

volume 9

ISSUE 3

2021 settembre



SOCIETÀ
SCIENTIFICA
DI MEDICINA
INTERNA

FADOI

FEDERAZIONE
DELLE ASSOCIAZIONI
DEI DIRIGENTI
OSPEDALIERI
INTERNISTI

QUADERNI

dell'Italian Journal of Medicine

*A Journal of Hospital
and Internal Medicine*

The official journal of the Federation of Associations
of Hospital Doctors on Internal Medicine (FADOI)

Editor in Chief
Michele Meschi

Supervisor Editor
Roberto Nardi

**La malattia da reflusso gastroesofageo nell'ambulatorio
di Medicina Interna: quale gestione medica nel 2021?**

Giancarlo Parisi

Società Scientifica FADOI - Organigramma

PRESIDENTE NAZIONALE

Dario Manfellotto, Roma, Italy

PRESIDENTE ELETTO

Francesco Dentali, *Varese, Italy*

PAST PRESIDENT

Andrea Fontanella, *Napoli, Italy*

SEGRETARIO

Paola Gnerre, *Savona, Italy*

STAFF DI SEGRETERIA

Lorenza Lenzi, *Pomarolo (TN), Italy*

Ada Maffettone, *Napoli, Italy*

Claudia Tieri, *Bari, Italy*

TESORIERE

Giorgio Ballardini, *Rimini, Italy*

COORDINATORE COMMISSIONE GIOVANI

Ombretta Para, *Firenze, Italy*

RESPONSABILE RAPPORTI ISTITUZIONALI

Claudio Santini, *Roma, Italy*

RESPONSABILE RAPPORTI CON LE REGIONI

Alberto Fortini, *Firenze, Italy*

RESPONSABILE EVENTI E INIZIATIVE SPECIALI

Mauro Campanini, *Novara, Italy*

EDITOR IN CHIEF ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE

Giorgio Vescovo, *Padova, Italy*

RESPONSABILE DEI

**QUADERNI DELL'ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE
EDIZIONI ON LINE**

Michele Meschi, *Borgo Val di Taro (PR), Italy*

SUPERVISOR EDITOR DEI

QUADERNI DELL'ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE

Roberto Nardi, *Bologna, Italy*

RESPONSABILE SITO WEB E COMUNICAZIONE SOCIAL

Salvatore Lenti, *Arezzo, Italy*

Giuseppe Oteri, *Milano, Italy*

WEB MANAGER E CONTENT EDITOR

Giuseppe Oteri, *Milano, Italy*

Davide Ghilardi, *Milano, Italy*

RESPONSABILE SISTEMA GESTIONE QUALITÀ

Franco Berti, *Roma, Italy*

DPO

Alba Sciascera, *Magenta (MI), Italy*

CONSULTA DEI PRESIDENTI

Sandro Fontana, *Biella, Italy*

Salvatore Di Rosa, *Palermo, Italy*

Ido Iori, *Reggio Emilia, Italy*

Antonino Mazzone, *Legnano (MI), Italy*

Carlo Nozzoli, *Firenze, Italy*

Mauro Campanini, *Novara, Italy*

Andrea Fontanella, *Napoli, Italy*

Italian Journal of Medicine

*A Journal of Hospital
and Internal Medicine*



PRESIDENTE FONDAZIONE

Andrea Fontanella, Napoli, Italy

COORDINATORE

David Terracina, *Roma, Italy*

SEGRETARIO E RESPONSABILE SCIENTIFICO DEL PROVIDER ECM

Andrea Montagnani, *Grosseto, Italy*

DIRETTORI DEL DIPARTIMENTO DELLA RICERCA CLINICA FADOI

Filippo Pieralli, *Firenze, Italy*

Fulvio Pomerio, *Savigliano (CN), Italy*

DIRETTORI DIPARTIMENTO PER LA FORMAZIONE E AGGIORNAMENTO

Luigi Magnani, *Voghera (PV), Italy*

Roberta Re, *Novara, Italy*

COORDINATORE SCIENTIFICO CENTRO STUDI FONDAZIONE FADOI

Gualberto Gussoni, *Milano, Italy*

DELEGATI SOCIETÀ SCIENTIFICHE COLLEGATE

FISM Antonino Mazzone, *Legnano (MI), Italy*

SIF Luigi Magnani, *Voghera (PV), Italy*

*Consulta
cardiovascolare* Michele Stornello, *Siracusa, Italy*

SIIA e ISO Michele Stornello, *Siracusa, Italy*
Arcangelo Iannuzzi, *Pomigliano d'Arco (NA), Italy*

EFIM Antonio Brucato, *Milano, Italy*
Lorenza Lenzi, *Pomarolo (TN), Italy*

Choosing wisely Roberto Frediani, *Chieri (TO), Italy*

PROGETTI SPECIALI

AGGIORN@FADOI

Giuliano Pinna

PROGETTO NUOVE TECNOLOGIE

Francesco Nasso, Flavio Tangianu

PROGETTO MEDICINA DI GENERE

Cecilia Politi

PROGETTO COMPETENCE

Flavio Tangianu

PROGETTO GOVERNANCE

Stefano De Carli, Andrea Montagnani, Fabrizio Colombo

PROGETTO HOSPITALIST

Francesco Orlandini

PROGETTO FINE VITA

Mauro Carbone, Fabio Gilioli

PROGETTO GASTROENTEROLOGIA e FEGATO

Luca Fontanella, Paola Piccolo, Franco Radaelli, Giancarlo Parisi

PROGETTO NUTRIZIONE CLINICA

Roberto Risicato, Luciano Tramontano

PROGETTO MALATTIE INFETTIVE/ANTIBIOTICI

Claudio Santini, Massimo Giusti, Marco Falcone

PROGETTO ECOGRAFIA INTERNISTICA

Francesco Cipollini, Nicola Mumoli

PROGETTO MALATTIE RARE

Antonio Brucato, Antonella Paradiso

PROGETTO BPCO/NIV

Marco Candela, Giuseppe De Mattheis, Francesco Ventrella

PROGETTO TROMBOSI

Mauro Silingardi, Matteo Giorgi Pierfranceschi, Pierpaolo Di Micco

PROGETTO TRIAL

Giancarlo Agnelli, Antonio Ceriello, Leo Fabbri, Claudio Ferri,
Franco Radaelli, Paolo Verdecchia

PRESIDENTE ANÍMO

Gabriella Bordin, *Castelfranco Veneto (TV), Italy*

QUADERNI - Italian Journal of Medicine

RASSEGNA

- La malattia da reflusso gastroesofageo nell'ambulatorio
di Medicina Interna: quale gestione medica nel 2021?.....** 1
G. Parisi

Non-commercial use only

La malattia da reflusso gastroesofageo nell'ambulatorio di Medicina Interna: quale gestione medica nel 2021?

Giancarlo Parisi

Specialista in Medicina Interna, Direttore UOC di Medicina Interna, Ospedale Immacolata Concezione, AULSS 6 Euganea Regione Veneto, Italia

Introduzione

La malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) è causata da reflusso di materiale gastrico in esofago che, di per se stesso, non costituisce necessariamente un evento patologico, rappresentando un fenomeno fisiologico. Ma questo può generare malattia quando compaiono complicazioni o sintomi che riducono lo stato di salute o la qualità della vita.

La MRGE è caratterizzata dalla mancata correlazione tra la gravità dei sintomi e le lesioni endoscopiche e viene classificata [1], dopo esofago-gastroduodenoscopia (EGDS), in base alla presenza o meno di lesioni, in:

- ERD (Erosive Reflux Disease), se sono presenti lesioni della mucosa esofagea all'endoscopia: 30-40% dei casi.
- NERD (Non-Erosive Reflux Disease), in assenza di erosioni esofagee endoscopiche: 60-70% dei casi.

La MRGE rappresenta una patologia tra le più frequenti in Medicina Interna e genera molti sintomi in sede epigastrica e retrosternale. Inoltre, la risalita di acido in esofago determina segni e sintomi riferibili non soltanto all'apparato digerente ma anche ad altri organi ed apparati.

E' per questo motivo che l'Internista si trova, frequentemente a sospettare la MRGE in quelle situazioni, talora subdole, di dolore toracico, di aritmia cardiaca (prevalentemente extrasistolica), di dispepsia non dolorosa, di alterazioni della cavità buccale, di odontalgie o di disturbi auricolari.

Quindi il sospetto diagnostico di MRGE viene posto non soltanto nei soggetti con chiari sintomi gastroesofagei ma anche in quelli riferibili a distretti extra-esofagei.

L'epidemiologia della malattia da reflusso gastroesofageo è paragonabile ad un iceberg nel quale la porzione affiorante, che rappresenta i pazienti che consultano il medico, costituisce soltanto una piccola parte del totale delle persone affette da questa patologia. La parte sommersa è costituita da coloro i quali non ritengono opportuno o necessario ricorrere al medico perché hanno imparato a convivere con i disturbi, accontentandosi di una ridotta qualità di vita, ricorrendo a drastiche limitazioni della dieta o delle loro abitudini o al controllo temporaneo dei sintomi con gli antiacidi.

La presenza in famiglie di gruppi di sintomi da reflusso (ernia iatale, esofagite erosiva, esofago di Barrett, adenocarcinoma esofageo), suggeriscono una ereditarietà della MRGE e delle sue complicanze [2].

Dal punto di vista fisiopatologico la maggiore frequenza di episodi di reflusso gastroesofageo (RGE) si verifica per lo più durante il rilassamento transitorio dello sfintere esofageo inferiore (LES) associato alla deglutizione, che permette al contenuto gastrico di portarsi nel lume esofageo. Una percentuale minore di reflussi avviene quando la pressione del LES non aumenta adeguatamente in risposta ad un improvviso incremento della pressione intraddominale, o quando la pressione del LES a riposo è cronicamente ridotta. Le alterazioni di uno dei vari meccanismi protettivi permettono che il RGE fisiologico diventi MRGE.

Nell'ernia iatale, tutte le barriere antireflusso a livello del LES sono compromesse e i rilasciamenti transitori del LES si verificano con maggior frequenza [3]. L'esofagite erosiva di per sé può determinare un accorciamento dell'esofago, e di conseguenza l'erniazione iatale. L'ernia iatale prevale negli adulti e la grandezza dell'ernia rappresenta l'elemento maggiormente correlato alla severità della MRGE [4].

Un disturbo certamente tra i più importanti della MRGE è la pirosi retrosternale. Tale disturbo può avere diverse caratteristiche, ma è per lo più avvertito come un dolore urente, può verificarsi dopo un pasto o a distanza da questi e spesso è notturno.

E' chiaro che questo disturbo, soprattutto se si associa al dolore retrosternale, genera problematiche di tipo diagnostico differenziale e la prima volta che si verifica, conduce il paziente al più vicino Pronto Soccorso, nel dubbio di una emergenza cardiaca.

Corrispondente: Giancarlo Parisi, Ospedale Immacolata Concezione, AULSS 6 Euganea Regione Veneto, Italia
E-mail: giancarlo.parisi@aulss6.veneto.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2021

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2021; 9(3):e1

Approccio clinico-diagnostico

La diagnosi di MRGE è spesso clinica, basata su sintomi soggettivi di un fastidio aspecifico o di segni che possono essere associati a reflusso. La diagnosi di MRGE viene posta quando si può dimostrare l'eccessiva frequenza o durata degli episodi di reflusso o una chiara associazione tra sintomi e segni con gli episodi di reflusso, in assenza di diagnosi alternative. Le indagini strumentali sono utili, pertanto, a documentare la presenza di reflusso patologico o delle sue complicanze, ed a stabilire la relazione causale tra reflusso e sintomi, a valutare la efficacia della terapia e ad escludere altre condizioni morbose. Naturalmente ciascun test sarà utilizzato per fornirci una o più delle suddette indicazioni. L'anamnesi e l'esame obiettivo risultano fondamentali nella valutazione di una MRGE, per escludere altre più gravi affezioni patologiche che si presentano con vomito e per identificare le sue complicanze.

E' quindi fondamentale identificare i cosiddetti sintomi esofagei tipici (pirosi e rigurgito) da quelli non tipici (disfagia, odinofagia, bolo faringeo). E' assolutamente necessario evidenziare i sintomi atipici (dolore toracico, dolore epigastrico, disfonia, afonia, tosse cronica, asma, scialorrea) che necessitano di una diagnostica differenziale accurata. (Tabella 1).

Indagini strumentali

Le indagini strumentali sono utili a documentare la presenza di reflusso patologico o delle sue complicanze, a stabilire la relazione causale tra reflusso e sintomi, a valutare la efficacia della terapia, e ad escludere altre condizioni morbose. Naturalmente ciascun test sarà indicato per fornirci una o più delle suddette indicazioni.

Esofagogastroduodenoscopia e biopsie

L'esofagogastroduodenoscopia (EGDS) permette la valutazione visuale diretta della mucosa esofagea, e le biopsie mucosali consentono lo studio delle lesioni istologiche. Lesioni macroscopiche associate alla MRGE includono: esofagite, erosioni, essudato, ulcere, stenosi, aree di possibile metaplasia esofagea, e polipi. Recenti linee-guida riportano la diagnosi di esofagite da RGE alla presenza di lesioni endoscopicamente identificabili nella mucosa esofagea, a livello della giunzione esofago-gastrica o immediatamente al di sopra di essa.

E' utile classificare l'esofagite, utilizzando un sistema classificativo endoscopico riconosciuto, per valutare la severità della malattia e la risposta al trattamento. La classificazione di Los Angeles (Tabella 2) è generalmente la più utilizzata [5].

La presenza di mucosa esofagea normale all'indagine endoscopica non esclude, peraltro, la diagnosi di NERD o di esofagite con eziologia differente [6]. Il campo diagnostico dell'endoscopia si amplia notevolmente se si ottengono campioni biotici multipli di grandezza ed orientamento adeguati, prelevati nelle zone che rappresentano dei punti di riferimento anatomico.

Phmetria esofagea delle 24 h

La registrazione intraluminale esofagea del pH misura frequenza e durata degli episodi di reflusso esofageo acido nelle 24 ore. La maggior parte dei sistemi commerciali disponibili sono cateteri che si inseriscono attraverso il naso, con 1 o più elettrodi pH metrici disposti per la loro lunghezza, collegati ad un sistema di registrazione, analisi e report dei dati raccolti. Per convenzione, una caduta del pH nel lume esofageo al di sotto di 4, è considerata segno di episodio di reflusso. Sebbene l'interpretazione dell'esame

Tabella 1. Tipologie e caratteristiche dei sintomi.

Sintomi esofagei tipici	Sintomi esofagei non tipici	Sintomi atipici
Pirosi Rigurgito	Disfagia Odinofagia Bolo faringeo	Dolore toracico Dolore epigastrico Disfonia Afonia Tosse cronica Asma Scialorrea

Tabella 2. Classificazione di Los Angeles dell'esofagite da reflusso.

Grado A	Presenza di una o più lesioni <5 mm, a livello delle pliche mucose
Grado B	Almeno una lesione mucosa, >5 mm, localizzata nelle pliche mucose, ma senza continuità tra gli apici di due pliche mucose
Grado C	Almeno una lesione mucosa continua tra gli apici di due o più pliche, ma non circonferenziale
Grado D	Lesioni mucose estese fino a coinvolgere almeno il 75% della circonferenza esofagea

pH metrico sia semplificata dall'analisi computerizzata, l'ispezione visuale del tracciato è importante per identificare eventuali artefatti e valutare le possibili relazioni cliniche. I parametri comunemente ottenuti dall'indagine includono: numero totale degli episodi di RGE, numero degli episodi di reflusso della durata > 5min, la durata dell'episodio di RGE più lungo, e l'Indice di Reflusso (Reflux Index – RI-indica la percentuale di esposizione a pH <4 della mucosa esofagea durante tutta la registrazione). Le impostazioni automatiche permettono di escludere a priori dall'analisi gli eventi di RGE quando il paziente è in posizione supina durante il sonno.

Il RI è lo score più diffusamente utilizzato. Vari altri score pHmetrici sono stati proposti, ma nessuno è sicuramente superiore alla misurazione del RI [7].

In definitiva, la pHmetria esofagea permette una misurazione quantitativa dell'esposizione acida esofagea attraverso ben definiti range di normalità, ma la severità del RGE patologico non correla significativamente con la severità del sintomo o con eventuali complicanze dimostrabili. È una indagine utile per valutare l'efficacia della terapia antisecretiva e può essere utile per correlare un sintomo con episodi di RGE.

pH-impedenziometria esofagea

Si tratta di una procedura che permette di misurare il movimento di fluidi, solidi ed aria nel lume esofageo [8], fornendo una descrizione più dettagliata degli eventi esofagei con un tempo di risposta più rapido rispetto a quello fornito con le tecnologie più moderne della pHmetria esofagea. La pH-impedenziometria esofagea (MII) misura i cambiamenti dell'impedenza elettrica tra multipli elettrodi dislocati lungo un catetere esofageo, ed i tracciati impedenziometrici vengono analizzati valutando proprio tali cambiamenti tipici, determinati dal passaggio di un liquido piuttosto che di un solido, di aria o di un bolo misto.

Manometria esofagea

La manometria esofagea (ME) indaga la peristalsi esofagea, le pressioni degli sfinteri esofagei superiore ed inferiore, e la coordinazione funzionale di queste strutture durante la deglutizione. Sebbene abbia rappresentato un importante strumento nello studio della fisiopatologia della MRGE, non ne rappresenta una indagine diagnostica. La valutazione manometrica risulta fondamentale per la diagnosi di acalasia o di altri disordini della motilità esofagea che possono mimare una MRGE [7]. Potrebbe essere utile, inoltre, nei pazienti che non hanno risposto alla soppressione acida e in cui l'indagine endoscopica sia risultata normale, per indagare un possibile disordine motorio, o per determinare la corretta posizione del LES per il posizionamento del catetere pH metrico.

Terapia della malattia da reflusso gastroesofageo

Da una interessante revisione pubblicata nel 2015 [9] da V. Savarino *et al.* si evidenzia che “Per molti anni la malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE) è stata considerata una patologia strettamente correlata alla presenza di un reflusso acido gastrico e la terapia è stata principalmente costituita da inibitori della secrezione acida. In questi ultimi anni, tuttavia, molti lavori e rassegne sistematiche hanno sottolineato come – nel 40-55% dei casi – i pazienti con MRGE non rispondano (completamente o parzialmente) alla terapia con inibitori di pompa protonica (IPP), sottolineando che spesso l'acido non rappresenta l'unico fattore patogenetico. È un dato ormai consolidato che la maggior parte dei pazienti con MRGE presenta una malattia non erosiva, cioè senza alterazioni macroscopiche della mucosa esofagea. Tuttavia, la biopsia e la successiva istologia hanno dimostrato la presenza di un'esofagite microscopica, caratterizzata principalmente (ma non solamente) da un'alterazione caratteristica della MRGE, la dilatazione degli spazi intercellulari”.

Per contrastare l'effetto dell'acido a livello esofageo abbiamo a disposizione due classi di farmaci, gli antagonisti dei recettori H₂ e gli IPP (inibitori di pompa protonica). Tutte e due le classi di farmaci riducono la produzione di acido dello stomaco e la conseguente esposizione della mucosa esofagea all'acido. Gli H₂-antagonisti presentano una maggiore rapidità d'azione rispetto agli IPP che hanno una durata d'azione più lunga [10] (Tabella 3). L'esperienza clinica, oltre ai dati della letteratura, suggerisce che almeno il 20% di pazienti con MRGE non risponde adeguatamente alla terapia con gli IPP [11] e l'efficacia clinica di questi farmaci è ridotta nella malattia non erosiva (NERD) [12]. Da queste considerazioni nasce l'esigenza di avere altri farmaci o comunque associazioni di farmaci, anche diversi dalla inibizione della secrezione acida.

Norme igienico-dietetiche

La terapia della MRGE è solitamente basata su alcune norme igienico-dietetiche di base.

Per quanto riguarda la terapia del reflusso in genere, si prescrive una modificazione della dieta e dello stile di vita: si consiglia al paziente di assumere pasti piccoli e frequenti. Sono da evitare le bevande gasate, caffè (anche decaffeinato), alcolici, cibi grassi, cioccolata e menta in quanto sono reflussogeni, perché aumentano il rilascio dello sfintere esofageo. Gli agrumi ed i pomodori contengono acidi organici come citrico (limone e ribes nero soprattutto), malico (prugna,

ribes, mela), tartarico, acetico. L'acido ascorbico degli agrumi a sua volta viene trasformato in una base ed a contatto con la mucosa intestinale stimola la produzione di acido.

Il paziente dovrebbe evitare di coricarsi nelle prime 2-3 ore dopo i pasti e dovrebbe dormire con la testa più sollevata rispetto ai piedi. Si raccomanda, piuttosto che di dormire con un cuscino più alto, di sollevare il materasso con un rialzo in corrispondenza della testiera del letto. È raccomandata la cessazione del fumo che favorisce il reflusso di acido nell'esofago.

Principali farmaci utilizzati per il trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo

Antiacidi

Sono farmaci efficaci nel neutralizzare l'acidità gastrica. I più comunemente utilizzati sono quelli a base di idrossidi di Magnesio ed Alluminio. Sono presenti in commercio in varie formulazioni (compresse masticabili, bustine e sospensione). A seconda del sale del metallo utilizzato varierà sia la capacità di contrastare l'acidità sia la sua solubilità (che a sua volta influenza inizio e durata d'azione). I sali di magnesio ed alluminio sono meno solubili rispetto ad altri sali antiacidi, agiscono più lentamente, ma presentano una più lunga durata d'azione. In commercio sono molto comuni le associazioni fra i diversi sali, anche con lo scopo di diminuirne gli effetti collaterali che potenzialmente potrebbero causare. Il magnesio ad esempio, se assunto singolarmente, può provocare diarrea mentre l'alluminio costipazione; tali effetti avversi si manifestano invece molto più raramente se le due sostanze sono associate tra loro. Gli antiacidi possono influenzare l'assorbimento di una serie di farmaci tramite chelazione ed assorbimento. Alcuni esempi di farmaci coinvolti sono tetracicline, chino-

lonici, imidazoli, fenitoina, penicillamina e bifosfonati. La maggior parte di queste interazioni sono facilmente evitabili assumendo i farmaci ad almeno un'ora di distanza l'uno dall'altro. Tali farmaci devono essere impiegati con cautela nei pazienti in dialisi e sono controindicati in caso di insufficienza renale. Devono essere sempre assunti dopo i pasti in quanto lo svuotamento gastrico è ritardato dalla presenza di cibo. Questo permette al farmaco di esercitare il suo effetto sino a 3 ore. I preparati a base di antiacidi se usati continuativamente possono causare costipazione, quindi è bene informare il paziente ed educarlo con consigli utili su stili di vita ed abitudini alimentari per ovviare al problema.

Alginati

Il meccanismo d'azione degli alginati prevede la formazione di un precipitato, derivato dal contatto fra il farmaco e l'acido cloridrico gastrico. Tale reazione porta alla formazione di una matrice spugnosa di acido alginico (pH quasi neutro) che si posiziona sulla parte superiore del contenuto dello stomaco e vi rimane fino a 4 ore impedendo il reflusso gastroesofageo. In commercio sono disponibili, in associazione con antiacidi, per promuovere la neutralizzazione dell'acidità gastrica in varie formulazioni (compresse masticabili, bustine o sospensione). Generalmente vengono assunti dopo il pasto e prima di coricarsi, anche se possono essere utilizzati al bisogno. Sono generalmente ben tollerati, fatta eccezione per chi segue una dieta iposodica e che non può assumere sodio alginato. Le formulazioni contenenti alginato, associati a piccole dosi di antiacidi, sono state recentemente rivalutate alla luce degli studi recenti di fisiopatologia della MRGE. La composizione dei vari prodotti commerciali è ovviamente diversa. Pertanto, ogni formulazione presenta sia una consistenza dello strato galleggiante, che una capacità neutralizzante nettamente differente dalle

Tabella 3. Inibizione della secrezione acida gastrica ed efficacia terapeutica (da Scarpignato et al., 2006, mod.).

	H ₂ -antagonisti	IPP
Cellule bersaglio	Cellule parietali	Cellule parietali
Bersaglio terapeutico	Recettori H ₂	H ⁺ /K ⁺ -ATPasi
Effetti farmacodinamici	↓ SAG e ↓ EEA	↓ SAG e ↓ EEA
Inizio dell'azione antisecretoria	Rapida	Ritardata
Durata dell'azione antisecretoria	Breve	Lunga
Sviluppo tolleranza	Sì	No
Sicurezza	Eccellente	Eccellente
Efficacia clinica su:		
- risoluzione sintomi	++	++++
- cicatrizzazione delle lesioni esofagee	++	++++
- prevenzione delle recidive	0/+	++++

IPP: inibitori pompa protonica; EEA; esposizione dell'esofago all'acido; SAG; secrezione acida gastrica.

altre [13]. Savarino *et al.* [14], utilizzando la pH-impedenziometria delle 24 h, hanno confermato la capacità degli alginati di ridurre l'esposizione dell'esofago distale all'acido e dimostrato che queste formulazioni riducono l'estensione prossimale del reflusso, un effetto particolarmente utile nelle manifestazioni sopraesofagee della MRGE.

Antisecretivi gastrici

Inibitori di pompa protonica

Questa classe di farmaci agisce sulle pompe protoniche, deputate alla sintesi dell'acido cloridrico, inibendole irreversibilmente e riducendo nella misura dell'80-95% la secrezione acida. Gli inibitori di pompa protonica (IPP) vengono normalmente utilizzati e prescritti nel trattamento di gastriti, ulcera peptica e malattia da reflusso gastroesofageo. Sono largamente utilizzati nella terapia medica della MRGE e rappresentano spesso la prima scelta terapeutica, con lo scopo di ridurre la capacità lesiva del contenuto gastrico acido, che refluisce in esofago [15].

L'efficacia clinica degli IPP ha concentrato l'attenzione principalmente sulla componente acida del reflusso. Di conseguenza, reflusso gastro-esofageo e reflusso acido sono diventati sinonimi. Tuttavia, attraverso uno sfintere incompetente non è solo l'acido a refluire in esofago, ma l'intero contenuto gastrico, incluso il cibo e la bile, che danno origine a un reflusso liquido a pH variabile. Gli studi di pH-impedenziometria hanno chiaramente dimostrato che, sia in condizioni di base che durante terapia medica, i reflussi possono essere acidi, debolmente acidi o non acidi e che possono, addirittura, essere gassosi o misti [16]. Gli IPP, che inibiscono sia il volume sia la concentrazione acida del succo gastrico, sono in grado di ridurre l'esposizione acida dell'esofago distale, ma non influenzano i reflussi di altro tipo o natura. L'efficacia clinica degli IPP è, rispetto a quella osservata in pazienti con lesioni esofagee, ridotta nella malattia non erosiva (NERD)[12]. Tale classe di antisecretivi annovera numerosi prodotti, tutti molto noti ed altrettanto molto utilizzati (omeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo, esomeprazolo, rabeprazolo). Bisogna ricordare che questi potenti farmaci determinano un aumento, reversibile, della gastrina, che è proporzionale alla riduzione dell'acido gastrico.

Antagonisti dei recettori H₂

Questi farmaci, come ad esempio ranitidina, cimetidina, famotidina, nizatidina, agiscono come antagonisti del recettore istaminico H₂, sopprimendo la secrezione acida gastrica nella misura di circa il 70% per 24 ore. Gli H₂-antagonisti presentano una maggiore rapidità d'azione rispetto agli IPP, che tuttavia hanno una durata d'azione più lunga [10]. Tali far-

maci, pur soppiantati nella gestione della MRGE, dai più potenti IPP, riscuotono ancora un discreto successo terapeutico ed hanno una loro allocazione terapeutica nella gestione della malattia da reflusso. Tra tutti gli antagonisti dei recettori H₂ utilizzati, la ranitidina è stato quello più noto e più impiegato, almeno sino a settembre del 2020 quando l'EMA ha indicato la sospensione all'immissione in commercio di tutti i medicinali a base di ranitidina nell'Unione Europea.

Tale sospensione è stata determinata dal riscontro, in diversi medicinali contenenti ranitidina, di una quantità superiore ai livelli considerati accettabili di N-nitrosodimetilammina (NDMA), un'impurezza classificata come "probabile agente cancerogeno per l'uomo".

Famotidina

La famotidina rappresenta l'unico Antagonista dei recettori H₂ oggi utilizzabile nella gestione della MRGE. Più efficace e con una più lunga durata d'azione rispetto alla ranitidina, la famotidina è un farmaco ben tollerato, indicato nel trattamento delle patologie associate a iperacidità gastrica. Una recente revisione della letteratura di Stanghellini [17] ha mostrato come la famotidina produca la classica inibizione competitiva sulla secrezione acida *in vivo*, ma alcuni studi *in vitro* (inclusi studi condotti su cellule gastriche umane) suggeriscono che il legame tra famotidina e il recettore H₂ sia in un sito differente da quello tra la ranitidina e il recettore stesso.

Ciò rende più stabile il legame della famotidina che, su base osmolare, si dimostra da 6 a 17 volte più efficace della ranitidina nel sopprimere la secrezione acida istamino-mediata a livello gastrico [18]. In uno studio crossover, controllato *vs* placebo, condotto in 7 volontari sani trattati con famotidina per 6 giorni, è stata valutata la risposta del farmaco quando somministrato in singola dose da 40 mg appena dopo cena o dopo 3 ore; entrambe le tempistiche di somministrazione hanno prodotto un aumento del pH gastrico, che è passato da un valore mediano <2 con placebo a 5,9 e 6,3 con famotidina. Con la somministrazione di famotidina dopo cena si otteneva un allungamento significativo (p=0,005) del periodo di anacidità relativa, da 7,1 (assunzione al momento di coricarsi) a 10,1 ore [19]. Per un effetto terapeutico ottimale nei soggetti con MRGE può richiedersi l'inibizione acida sia diurna sia notturna. In uno studio condotto in 12 pazienti trattati con diversi schemi posologici di famotidina, solo i regimi che prevedevano una duplice somministrazione giornaliera hanno ridotto l'acidità diurna. La famotidina 40 mg BID è stato l'unico trattamento a produrre una diminuzione statisticamente significativa (p<0,05 *vs* placebo) degli episodi di reflusso gastroesofageo della durata di almeno 5 minuti [20]. Nella gestione della malattia da reflusso gastroe-

sofageo, la famotidina somministrata alla sera può essere associata a un IPP, somministrato durante il giorno, favorendo così il controllo dei picchi acidi notturni ed ottenendo una più rapida ed efficace inibizione acida gastrica.

Farmaci procinetici

La MRGE è essenzialmente un disordine della motilità gastro-esofagea [16]. Diversi studi di fisiopatologia digestiva hanno dimostrato che lo svuotamento gastrico è ritardato nel 30-40% di pazienti con MRGE [21]. Nei pazienti con disordine motorio gastrico l'esposizione dell'esofago distale all'acido è ulteriormente aumentata dalla maggiore disponibilità di contenuto gastrico, disponibile per il reflusso. I farmaci procinetici rappresentano quindi un approccio razionale alla MRGE, sia da soli o in associazione alla terapia antisecretoria [22]. Tra i procinetici in uso, dopo che è stata ritirata dal commercio la cisapride, attualmente restano da utilizzare la metoclopramide ed il domperidone, ma che presentano importanti effetti collaterali, cardiovascolari e neurologici, se utilizzati ad alti dosaggi [23-24].

Conclusioni

La malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) rappresenta una patologia tra le più frequenti in Medicina e genera molti sintomi riferiti alla regione epigastrica e retrosternale. La risalita di acido in esofago determina segni e sintomi riferibili non soltanto all'apparato digerente ma anche ad altri organi ed apparati. E' per questo motivo che il medico internista si trova, frequentemente, a sospettare la MRGE in quelle situazioni, talora subdole, di dolore toracico, di aritmia cardiaca (prevalentemente extrasistolica), di dispepsia non dolorosa, di alterazioni della cavità buccale, di odontalgie o di disturbi auricolari. Quindi il sospetto diagnostico di MRGE viene posto non soltanto nei soggetti con chiari sintomi gastroesofagei ma anche in quelli riferibili a distretti extra-esofagei. La diagnosi di MRGE è spesso clinica, basata su sintomi soggettivi di un fastidio aspecifico o segni che possono essere associati a reflusso. La diagnosi di MRGE è posta quando delle indagini mostrano l'eccessiva frequenza o durata degli episodi di reflusso o una chiara associazione tra sintomi e segni con gli episodi di reflusso, in assenza di diagnosi alternative. La diagnostica della MRGE prevede, oltre ad una accurata anamnesi, l'esclusione di altre patologie organiche attraverso l'esecuzione di una EGDS con biopsie della mucosa gastrica ed esofagea. Per una corretta diagnostica andrebbe effettuato anche uno studio con pHmetria esofagea delle 24 ore, o una pH-impedenziometria esofagea. La terapia della MRGE prevede una serie di norme igienico-dietetiche e l'utilizzo dei far-

maci. Tra questi oltre agli antiacidi, agli alginati ed ai procinetici, vengono utilizzati soprattutto gli antisecretivi gastrici. Di questi abbiamo a disposizione due categorie molto note, gli inibitori della pompa protonica (IPP) e gli antagonisti dei recettori H_2 . Gli IPP sono largamente utilizzati nella terapia medica della MRGE e rappresentano spesso la prima scelta. Gli antagonisti dei recettori H_2 , dopo la sospensione dell'immissione in commercio della ranitidina, sono rappresentati dalla famotidina. Nella gestione farmacologica della MRGE, famotidina e IPP possono essere usati anche in associazione, per favorire il controllo dei picchi acidi notturni e ottenere una più rapida ed efficace inibizione acida.

Bibliografia

- Bredenoord AJ, Pandolfino JE, Smout AJ. Gastroesophageal reflux disease. *Lancet*. 2013; 381(9881):1933-1942.
- Trudgill N. Familial factors in the etiology of gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus, and esophageal adenocarcinoma. *Chest Surg Clin N Am* 2002;12:15-24.
- Murray JA, Camilleri M. The fall and rise of the hiatal hernia. *Gastroenterology* 2000;119:1779-81.
- Jones MP, Sloan SS, Rabine JC, et al. Hiatal hernia size is the dominant determinant of esophagitis presence and severity in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96: 1711-7.
- Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assessment of esophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999;45:172-80.
- Dent J. Microscopic esophageal mucosal injury in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:4-16.
- Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2000;135:1383-91.
- Silny J, Silny J. Intraluminal multiple electric impedance procedure for measurement of gastrointestinal motility. *J Gastrointest Motil* 1991;3:151-62.
- Savarino V, Savarino E, Scarpignato C. Malattia da reflusso gastroesofageo: nuovi aspetti terapeutici, *Rivista Società Italiana di Medicina Generale*, 2015;4:27-40.
- Scarpignato C, Pelosini I, Di Mario F. Acid suppression therapy: where do we go from here? *Dig Dis* 2006;24: 11-46.
- Bytzer P, van Zanten SV, Mattsson H, et al. Partial symptom-response to proton pump inhibitors in patients with non-erosive reflux disease or reflux oesophagitis: a post hoc analysis of 5796 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:635-43.
- Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, et al.; Esomeprazole Study Investigators. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001;96:656-65.
- Scarpignato C, Galmiche JP. Antacids and alginates in

- the treatment of gastroesophageal reflux disease: how do they work and how much are they clinically useful? *Front Gastrointest Res* 1992;20:153-81.
14. Zentilin P, Dulbecco P, Savarino E, et al. An evaluation of the antireflux properties of sodium alginate by means of combined multichannel intraluminal impedance and pHmetry. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:29-34.
 15. Savarino V, Di Mario F, Scarpignato C. Proton pump inhibitors in GORD. An overview of their pharmacology, efficacy and safety. *Pharmacol Res* 2009;59:135-153.
 16. Scarpignato C, Savarino V. Novità in tema di fisiopatologia della malattia da reflusso gastro-esofageo. Quale ruolo per gli alginati nell'era degli inibitori della pompa protonica? *Ther Perspectives* 2011;14:1-37.
 17. Stanghellini V. Famotidina, una scelta ragionata ed attuale, *Medicine on Review*, Nov. 2020, Anno IVX, Suppl. al n. 3 pagg. 1-24.
 18. Langtry HD et al. Famotidine. An updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in peptic ulcer disease and other allied diseases. *Drugs* 38(4):551-90, 1989.
 19. Bauerfeind P et al. Reduction of gastric acidity with ranitidine or famotidine: early evening dosage is more elective than late evening dosage. *Digestion* 37: 217-22, 1987.
 20. Orr WC et al. Dose-response effect of famotidine on patterns of gastroesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 1988;2:229-35.
 21. Scarpignato C. Gastric emptying in gastroesophageal reflux disease and other functional esophageal disorders. *Front Gastrointest Res* 1994;22:223-59.
 22. Heading RC, Baldi F, Holloway RH, et al. Prokinetics in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:87-93.
 23. Pasricha PJ, Pehlivanov N, Sugumar A, et al. Drug Insight: from disturbed motility to disordered movement - a review of the clinical benefits and medicolegal risks of metoclopramide. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3:138-48.
 24. Hondeghem LM. Domperidone: limited benefits with significant risk for sudden cardiac death. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013;61:218-25.

LINEE GUIDA PER GLI AUTORI

I *Quaderni dell'Italian Journal of Medicine (Quaderni ITJM)*, costituiscono una collana supplementare **solo online** annessa alla rivista *Italian Journal of Medicine* contenente lavori solo in lingua italiana.

I Quaderni ITJM pubblicano:

- Monografie *ad hoc* individuate dal Presidente FADOI, dal Consiglio Direttivo, dal Board Scientifico o dall'Editor in Chief dell'*Italian Journal of Medicine*, in funzione del contesto scientifico-istituzionale attuale.
- Monografie *ad hoc* su temi di particolare rilevanza scientifica a cura della *Commissione FADOI Giovani*.
- Traduzioni in italiano di alcuni lavori pubblicati sui numeri standard dell'*Italian Journal of Medicine*, di particolare interesse per la comunità scientifica.

STESURA DEI LAVORI

I lavori dovranno essere redatti in modo conforme alle linee guida sotto riportate:

- I manoscritti devono essere scritti *interamente* in lingua italiana, su documento di Word, con *carattere* Times New Roman/Arial, *dimensione* 12, *formato* A4, *interlinea doppia* e *margini* 2,54 cm.
Parole totali: max 4000; *Sommario/Abstract*: max 250 parole; *Bibliografia*: min 40 voci; *Tabelle e Figure*: 3/5 totali (le tabelle non devono superare n. 1 pagina del documento in Word).
- La strutturazione del contenuto deve attenersi agli standard internazionali per la *Rassegna (Review)*: i) Abstract riassuntivo dell'intero lavoro; ii) Introduzione al tema trattato; iii) Criteri e strumenti di ricerca (criteri di inclusione/esclusione, banche dati consultate, ...); iv) i successivi paragrafi devono illustrare le più recenti scoperte scientifiche nel settore; v) Conclusioni; vi) Bibliografia.
- La prima pagina deve riportare: i) titolo (in stampatello minuscolo), senza acronimi; ii) nome e cognome per esteso di ciascun autore; iii) affiliazione(i) di ciascun autore, numerate con numeri arabi; iv) eventuali ringraziamenti; v) nome e indirizzo postale completi dell'autore corrispondente, corredati da telefono, fax, e-mail; vi) da 3 a 5 parole chiave, separate da virgola. La seconda pagina può riportare: i) contributi degli autori, *e.g.* informazioni relative a contributi sostanziali delle persone coinvolte nello studio (<http://www.icmje.org/#author>); ii) dichiarazione relativa a potenziali conflitti d'interesse; iii) ulteriori informazioni (*e.g.* fondi, esposizioni durante conferenze...).
- In caso di utilizzo di *tabelle*, queste devono essere tutte numerate con numeri arabi e citate nel testo in ordine consecutivo (*e.g.* NON nominare le tabelle come Tabella 1A, 1B, ... o 1.0, 1.1, ...). Le tabelle devono essere presentate in formato editabile. Ciascuna tabella deve essere corredata da una breve didascalia; in caso di abbreviazioni, riportare una nota a piè di CIASCUNA tabella che spieghi TUTTE le abbreviazioni presenti in ognuna.
- In caso di utilizzo di *figure*, queste devono essere inviate in formato .tiff o .jpg, allegate al manoscritto in singoli files, secondo le seguenti specifiche:
 - i) a colori (salvate in modalità CMYK): minimo 300 dpi di risoluzione;
 - ii) in bianco e nero: minimo 600 dpi di risoluzione;
 - iii) minimo 17,5 cm di larghezza.
 Ciascuna figura deve essere corredata da una breve didascalia.

NB: In caso di Tabelle/Figure riprese e/o modificate da altri lavori già pubblicati, sarà cura degli autori accertarsi se tali materiali siano o meno coperti da copyright e procurarsi i permessi necessari per la riproduzione. Tali permessi dovranno essere allegati alla versione definitiva del lavoro. L'ufficio editoriale si riserva la facoltà di rimuovere Tabelle/Figure coperte da copyright, se sprovviste dei necessari permessi.

- In caso di utilizzo di *abbreviazioni*, la prima volta che esse sono citate è necessario scrivere per esteso la definizione+abbreviazione tra parentesi tonde [*e.g.* risonanza magnetica (RMN)], a seguire si dovrà riportare solo l'abbreviazione (*unica eccezione*: nei titoli e nelle didascalie di tabelle e figure NON si utilizzano abbreviazioni).

BIBLIOGRAFIA

Le voci bibliografiche devono essere formattate secondo lo stile *Vancouver*.

Nella sezione Bibliografia, le voci bibliografiche devono essere numerate consecutivamente nell'ordine in cui appaiono per la prima volta nel testo (NON in ordine alfabetico) e, nel testo, devono essere indicate con numeri arabi *in apice*. Voci bibliografiche riferite a comunicazioni personali o dati non pubblicati devono essere incorporate nel testo e NON inserite tra le voci numerate [*e.g.* (Wright 2011, dati non pubblicati) o (Wright 2011, comunicazione personale)].

Le voci bibliografiche nella sezione Bibliografia devono *tassativamente* essere preparate come segue:

- i) più di 3 autori, citare 3 autori, *et al.* Se il lavoro contiene solo 4 autori, citarli tutti e 4;
- ii) titolo del lavoro in stampatello minuscolo;
- iii) nome della rivista, senza punti, abbreviato secondo gli standard internazionali; in caso di dubbi sulla corretta abbreviazione, fare riferimento ai seguenti siti:
 - a. ISI Journal Abbreviations Index (<http://library.caltech.edu/reference/abbreviations/>);
 - b. Biological Journals and Abbreviations (<http://home.ncicrf.gov/research/bja/>);
 - c. Medline List of Journal Titles (ftp://ftp.ncbi.nih.gov/pubmed/J_Medline.txt);
- iv) inserire l'anno di pubblicazione subito dopo il nome della rivista, seguito da punto e virgola;
- v) NON inserire giorno o mese di pubblicazione;
- vi) citare solo il volume, seguito dai due punti (NON citare il fascicolo tra parentesi);
- vii) abbreviare le pagine, *e.g.* 351-8.

Per accertarsi di aver correttamente formattato le voci bibliografiche, confrontarle con le citazioni in PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

Esempi (prestare attenzione anche alla punteggiatura):

Articolo standard su Rivista

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002;347:284-7.

Proceedings

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, eds. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming, 2002 Apr 3-5, Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. pp 182-91.

Articoli i cui autori sono Organizzazioni

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40:679-86.

Libri

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaffler MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2002. (CITAZIONE DEL LIBRO INTERO)

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, eds. The genetic basis of human cancer. New York, NY: McGraw-Hill; 2002. pp 93-113. (CITAZIONE DI UN CAPITOLO)

MODALITÀ D'INVIO DEI LAVORI

Monografie

Gli Autori dovranno fare riferimento all'Editor-in-Chief o alle persone da lui designate nelle lettere di invito a scrivere gli articoli programmati.

Per gli articoli inviati da giovani internisti, gli Autori dovranno fare riferimento al Dr. Michele Meschi (e-mail: mmeschi@ausl.pr.it) e agli eventuali altri referenti da lei designati, nelle prime fasi di stesura dei manoscritti, revisioni e correzioni.

Il Dr. Meschi raccoglierà poi le versioni definitive dei lavori di ciascuna monografia e provvederà all'invio di tutti i materiali all'ufficio editoriale.

I lavori solo nella loro versione definitiva e approvata dalla *Commissione FADOI Giovani* dovranno pervenire all'ufficio editoriale già pronti per l'impaginazione e immediata pubblicazione (già *corredati da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini redatti secondo le presenti linee guida*).

Traduzioni

Previo invito dell'Editor-in-Chief, gli Autori dovranno far pervenire all'ufficio editoriale la *versione tradotta in italiano*, al seguente indirizzo e-mail: paola.granata@pagepress.org

Il file in formato Word dovrà essere formattato secondo gli standard editoriali della rivista ufficiale ed essere già pronto per impagina-

zione e immediata pubblicazione (*corredato da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini*).

Si prega di inviare le eventuali tabelle in formato editabile e le figure in alta definizione secondo gli standard sopra riportati.

NOTA PER GLI AUTORI

I lavori pubblicati sui Quaderni ITJM non verranno indicizzati, ma saranno liberamente disponibili in un'apposita sezione del sito FADOI (<http://www.fadoi.org/>) e della rivista ufficiale.

Gli Autori i cui lavori siano accettati per la pubblicazione sui Quaderni ITJM e che fossero interessati a vederli pubblicati anche sulla rivista ufficiale, dovranno sottomettere attraverso il sito dell'ITJM (www.italjmed.org) la versione (già tradotta) in inglese e redatta in modo conforme alle linee guida della rivista; seguiranno poi la procedura di selezione tramite peer review e, se accettati, saranno inseriti nel piano editoriale standard.

STAFF EDITORIALE

Paola Granata, Journal Manager
paola.granata@pagepress.org

Claudia Castellano, Production Editor

Tiziano Taccini, Technical Support

PUBBLICATO DA

PAGEPress Publications
via A. Cavagna Sangiuliani 5
27100 Pavia, Italy
T. +39.0382.1549020
F. +39.0382.1727454



www.pagepress.org
info@pagepress.org

QUADERNI - ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE

Tutti gli articoli pubblicati sui QUADERNI - *Italian Journal of Medicine* sono redatti sotto la responsabilità degli Autori. La pubblicazione o la ristampa degli articoli della rivista deve essere autorizzata per iscritto dall'editore. Ai sensi dell'art. 13 del D.Lgs 196/03, i dati di tutti i lettori saranno trattati sia manualmente, sia con strumenti informatici e saranno utilizzati per l'invio di questa e di altre pubblicazioni e di materiale informativo e promozionale. Le modalità di trattamento saranno conformi a quanto previsto dall'art. 11 del D.Lgs 196/03. I dati potranno essere comunicati a soggetti con i quali PAGEPress intrattiene rapporti contrattuali necessari per l'invio delle copie della rivista. Il titolare del trattamento dei dati è PAGEPress Srl, via A. Cavagna Sangiuliani 5 - 27100 Pavia, al quale il lettore si potrà rivolgere per chiedere l'aggiornamento, l'integrazione, la cancellazione e ogni altra operazione di cui all'art. 7 del D.Lgs 196/03.

<https://www.italjmed.org/index.php/ijm/quad>

Pubblicato: settembre 2021.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Famotidina EG 40 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene 40 mg di famotidina. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film
Compresse rivestite con film bianche, rotonde, biconvesse con inciso "40" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Ulcera duodenale
- Ulcera gastrica benigna
- Sindrome di Zollinger-Ellison
- Trattamento della esofagite da reflusso da lieve a moderata

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Ulcere duodenali e ulcere gastriche benigne

40 mg di famotidina una volta al giorno, prima di coricarsi.

Sindrome di Zollinger-Ellison

Si raccomanda, nei pazienti in cui la sindrome di Zollinger-Ellison non è stata ancora trattata con una terapia farmacologica antisecretoria, di iniziare il trattamento con l'assunzione di 20 mg di famotidina (per questo sono disponibili compresse rivestite con 20 mg di famotidina) ogni 6 ore. In funzione della secrezione acida e della risposta clinica del paziente, il dosaggio deve essere adattato come trattamento continuo finché non si raggiungono i livelli di acido desiderati (per es. < 10 mEq/h nell'ora precedente la dose successiva di famotidina). Se l'inibizione desiderata della secrezione acida non può essere raggiunta con un dosaggio di 800 mg/die, deve essere considerato un trattamento alternativo per regolare la secrezione acida, in quanto non è stata riportata esperienza di trattamenti a lungo termine con dosaggi giornalieri di famotidina superiori a 800 mg. Il trattamento deve essere continuato secondo la necessità clinica.

I pazienti che sono già stati sottoposti a precedente trattamento con antagonisti dei recettori H₂ possono passare direttamente ad un dosaggio di famotidina superiore al dosaggio raccomandato all'inizio del trattamento. Il dosaggio dipende dalla gravità della malattia e dalla posologia dei farmaci precedenti.

Esofagite da reflusso da lieve a moderata

Nella esofagite da reflusso da lieve a moderata in trattamento, è raccomandato un dosaggio di 40 mg di famotidina due volte al giorno (corrispondenti a due compresse rivestite con film di Famotidina EG 40 mg).

Famotidina è eliminata principalmente per via renale. Per i pazienti con compromissione della funzionalità renale nei quali la clearance della creatinina è inferiore a 30 ml/min, il dosaggio giornaliero di famotidina deve essere ridotto del 50%.

Anche i pazienti in dialisi devono assumere dosaggi ridotti del 50%. Famotidina EG 40 mg deve essere somministrata alla fine o dopo la seduta di dialisi, poiché una parte del farmaco viene eliminata dalla dialisi.

Modo di somministrazione e durata del trattamento

Le compresse rivestite con film di Famotidina EG 40 mg devono essere deglutite intere con del liquido. Non necessitano di essere assunte con i pasti.

Ulcere duodenali e ulcere gastriche benigne

Per le ulcere duodenali e le ulcere gastriche benigne in trattamento, la terapia deve essere continuata per 4-8 settimane. Questo periodo, comunque, può essere ridotto se l'endoscopia rivela che l'ulcera è guarita. Se l'esame endoscopico non rivela questa guarigione, il trattamento deve proseguire per un altro periodo di 4 settimane.

Sindrome di Zollinger-Ellison

Il trattamento deve essere continuato fino a scomparsa della sintomatologia clinica.

Esofagite da reflusso da lieve a moderata

Generalmente il trattamento deve essere continuato per 6 settimane, se 6

settimane di trattamento non portano alla guarigione, il trattamento deve essere continuato per altre 6 settimane.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, o ad uno qualsiasi degli altri eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

In caso di manifestazione dei sintomi di ipersensibilità, la somministrazione di famotidina deve essere sospesa.

Non esistono informazioni sufficienti relative alla sicurezza ed efficacia della famotidina nei bambini. Per questo motivo, i bambini non devono essere trattati con famotidina.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Non può essere necessariamente esclusa una neoplasia quando il trattamento con famotidina è efficace sulla sintomatologia. Appropriate misure diagnostiche devono essere intraprese per escludere la non-malignità di un'ulcera prima di iniziare il trattamento con famotidina.

Famotidina è escreta principalmente per via renale ed è parzialmente metabolizzata dal fegato. Conseguentemente si raccomanda prudenza nei pazienti affetti da compromissione della funzionalità renale.

Il dosaggio giornaliero dei pazienti affetti da compromissione della funzionalità renale deve essere ridotto (vedi posologia).

Non somministrare famotidina in caso di disturbi gastrointestinali minori.

Nei pazienti affetti da ulcere duodenali e da ulcere gastriche benigne, si deve verificare la presenza di H. pylori. Se possibile, i pazienti positivi all'H. pylori, devono sottoporsi a terapia di eradicazione per eliminare i batteri.

La co-somministrazione di antagonisti dei recettori H₂, come famotidina con atazanavir/ritonavir in combinazione con tenofovir deve essere evitata (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Clinicamente non sono state registrate importanti interazioni metaboliche con altri farmaci o sostanze. Durante l'uso concomitante di sostanze il cui assorbimento è influenzato dal pH gastrico, si deve considerare un possibile cambiamento nell'assorbimento di tali sostanze. L'assorbimento di ketoconazolo o di itraconazolo può essere ridotto; il ketoconazolo deve essere somministrato 2 ore prima della somministrazione di famotidina.

L'uso concomitante di famotidina e antiacidi può ridurre l'assorbimento di famotidina e portare a concentrazioni plasmatiche più basse della stessa. Per questo motivo, la famotidina deve essere somministrata 1-2 ore prima di prendere un antiacido.

L'uso concomitante di sucralfato inibisce l'assorbimento di famotidina. Perciò, il sucralfato come regola, non deve essere somministrato entro le due ore dall'assunzione di famotidina.

La somministrazione di probenecid può ritardare l'eliminazione di famotidina. Si deve evitare l'uso concomitante di probenecid e di famotidina.

La famotidina ha dimostrato di ridurre la biodisponibilità di atazanavir in modo dose-dipendente. Questo può essere compensato da un aumento della dose di atazanavir. Tuttavia, quando atazanavir/ritonavir vengono assunti insieme a tenofovir, non è dimostrata alcuna dose-dipendenza di tale riduzione. Pertanto, ai pazienti che stanno assumendo tenofovir si raccomanda un trattamento con al massimo 20 mg di famotidina, oppure, se è necessaria una dose più elevata, si dovrebbe prendere in considerazione un aumento della dose di atazanavir. I pazienti che stanno assumendo atazanavir/ritonavir in combinazione con tenofovir non devono essere trattati con famotidina (vedere paragrafo 4.4).

Rischio di perdita di efficacia del carbonato di calcio se somministrato in concomitanza con famotidina come legante del fosfato nei pazienti in emodialisi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Nella pratica clinica, un gran numero di dati su donne in gravidanza esposte a famotidina (oltre 1.000 esiti in gravidanza) non indica né effetti malformativi né fetotossici.

La famotidina può essere utilizzata durante la gravidanza se necessario.

Allattamento

La famotidina viene escreta nel latte materno umano in piccole quantità e la quantità ricevuta dal bambino corrisponde a circa il 2% della dose materna aggiustata al peso. Non sono stati riportati effetti deleteri nei

bambini allattati al seno. Pertanto, la famotidina può essere utilizzata durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non vi sono studi riguardanti gli effetti sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

In questo paragrafo le frequenze degli effetti indesiderati sono definite come seguono: Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Esami diagnostici			Innalzamento dei valori di laboratorio (transaminasi, gamma-GT, fosfatasi alcalina, bilirubina)		
Patologie del sistema emolinfopoietico				Trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosi e pancitopenia	
Patologie del sistema nervoso	Cefalee, capogiri			Parestesia, sonnolenza, insonnia, convulsioni epilettiche (grande male)	
Patologie gastrointestinali	Costipazione, diarrea	Bocca secca, nausea, vomito, disturbi gastrointestinali, flatulenza, perdita dell'appetito			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash, prurito	Orticaria	Alopecia	Gravi reazioni cutanee (sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica talvolta fatale)
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo			Artralgia	Crampi muscolari	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento		Sensazione di tensione al petto	
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni di ipersensibilità (anafilassi, edema angioneurotico, broncospasmo)		
Patologie epatobiliari			Colestasi intraepatica (segno visibile: ittero)		Epatite
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Impotenza, diminuzione della libido	
Disturbi psichiatrici				Disturbi psichici reversibili (come allucinazioni, disorientamento, confusione, ansia, agitazione, depressione)	

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio con famotidina.

In caso di sovradosaggio, si deve fare di tutto per impedire l'assorbimento della sostanza ed alleviare i sintomi.

Le usuali pratiche per rimuovere del materiale non assorbito dal tratto gastrointestinale, devono essere sempre utilizzate con un monitoraggio clinico ed una terapia di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti dei recettori istaminergici H₂/terapia gastrointestinale

Codice ATC: A02BA03

Famotidina è un antagonista competitivo dei recettori istaminergici H₂, che porta all'inibizione della secrezione acida gastrica mediata dai recettori H₂. Oltre a ridurre l'acidità gastrica, famotidina riduce il contenuto in pepsina e, in misura minore, il volume della secrezione gastrica basale e della secrezione gastrica ottenuta su stimolazione. Non sono stati osservati effetti farmacologici sul SNC, né sui sistemi immunitario, cardiovascolare e sui parametri respiratori.

Il farmaco ha effetto entro un'ora dalla somministrazione orale e l'effetto massimo si osserva dopo 1-3 ore. Dosi uniche orali di 20 mg e 40 mg hanno

inibito efficacemente la secrezione basale notturna di acido gastrico; la secrezione acida gastrica media venne inibita, rispettivamente, dell'86% e del 94% per un periodo di 10 ore. Le stesse dosi, somministrate al mattino, determinarono una inibizione della secrezione acida gastrica indotta dal cibo. La soppressione media fu, rispettivamente, del 76% e dell'84% 3-5 ore dopo la somministrazione e del 25% e del 30%, rispettivamente, 8-10 ore dopo la somministrazione. In alcuni volontari che assunsero la dose di 20 mg, tuttavia, l'effetto antisecretoio scomparve entro 6-8 ore. Somministrazioni ripetute non provocarono accumulo di farmaco.

Il valore di pH intragastrico basale notturno venne innalzato, per dosi serali di 20 e 40 mg di famotidina, a valori medi rispettivamente di 5.0 e 6.4. Quando famotidina venne somministrata dopo la prima colazione, il valore di pH in entrambi i gruppi trattati con 20 o 40 mg di famotidina dopo 3 e 8 ore dalla somministrazione venne innalzato a circa 5.

Famotidina ha scarsi o nulli effetti sui livelli di gastrina sierica a digiuno o postprandiale. Lo svuotamento gastrico e la funzione pancreatica esocrina non risultarono influenzate da famotidina, come non lo furono il flusso sanguigno epatico e portale. Non ci furono anche effetti sulla funzione endocrina. I livelli ormonali di prolattina, cortisolo, tiroxina (T4) e testosterone, rimasero inalterati sotto trattamento con famotidina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le cinetiche di famotidina sono di tipo lineare.

Famotidina è assorbita rapidamente dopo somministrazione orale. La biodisponibilità orale è circa del 40%.

Il picco delle concentrazioni plasmatiche si raggiunge 1-3,5 ore dopo la somministrazione. Il picco delle concentrazioni plasmatiche dopo somministrazione di 20 mg di famotidina è approssimativamente 0,04-0,06 µg/ml e da 0,075 a 0,1 µg/ml dopo somministrazione di 40 mg di famotidina. Somministrazioni ripetute non producono accumulo del principio attivo. L'assorbimento di famotidina non è influenzato dal cibo ingerito contemporaneamente.

La famotidina è stata trovata nel liquido cerebrospinale solo in quantità limitata. Il rapporto liquido/plasma 4 ore dopo somministrazione orale di 40 mg di famotidina era una media di 0,1.

Famotidina è secreta nel latte materno. 6 ore dopo una somministrazione orale, il rapporto di concentrazione latte/plasma era di 1,78. L'emivita di eliminazione plasmatica è di 2,6-4 ore.

Più del 30-35% del principio attivo viene metabolizzato nel fegato; viene prodotto un metabolita solfoossido.

24 ore dopo la somministrazione orale, il 25%-30% di principio attivo viene escreto immutato con le urine; dopo somministrazione endovenosa, il 65-70% viene escreto immutato con le urine. La clearance renale è di 250-450 ml/min che indica un certo grado di secrezione tubulare. Una piccola quantità può essere eliminata come solfoossido.

Insufficienza renale

Sia la clearance renale che la clearance totale di famotidina decrescono al ridursi della funzionalità renale, senza che ci sia un incremento della eliminazione non-renale. L'emivita di eliminazione dopo iniezione endovenosa di una dose unica di 20 o 10 mg di famotidina è aumentata a 4,5-9 ore nell'insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 60-30 ml/min); a 10-12 ore nella insufficienza renale severa (clearance della creatinina < 30 ml/min); e a 18-27 ore nei pazienti con insufficienza renale terminale o anuria. La quantità di famotidina immutata escreta con le urine diminuisce al 60% nei pazienti con insufficienza renale moderata. In caso di insufficienza renale severa è solo del 25%.

Nei pazienti dializzati, l'emivita di eliminazione dopo somministrazione endovenosa di 20 mg di famotidina è di 7-14 ore, in funzione della tecnica di dialisi (emofiltrazione, emodialisi di 5 ore o emofiltrazione continua), e di 22,5 ore dopo somministrazione orale di 20 mg di famotidina.

Compromissione della funzionalità epatica

Le farmacocinetiche di famotidina rimangono immutate in pazienti con compromissione della funzionalità epatica.

Cinetiche nei pazienti anziani

Gli studi di farmacocinetica nei pazienti anziani non hanno mostrato segni di qualche modifica clinicamente rilevante in relazione all'età; comunque, le compromissioni della funzionalità renale dovute all'età devono essere considerate quando si determina il dosaggio.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici basati sugli studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, dose tossica ripetuta, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva, non hanno evidenziato particolari rischi per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa: Cellulosa microcristallina, amido di mais, amido di mais pregelatinizzato, povidone, talco, magnesio stearato.
Rivestimento della compressa: Ipromellosa, talco, titanio diossido (E171), propilene glicole.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse rivestite con film sono confezionate in blister in PVC/PVDC/Al.

10, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 250, 500, 1000 compresse rivestite con film. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A. Via Pavia, 6 - 20136 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Famotidina EG 40 mg compresse rivestite con film, 10 compresse in blister PVC/PVDC/Al: AIC n. 034433096

Famotidina EG 40 mg compresse rivestite con film, 15 compresse in blister PVC/PVDC/Al: AIC n. 034433110

Famotidina EG 40 mg compresse rivestite con film, 20 compresse in blister PVC/PVDC/Al: AIC n. 034433122

Famotidina EG 40 mg compresse rivestite con film, 28 compresse in blister PVC/PVDC/Al: AIC n. 034433134

Famotidina EG 40 mg compresse rivestite con film, 30 compresse in blister PVC/PVDC/Al: AIC n. 034433146

Famotidina EG 40 mg compresse rivestite con film, 50 compresse in blister PVC/PVDC/Al: AIC n. 034433159

Famotidina EG 40 mg compresse rivestite con film, 56 compresse in blister PVC/PVDC/Al: AIC n. 034433161

Famotidina EG 40 mg compresse rivestite con film, 60 compresse in blister PVC/PVDC/Al: AIC n. 034433173

Famotidina EG 40 mg compresse rivestite con film, 90 compresse in blister PVC/PVDC/Al: AIC n. 034433108

Famotidina EG 40 mg compresse rivestite con film, 100 compresse in blister PVC/PVDC/Al: AIC n. 034433185

Famotidina EG 40 mg compresse rivestite con film, 250 compresse in blister PVC/PVDC/Al: AIC n. 034433197

Famotidina EG 40 mg compresse rivestite con film, 500 compresse in blister PVC/PVDC/Al: AIC n. 034433209

Famotidina EG 40 mg compresse rivestite con film, 1000 compresse in blister PVC/PVDC/Al: AIC n. 034433211

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 Giugno 2005.

Data del rinnovo più recente: 01 Aprile 2010.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Maggio 2021.

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

Classe A - Nota 48.

Famotidina EG 10 compresse rivestite con film 40 mg € 7,45*

Famotidina EG 20 compresse rivestite con film 40 mg € 11,92*

*Farmadati aggiornato al n°43 del 26/07/2021.

Noi, con te e per te, perché
insieme
siamo di più

Non-commercial use only

Ti aspettiamo su:
www.egstada.it

Seguici su LinkedIn:
linkedin.com/company/eg-italia-gruppo-stada

EG S.p.A. Società del Gruppo Stada Arzneimittel AG
Via Pavia 6, 20136 Milano, Italy | Telefono +39 028310371 | info@eglab.it

