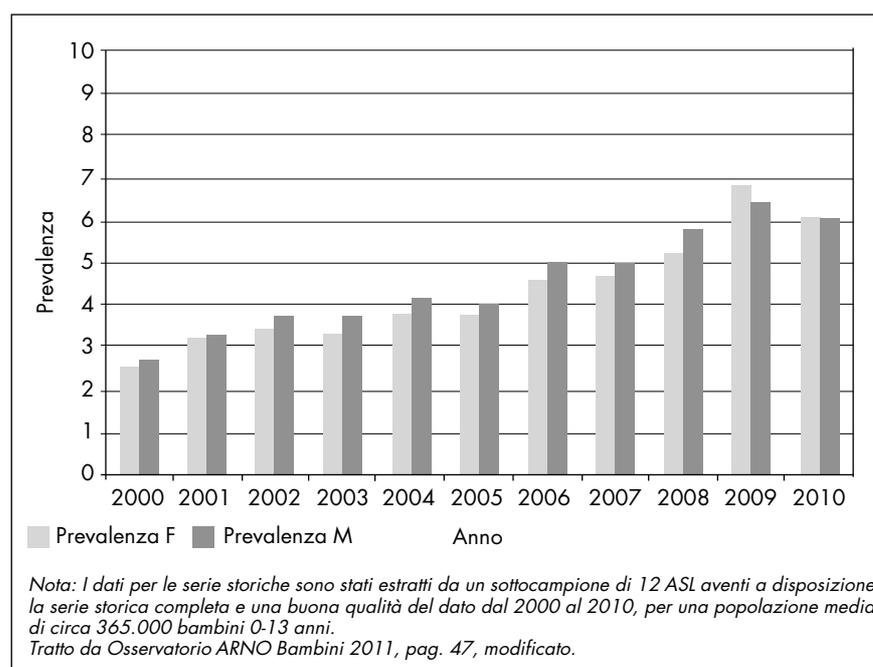


Figura 1. Trend della prevalenza d'uso di PPI e/o ranitidina per sesso.

con ampia variabilità nei diversi ambiti territoriali.

Questi dati indicano che in qualche modo la diagnosi di GERD è diventata un grande “flagello” per i bambini nel mondo sviluppato. Questo cambiamento è avvenuto per diverse ragioni, non sempre oggettivabili, e ha fatto parlare di una vera e propria epidemia che ci siamo abituati a chiamarla con la sigla IGARIS (*Iatrogenic Ghost Allergy and Reflux Infant Syndrome*), vale a dire la sindrome dell’allergia e del reflusso fantasma (condizioni spesso poste come problema in modo sequenziale o in associazione in lattanti sani e rigogliosi)⁴.

RIGURGITO E PIANTO

Molti lattanti tendono a rigurgitare quotidianamente dal 40% al 70% del latte ingerito. I lattanti presentano una relativa scarsa compliance gastrica e un esofago corto (transitoriamente), quindi una parte del volume di latte assunto viene rigurgitato. Questo è da tempo riconosciuto come “reflusso fisiologico” (in un lattante che cresce normalmente) e non GERD ed è destinato ad autorisolversi in circa il 95% dei bambini dai 12 ai 15 mesi di vita.

Molti bambini sono irritabili o hanno un “pianto inspiegabile”, condizione spesso identificata come “coliche del lattante”, specialmente nei primi 3 o 4 mesi di vita. Le “coliche del lattante” rappresentano una sindrome comportamentale della prima infanzia, che comporta lunghi periodi di pianto con la difficoltà a volte a “calmare” il bambino e a volte si caratterizza con l’inarcamamento della schiena o il rifiuto del seno o del biberon. Non vi è alcuna prova che questo pianto inspiegabile nei bambini altrimenti sani sia causato dal dolore addominale o in qualsiasi altra parte del corpo. Tuttavia, i genitori e gli operatori sanitari spesso ritengono che la causa del pianto eccessivo sia il dolore addominale. La causa più comune di pianto inspiegabile è probabilmente l’incapacità di “cambiare lo stato”, e di passare rapidamente dall’agitazione alla calma.

In altre parole rigurgitare e piangere

sono situazioni comuni nella maggior parte dei lattanti, che si verificano spesso contemporaneamente, senza necessariamente avere una relazione di causa-effetto. Tuttavia, sempre più spesso, il pianto e il rigurgito nel lattante sono identificati con la diagnosi di GERD e, pur in presenza dei risultati di RCT che non hanno dimostrato l’inefficacia dei PPI nei bambini con pianto riferibile a reflusso⁵, l’atteggiamento corrente degli ultimi anni è stato quello di adottare un atteggiamento sempre meno pronto alla valutazione, spiegazione e rassicurazione, con il ricorso alla “rapida” prescrizione. Il problema poi nel corso del tempo ha assunto una definizione semantica di “reflusso acido” (grazie anche alla pressione del marketing industriale), termine che quasi in modo automatico richiama una prescrizione.

Con il passare del tempo il problema del presunto RGE e della conseguente prescrizione di antiacidi si è allargato in merito alle possibili patologie ad esso correlate, coinvolgendo altre categorie professionali, dagli otorino ai dentisti, agli pneumologi, agli allergologi.

APNEE, TOSSE, ASMA, SINUSITE, LARINGOTRACHEITE, EROSIONI DENTALI

Le LG dicono chiaramente nelle loro raccomandazioni che “il reflusso non è correlato con apnee patologiche o con ALTE” e nonostante “l’elevata frequenza di reflusso nei pazienti con l’asma, solo un gruppo selezionato di bambini con asma notturno o steroide-dipendenti potrebbero beneficiare della terapia antireflusso”. Quest’ultima raccomandazione di fatto viene in qualche modo smentita (nel bambino sano, non cerebropatico) dai risultati del recente RCT pubblicato su *JAMA*, recensito sulla “Pagina gialla” di questo numero di *Medico e Bambino*: i bambini con asma trattati con PPI rispetto a quelli trattati con placebo non hanno un migliore controllo dell’asma, senza alcuna differenza tra quelli con pH-metria normale e pH-metria patologica. Nel corso

del tempo sono state inoltre escluse altre condizioni cliniche attribuite nel bambino al reflusso: dal sintomo tosse alla sinusite, alla laringotracheite, alle erosioni dentali⁶.

FARMACI CON POSSIBILI EFFETTI COLLATERALI

Per anni si è ritenuto che i farmaci antiacidi fossero privi di effetti collaterali. Essi sembrano essere di fatto ben tollerati con pochi effetti avversi immediati. Con i PPI alcuni pazienti possono avere mal di testa o stitichezza, ma di solito il problema si risolve se si passa a un’altra molecola di PPI. L’aumento dei livelli di transaminasi è stato descritto, ma è transitorio nella maggior parte dei pazienti. Altre preoccupazioni sono sorte nelle prime fasi del percorso del loro utilizzo, legate all’ipergastrinemia risultante dall’ipocloridria indotta dai PPI. In terapia con PPI, l’iperplasia dello strato di cellule parietali si sviluppa quasi di routine, anche se i polipi gastrici sono di riscontro in pochi pazienti. Questi cambiamenti istologici sono benigni e tendono a risolversi quando si interrompe il trattamento. Tuttavia, soprattutto per terapie molto protratte, si può assistere a un rebound di secrezione acida che richiede la ripresa della terapia con PPI!

L’acidità gastrica rappresenta una difesa contro le infezioni ed è importante per l’assorbimento di alcuni nutrienti. Con il passare del tempo sono stati pubblicati numerosi lavori che hanno dimostrato in modo chiaro l’aumentato rischio infettivo nei pazienti in terapia con antiacidi, sia adulti che bambini¹. In particolare, in studi di coorte e caso-controllo, si è osservata una prevalenza maggiore di: gastroenterite acuta e polmonite acquisita in comunità (bambini di 4-36 mesi di vita e adulti, H2RA o PPI); enterocolite necrotizzante (neonati prematuri, H2RA); candidemia in unità di terapia intensiva neonatale (H2RA); polmoniti (neonati, PPI); colonizzazione intestinale (adulti, PPI); infezione da *Clostridium difficile* (adulti, PPI); carenza di vitamina B12 (anziani, H2RA

o PPI); frattura dell'anca (adulti, PPI); diminuito assorbimento del calcio (adulti, PPI); ipomagnesiemia acuta e cronica (adulti, PPI). Si ritiene che il maggiore rischio di avere infezioni associate all'uso degli antiacidi potrebbe essere ridotto utilizzando dosi non alte e favorendo la monosomministrazione prima del pasto del giorno, in quanto la farmacocinetica dei PPI nei bambini non è diversa da quella dell'adulto e, al contrario, sembra essere più lenta nei lattanti sotto i 6 mesi di vita. Ma questa raccomandazione riguarda ovviamente solo i casi che hanno effettivamente bisogno dell'utilizzo di questi farmaci.

CHE COSA FARE?

Sarebbe semplicistico dire: seguire le raccomandazioni delle LG riportate in questo numero di *Medico e Bambino*. Le LG affermano che non vi sono evidenze a sostegno di un utilizzo dei farmaci antiacidi per il trattamento empirico a scopo diagnostico nei lattanti e nei bambini piccoli nei quali i sintomi che fanno pensare a un GERD non sono specifici. Questi sintomi, nella stragrande maggioranza dei casi, vanno incontro a risoluzione spontanea con il passare del tempo. Il problema è quello di capire e interpretare la "specificità" e il significato di alcuni dei sintomi nei bambini di cui le LG parlano.

È forse utile nella pratica clinica adottare una serie di "regole" comportamentali che possiamo così riassumere:

- a) È fondamentale pensare che il GERD è raro nei bambini che non presentano una delle condizioni di rischio elencate.
- b) Di fronte a un bambino che rigur-

gita e sta bene gli operatori sanitari dovrebbero smettere di usare il termine "reflusso acido" perché incoraggia la prescrizione di farmaci acido-soppressori. Il bambino che rigurgita e che cresce non rappresenta un problema, come indicato chiaramente dalle LG.

- c) A volte il pianto inconsolabile con possibile rifiuto dell'alimentazione rappresenta il vero problema ed è causa di disagio e preoccupazione dei genitori. Anche in questo caso la valutazione della crescita è il primo aspetto da valorizzare e condividere con i genitori. Un approccio comportamentale (che non è altro che ascoltare, spiegare, interpretare, dare consigli e sicurezza) è lo strumento "terapeutico" più utile e di aiuto per la famiglia, con la piena disponibilità a ridiscutere del problema.
- d) Esiste sicuramente un'area grigia (non oggettivabile nelle LG) che può far pensare a una possibile malattia da reflusso. Sono casi rari, di fronte ai quali (in parte in contraddizione con le LG), prima di pensare a un percorso diagnostico, spesso invasivo, un tentativo con antiacidi (ranitidina) può essere preso in considerazione e discusso con la famiglia. Un bambino che non ha una chiara risposta su indicatori clinici precisi entro due settimane non può avere un GERD. Di fronte a un presunto successo terapeutico è ragionevole pensare, in un arco di tempo non definibile, ma sufficientemente breve, alla sospensione dell'antiacido, osservando quello che succede, senza avere fretta e tenendo conto che, tranne in situazioni particolari che riguardano il bambino più grande, non accade quasi mai nulla di preoccupante o

drammatico (il dramma spesso è l'invasività diagnostica e non il contrario).

- e) La vera attenzione va riservata a quei bambini che possono essere a rischio di GERD (cerebropatici, con pregressa atresia esofagea) e a quelli grandicelli in cui vi è una storia che diventa sufficientemente tipica per un GERD: cuscino bagnato al mattino, vomito, sensazione di bruciore, anemizzazione. Esistono, li abbiamo visti (spesso hanno una condizione anatomica predisponente con a volte una storia del primo anno di vita non sempre significativa), ma sono pochi e parlano da soli nella tipicità di quello che loro stessi o per voce dei genitori raccontano.

Indirizzo per corrispondenza:

Federico Marchetti
e-mail: fedemarche@tin.it

Bibliografia

1. Hassall E. Over-Prescription of Acid-Suppressing Medications in Infants: How It Came About, Why It's Wrong, and What to Do About It. *J Pediatr* 2012;160(2):193-8.
2. Marchetti F. Indicazioni per l'utilizzo razionale dei farmaci antiacidi (anti-H2 e IPP). *Medico e Bambino* 2009;28(4):250-4.
3. AAVV. Osservatorio ARNO bambini. I profili assistenziali delle popolazioni in età pediatrica. Rapporto 2011. http://sip.it/wp-content/uploads/2011/10/ARNO_bambini_rapporto_2011.pdf.
4. Tornese G, Maschio M, Marchetti F, Ventura A. To GERD or not to GERD, this is the question. *J Pediatr* 2009;155:601.
5. van der Pol RJ, Smits MJ, van Wijk MP, et al. Efficacy of proton-pump inhibitors in children with gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Pediatrics* 2011;127(5):925-35.
6. Tolia V, Vandenplas Y. Systematic review: the extra-oesophageal symptoms of gastro-oesophageal reflux disease in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29(3):258-72.