

Malattia da reflusso gastroesofageo e asma*

Studio longitudinale nella Medicina Generale inglese

Ana Ruigómez, MD, PhD; Luis Alberto García Rodríguez, MD, MSc;
Mari-Ann Wallander, PhD; Saga Johansson, MD, PhD; Mike Thomas, MB, BS;
David Price, MB, BChir

Obiettivi dello studio: In medicina primaria, la malattia da reflusso gastroesofageo (GERD) e l'asma sono fra i più comuni motivi di richiesta di visita, pur rimanendo ancora non del tutto chiarita la relazione esistente fra queste due forme morbose. Scopo dello studio è stato quello di indagare la relazione temporale fra la prima diagnosi di GERD e l'asma.

Metodi: È stato impiegato un Data Base generale della Medicina Primaria inglese al fine di identificare una coorte di pazienti con una prima diagnosi di GERD (n = 5653) e un'altra coorte di pazienti con una prima diagnosi di asma (n = 9712) durante il 1996, da confrontare con altre due coorti di soggetti della popolazione generale, equivalenti per età e sesso, ma senza queste diagnosi. È stata indagata l'incidenza della diagnosi di GERD fra gli asmatici e fra i soggetti di controllo e l'incidenza della diagnosi di asma fra i pazienti con GERD ed i soggetti di controllo, durante un periodo di tre anni. È stato calcolato il rischio relativo (RR) di entrambe le diagnosi mediante la regressione di Cox, unitamente al rischio associato all'uso di medicinali mediante un'analisi caso-controllo.

Risultati: L'incidenza della GERD e dell'asma nelle coorti dei controlli è risultata rispettivamente del 4,4 e del 3,8/1000 soggetti/anno. Durante i tre anni di follow-up, il RR della nuova diagnosi di asma nei soggetti con una nuova diagnosi di GERD è risultato 1,2 (IC al 95% 0,9-1,6), mentre il RR di una nuova diagnosi di GERD fra i pazienti con una nuova diagnosi di asma è risultato essere dell'1,5 (IC al 95% 1,2-1,8) dopo aggiustamento per età, sesso, fumo, comorbidità e numero di contatti sanitari. L'incremento del rischio è stato prevalentemente osservato durante il primo anno di follow-up. L'impiego di farmaci per l'asma e per la GERD non ha mostrato influenzare il rischio per GERD e asma.

Conclusioni: I pazienti con asma hanno un maggior rischio di sviluppare GERD, specie durante il primo anno dalla diagnosi. Il rischio di sviluppare asma fra i pazienti con GERD non è risultato significativamente più elevato. Per chiarire la relazione fra GERD e asma sono necessari ulteriori studi.
(CHEST Edizione Italiana 2005; 3:17-25)

Parole chiave: asma; epidemiologia; reflusso gastroesofageo; incidenza; medicina primaria

Abbreviazioni: BMI = indice di massa corporea; IC = intervallo di confidenza; GERD = malattia da reflusso gastroesofageo; GP = medico di medicina generale; GPRD = data base di ricerca della medicina primaria; IBS = sindrome da irritazione intestinale; ICD = classificazione internazionale delle malattie; OD = odds ratio; RR: rischio relativo

La malattia da reflusso gastroesofageo è usualmente diagnosticata sulla base della presenza di sintomi esofagei come il bruciore retrosternale e il rigurgito, ma molti soggetti con GERD manifestano anche altri sintomi extra-esofagei come tosse cronica, raucedine e dolore toracico.¹ Fra quest'ultimi,

l'asma è un argomento particolarmente studiato. Molti studi di piccole dimensioni²⁻¹⁴ hanno riportato un'aumentata prevalenza di sintomi da reflusso, di esofagite e di esagerata esposizione esofagea all'acido in popolazioni altamente selezionate di asmatici arrivati al gastroenterologo per essere valutati, pur in assenza di gruppi di controllo.

*Dal Centro Español de Investigación Farmacoepidemiológica (Dott. Ruigómez and García Rodríguez), Madrid, Spain; AstraZeneca R&D (Dott. Wallander e Johansson), Mölndal, Sweden; the Department of General Practice e Primary Care (Sig. Thomas e sig Price), University of Aberdeen, Aberdeen, UK. Questo studio è stato finanziato da una borsa di studio per la ricerca offerta da AstraZeneca.

Manoscritto ricevuto il 30 settembre 2004; revisione accettata il 14 dicembre 2004.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: Ana Ruigómez, MD, PhD, Centro Español de Investigación Farmacoepidemiológica (CEIFE), C/ Almirante 28, 2º, 28004 Madrid, Spain; e-mail: aruigomez@ceife.es

(CHEST 2005; 128:85-93)

Numerosi studi epidemiologici hanno confrontato la prevalenza dell'asma nei soggetti con GERD e nei soggetti di controllo. Uno studio ospedaliero¹⁵ ha evidenziato che la diagnosi di esofagite erosiva si associava all'asma. Uno studio ospedaliero similare¹⁶ condotto nei bambini ha mostrato un rischio significativamente più elevato per asma nei soggetti con GERD rispetto ai controlli. Uno studio di popolazione¹⁷ ha evidenziato una relazione significativa fra la frequenza settimanale dei bruciori retrosternali o l'eruttazione da supino e la diagnosi clinica di asma. In uno studio sulla popolazione generale della Contea di Olmsted, MN,¹⁸ l'asma era risultata più frequente fra i soggetti con frequenza settimanale di bruciori retrosternali e/o rigurgito acido (11,6%) che fra quelli senza sintomi di reflusso (7,9%), sebbene ciò non risultasse con significatività statistica. Per contrasto, uno studio di popolazione condotto ad Hong Kong¹⁹ ha mostrato che soggetti con bruciore retrosternale e/o rigurgito acido nell'ultimo anno (anche se solo una parte di essi erano probabilmente portatori di GERD) non mostravano più asma di quelli senza segni di reflusso.

L'associazione fra GERD e asma è anche stata indagata in chiave temporale. Studi epidemiologici longitudinali²⁰⁻²² hanno dimostrato che GERD e esofagite da reflusso rappresentano fattori di rischio per asma e tosse. Ruhl e coll.²⁰ hanno rilevato che soggetti ospedalizzati con ernia jatale o esofagite da reflusso avevano un più elevato rischio di ospedalizzazione per motivi respiratori. Comunque, una relazione opposta è stata osservata da Kotzan e coll.,²¹ che hanno identificato un maggior rischio per diagnosi di GERD nei soggetti con asma preesistente.

Gli studi longitudinali, quindi, sostengono l'ipotesi della GERD che predispone a nuovi casi di asma e dell'asma che predispone a nuovi casi di GERD. Tuttavia, nessuno studio ha messo a fuoco questo tipo di relazioni nella stessa popolazione per un medesimo periodo di osservazione. Abbiamo quindi condotto due studi longitudinali di coorte per valutare la relazione fra la prima diagnosi di GERD e di asma in soggetti che hanno consultato la medicina generale inglese. Nel primo studio, sono stati identificati pazienti con nuova diagnosi di GERD che sono stati seguiti per calcolare il rischio di asma e confrontati con soggetti senza diagnosi di GERD e asma in condizioni basali. Nel secondo studio sono stati identificati e seguiti soggetti con nuova diagnosi di asma per valutare il rischio di GERD e sono stati confrontati con un gruppo di soggetti privi di GERD e asma in condizioni basali. È stato inoltre calcolato il rischio potenziale associato all'uso di farmaci per la GERD e per l'asma mediante analisi caso-controllo.

Origine della popolazione e disegno dello studio

Il campione di popolazione per lo studio è stato estratto da circa 3 milioni di residenti inglesi contenuti nel GPRD. Per ognuno erano disponibili i dati demografici, la diagnosi, i consulti, le ospedalizzazioni, le prescrizioni terapeutiche. I dati sono stati inviati in maniera anonima alla Medicines and Health Care Products Regulatory Agency che li ha resi disponibili per la ricerca. L'accuratezza e la completezza del Data Base CPRD sono state già validate in precedenti studi²³⁻²⁶ e in precedenti studi di pazienti con GERD^{22,27} e asma.^{28,29}

Sono stati condotti due studi caso-controllo. La popolazione di entrambi gli studi soddisfaceva i seguenti criteri: età fra 2 e 79 anni durante il 1996; registrazione nel Data Base GPRD per almeno 2 anni, con una storia computerizzata di prescrizioni almeno nell'anno precedente; assenza di diagnosi di cancro; non in stato di gravidanza nel 1996. I criteri di selezione sono riportati nella Figura 1.

Studi di coorte e scelta della casistica

Studio 1: Nello studio 1, che valutava il rischio di asma a seguito di una diagnosi di GERD, abbiamo usato un coorte di pazienti precedentemente identificata e con una prima diagnosi registrata di GERD durante l'anno 1996 (n = 7159).²² Sono stati esclusi dalla coorte i soggetti con diagnosi di asma già prima del 1996. Sono stati inoltre esclusi anche i soggetti che da lungo tempo facevano uso di antiacidi senza una chiara giustificazione del loro uso, al fine di escludere casi potenzialmente prevalenti di GERD. È stato controllato manualmente il profilo computerizzato del paziente e con presenza di GERD per verificare la diagnosi registrata ed escludere casi prevalenti di GERD.²² Alla fine, 5653 soggetti hanno costituito la coorte della GERD (Figura 1).

Una coorte di confronto (n = 10000), equivalente per età e sesso alla precedente è stata campionata per randomizzazione dalla popolazione originaria. Dopo aver applicato i medesimi criteri di esclusione applicati per la coorte della GERD, 8105 soggetti privi di diagnosi di GERD hanno rappresentato il gruppo di controllo per lo studio 1 (Figura 1).

Soggetti di entrambe queste coorti sono stati seguiti dall'inizio dello studio (la data della diagnosi di GERD per i soggetti della coorte della GERD e una data casuale nel 1996 per i soggetti nella coorte di controllo) fino alla prima comparsa di uno dei seguenti eventi: diagnosi di asma, morte o la fine del periodo dello studio (31 dicembre 2001). Al fine di assicurare che la popolazione dello studio continuasse a rispettare i criteri di inclusione, la raccolta dati è cessata quando i soggetti raggiungevano gli 80 anni o veniva loro posta una diagnosi di cancro di qualunque tipo. I profili computerizzati di tutti i pazienti identificati con un codice di asma durante il periodo di follow-up sono stati rivisti manualmente per escludere casi prevalenti e per confermare le diagnosi di asma registrate nel Data Base. A tale scopo, un caso incidente di asma è stato definito come una diagnosi computerizzata di asma (codici ICD 4930, 4931 e 4939) oltre alla registrazione di un sintomo specifico di asma (tosse notturna, broncospasmo, mancanza di respiro) e/o una prescrizione di steroidi orali, steroidi inalatori o broncodilatatori.

L'incidenza di asma è stata calcolata in base ad età e sesso sia nella coorte della GERD sia nella coorte di controllo presa dalla popolazione generale senza diagnosi di GERD. È stato calcolato il RR di asma associata alla GERD usando l'analisi della regressione di Cox e aggiustando per potenziali fattori di rischio. È stata anche condotta un'analisi caso-controllo nella coorte della

Studio 1: rischio di asma a seguito della diagnosi di GERD

Durante un periodo medio di follow-up di 3 anni (DS 1,7 anni) sono stati identificati 103 casi di asma nella coorte della GERD (n = 5653), corrispondenti ad un'incidenza di 6,0 casi/1000/anno (IC al 95% 4,9-7,3). Durante lo stesso periodo, ci sono stati 99 casi nel gruppo di controllo (n = 8105) corrispondenti ad un'incidenza di 3,8/1000/anno (IC al 95% 3,1-4,6). Il RR per asma aggiustato per età e sesso nella coorte della GERD è stato di 1,5 (IC al 95% 1,1-2,0). Quando aggiustato per età, sesso, fumo, morbilità pregressa e uso di risorse sanitarie (visite del MMG e ospedalizzazioni) nell'analisi multivariata, non è stato osservato un incremento significativo del rischio di asma (RR 1,2; IC al 95% 0,9-1,6) fra i pazienti con GERD rispetto a quelli senza GERD (Tabella 2). Il rischio è risultato lo stesso durante il primo anno dalla diagnosi di GERD (RR 1,1; IC al 95% 0,7-1,8) così come durante tutto il rimanente periodo di follow-up (RR 1,2; IC al 95% 0,9-1,8). I pazienti di età > 20 anni avevano meno probabilità di sviluppare asma rispetto ai bambini e ai giovani adulti (Tabella 2). Nessuna differenza è stata inoltre rilevata fra maschi e femmine (RR 1,3; IC al 95% 0,9-1,7). Nessuna chiara correlazione è stata trovata con il fumo, il BMI, il consumo di alcool (Tabella 2). I pazienti con storia di rinite allergica avevano un incremento quasi doppio del rischio di asma (RR 2,0; IC al 95% 1,3-2,9). Coloro che avevano effettuato visite (da 3 a 10) presso il MMG nell'anno precedente lo studio avevano un maggior rischio per una prima diagnosi di asma (RR 1,8; IC al 95% 1,3-2,6). Nell'analisi caso-controllo condotta nella coorte della GERD non è stata osservata alcuna relazione fra l'uso attuale di farmaci gastrointestinali e la comparsa di asma (Tabella 3).

Tabella 1—Incidenza e RR della prima diagnosi di asma in pazienti con GERD rispetto a quelli con una popolazione generale equivalente per età e sesso, ma senza diagnosi di GERD (Studio 1)*

Variabili	Coorte GERD	Coorte di controllo
N. sogg./anno	17190	26153
N. casi di asma	103	99
Tasso di asma/1000 sogg./anno	6,0 (4,9-7,3)	3,8 (3,1-4,6)
RR per asma†	1,5 (1,1-2,0)	1,0

*I valori in parentesi sono relativi all'IC al 95%.

†RR calcolato mediante l'analisi della regressione di Cox per il rischio proporzionale, aggiustata per età e sesso.

Studio 2: rischio di GERD a seguito della diagnosi di asma

Durante un periodo medio di follow-up di 2,8 anni (DS 1,6 anni) sono stati identificati 219 casi di GERD nella coorte dell'asma (n = 9712), corrispondenti ad un'incidenza di 8/1000/anno (IC al 95% 7,0-9,1). Durante lo stesso periodo, sono stati identificati 241 casi nella coorte di controllo (n = 19334), corrispondenti ad un'incidenza di 4,4/1000/anno (IC al 95% 3,9-5,0) (Tabella 4). Il RR per GERD aggiustato per età e sesso nella coorte dell'asma è stato di 1,9 (IC al 95% 1,6-2,2). Aggiustando per età, sesso, fumo, morbilità precedente, consumo di risorse sanitarie (visite del MMG e ospedalizzazioni) è risultato un modesto ma significativo incremento del RR per una diagnosi incidente di GERD fra i soggetti con nuova diagnosi di asma (RR 1,5; IC al 95% 1,2-1,8) (Tabella 5). Il maggior rischio di GERD fra i pazienti con asma è stato osservato nel primo anno dalla diagnosi di asma, con un RR di 2,2 (IC al 95% 1,5-2,9), mentre il RR nel rimanente periodo di follow-up calava a 1,2 (IC al 95% 1,0-1,6). Il rischio di sviluppare GERD aumentava con l'età, tant'è che i soggetti di età > 60 anni avevano una probabilità 13 volte maggiore dei quella dei soggetti di età < 20 anni di avere una diagnosi di GERD (RR 13,6, IC al 95% 8,7-21,4). Il rischio di una nuova diagnosi di GERD risultava aumentato fra i soggetti visitati più frequentemente dal MMG (> 10 visite/anno vs 0-2 visite/anno (RR 2,6; IC al 95% 1,8-3,4) e fra quelli che si erano rivolti allo specialista o che erano stati ospedalizzati (RR 1,3; IC al 95% 1,1-1,6) nell'anno precedente l'inizio dello studio. Una precedente diagnosi di IBS rappresentava un fattore di rischio per una diagnosi di GERD (RR 1,5; IC al 95% 1,0-2,1) (Tabella 5).

Aggiustando per gli altri potenziali fattori di rischio, non è risultata alcuna correlazione fra l'uso attuale di steroidi orali e inalatori o di beta₂-agonisti e aumento del rischio per GERD nella coorte della prima diagnosi di asma, sebbene l'uso di steroidi orali (odds ratio [OR] 1,6; IC al 95% 0,7-3,4) e di steroidi inalatori (OR 1,4; IC al 95% 0,9-2,3) fosse associato con un non significativo incremento del rischio per GERD (Tabella 6). Questo particolare rischio per GERD risultava particolarmente marcato nei pazienti asmatici che erano stati trattati con steroidi orali per > 3 mesi (n = 11) (OR 4,5; IC al 95% 1,0-19,5).

DISCUSSIONE

Gli studi qui illustrati hanno dimostrato che nella popolazione generale inglese le diagnosi di asma e di GERD hanno un'incidenza simile (rispettivamente

Tabella 2—Distribuzione dei pazienti che hanno o non hanno sviluppato asma e RR della diagnosi di asma associato a pregressa diagnosi di GERD e ad altri potenziali fattori di rischio (Studio 1)

Variabili	Asma n = 202		Non asma n = 13556		RR*	(IC al 95%)
	N.	%	N.	%		
Coorte di controllo						
Senza GERD	99	(49,0)	8006	(59,1)	1	
Coorte GERD	103	(51,0)	5550	(40,9)	1,2	(0,9–1,6)
Età, anni						
2-19	11	(5,4)	306	(2,3)	1	
20-39	38	(18,8)	2784	(20,5)	0,3	(0,2–0,7)
40-59	92	(45,5)	5489	(40,5)	0,4	(0,2–0,8)
60-79	61	(30,2)	4977	(36,7)	0,3	(0,2–0,7)
Sesso						
Maschi	78	(38,6)	6404	(47,2)	1	
Femmine	124	(61,4)	7152	(52,8)	1,2	(0,9–1,7)
Fumo†						
Non fumatori	100	(49,5)	6890	(50,8)	1	
Fumatori	57	(28,2)	3000	(22,1)	1,4	(1,0–1,9)
Ex fumatori	14	(6,9)	917	(6,8)	1,1	(0,6–1,9)
BMI, kg/m ² †						
< 20	13	(6,4)	581	(4,3)	1,3	(0,7–2,5)
20-24,9	56	(27,7)	3902	(28,8)	1	
25-29,9	50	(24,8)	3477	(25,6)	1,0	(0,7–1,5)
> 30	38	(18,8)	1543	(11,4)	1,6	(1,0–2,4)
Consumo di alcool, U/vk†						
Assente	78	(38,6)	4267	(31,5)	1	
1-15	57	(28,2)	4210	(31,1)	0,8	(0,6–1,1)
16-42	15	(7,4)	914	(6,7)	1,1	(0,6–1,9)
> 42	4	(2,0)	310	(2,3)	0,8	(0,3–2,3)
Pregresse morbilità correlate						
BPCO	3	(1,5)	241	(1,8)	0,9	(0,3–2,8)
Rinite allergica	32	(15,8)	963	(7,1)	2,0	(1,3–2,9)
Visite del MMG nell'anno precedente						
0-2	54	(26,7)	6209	(45,8)	1	
3-10	123	(60,9)	6017	(44,4)	1,8	(1,3–2,6)
> 10	25	(12,4)	1330	(9,8)	1,5	(0,9–2,5)
Ospedalizzazioni nell'anno precedente						
No	85	(42,1)	7414	(54,7)	1	
Si	117	(57,9)	6142	(45,3)	1,3	(0,9–1,8)

*Aggiustati per tutte le variabili della tabella, usando l'analisi della regressione di Cox.

†Abitudine tabagica sconosciuta nel 20% dei pazienti; il BMI non è stato calcolato nel 29,8% dei pazienti e l'informazione sul consumo di alcool era mancante nel 28,4% dei pazienti.

te di 3,8 e 4,4/1000/anno), nell'intervallo di quanto riportato da altri studi negli anni scorsi,^{21,22,30-37} sebbene i valori siano un po' inferiori a quanto riportato in altri studi.^{28,38-42} I nostri dati sono relativi a diagnosi poste dal MMG nella routine della medicina primaria. I MMG hanno il vantaggio di poter osservare ampi strati di popolazione per considerevoli periodi di tempo, fattori che possono facilitare la valutazione di un'eventuale relazione fra asma e GERD. L'incidenza di asma e GERD è stata calcolata partendo dalle visite dei MMG, con la probabilità tuttavia che molti casi siano risultati non diagnosticati, dato che nell'arco dell'anno solo 1/4 dei soggetti con GERD consultano il loro MMG per i sintomi gastroesofagei e che più di 1/5 dei ragazzi in età scolare con sintomi di asma moderata-grave rimangono

non diagnosticati.⁴⁴ Inoltre, la diagnosi di GERD o di asma si è basata sul giudizio clinico del MMG piuttosto che rifarsi a criteri uniformi predefiniti. Tali fattori possono aver determinato un certo numero di diagnosi ritardate o di mancate diagnosi per i soggetti con asma, con GERD e per i controlli. L'errore diagnostico può avere influenzato le nostre analisi poiché asma e BPCO possono essere state confuse specie nei soggetti di età > 40 anni e con forme lievi.⁴⁵ Tali potenziali fattori di errore possono comunque aver agito in modo non selettivo e aver condotto quindi ad una modesta sottostima dell'associazione fra le due malattie.

Abbiamo studiato per la prima volta la natura della relazione temporale fra casi di GERD e di asma nella stessa popolazione e per lo stesso periodo di

Tabella 3—Uso attuale di farmaci gastrointestinali nei pazienti con GERD e associazione con una prima diagnosi di asma durante il periodo di follow-up (studio 1)

Uso di farmaci	Pazienti asmatici (n = 103)		Controlli (n = 1000)		OR*	(IC al 95%)
	N.	%	N.	%		
PPI	14	(13,6)	154	(15,4)	0,8	(0,4–1,7)
H ₂ -antagonisti	10	(9,7)	80	(8,0)	0,9	(0,4–2,0)
Antiacidi	8	(7,8)	106	(10,6)	0,6	(0,3–1,5)
Procinetici	4	(3,9)	23	(2,3)	1,8	(0,6–5,6)

*Stima degli OR aggiustata per sesso, età, anno e BPCO, rinite allergica, pregresso uso di risorse sanitarie, fumo, uso di farmaci, usando una regressione logistica.

osservazione. Abbiamo trovato che pazienti con una prima diagnosi di asma hanno un rischio significativamente maggiore di avere una diagnosi di GERD durante i successivi 3 anni di controllo, specie durante il primo anno. Ciò è in linea con l'ipotesi che le alterazioni fisiopatologiche dovute all'asma predispongano all'insorgenza della GERD.⁴ L'ostruzione bronchiale può determinare pressione pleurica negativa, aumentando il gradiente pressorio negativo fra torace ed addome, e quindi determinare reflusso.⁴

Per converso, abbiamo trovato che i pazienti con una prima diagnosi di GERD non avevano un maggior rischio di asma. Mentre questi dati non supportano il ruolo del GERD nel predisporre i pazienti all'asma,^{46,47} è possibile che la GERD possa stimolare episodi di asma in soggetti con asma pregressa. Le teorie sul reflusso stabiliscono che il refluito possa accedere alle vie aeree attraverso l'epiglottide, provocando irritazione locale e infiammazione.⁴⁸ L'ipotesi del riflesso stabilisce che l'acidità in esofago possa causare irritazione mediante un riflesso vagale.⁵¹

Sono stati esaminati anche altri fattori di GERD e asma. Abbiamo trovato che l'asma risultava associata in modo significativo con una storia di rinite allergica nei soggetti con GERD e che la GERD risultava significativamente associata con una storia di IBS nei soggetti con asma. Risultati simili erano stati osservati anche in precedenti studi.^{15,52-54}

Tabella 4—Incidenza e RR della diagnosi di GERD in pazienti con asma confrontata con quella di una coorte di popolazione generale equivalente per età e sesso, ma senza diagnosi di asma (studio 2)*

Variabili	Coorte asma	Controlli
Soggetti/anno	27375	54939
Casi di GERD	219	241
Incidenza della GERD/1000 sogg./anno	8,0 (7,0–9,1)	4,4 (3,9–5,0)
RR della GERD†		

*I valori in parentesi corrispondono all'IC al 95%.

†RR calcolato con l'analisi della regressione di Cox per il rischio proporzionale, aggiustata per età e sesso.

Molte altre teorie sono state avanzate per spiegare perché GERD e asma possono essere associate. È possibile che un terzo fattore, l'obesità o il fumo, possa incrementare il rischio per entrambe le diagnosi,^{32,33,35,36,38,39,55-63} sebbene ciò non sia risultato dai nostri dati.

È stato anche considerato il ruolo delle prescrizioni terapeutiche. È noto che alcuni farmaci respiratori, come gli anticolinergici, la teofillina e i beta₂-agonisti, possono rilasciare lo sfintere esofageo inferiore per loro azione diretta sulla muscolatura liscia⁶⁴⁻⁶⁶ e possono predisporre il paziente al reflusso. È stato visto comunque che il reflusso gastroesofageo anormale osservato in molti asmatici è indipendente dall'uso di farmaci^{6,67} e noi non abbiamo trovato una chiara relazione fra l'uso di farmaci respiratori e la successiva diagnosi di GERD.

D'altra parte, il trattamento della GERD è ritenuto protettivo nei confronti dell'asma. La terapia di soppressione dell'acidità ha, in generale, dimostrato di consentire un miglior controllo dei sintomi, anche se non un oggettivo miglioramento della funzione polmonare.^{4,13,68,69} Non ci è stato possibile dimostrare nessuno di questi effetti nella nostra popolazione, anche perché era piccolo il numero di soggetti che facevano uso regolare di tali farmaci.

Non risulta chiaro in medicina generale se il trattamento della GERD o dell'asma possa risultare utile nel prevenire rispettivamente l'asma o la GERD, dato che entrambe le condizioni richiedono un trattamento appropriato indipendentemente dalla loro associazione. È molto più importante che la loro associazione risulti più ampiamente nota ai MMG, consentendo così di allertarli maggiormente su tale comorbilità. Ciò può consentire una migliore diagnosi ed un migliore trattamento nei confronti di soggetto con asma e GERD. Ulteriori ricerche sono necessarie per chiarire i meccanismi fisiopatologici che legano asma e GERD, e per valutare nuove strategie di intervento.

RINGRAZIAMENTI: Gli autori ringraziano Chris Winchester per i consigli ed i commenti forniti al fine di migliorare la prima versione del testo.

Tabella 5—Distribuzione dei pazienti che hanno o non hanno sviluppato GERD e RR della diagnosi di GERD associato a progressa diagnosi di GERD e altri potenziali fattori di rischio (studio 2)

Variabili	GERD n = 460		Non GERD n = 28586		RR*	(IC al 95%)
	N.	%	N.	%		
Coorte di controllo						
Senza asma	241	(52,4)	19093	(66,8)	1	
Coorte asma	219	(47,6)	9493	(33,2)	1,5	(1,2–1,8)
Età, anni						
2-19	34	(7,4)	15205	(53,2)	1	
20-39	113	(24,6)	4681	(16,4)	8,8	(5,6–13,8)
40-59	152	(33,0)	5047	(17,7)	9,4	(6,0–14,8)
60-79	161	(35,0)	3653	(12,8)	13,6	(8,7–21,4)
Sesso						
Maschi	181	(39,3)	13263	(46,4)	1	
Femmine	279	(60,7)	15323	(53,6)	1,0	(0,8–1,2)
Fumo†						
Non fumatori	229	(49,8)	7162	(25,1)	1	
Fumatori	100	(21,7)	3262	(11,4)	1,0	(0,8–1,3)
Ex fumatori	46	(10,0)	890	(3,1)	1,5	(1,1–2,0)
BMI, kg/m ² †						
< 20	22	(4,8)	2859	(10,0)	0,9	(0,6–1,4)
20-24,9	129	(28,0)	4447	(15,6)	1	
25-29,9	123	(26,7)	3253	(11,4)	1,1	(0,9–1,4)
> 30	66	(14,3)	1559	(5,5)	1,1	(0,8–1,5)
Consumo di alcool, U/vk†						
Nessuno	150	(32,6)	4155	(14,5)	1	
1-15	154	(33,5)	4623	(16,2)	1,0	(0,8–1,3)
16-42	25	(5,4)	887	(3,1)	0,8	(0,5–1,2)
> 42	7	(1,5)	262	(0,9)	0,8	(0,4–1,8)
Progressive comorbilità						
BPCO	22	(4,8)	379	(1,3)	1,5	(1,0–2,3)
Rinite allergica	36	(7,8)	629	(2,2)	1,5	(1,0–2,1)
Visite del MMG nell'anno precedente						
0-2	123	(26,7)	13908	(48,7)	1	
3-10	252	(54,8)	13002	(45,5)	1,7	(1,3–2,1)
>10	85	(18,5)	1676	(5,9)	2,6	(1,9–3,6)
Ospedalizzazioni nell'anno precedente						
No	211	(45,9)	18722	(65,5)	1	
Sì	249	(54,1)	9864	(34,5)	1,3	(1,1–1,6)

*Aggiustati per tutte le variabili della tabella, usando l'analisi della regressione di Cox.

†Abitudine tabagica sconosciuta nel 59,8% dei pazienti; il BMI non è stato calcolato nel 57,1% dei pazienti, e l'informazione sul consumo di alcool era mancante nel 64,7% dei soggetti.

Tabella 6—Uso attuale di steroidi e beta₂-agonisti nei pazienti con asma e associazione con una prima diagnosi di GERD durante il follow-up

Uso di farmaci	Pazienti con GERD (n = 219)		Controlli (n = 1000)		OR*	(95% IC)
	N.	%	N.	%		
Beta ₂ -agonisti	69	(31,5)	235	(23,5)	0,8	(0,4–1,6)
Steroidi inalatori	79	(36,1)	206	(20,6)	1,4	(0,9–2,3)
Steroidi orali	18	(8,2)	22	(2,2)	1,6	(0,7–3,4)

*Stima degli OR aggiustata per sesso, età, anno e ulcera peptica, IBS progressivo uso di risorse sanitarie, fumo, uso di farmaci, usando una regressione logistica.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Jaspersen D, Kulig M, Labenz J, et al. Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:1515–1520
- 2 Fouad YM, Katz PO, Hatlebakk JG, et al. Ineffective esophageal motility: the most common motility abnormality in patients with GERD-associated respiratory symptoms. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1464–1467
- 3 Gastal OL, Castell JA, Castell DO. Frequency and site of gastroesophageal reflux in patients with chest symptoms: studies using proximal and distal pH monitoring. *Chest* 1994; 106:1793–1796
- 4 Harding SM, Richter JE. The role of gastroesophageal reflux in chronic cough and asthma. *Chest* 1997; 111:1389–1402
- 5 Field SK, Underwood M, Brant R, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in asthma. *Chest* 1996; 109:316–322
- 6 Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, et al. Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without bronchodilator therapy. *Gastroenterology* 1990; 99:613–620
- 7 Ben-Noun L. Characteristics of comorbidity in adult asthma. *Public Health Rev* 2001; 29:49–61
- 8 Dal Negro R, Pomari C, Micheletto C, et al. Prevalence of gastro-oesophageal reflux in asthmatics: an Italian study. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31:371–375
- 9 Compte L, Garrigues V, Perpina M, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux in asthma. *J Asthma* 2000; 37:175–182
- 10 Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. 24-h esophageal pH testing in asthmatics: respiratory symptom correlation with esophageal acid events. *Chest* 1999; 115:654–659
- 11 Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. The prevalence of gastroesophageal reflux in asthma patients without reflux symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:34–39
- 12 Sontag SJ, Schnell TG, Miller TQ, et al. Prevalence of oesophagitis in asthmatics. *Gut* 1992; 33:872–876
- 13 Kiljander TO, Salomaa ER, Hietanen EK, et al. Gastroesophageal reflux in asthmatics: a double-blind, placebo-controlled crossover study with omeprazole. *Chest* 1999; 116:1257–1264
- 14 Vincent D, Cohen-Jonathan AM, Lepout J, et al. Gastro-oesophageal reflux prevalence and relationship with bronchial reactivity in asthma. *Eur Respir J* 1997; 10:2255–2259
- 15 El-Serag HB, Sonnenberg A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. *Gastroenterology* 1997; 113:755–760
- 16 El-Serag HB, Gilger M, Kuebelier M, et al. Extraesophageal associations of gastroesophageal reflux disease in children without neurologic defects. *Gastroenterology* 2001; 121:1294–1299
- 17 Gislason T, Janson C, Vermeire P, et al. Respiratory symptoms and nocturnal gastroesophageal reflux: a population-based study of young adults in three European countries. *Chest* 2002; 121:158–163
- 18 Locke GR, 3rd, Talley NJ, Fett SL, et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; 112:1448–1456
- 19 Wong WM, Lai KC, Lam KF, et al. Prevalence, clinical spectrum and health care utilization of gastro-oesophageal reflux disease in a Chinese population: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:595–604
- 20 Ruhl CE, Sonnenberg A, Everhart JE. Hospitalization with respiratory disease following hiatal hernia and reflux esophagitis in a prospective, population-based study. *Ann Epidemiol* 2001; 11:477–483
- 21 Kotzan J, Wade W, Yu HH. Assessing NSAID prescription use as a predisposing factor for gastroesophageal reflux disease in a Medicaid population. *Pharm Res* 2001; 18:1367–1372
- 22 Ruigomez A, Wallander MA, Johansson S, et al. Natural history of gastroesophageal reflux disease diagnosed in general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:751–760
- 23 Hollowell J. *General Practice Research Database: scope and quality of data*. London, UK: Office for Population Censuses and Surveys, 1994
- 24 Jick H, Jick SS, Derby LE. Validation of information recorded on general practitioner based computerised data resource in the United Kingdom. *BMJ* 1991; 302:766–768
- 25 Jick SS, Kaye JA, Vasilakis-Scaramozza C, et al. Validity of the general practice research database. *Pharmacotherapy* 2003; 23:686–689
- 26 Hansell A, Hollowell J, Nichols T, et al. Use of the General Practice Research Database (GPRD) for respiratory epidemiology: a comparison with the 4th Morbidity Survey in General Practice (MSGP4). *Thorax* 1999; 54:413–419
- 27 Johansson S, Wallander MA, Ruigomez A, et al. Is there any association between myocardial infarction, gastro-oesophageal reflux disease and acid-suppressing drugs? *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:973–978
- 28 McKeever TM, Lewis SA, Smith C, et al. Siblings, multiple births, and the incidence of allergic disease: a birth cohort study using the West Midlands general practice research database. *Thorax* 2001; 56:758–762
- 29 McKeever TM, Lewis SA, Smith C, et al. Early exposure to infections and antibiotics and the incidence of allergic disease: a birth cohort study with the West Midlands General Practice Research Database. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:43–50
- 30 Yunginger JW, Reed CE, O'Connell EJ et al. A community-based study of the epidemiology of asthma: incidence rates, 1964–1983. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:888–894
- 31 Basagana X, Sunyer J, Zock JP, et al. Incidence of asthma and its determinants among adults in Spain. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1133–1137
- 32 Albin M, Rylander L, Mikoczy Z, et al. Incidence of asthma in female Swedish hairdressers. *Occup Environ Med* 2002; 59:119–123
- 33 Beckett WS, Jacobs DR Jr., Yu X, et al. Asthma is associated with weight gain in females but not males, independent of physical activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:2045–2050
- 34 Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Incidence and prevalence of physician-diagnosed asthma in a suburban population of young adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77:304–308
- 35 Norrman E, Nystrom L, Jonsson E, et al. Prevalence and incidence of asthma and rhinoconjunctivitis in Swedish teenagers. *Allergy* 1998; 53:28–35
- 36 Larsson L. Incidence of asthma in Swedish teenagers: relation to sex and smoking habits. *Thorax* 1995; 50:260–264
- 37 Leino T, Tammilehto L, Paakkulainen H, et al. Occurrence of asthma and chronic bronchitis among female hairdressers: a questionnaire study. *J Occup Environ Med* 1997; 39:534–539
- 38 Gilliland FD, Berhane K, Islam T, et al. Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children. *Am J Epidemiol* 2003; 158:406–415
- 39 Strachan DP, Butland BK, Anderson HR. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *BMJ* 1996; 312:1195–1199
- 40 Anderson HR, Pottier AC, Strachan DP. Asthma from birth to age 23: incidence and relation to prior and concurrent atopic disease. *Thorax* 1992; 47:537–542

- 41 Reijula K, Haahtela T, Klaukka T, et al. Incidence of occupational asthma and persistent asthma in young adults has increased in Finland. *Chest* 1996; 110:58–61
- 42 Kivity S, Shochat Z, Bressler R, et al. The characteristics of bronchial asthma among a young adult population. *Chest* 1995; 108:24–27
- 43 Kennedy T, Jones R. The prevalence of gastro-oesophageal reflux symptoms in a UK population and the consultation behaviour of patients with these symptoms. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:1589–1594
- 44 Kaur B, Anderson HR, Austin J, et al. Prevalence of asthma symptoms, diagnosis, and treatment in 12–14 year old children across Great Britain (International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC UK). *BMJ* 1998; 316:118–124
- 45 Soriano JB, Maier WC, Visick G, et al. Validation of general practitioner-diagnosed COPD in the UK General Practice Research Database. *Eur J Epidemiol* 2001; 17:1075–1080
- 46 Harding SM. Gastroesophageal reflux, asthma, and mechanisms of interaction. *Am J Med* 2001; 111(suppl):8S–12S
- 47 Harding SM. Acid reflux and asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9:42–45
- 48 Mays EE. Intrinsic asthma in adults: association with gastroesophageal reflux. *JAMA* 1976; 236:2626–2628
- 49 Mansfield LE, Stein MR. Gastroesophageal reflux and asthma: a possible reflex mechanism. *Ann Allergy* 1978; 41:224–226
- 50 Canning BJ, Mazzone SB. Reflex mechanisms in gastroesophageal reflux disease and asthma. *Am J Med* 2003; 115(suppl): 45S–48S
- 51 Wright RA, Miller SA, Corsello BF. Acid-induced esophago-bronchial-cardiac reflexes in humans. *Gastroenterology* 1990; 99:71–73
- 52 Huerta C, Garcia Rodriguez LA, Wallander MA, et al. Risk of irritable bowel syndrome among asthma patients. *Pharmaco-epidemiol Drug Saf* 2002; 11:31–35
- 53 Kennedy TM, Jones RH, Hungin AP, et al. Irritable bowel syndrome, gastro-oesophageal reflux, and bronchial hyper-responsiveness in the general population. *Gut* 1998; 43:770–774
- 54 Casale TB, Dykewicz MS. Clinical implications of the allergic rhinitis-asthma link. *Am J Med Sci* 2004; 327:127–138
- 55 Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, et al. The epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005; 54:710–717
- 56 Nilsson M, Johnsen R, Ye W, et al. Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms. *JAMA* 2003; 290:66–72
- 57 Ruhl CE, Everhart JE. Overweight, but not high dietary fat intake, increases risk of gastroesophageal reflux disease hospitalization: the NHANES I Epidemiologic Followup Study: First National Health and Nutrition Examination Survey. *Ann Epidemiol* 1999; 9:424–435
- 58 Suganuma N, Shigedo Y, Adachi H, et al. Association of gastroesophageal reflux disease with weight gain and apnea, and their disturbance on sleep. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 55:255–256
- 59 Beckett WS, Belanger K, Gent JF, et al. Asthma among Puerto Rican Hispanics: a multi-ethnic comparison study of risk factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:894–899
- 60 Camargo CA Jr, Weiss ST, Zhang S, et al. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med* 1999; 159:2582–2588
- 61 Shaheen SO, Sterne JA, Montgomery SM, et al. Birth weight, body mass index and asthma in young adults. *Thorax* 1999; 54:396–402
- 62 Stanghellini V. Relationship between upper gastrointestinal symptoms and lifestyle, psychosocial factors and comorbidity in the general population: results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol Suppl* 1999; 231:29–37
- 63 Watanabe Y, Fujiwara Y, Shiba M, et al. Cigarette smoking and alcohol consumption associated with gastro-oesophageal reflux disease in Japanese men. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38:807–811
- 64 Allen M, Mellow M, Robinson MG, et al. Comparison of calcium channel blocking agents and an anticholinergic agent on oesophageal function. *Aliment Pharmacol Ther* 1987; 1:153–159
- 65 Ciccaglione AF, Grossi L, Cappello G, et al. Effect of hyoscine N-butylbromide on gastroesophageal reflux in normal subjects and patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2306–2311
- 66 Koerselman J, Pursnani KG, Peghini P, et al. Different effects of an oral anticholinergic drug on gastroesophageal reflux in upright and supine position in normal, ambulant subjects: a pilot study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:925–930
- 67 Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, et al. Effect of positions, eating, and bronchodilators on gastroesophageal reflux in asthmatics. *Dig Dis Sci* 1990; 35:849–856
- 68 Coughlan JL, Gibson PG, Henry RL. Medical treatment for reflux oesophagitis does not consistently improve asthma control: a systematic review. *Thorax* 2001; 56:198–204
- 69 Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* (database online). Issue 3, 2003