



Napule è...
PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

LUCI OMBRE ABBAGLI

Prevenzione
Allergologia
Gastroenterologia
Nutrizione
Dermatologia

30 APRILE - 3 MAGGIO 2015
Hotel Royal Continental, Napoli

RGE: dall'EBM al fai da te

30 Aprile 2015, Napoli

*Federica Gaiani ,
Gian Luigi de'Angelis*

RGE e MRGE

REFLUSSO GASTRO-ESOFAGEO

è il passaggio **involontario** del contenuto gastrico nell'esofago con o senza rigurgito e vomito.

È un **normale processo fisiologico** che si verifica più volte al giorno in neonati sani, bambini e adulti.

La maggior parte degli episodi di RGE che si verifica in soggetti sani ha una **durata inferiore ai 3 minuti**; si possono verificare nel periodo post-prandiale causando **pochi o nessun sintomo**.

MALATTIA DA REFLUSSO GASTRO-ESOFAGEO (MRGE)

è presente quando il reflusso del contenuto gastrico causa sintomi fastidiosi e/o complicanze.



Dimensione del problema

Prevalenza della malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE)

>3.3% di tutta la **popolazione pediatrica**

Sherman P, Hassall E, Fagundes-Neto U, Gold BD, Kato S, Koletzko S, Orenstein S, Rudolph C, Vakil N, Vandenplas Y (2009) A global evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in children. Am J Gastroenterol 104:1278–1295



- prevalenza della MRGE nei soggetti di età < 20 anni risulta pari a 4.4% (1/3 rispetto alla popolazione adulta)
- MRGE è strettamente legato all'obesità negli adulti, ma non sempre nei soggetti con età <20 anni
- tema che interessa anche l'età neonatale

Dimensione del problema

I genitori spesso si rivolgono al pediatra in quanto la maggior parte dei neonati rigurgita nei primi mesi di vita, fatto che non necessariamente implica la presenza di malattia.

Per questo motivo

- La corretta **definizione di RGE e MRGE**,
 - la comprensione dei **percorsi diagnostici** più appropriati, così come
 - la scelta delle **terapie**
- risultano di fondamentale importanza per i pazienti.



RGE o MRGE?

Il punto cruciale del management del RGE è proprio

distinguere fra RGE e MRGE

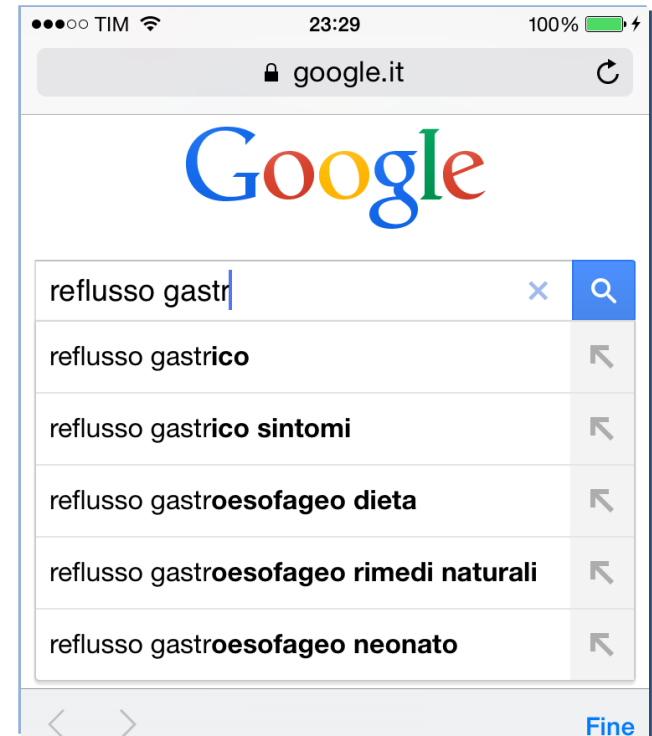
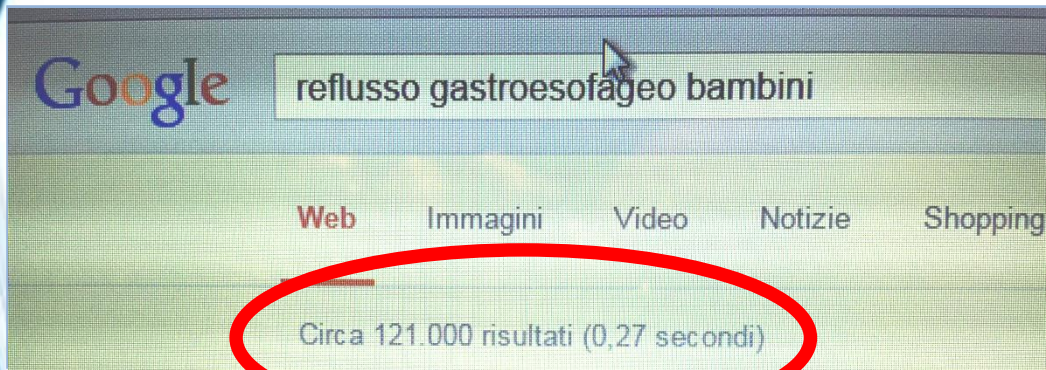
La variabilità di manifestazioni e conseguenze cliniche, la mancanza di criteri utilizzabili dal paziente per distinguere le due entità, oltre alla scarsa aderenza alle linee guida, spesso risultano fattori confondenti nella diagnosi e trattamento di RGE e MRGE nel bambino



...il fai da te

- La gestione non corretta di reflusso gastroesofageo e malattia da reflusso è legata a fattori dipendenti sia dai pazienti/genitori, sia dai pediatri
- Il genitore spesso **cerca informazioni** e possibili rimedi autonomamente.....

Trovando innumerevoli fonti di qualità non sempre controllata....



Le linee-guida

Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines:
Joint Recommendations of the North American Society of
Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the
European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology,
and Nutrition

Co-Chairs: *Yvan Vandenplas and †Colin D. Rudolph

Committee Members: ‡Carlo Di Lorenzo, §Eric Hassall, ||Gregory Liptak,
¶Lynnette Mazur, #Judith Sondheimer, **Annamaria Staiano, ††Michael Thomson,
‡‡Gigi Veereman-Wauters, and §§Tobias G. Wenzl

J Pediatr Gastroenterol Nutr, Vol. 49, No. 4, October 2009

Publicazione di linee guida da parte di
NASPGHAN ed ESPGHAN per la diagnosi ed il
management di RGE e MRGE

...e la loro applicazione

Do Pediatricians Apply the 2009 NASPGHAN–ESPGHAN Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux After Being Trained?

**Paolo Quitadamo, †Vaidotas Urbonas, ‡Alexandra Papadopoulou, §Enriqueta Roman,
||Danijela J. Pavkov, ¶Rok Orel, #Jorge A. Dias, **Aco Kostovski, *Erasmus Miele,
††Alberto Villani, and *Annamaria Staiano*

JPGN • Volume 59, Number 3, September 2014

- Le linee-guida NASPGHAN-ESPGHAN sono disponibili ed applicabili, **tuttavia poco utilizzate** dai Pediatri di Libera Scelta Europei
- Motivo principale **l'inadeguata conoscenza**
- Adeguati **training** si sono dimostrati efficaci nel migliorarne l'aderenza da parte dei pediatri, sia dal punto di vista diagnostico che terapeutico.

Punti chiave per una corretta gestione

1. **La clinica**: riconoscere segni e sintomi
2. I pazienti a **maggior rischio** di MRGE
3. Corrette **indicazioni** agli esami diagnostici
4. **Farmaci appropriati** per età, severità del quadro clinico, sicurezza e maneggevolezza
5. Conoscere, sorvegliare e trattare le **complicanze**

La clinica: Segni e sintomi

Sintomi e segni e/o condizioni legate al RGE sono classicamente distinti in :

- tipici (esofagei)**
- atipici (extra-intestinali)**

SINTOMI TIPICI: Vomito e rigurgito
Epigastralgia
Addominalgia
Ematemesi
Pirosi retrosternale
Disfagia
Distensione gastrica
Scialorrea



La clinica: Segni e sintomi

SINTOMI ATIPICI:

AUXOLOGICI scarso accrescimento

EMATOLOGICI anemia ferro-privata

ALTE

DOLORE TORACICO

NEUROCOMPORAMENTALI: S.di Sandifer, irritabilità,
Ruminazione, Rifiuto del cibo

ODONTOIATRICI alterazioni dello smalto

RESPIRATORI: Tosse ricorrente, Asma, laringospasmo, Fenomeni
di "ab ingestis" , Distress respiratorio ricorrente



Sintomi atipici di RGE
o reflusso extra-
esofageo?

MRGE e dolore toracico

D. Maschio, 10 aa e 7 mesi

Affetto da malattia celiaca (diagnosi all'età di 6 aa e ½)

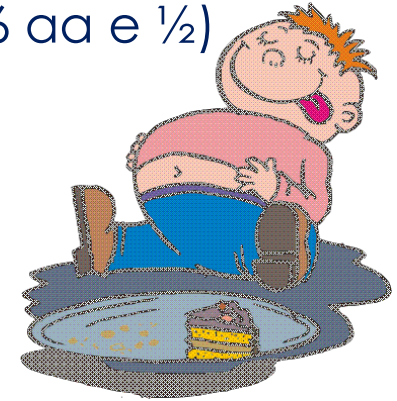
Appetito buono (abusa di bibite gassate)

Peso: 70.6kg (>90° perc.)

Altezza: 152 cm (>90°perc)

B.M.I. 30.6 kg/m² (>>>97° perc.)

Eccesso ponderale: +62% per l'età



Da circa 3-4 settimane **lamenta dolore toracico** e

“bruciore alla bocca dello stomaco” con eruttazioni frequenti

ECG: nella norma

Ecografia addome completo: steatosi epatica di grado moderato

Esami ematici: lieve ipercolesterolemia totale (HDL<, LDL>),

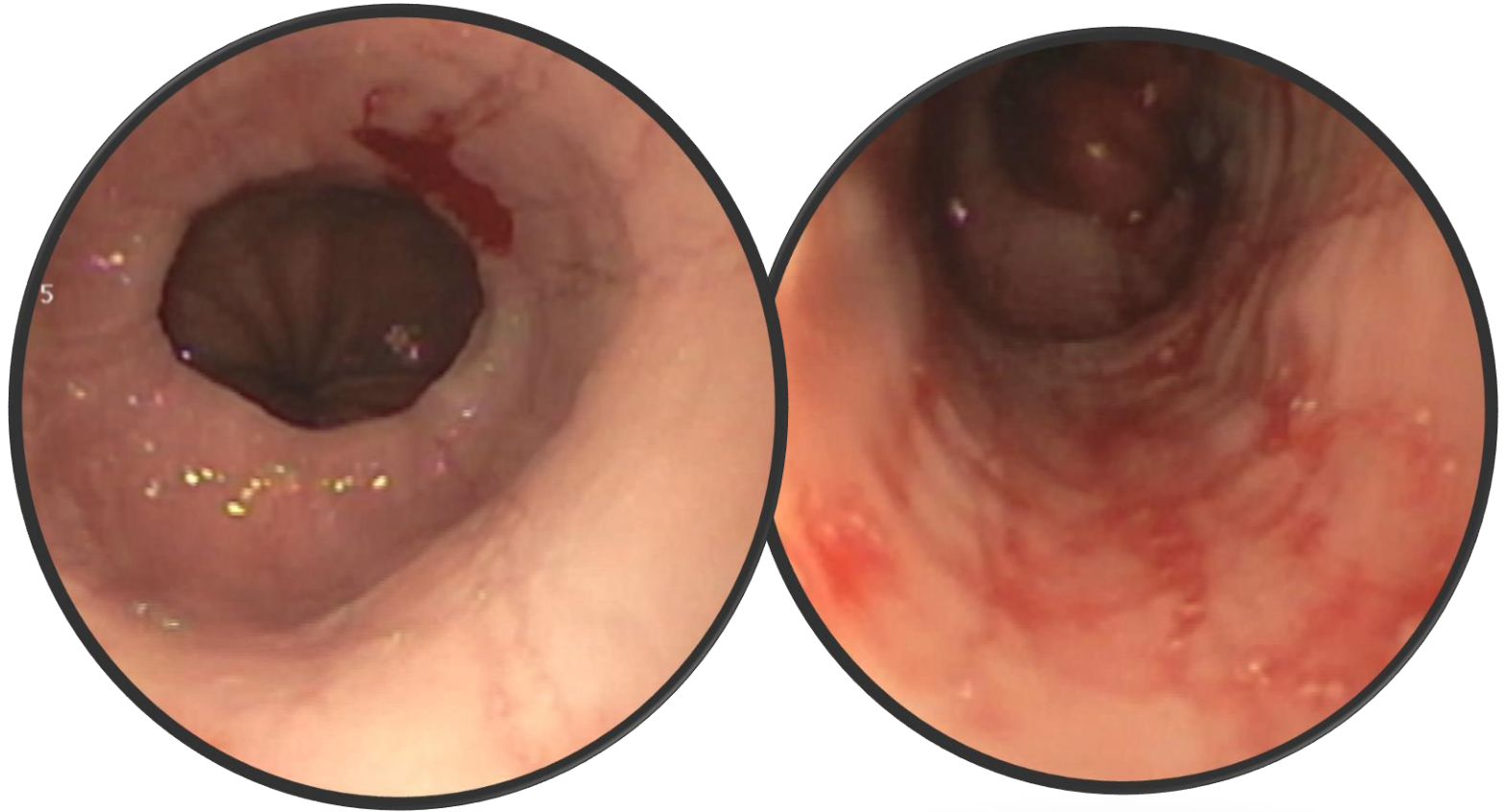
TSH Ft4 nella norma

Eseguito **ciclo di terapia con inibitori di pompa protonica**

per 10 giorni con beneficio, rebound dei sintomi alla sospensione

MRGE e dolore toracico

Esegue EGDS: ernia iatale da scivolamento
con segni di esofagite moderata



All'esame istologico: quadro compatibile
con esofagite da reflusso in fase attiva

MRGE e dolore toracico

Viene trattato con PPI (esomeprazolo) a pieno dosaggio per un mese (e poi a scalare) e procinetici (domperidone) per 2 settimane con risoluzione dei sintomi

Indirizzato allo specialista in previsione di un trattamento dietetico adeguato per il controllo del peso



Utile follow-up
a lungo
termine per
l'ernia iatale!

MRGE e disfagia

G. Maschio, 5 anni

Anamnesi familiare negativa per malattie del tratto GI

Storia di **rigurgiti** frequenti sin dai primi mesi di vita senza necessità di trattamento

Da 2 mesi lamenta **pirosi retrosternale** e frequenti episodi di **vomito**, talvolta **disfagia per i solidi**

Rifiuto di alcuni cibi, non calo ponderale

Esami emato-chimici: nella norma

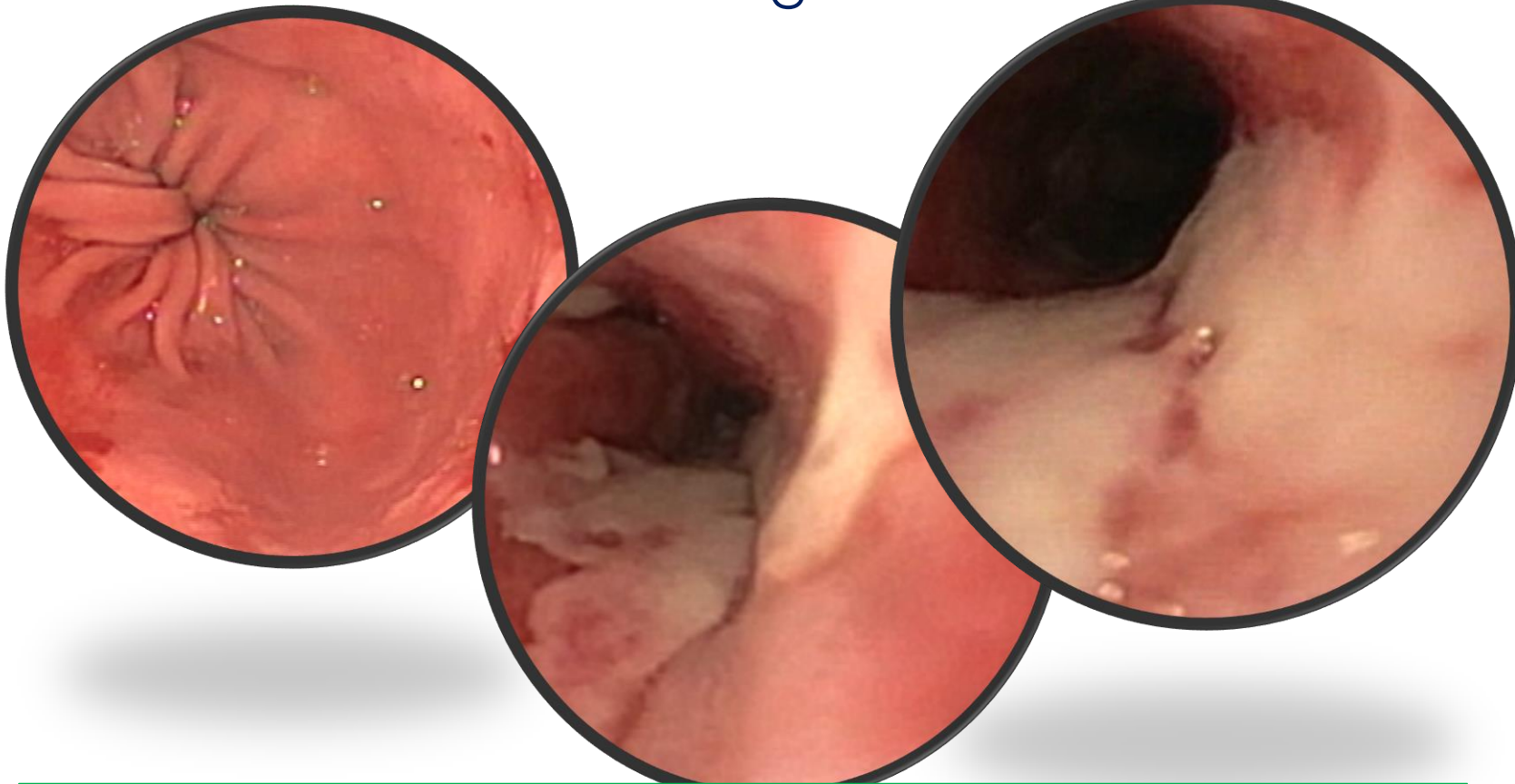
SOF : negativo

Ricerca Ag fecale per HP negativo

Esegue **EGDS.....**

MRGE e disfagia

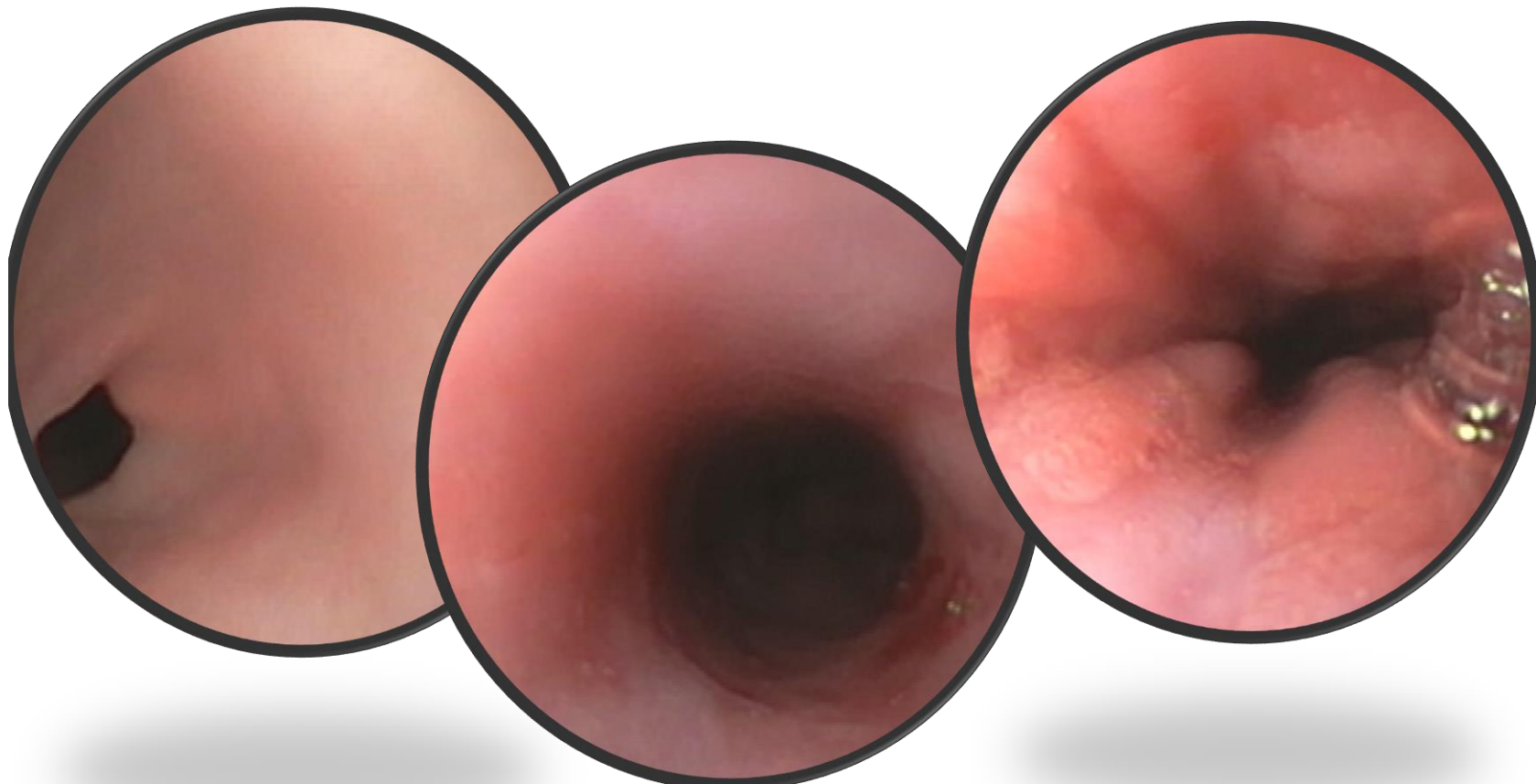
Esofagite peptica con substenosi del lume esofageo



Il quadro infiammatorio non consente di eseguire biopsie in prima battuta, il bambino viene trattato con PPIs a pieno dosaggio, quindi ricontrollato endoscopicamente dopo 4 settimane....

MRGE e disfagia

Quadro migliorato ma non risolto!
Persiste riduzione del lume esofageo
Si effettuano biopsie multiple
Prosegue terapia
Necessiterà di terzo controllo endoscopico!



MRGE e disfagia

E' sempre necessario fare biopsie?

La disfagia può sottendere una patologia denominata "esofagite eosinofila" anche se i sintomi di questo disturbo non sono sempre così specifici, specie in età pediatrica!

BAMBINI:

Rifiuto del cibo
Rigurgito, vomito
Sintomi GERD-like
Dolore addominale
Irritabilità
Ritardo di crescita
Perdita di peso
Pirosi
Ematemesi
Diarrea

ETÀ GIOVANE-ADULTA

Disfagia
Bolo esofageo
Sintomi GERD-like
Dolore addominale
Pirosi

Circa il 50% dei casi di bolo esofageo sono determinati da una sottostante Esofagite eosinofila

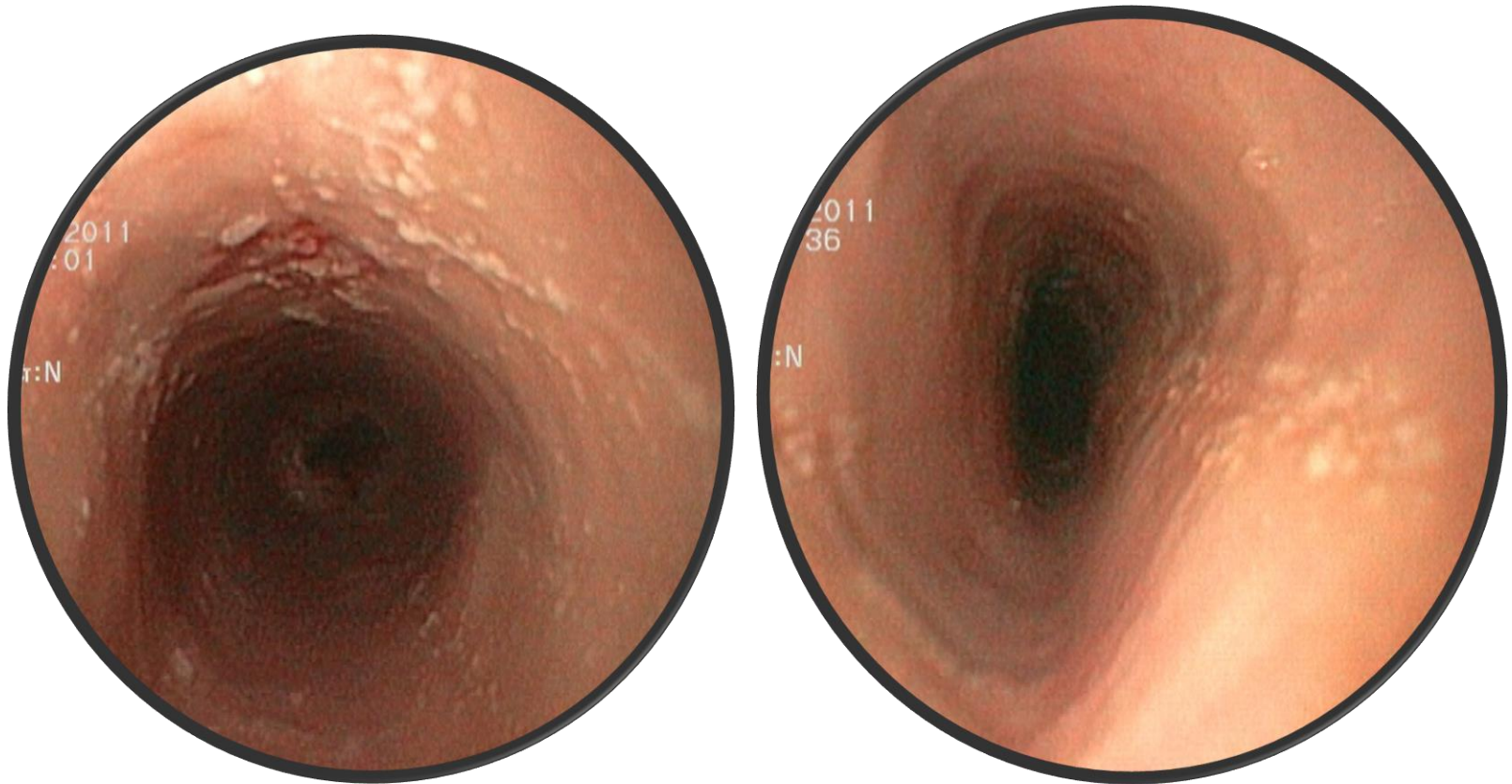
DD esofagite eosinofila

Altre cause di eosinofilia esofagea: ???

- GERD
- Gastroenterite eosinofila
- Infezioni elmintiche e fungine
- IBD
- HES
- Vasculiti
- Sclerodermia ed altre patologie del connettivo
- Malattia celiaca
- Danno da farmaci
- Graft vs. host disease

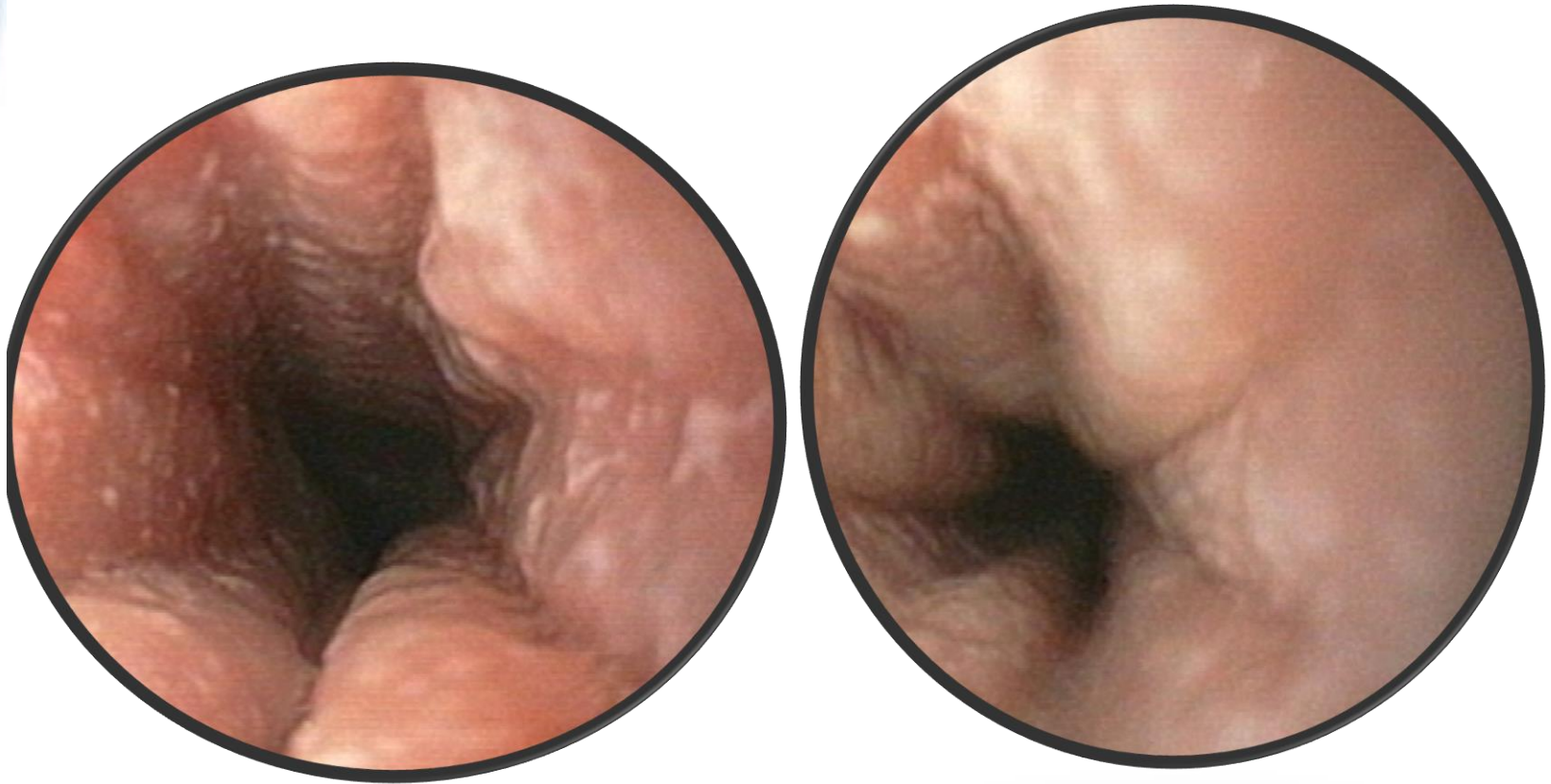


Esofagite eosinofila



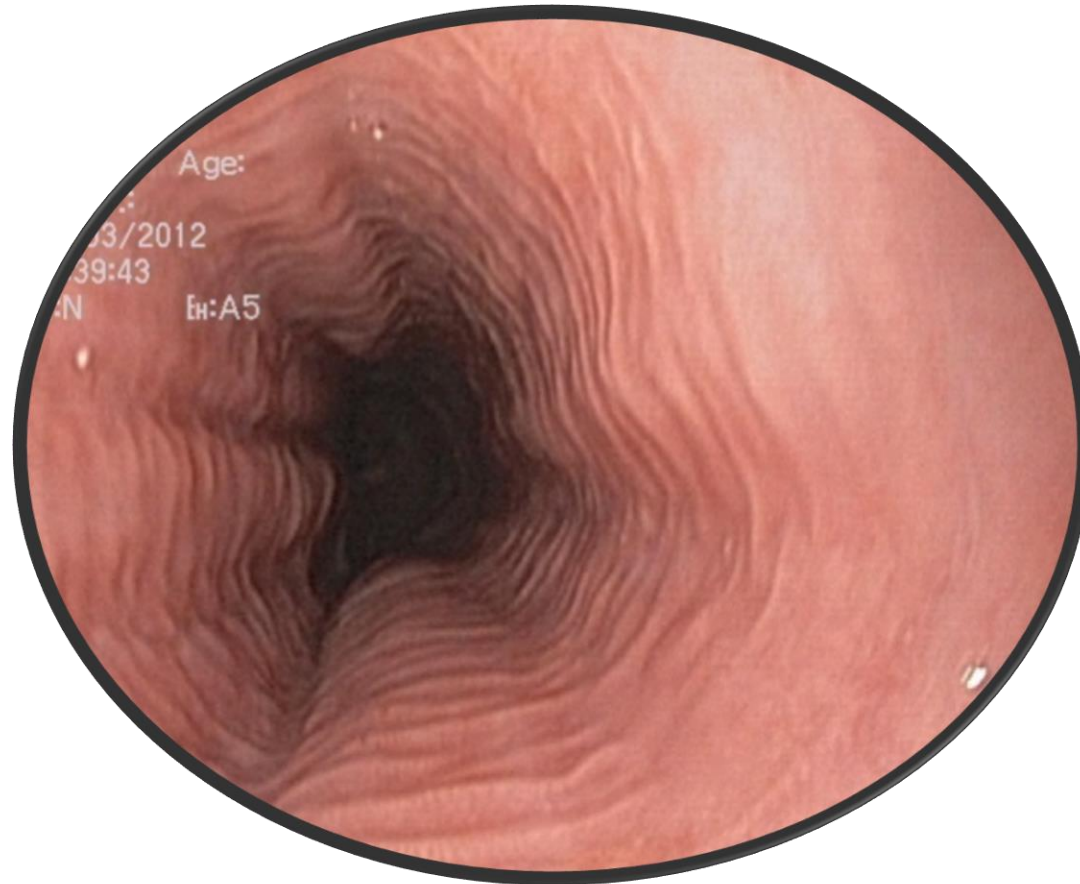
ESSUDATO BIANCASTRO CON MUCOSA FRAGILE

Esofagite eosinofila



ASPETTO TRACHEALIZZATO CON MUCOSA
MACROSCOPICAMENTE NORMALE

Esofagite eosinofila



ASPETTO TRACHEALIZZATO

Tosse e RGE

G. Femmina, 8 aa

Asma bronchiale allergica (poliallergie ad inalanti)

Effettua terapia con steroide inalatorio e
Salbutamolo al bisogno

Saltuari episodi di epigastralgia e rigurgici acidi, non
necessariamente legati alle numerose
riacutizzazioni asmatiche

Adotta misure dietetiche contro il RGE con scarso
beneficio

Anamnesi familiare positiva per RGE

Effettua impedenzometria.....

Tosse e RGE

Esegue impedenzometria.....

Tracciato patologico compatibile
con alcuni episodi di reflusso (acidi
e debolmente acidi)



Intraprende terapia con antiacidi con
miglioramento della sintomatologia!

Tosse e RGE

- il 35% dei bambini in età prescolare viene visitato per tosse
- Il meccanismo della tosse è un processo generato nella corteccia cerebrale
- può essere spontaneo o involontario ed è un meccanismo di difesa protettivo delle vie aeree

A livello dell'albero respiratorio esistono

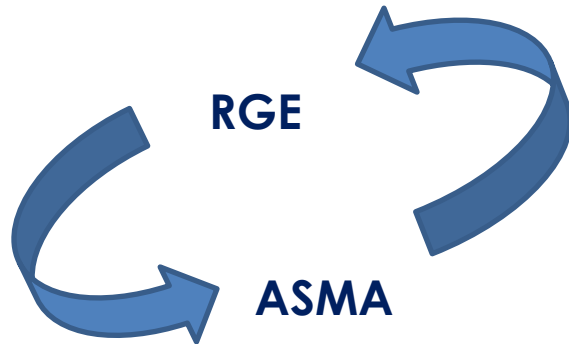
-recettori ad adattamento rapido rispondono a stimoli come il fumo, soluzioni ingerite, congestione polmonare

-nocicettori rispondono a stimoli chimici (istamina, bradichinina, prostaglandine, ecc)



Asma e RGE

Patologie reattive delle vie aeree e reflusso gastro-esofageo



“Il reflusso è riconosciuto come fattore di rischio significativo per ricadute in asma ricorrente e come fattore chiave nell’asma poco responsivo alla terapia”

Review article: reflux and asthma – mechanisms of interaction and asthma outcomes

S. M. Harding

Aliment Pharmacol Ther 2011;33 (Suppl.1):1-71

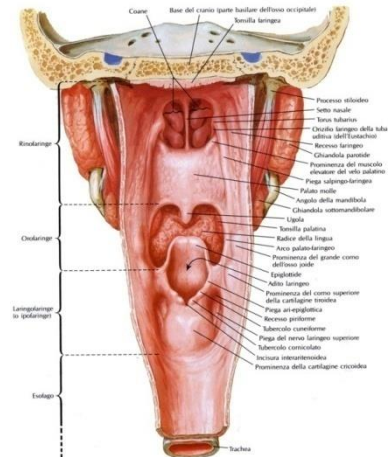
- Infiammazione delle vie aeree da parte del contenuto gastrico aspirato
- Iperreattività delle vie aeree inferiori innescata dall’aspirazione di una piccola quantità di molecole di acido
- Spasmo bronco-laringeo mediato da una risposta vagale
- Infiammazione neuro-mediata

Il reflusso laringo-faringeo

é definito come il reflusso di acido gastrico o di reflusso contenente pepsina nella laringe, orofaringe e/o naso-faringe

Si manifesta con uno spettro di sintomi tipici del distretto ORL

Estensione della MRGE
o patologia differente?



FATTORI PROMUOVENTI

- Mancanza dei meccanismi di clearance esofagei
- Quantità e qualità (piccole particelle gassose) di reflusso diverse rispetto a quello in grado di procurare classici sintomi da RGE
- Vie digestive normali all'esame endoscopico
- Difficoltà di interpretazione eziologica dal punto di vista ORL mancando sintomi GI di RGE (flogosi? Allergia? Altro?)

Vie respiratorie superiori e RGE

Relazione fra reflusso GE e sintomi del tratto respiratorio superiore, dati estrapolati prevalentemente dalla popolazione adulta

Segni e sintomi:

- Disfonia
- Pseudoepistassi
- Globo/impedimento
- "schiarirsi la voce"
- Tosse/Sعال
- Scolorimento retrofaringeo (drip)
- Faringite alla gola
- Laringospasmo

La specificità e la sensibilità di tali reperti laringoscopici sono

Indispensabile eseguire una video-faringo-laringoscopia diretta per diagnosticare tali reperti.....
e una ph-impedenzometria per la diagnosi del sottostante reflusso

Examination findings

Inflammation (both aryte-

(vi) Thick intralaryngeal mucus

(vii) Ventricular obliteration

(viii) Extra laryngeal signs: red mucosa in nasopharynx, lingual tonsil

(ix) Hypertrophy

Erosioni dentali e RGE

- Numerosi studi riportano una **associazione causale** fra MRGE ed erosioni dentali
- **severità** delle erosioni sembra essere correlata ai sintomi della MRGE (negli adulti all'esposizione a ph acido)
- In età pediatrica bambini ed adolescenti con reflusso sembrerebbero ad aumentato rischio di sviluppare erosioni dentali
- in caso di **anomalie dello smalto**, attenzione alla **diagnosi differenziale con CELIACHIA** (amelogenesis imperfecta)



Pazienti a rischio di sviluppare MRGE e complicanze

CONDIZIONI AD AUMENTATO RISCHIO DI MRGE:

- **Alterazioni anatomiche** (fistole tracheo-esofagee, ernia iatale...)
- **disordini respiratori cronici** (incluso il trapianto polmonare)
- **prematurità**
- **obesità**
- **Sindromi e disordini neurologici non sindromici associati a impairment neuromotorio** (Sd. Angelman, Sd. Down, Sd. Cornelia De Lange, Distrofia muscolare Duchenne, anomalie cromosomiche, paralisi cerebrale infantile, disordini postencefalitici, Autismo con componente motoria, ipossia perinatale.....)

Characteristics of children receiving PPI continuously up to 11 years duration, J Pediatr 2007

Paediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines Arch Dis Child Educ Pract Ed 2014

J. Gastroenterol Hepatol 2015 Jan 22. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in children, adults, and elderly in same community Okimoto E.¹

RGE e complicanze

A. 17 anni

Anamnesi familiare positiva per RGE

Anamnesi personale muta

Da circa un anno e ½ lamenta eruttazioni frequenti e dispepsia

Non calo ponderale

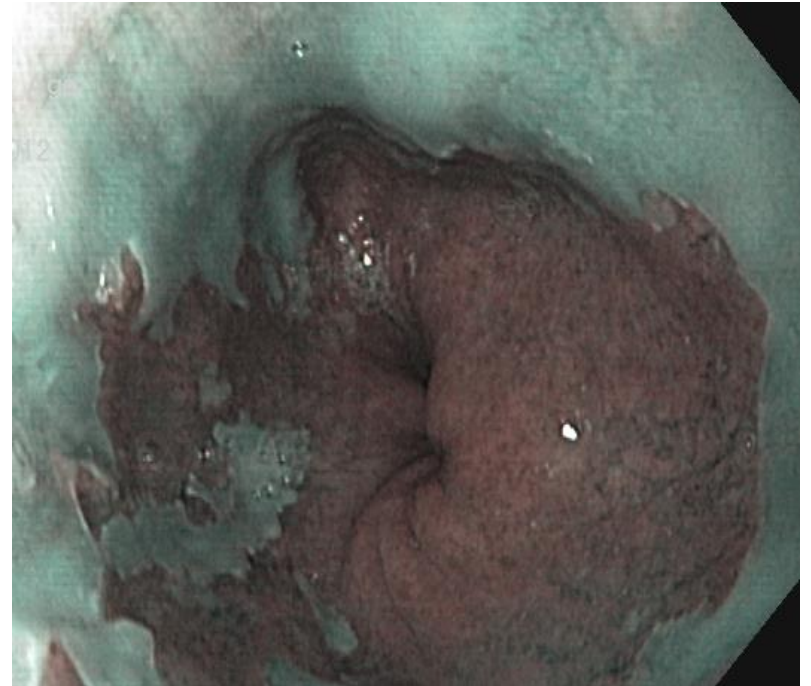
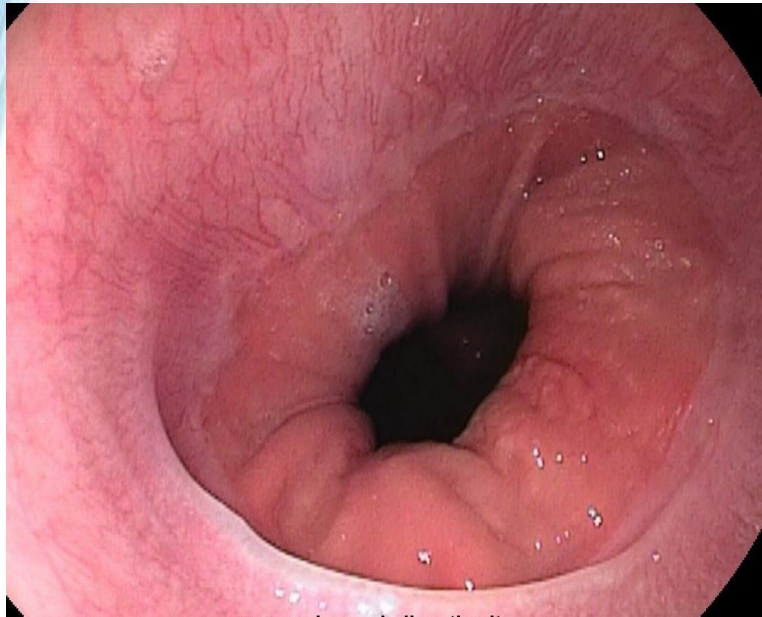
Antigene fecale per HP negativo

Esegue EGDS



RGE e complicanze

Ernia iatale e irregolarità della linea Zeta

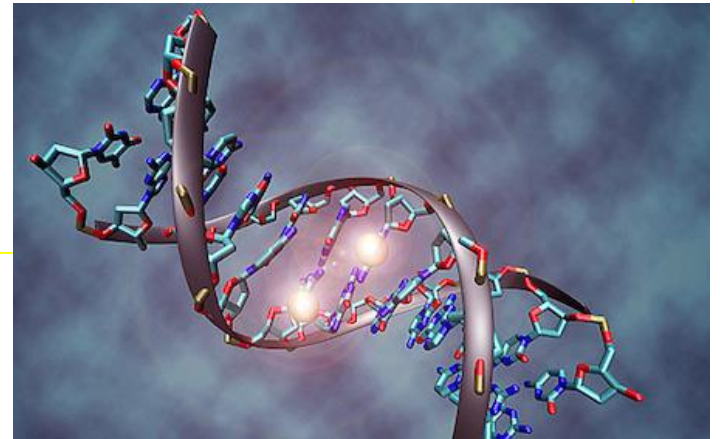


All'istologico : esofago di Barrett

RGE e complicanze

Nuove evidenze genetiche ed epidemiologiche suggeriscono una certa ereditabilità della MRGE e delle sue complicanze quali:

- esofagite
- esofago di Barrett
- adenocarcinoma



Il RGE del lattante



- E' fra i motivi più **comuni** di consultazione medica, con una prevalenza del 4,3% riportato a 6 mesi, che scende al 2% in 18 mesi di età (40% di tutti i lattanti)
- in genere si manifesta **intorno all'ottava** settimana di vita
- il 5% dei lattanti presenta 6 o più episodi/die
- in genere diventa **meno frequente col tempo** (si risolve nel 90% dei casi prima dell'anno di vita)
- Solitamente non richiede approfondimenti diagnostici o trattamento *

Il RGE del lattante

La clinica a volte non è così immediata....

Nei bambini fino circa il secondo anno di vita non ci sono sintomi o complessi di sintomi diagnostici per malattia da reflusso o predittivi della risposta alla terapia.

Rigurgito, irritabilità e vomito sono manifestazioni comuni di reflusso gastroesofageo e malattia da reflusso nella prima infanzia, ma non sono specifiche, potendo essere ugualmente causate da coliche, allergie o altri disordini.



RGE del lattante: quando prestare attenzione



- prematurità
- storia di atresia esofagea (corretta chirurgicamente)
- emetemesi
- melena
- sintomi da RGE che non migliorano entro i 10-12 mesi
- sospetto di APLV
- scarso accrescimento
- sospetto di Sindrome di Sandifer

Diagnosi della malattia da RGE

Il percorso diagnostico si pone come obiettivi:

- **Evidenziare** la presenza di reflusso gastroesofageo e sue complicanze
- stabilire un' **associazione** tra reflusso gastroesofageo e sintomi
- **guidare l'intervento terapeutico** e testimoniare l'efficacia
- **escludere** altre possibili patologie associate

Dato che nessun metodo diagnostico può rispondere a tutti questi punti contemporaneamente, è essenziale **comprendere utilità e limitazioni di ciascun test** per un'adeguata valutazione del paziente, evitando percorsi inappropriati.

Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition
49:498–547 # 2009 by European Society for Pediatric
Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and
North American Society for Pediatric Gastroenterology,
Hepatology, and Nutrition

Ferreira C.T. et al, Gastroesophageal reflux disease:
exaggerations, evidence and clinical practice, J
Pediatr (Rio J). 2014;90(2):105---118

I mezzi diagnostici

1. **Esame obiettivo**

2. **Ph- Impedanzometria**

3. **Studio di motilità: la manometria esofagea**

4. **Rx prime vie, pasto baritato**

5. **Ecografia**

6. **Endoscopia con biopsie**

L'adeguata conoscenza di ciascuna metodica è imprescindibile al fine di evitare esami inutili e spesso dannosi per il paziente

pH-Impedenzometria

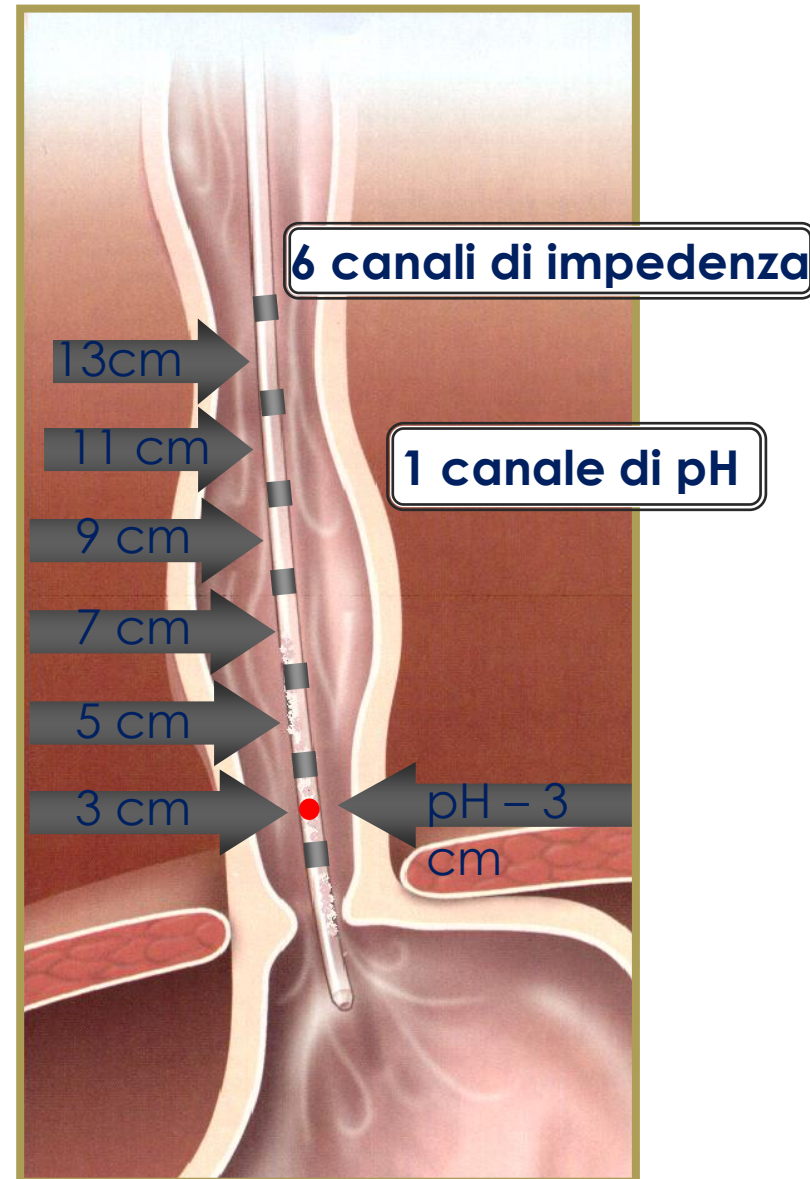
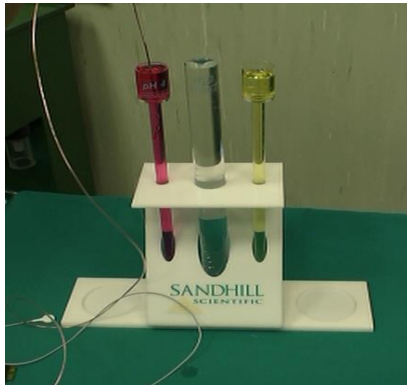
Consente di caratterizzare gli episodi di reflusso descrivendone:

- 1. proprietà chimiche** (reflussi acidi, debolmente acidi, debolmente alcalini)
- 2. fisiche** (liquido, misto, gassoso)
- 3. altezza dei reflussi**

E' il "gold standard" per lo studio del RGE atipico di tipo respiratorio!

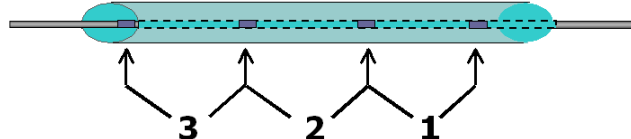
....."la pH-metria associata ad impedenzometria transesofagea rappresenta il gold standard per la rilevazione di qualsiasi tipo di reflusso (acido e non acido); tuttavia non è ancora pienamente utilizzabile in pediatria per la mancanza dei valori di riferimento per ogni singola fascia di età...

pH-Impedenzometria



IMPEDENZA INTRALUMINALE MULTICANALE MII

Un singolo canale di impedenza identifica
la presenza del bolo in esofago



Canali multipli di impedenza identificano
la direzione del movimento del bolo

pH-Impedenzometria

- ❖ Elevato **costo**
- ❖ Limitato valore addizionale riguardo le **implicazioni terapeutiche**
- ❖ Necessità di **esperienza dell'operatore** nell'interpretazione dei tracciati (possibilità di variabilità inter-observer)
- ❖ Necessità di **tempo per la refertazione**

*ESPGHAN EURO-PIG standard protocol
'enzl et al J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012; 55(2): 230-4
Pediatr. 2012 Mar;160(3):441-446.e1. Epub 2011 Sep 15.*



Manometria esofagea

Misura la peristalsi esofagea, le pressioni degli sfinteri esofagei superiore ed inferiore e la coordinazione tra queste strutture nella deglutizione.



Sebbene questa tecnica abbia avuto un ruolo importante nello studio dei meccanismi sottostanti il reflusso gastroesofageo, **la malattia da reflusso non può essere diagnosticata con la manometria.**

- la manometria può risultare **anomala** in pazienti con MRGE, senza che questi reperti risultino sufficientemente sensibili o specifici per ottenere una diagnosi
- risulta utile nel **confermare diagnosi di acalasia** o altri disordini della motilità che hanno in comune alcuni sintomi con la malattia da reflusso

Rx prime vie



Test non specifico ne' sensibile per diagnosi di MRGE

La breve durata della captazione immagini del tratto GI superiore produce dei **falsi negativi**, mentre la frequente presenza di reflussi non patologici produce dei **falsi positivi**.

L'uso dell'RX prime vie per la diagnosi di MRGE non è giustificato.

La sua utilità si esprime nella diagnosi di **anomalie anatomiche** come stenosi esofagee, acalasia, fistola tracheo-esofagea, malrotazione intestinale o stenosi pilorica, disordini che possono essere considerati in diagnosi differenziale con sintomi suggestivi di MRGE.

Ecografia

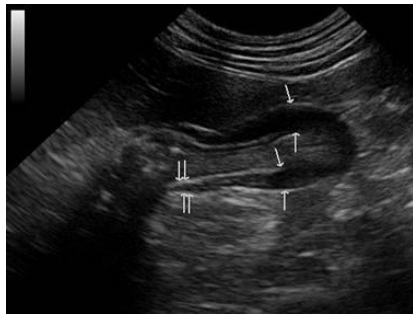


Esame non indicato per la diagnosi di MRGE

Consente di ottenere informazioni circa LES e suoi rapporti anatomici.

Può essere utile in caso di sospetta stenosi pilorica (vomiti).

Attualmente l'ecografia non ha alcun ruolo nella diagnosi di MRGE del bambino.



....anche se viene spesso utilizzata



Stenosi ipertrofica del piloro

Esofago-gastro-duodenoscopia con biopsie

Consente la diretta visualizzazione della mucosa, ove possibile, di eseguire biopsie per il successivo esame istologico

-Lesioni della mucosa macroscopicamente rilevabili

(esofagiti, erosioni, ulcere, stenosi, aree di metaplasia, polipi)

-Anomalie della giunzione gastro-esofagea

(ernia iatale, malposizioni maggiori e minori)

-Anomalie associate (fistole, stenosi, ecc)

- consente di escludere altre patologie come l'Esofagite Eosinofila!



Esofago-gastro-duodenoscopia con biopsie

- Le recenti linee guida definiscono l'**esofagite da reflusso** come la presenza di lesioni della mucosa esofagea visibili endoscopicamente



ruolo centrale dell'endoscopia nella diagnostica

- La presenza di mucosa esofagea endoscopicamente normale **non esclude** comunque la diagnosi di NERD o esofagite di altra natura.
- La resa diagnostica dell'endoscopia è ottimale se si effettuano **multiple biopsie** di corretta dimensione ed orientamento.



Terapia con inibitori di pompa come test diagnostico



Il miglioramento dei sintomi in seguito a trattamento **non conferma la diagnosi di MRGE**, in quanto questi ultimi potrebbero migliorare **spontaneamente** o rispondere ad un effetto **placebo**.

Non c'è evidenza che supporti il trattamento farmacologico empirico nella prima infanzia.

La terapia empirica ha solo modeste sensibilità e specificità se comparata ai test diagnostici standard.

Inoltre il periodo necessario al raggiungimento della risposta terapeutica agli IPP **varia** in base a severità di malattia, dosaggio, sintomi specifici e complicanze.

Diagnosi della malattia da RGE

NON DEL TUTTO DEFINITE IN ETA' PEDIATRICA

☀ Apnea in neonati e prematuri

Peter C, Bonhorst B, et al. Pediatrics. 2002; 109:8–11.

☀ Bambini con sintomi respiratori e/o atipici

Skopnik H, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1996; 22:591–8.

☀ Bambini con terapia antiacida senza risposta clinica

Rosen R et al.

Am J Gastroenterol. 2004 Dec;99(12):2452-8.



Terapia della MRGE

Il management di RGE e MRGE include:

- **Modifiche dello stile di vita**
- **terapia farmacologica**
- **chirurgia**

L'istruzione del genitore, l'azione di counselling ed il **supporto del pediatra sono sempre richieste** e solitamente sufficienti al trattamento dei sintomi di bambini sani, con ogni probabilità secondari ad un reflusso fisiologico.

Le modifiche dello stile di vita e dei pasti sono particolarmente importanti nel lattante e nell'adolescente



RGE del lattante: la terapia

- non utilizzare farmaci a base di **alluminio/magnesio** (es. idrossido di magnesio)
- non utilizzare farmaci a base di **alginato** (sodio o magnesio per il rischio di **ostruzione intestinale**, specie se usati in combinazione con latti ispessiti es. Gaviscon infants)
- non utilizzare farmaci **anti-acidi come PPIs per trattare l' "over-regurgitation"** dei lattanti quando questo si presenta come sintomo isolato



RGE del lattante: la terapia

Efficacy of Proton-Pump Inhibitors in Children With Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review

Rachel J. van der Pol, Marije J. Smits, Michiel P. van Wijk, Taber I. Omari, Merit M. Tabbers and Marc A. Benninga

Pediatrics 2011;127;925; originally published online April 4, 2011;

PEDIATRICS
OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

“ I PPI non sono efficaci nel ridurre i sintomi da RGE nel lattante. Mancano studi controllati (placebo) nei bambini più grandi.

Sebbene i PPI sembrano essere ben tollerati per l'uso a breve termine, sono carenti le evidenze circa la loro “safety””



RGE del lattante: la terapia

Stop the PPI Express: They Don't Keep Babies Quiet!

In an era when evidence is supposed to be king, but habit and dogma trump the king, do we have the will to stop the PPI express?



Philip E. Putnam, MD, FAAP

Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio

Gastro-oesophageal refflux disease: recognition, diagnosis and management in children and young people NICE guideline
Published: 14 January 2015



RGE del lattante: il management

- ✓ indicare una **regolarizzazione dei pasti**
- ✓ ridurre il **volume** (se elevato)
- ✓ i sintomi non sono quasi mai così severi da interrompere **l'allattamento al seno**.
- ✓ attenzione ai **latte ispessiti** antireflusso!
Intake calorico
- ✓ adottare **posizione anti-reflusso**
(10-15° max, non 45°!!!!)
- ✓ ricorrere alla **terapia farmacologica** solo se i sintomi diventano frequenti, scegliendo comunque il farmaco più appropriato e sicuro per l'età
- ✓ **rassicurare i genitori**



...e aspettare!!!

RGE nell'adolescente: il management

- Evitare pasti ad **elevato volume** ed **apporto calorico**
- **I cibi grassi** non sono raccomandati, in quanto capaci di rallentare lo svuotamento gastrico e di ridurre la pressione del LES.
- alcuni **alimenti**, come cioccolato, bibite gassate, tè e caffè sono sconsigliati, anche se non c'è evidenza che supporti una vera e propria dieta di eliminazione di alcuni cibi come gli agrumi.
- La raccomandazione dei **pasti piccoli e frequenti** è basata sulla correlazione volume gastrico-reflussi.

Tuttavia questa abitudine aumenta i periodi di attività secretiva post-prandiale, aumentando il numero di reflussi.

QUINDI NON è UN CONSIGLIO APPROPRIATO!!



Terapia farmacologica

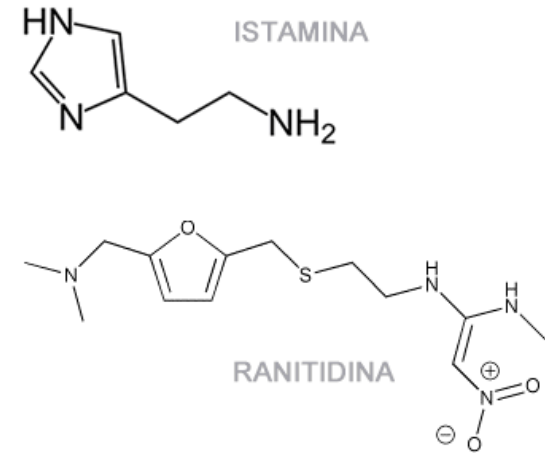
I principali farmaci utilizzati nel trattamento della MRGE nel bambino sono:

- Agenti antisecretivi: H2 antagonisti
IPP
- Procinetici
- Antiacidi
- Agenti che creano una barriera mucosa (alginati...)



Antagonisti del recettore H2

Sono inibitori competitivi dell'istamina a tutti i recettori H2 a livello delle cellule parietali gastriche.



Trials clinici randomizzati dimostrano che sono superiori al placebo nel trattamento delle esofagiti nei bambini!

Limiti:

- **tachifilassi** ne limita l'impiego a lungo termine (entro 6 settimane dall'inizio del trattamento)
- se paragonati ai PPI sembrano **meno efficaci** nell'alleviare i sintomi dell'esofagite

Inibitori di pompa protonica

Agiscono bloccando irreversibilmente la H⁺/K⁺-ATPasi che si trova a livello delle cellule parietali gastriche

Nei bambini, come negli adulti, gli **IPP sono molto efficaci** nel trattamento dei sintomi da RGE e nella risoluzione delle lesioni erosive di mucosa.

Gli IPP sono più efficaci della ranitidina, grazie alla loro capacità di:

- mantenere il **pH intragastrico** ≥ 4 per periodi più lunghi
- inibire la secrezione **indotta dal pasto** (proprietà non condivisa dai H₂RAs)

Al momento in Europa solo **Omeprazolo** ed **Esomeprazolo** sono approvati in età pediatrica.

Nessuno dei PPI è stato approvato per l'utilizzo prima dell'anno di vita!

Inibitori di pompa protonica

Il pattern di prescrizioni sta cambiando: studio americano dimostra che nonostante le restrizioni FDA, il numero di prescrizioni anche in età neonatale è andato crescendo.

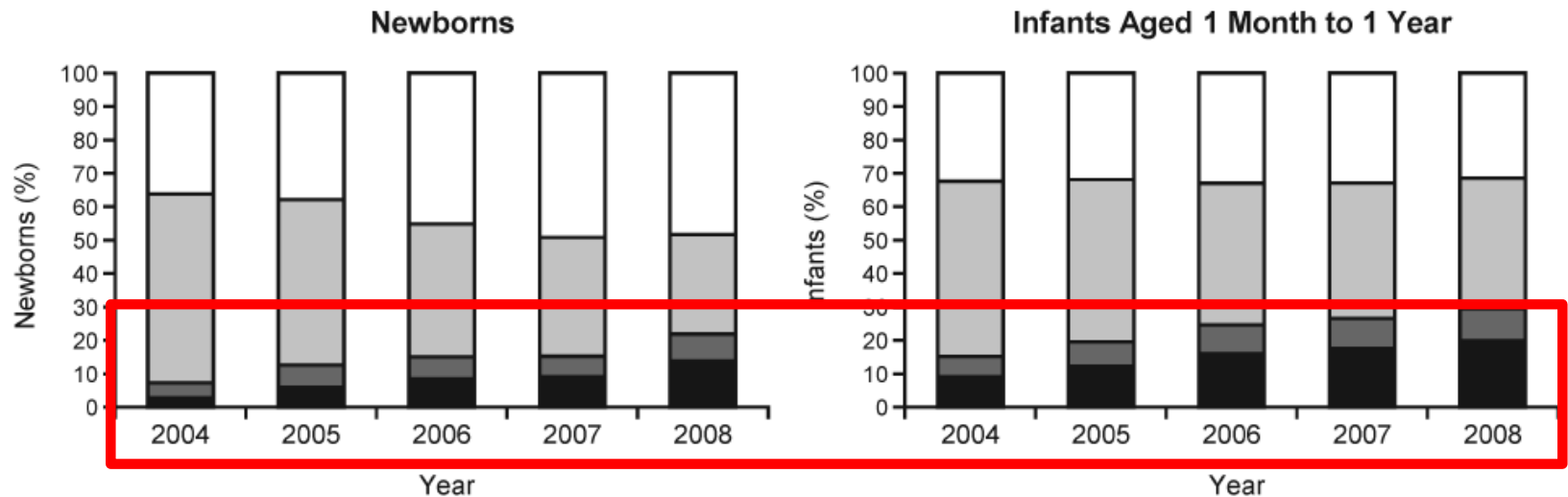


Figure. Percentage of hospitalized newborns and infants with gastroesophageal reflux disease who were given PPIs, H₂RAs, both, or neither.

H₂RA, histamine-2 receptor antagonist; PPI, proton pump inhibitor.

■ PPI Only; ■ PPI and H₂RA; ■ H₂RA only; □ None

Inibitori di pompa protonica

- Quando sono necessari: 1) Quale
2) Quanto
3) A che età

TABLE 4 Pediatric Doses of Medications Prescribed for GERD

Medications	Doses	Formulations	Ages Indicated by the Food and Drug Administration
Cimetidine	30–40 mg/kg/d, divided in 4 doses	Syrup	≥16 y
Ranitidine	5–10 mg/kg/d, divided in 2 to 3 doses	Peppermint-flavored syrup; Effervescent tablet	1 mo–16 y
Famotidine	1 mg/kg/d, divided in 2 doses	Cherry-banana-mint-flavored oral suspension	1–16 y
Nizatidine	10 mg/kg/d, divided in 2 doses	Bubble gum-flavored solution	≥12 y
Omeprazole	0.7–3.3 mg/kg/d	Sprinkle contents of capsule onto soft foods	2–16 y
Lansoprazole	0.7–3 mg/kg/d	Sprinkle contents of capsule onto soft foods or select juices Administer capsule contents in juice through nasogastric tube Strawberry-flavored disintegrating tablet Orally disintegrating tablet via oral syringe or nasogastric tube (≥8 French)	1–17 y
Esomeprazole	0.7–3.3 mg/kg/d	Sprinkle contents of capsule onto soft foods Administer capsule contents in juice through nasogastric tube	1–17 y
Rabeprazole	20 mg daily	Oral tablet	12–17 y
Dexlansoprazole	30–60 mg daily	Oral tablet	No pediatric indication
Pantoprazole	40 mg daily (adult dose)	Oral tablet	No pediatric indication

Inibitori di pompa protonica

Cosa sta cambiando.....

Pantoprazole decreases gastroesophageal muscle tone in newborn rats via rho-kinase inhibition

Christopher Welsh,¹ Moshe Yair Kasirer,² Jingyi Pan,¹ Yulia Shifrin,¹ and Jaques Belik^{1,2,3}

¹Physiology & Experimental Medicine Program, Hospital for Sick Children Research Institute, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ²Department of Paediatrics, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; and ³Department of Physiology, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

Submitted 6 January 2014; accepted in final form 28 March 2014

Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 307: G390–G396, 2014.
First published April 3, 2014; doi:10.1152/ajpgi.00005.2014.

- ✓ Valutazione in vitro dell'effetto del **pantoprazolo** sulla **contrattilità** di muscolatura gastrica e LES di modelli murini.
- ✓ Se questi dati fossero estrapolabili ed applicabili a neonati umani, si potrebbe dedurre che l'uso del pantoprazolo potrebbe alterare la contrattilità gastrica e del LES, **esacerbando paradossalmente i reflussi**.
- ✓ Ulteriori studi sono comunque necessari per confermare ed approfondire gli effetti di questa molecola.

Eventi avversi piu' frequenti

- **DIARREA**
- **CEFALEA**
- **RINITI**
- **NAUSEA**
- **FARINGITI**
- **ADDOMINALGIA
(overgrowth batterico)**



Recenti evidenze hanno suggerito che la soppressione acida, tramite l'utilizzo dei PPIs o degli H2-antagonisti potrebbe costituire un fattore di rischio per:

- **polmoniti acquisite in comunità**
- **gastroenteriti**
- **candidosi sistemiche**
- **enterocolite necrotizzante nel lattante pretermine**
- **ipomagnesiemia**
- **deficit di vit B12**
- **osteoporosi**

TigheM, et al., Pharmacological treatment of children with gastro-oesophageal reflux. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014

Gastroesophageal Reflux: Management Guidance for the Pediatrician
Jennifer R. Lightdale, David A. Gremse and SECTION ON GASTROENTEROLOGY
Pediatrics 2013;131:e1684;

Terapia della MRGE



Nel Gennaio 2012 l'**FDA** (Food and Drug Administration) ha pubblicato un articolo su JPHN rivedendo gli studi commissionati all'industria farmaceutica sull'utilizzo dei PPI nel primo anno di vita.

Secondo questi autori, **l'incremento nella prescrizione dei PPIs nel primo anno di vita è aumentata di circa 11 volte** fra il 2002 e il 2009. Hanno valutato 4 trials clinici controllati randomizzati

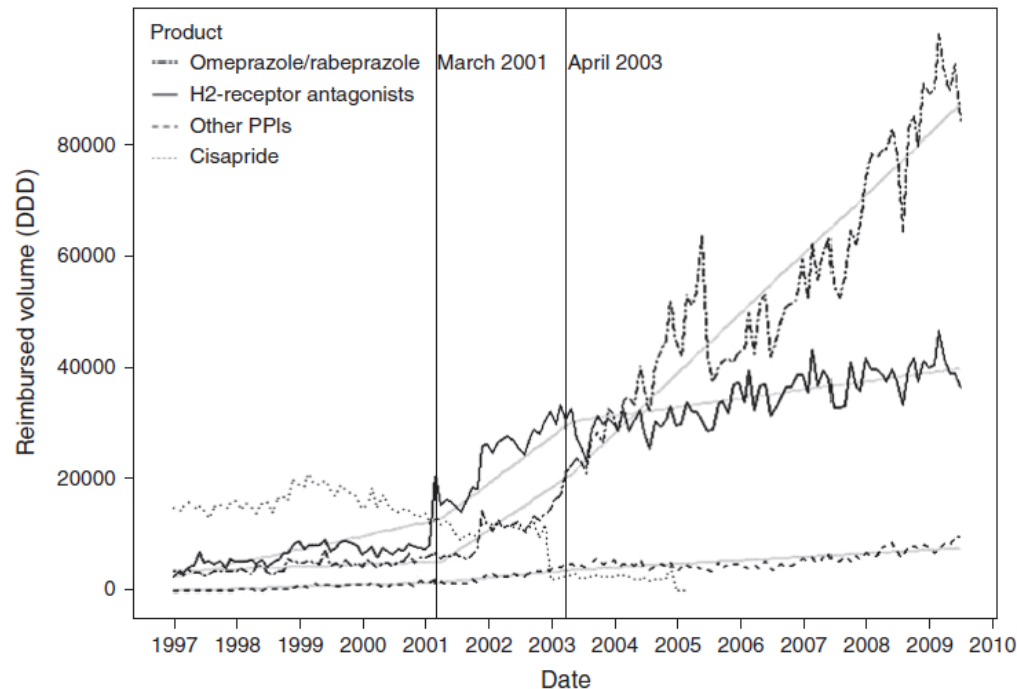
Non esistono evidenze che supportano un trattamento empirico farmacologico con PPIs nei lattanti e nei bambini più piccoli che presentino sintomi suggestivi di reflusso!

Inibitori di pompa protonica

Changes in Prescription Patterns of Acid-Suppressant Medications by Belgian Pediatricians: Analysis of the National Database, [1997–2009]

*Pauline De Bruyne, †Thierry Christiaens, ‡Robert Vander Stichele, and §Myriam Van Winckel

L'uso dei PPI è aumentato significativamente in età pediatrica e non sembra essere commisurato alla prevalenza di MRGE.



Procinetici

Domperidone 1 mg/kg/die 15 minuti prima dei pasti

Antagonista periferico dei recettori della Dopamina di tipo D2 (D2 recettori)

Aumenta: - la motilità e lo svuotamento gastrico
- la peristalsi duodenale
- la pressione del LES

La letteratura riporta **scarsa o nulla efficacia** del trattamento del RGE con domperidone nel **PRIMO ANNO DI VITA**: passa la barriera emato-encefalica con possibili effetti a livello neurologico

Procinetici

Domperidone



In **età neonatale**, il limitato numero di studi e le ridotte evidenze rendono difficile trarre conclusioni applicabili a linee guida.

In **età infantile** le evidenze sono comunque molto deboli circa i benefici apportati dalla terapia con procinetici e non supportano terapie protratte quando non è dimostrabile un beneficio dall'inizio.

Procinetici

Metoclopramide does not increase gastric muscle contractility in newborn rats

Moshe Yair Kasirer,² Christopher Welsh,¹ Jingyi Pan,¹ Yulia Shifrin,¹ and Jaques Belik^{1,2,3}

¹Physiology and Experimental Medicine Program, Hospital for Sick Children Research Institute, ²Division of Neonatology, Department of Paediatrics, and ³Department of Physiology, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 306: G439–G444, 2014.
First published January 9, 2014; doi:10.1152/ajpgi.00242.2013.

Hypothesizing that a lower expression of D₂ receptor in the newborn, compared with adult gastric tissue, results in developmentally dependent differences in its prokinetic activity, we comparatively evaluated the metoclopramide effect across ages in rats. We demonstrated that this prokinetic agent does not potentiate muscle contraction in the newborn as a result of a deficiency in the developmentally regulated dopamine D₂ receptor expression in gastric tissue.

L'assenza dei recettori ulteriormente evidenzia la non adeguatezza dei procinetici in età neonatale

Procinetici

Domperidone: effetti avversi

- ✓ Diversi Case reports hanno riportato **effetti avversi extrapiramidali** (*Franckx 1984; Shafrir 1985*)
- ✓ Ultimamente sta emergendo apprensione circa il rischio di **eventi avversi cardiovascolari** (EMA 2014);
- ✓ Le ultime raccomandazioni stabiliscono che il domperidone non dovrebbe essere utilizzato in bambini con coesistente **patologia cardiaca**, ne' in bambini che assumono farmaci inibitori del **CYP3A4** (ad es. macrolidi, barbiturici, glucocorticoidi...)

Antiacidi

Neutralizzano l'acidità gastrica, rapidamente ma per breve tempo



Promuovono la protezione della mucosa attraverso la stimolazione della produzione di bicarbonato e l'aumento delle prostaglandine

Il loro effetto è considerato “blando” ma il loro impiego non è esente da rischi:

contengono metalli come l'alluminio, magnesio e calcio

osteopenia, neurotossicità, (anche in presenza di normale funzionalità renale)
diarrea, stipsi,

NON SOMMINISTRARE NEI BAMBINI!

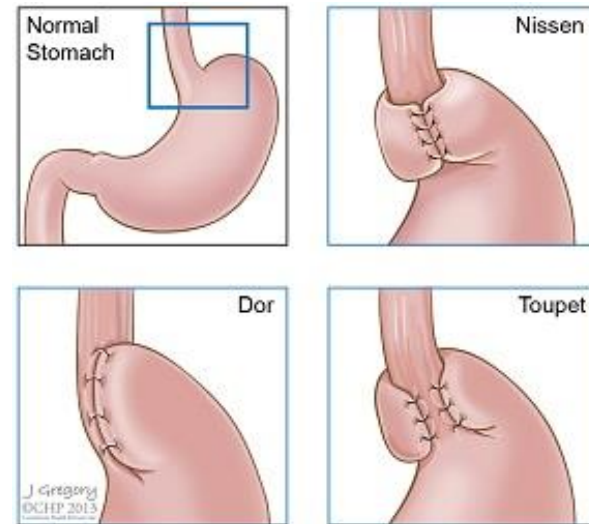
**Milk alkali
syndrome!**



Terapia chirurgica

....e la chirurgia anti-reflusso?

SOLO nei bambini con MRGE grave non responsiva al trattamento medico ottimizzato



nei pazienti che vanno incontro a complicanze serie che mettono in pericolo la vita

le procedure chirurgiche sono gravate da una significativa morbidità

nei neurolesi, possono non ridurre il rischio di aspirazione

Conclusioni

- **Reflusso gastroesofageo** e **malattia da reflusso** sono problemi di **comune riscontro** sia nell'età neonatale che pediatrica, spesso hanno un impatto importante sulla qualità della vita e sono frequente causa di visite pediatriche;
- per **un corretto approccio** diagnostico-terapeutico sono imprescindibili:
 - la **distinzione** tra RGE e MRGE
 - la conoscenza degli iter **diagnostici appropriati**
 - la conoscenza dei **farmaci**, quando necessari



Conclusioni

- Nonostante esistano **linee guida** circa diagnosi e terapia, la loro applicazione non è diffusa ed uniforme
- spesso si incontrano casi di bambini che hanno affrontato **iter tanto lunghi quanto inefficaci**, la maggior parte delle volte perché basati su esami diagnostici inutili e terapie non appropriate;
- previo adeguata conoscenza, buona parte dei casi di reflusso può essere affrontata **ambulatorialmente** dal Pediatra di Libera Scelta;
- nei casi più complessi è necessario affidarsi a **centri specialistici di Gastroenterologia Pediatrica di Terzo Livello**, ove siano disponibili le adeguate misure di presa in carico del paziente.

Grazie per l'attenzione



Gaetano Cappi, "Carro rosso a Castiglione Cello"