

Management della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) refrattaria

- ✓ MRGE refrattaria: persistenza di pirosi retrosternale o rigurgito almeno 3 volte a settimana senza miglioramento a seguito di un trattamento con IPP doppia dose per almeno 8-12 settimane
- ✓ Gli inibitori di pompa protonica (IPP) sono i farmaci più utilizzati per il trattamento della MRGE
- ✓ IPP sono efficaci nella maggior parte dei pazienti (tasso di guarigione dell'esofagite erosiva del 90%, tasso di risposta dei pazienti con sintomi tipici del 60%)
- ✓ Il 40% dei pazienti con sintomi tipici rimane sintomatico nonostante la terapia antisecretiva, percentuale che aumenta se si considerano i sintomi atipici

Indagini da eseguire in caso di mancata risposta a IPP

EGDS

- ✓ indicata prima della terapia con IPP per sintomi tipici solo in presenza dei cosiddetti sintomi d'allarme (calo ponderale, disfagia, anemizzazione/sanguinamento digestivo)
- ✓ esclusione di altre cause dei sintomi (esofagite eosinofila, esofagite infettiva, esofagite da farmaci, adenocarcinoma gastrico e acalasia)
- ✓ identificazione di difetti anatomici (ampia ernia iatale)
- ✓ individuazione di complicanze della MRGE, come esofagite da reflusso persistente nonostante terapia con IPP b.i.d. (5-10% dei pazienti) e/o di stenosi peptiche o esofago di Barrett
- ✓ non indicate biopsie esofagee in caso di esofagite erosiva, indicate se sospetto clinico di esofagite eosinofila

Indagini da eseguire in caso di mancata risposta a IPP

pH-impedenziometria esofagea delle 24h (pH-MII)

Caratterizzazione del reflusso:

- ✓ caratterizzazione chimica del reflusso (reflusso acido, debolmente acido, alcalino)
- ✓ tempo di esposizione all'acido (AET) (AET patologico se > 6 %, dubbio se compreso tra 4 e 6 %, negativo se < 4 %)
- ✓ associazione tra sintomi e episodi di reflusso (doppia positività di SI e SAP su un numero di episodi dello stesso sintomo, i.e. pirosi, non inferiori a 3 nelle 24 h)
- ✓ estensione prossimale
- ✓ composizione liquida/gassosa
- ✓ calcolo Mean Nocturnal Baseline Impedance (MNBI) e Post-reflux Swallowed Induced Peristaltic Waves (PSPW) index

Indagini da eseguire in caso di mancata risposta a IPP

pH-impedenziometria esofagea delle 24 ore:

Distinzione dei pazienti in:

- ✓ **veri NERD (*non erosive reflux disease*)**: EGDS negativa e tracciato impedenziometrico patologico (AET > 6%)
- ✓ pazienti con **esofago ipersensibile**: normale tempo di esposizione all'acido ma associazione tra sintomi e episodi di reflusso positiva
- ✓ pazienti con **pirosi funzionale**: tracciato impedenziometrico nei limiti e assenza di correlazione temporale tra i sintomi e gli episodi di reflusso registrati (pazienti da annoverare nei disturbi funzionali dell'esofago)

- **OFF-IPP** (wash out di almeno 14 giorni) per la diagnosi di MRGE
- **ON-IPP** se è già stata fatta diagnosi di MRGE (evidenza ad EGDS di esofagite erosiva C o D secondo Los Angeles, complicanze di MRGE o precedente pH-MII patologica), al fine di valutare eventuali meccanismi fisiopatologici alla base della mancata risposta alla terapia

Indagini da eseguire in caso di mancata risposta a IPP

pH-metria:

- ✓ in alcuni centri non è disponibile la pH impedenziometria esofagea delle 24 ore
- ✓ è in grado di misurare solo i reflussi acidi, non rileva i reflussi debolmente acidi, debolmente alcalini e quelli con componente gassosa
- ✓ deve sempre essere eseguita in assenza di terapia con IPP
- ✓ BravoTM System: capsula posizionabile endoscopicamente per la misurazione wireless del pH; miglior comfort del paziente e registrazione fino a 96 ore

Indagini da eseguire in caso di mancata risposta a IPP

Manometria esofagea ad alta risoluzione:

- ✓ esclusione di eventuali disturbi motori alla base dei sintomi (i.e. acalasia, aperistalsi esofagea, esofago ipercontrattile, spasmo esofageo distale)
- ✓ gold standard per la definizione e la misurazione di ernia iatale
- ✓ solitamente eseguita prima della pH-metria/impedenziometria per identificare i reperi della giunzione esofago gastrica per il posizionamento della sonda
- ✓ riscontro di ineffective esophageal motility può essere una delle manifestazioni motorie della MRGE più grave se caratterizzata da onde fallite > 50% e deboli >70 %

Terapia

- 1) **Modifiche dello stile di vita:** perdita di peso, elevazione della testiera del letto, evitare di assumere la posizione supina subito dopo il pasto (> 3 ore)
- 2) **Ottimizzazione terapia con IPP:**
 - valutare *compliance* del paziente e *corretta assunzione* degli IPP: l'assunzione 30 minuti prima di colazione e/o cena è fondamentale per l'efficacia terapeutica
 - Se compliance e timing adeguati, ma persistenza dei sintomi: switch verso IPP di II generazione (esome/rabeprazolo) → metabolismo non dipendente dal CYP2C19

Terapia

3) Introdurre nuove classi di farmaci

Antagonisti H₂R	azione sulla secrezione acida notturna (mediata principalmente dall'istamina e meno sensibile ad IPP): dubbie evidenze degli studi in pz refrattari agli IPP; problematica di tachifilassi dopo 4 settimane di utilizzo continuativo
Procinetici	possibile ruolo su peristalsi e clearance esofagea; aumento del tono dello sfintere esofageo inferiore; miglioramento dello svuotamento gastrico. Pochi studi in pz refrattari agli IPP, da cui emerge che chi migliora ha in realtà un rallentato svuotamento gastrico. Cautela per la presenza di numerosi effetti avversi
Antiacidi	neutralizzazione chimica (e in parte fisica – formulazioni gel) dell'acidità del refluito; azione sulla piroisi, non sul rigurgito; immediato beneficio percepito dal pz, ma spesso non duraturo
Sucralfato	effetto protettivo sulla mucosa esofagea tramite l'inibizione della formazione di pepsina; efficace nell'esofagite erosiva; non studiato il ruolo nei pz refrattari agli IPP
Acido ialuronico e Condroitin solfato	combinazione in grado di prevenire l'aumento della permeabilità della mucosa esofagea indotta da acido e pepsina; l'associazione con gli IPP è superiore alla sola terapia antisecretiva sia per piroisi che per rigurgito
Alginati	agisce sull'acid pocket (succo gastrico secreto 20 min prima del pasto, che non si mescola con esso, localizzato in prossimità della giunzione esofago-gastrica). Forma una zattera che, galleggiando su di esso, limita gli episodi di reflusso post prandiali
Agonisti GABA-B	riduzione dei rilassamenti transitori dello sfintere esofageo inferiore e di conseguenza del numero di eventi di reflusso (sia acidi che debolmente acidi). Numerosi effetti collaterali che ne limitano l'utilizzo
Antidepressivi a basse dosi	triciclici, SNRI e SSRI sono modulatori della sensibilità esofagea efficaci nei pz con esofago ipersensibile e piroisi funzionale

4) Psicoterapia: terapia cognitivo-comportamentale, ipnoterapia, biofeedback e tecniche di rilassamento muscolare possono determinare miglioramento dei sintomi sia da sole che in combinazione alle terapie farmacologiche e chirurgiche

Opzioni terapeutiche invasive nei pz refrattari agli IPP

- Nella maggior parte dei pazienti non-responder agli IPP i sintomi non sono mediati dal reflusso, pertanto la chirurgia non è indicata
- Rivalutazione del quadro con EGDS + biopsie e pH-MII on-PPI al fine di identificare quei pazienti in cui i sintomi sono davvero secondari al reflusso e che possono beneficiare della chirurgia

- ✓ **fundoplicatio laparoscopica**: maggior numero di evidenze scientifiche a supporto
- ✓ **potenziamento magnetico dello sfintere esofageo inferiore e fundoplicatio endoscopica**: possibili alternative, dati incoraggianti negli ultimi anni
- ✓ **radiofrequenza endoscopica**: ultimi dati ne sconsigliano l'utilizzo