

a cura di Anna Bertelé

Dipartimento di Emergenza-Urgenza, Medicina Generale e Specialistica, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Parma;  
Unità di Farmacologia Clinica e Fisiopatologia Digestiva, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Parma

# Malattia da reflusso gastro-esofageo: nuovi aspetti terapeutici

Simposio tenutosi a Bologna il 27 marzo 2015,  
nel corso del 21° Congresso Nazionale delle Malattie Digestive

## Introduzione

**Vincenzo Savarino**

*Professore di Gastroenterologia,  
Direttore U.O. di Gastroenterologia,  
Dipartimento di Medicina Interna  
e Specialità Mediche, Università di Genova;  
Presidente della Società Italiana  
di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva*

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 20-40% 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. Nella valutazione dei pazienti, affetti da MRGE (soprattutto quelli che non traggono

beneficio dall'inibizione della secrezione acida), è quindi importante definire il tipo di reflusso gastro-esofageo (acido, debolmente acido, non acido, liquido o gassoso) e identificare la presenza di lesioni microscopiche in una mucosa endoscopicamente normale.

L'approccio terapeutico a questi pazienti "difficili" prevede – oltre agli IPP – farmaci in grado di agire su meccanismi fisiopatologici diversi, inclusi quelli che sottendono alla difesa della mucosa esofagea, un bersaglio terapeutico fino a oggi quasi dimenticato.

## Terapia medica della MRGE: ruolo degli IPP

**Edoardo Savarino**

*Ricamatore Universitario di Gastroenterologia,  
Dipartimento di Chirurgia, Oncologia  
e Gastroenterologia, Università di Padova*

Il ruolo degli IPP nella gestione della MRGE è duplice: diagnostico e terapeutico. Nella MRGE con sintomi tipici il test agli IPP rappresenta un importante ausilio per la conferma della diagnosi "clinica", con una buona sensibilità e specificità, che – pur non raggiungendo il 100% dello studio iniziale – rimangono su valori accettabili<sup>1</sup>. Un importante studio prospettico (lo studio Diamond), ha confrontato la diagnosi "oggettiva" di Esofagite, posta con Esofago-gastro-duodenoscopia e/o pH-metria, con la

risposta terapeutica agli IPP (esomeprazolo vs placebo per due settimane), dimostrando una sensibilità del 54% e una specificità del 65%<sup>2</sup>. Questi dati hanno confermato i risultati di una meta-analisi di 15 studi, secondo cui la sensibilità diagnostica del test non è adeguata se paragonata a metodiche strumentali<sup>3</sup>.

Sebbene il test agli IPP sia da considerare una tappa obbligata dell'algoritmo diagnostico anche nella malattia refrattaria (utilizzando la doppia dose), i risultati devono essere interpretati con cautela. La specificità del test non è sempre elevata, poiché – nei pazienti affetti da MRGE – la risposta agli IPP può essere negativa mentre quella al placebo può essere positiva. Pertanto, nei pazienti ancora sintomatici dopo terapia con IPP è necessaria una valutazione funzionale (con pH-impedenziometria e manometria esofagea) secondo un algoritmo diagnostico ben definito<sup>4</sup>.

Nella gestione della MRGE, gli IPP rappresentano il cardine della terapia medica, così come costituiscono la prima scelta in altre malattie acido-correlate<sup>5</sup>. Già negli anni '90 era stato infatti dimostrato che la frequenza dei sintomi della MRGE è direttamente correlata con l'esposizione dell'esofago distale all'acido<sup>6</sup>.

Per contrastare l'effetto dell'acido a livello esofageo abbiamo a disposizione fondamentalmente due classi di farmaci, gli antagonisti dei recettori H<sub>2</sub> e gli IPP. Entrambe riducono la produzione gastrica

**TABELLA I.**

*Inibizione della secrezione acida gastrica ed efficacia terapeutica (da Scarpignato et al., 2006, mod.)<sup>7</sup>.*

	<b>H<sub>2</sub>-antagonisti</b>	<b>IPP</b>
Cellule bersaglio	Cellule parietali	Cellule parietali
Bersaglio terapeutico	Recettori H <sub>2</sub>	H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -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	++	++++
cicatizzazione delle lesioni esofagee	++	++++
prevenzione delle recidive	0/+	++++

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

di acido e conseguentemente l'esposizione della mucosa esofagea all'acido. Gli H<sub>2</sub>-antagonisti presentano una maggiore rapidità d'azione rispetto agli IPP, che tuttavia hanno una durata d'azione più lunga (Tab. I)<sup>7</sup>. Gli IPP sono efficaci sia nella risoluzione dei sintomi, sia nella cicatrizzazione delle lesioni esofagee e, somministrati a dose piena o ridotta, sono in grado di mantenere per lungo tempo i pazienti in remissione<sup>7</sup>. Una recente Cochrane review<sup>8</sup> ha dimostrato che questa classe di farmaci è – sui sintomi tipici della MRGE – più efficace sia degli H<sub>2</sub>-antagonisti sia dei procinetici (Tab. II). È importante comunque sottolineare che gli IPP riducono l'esposizione della mucosa esofagea all'acido, modificando la composizione del refluito, ma non riducono il numero totale dei reflussi gastro-esofagei. Gli studi con pH-impedenzometria hanno infatti evidenziato che i pazienti in terapia con IPP presentano una significativa riduzione dei reflussi acidi ma un contemporaneo aumento dei reflussi non acidi<sup>9</sup>. Inoltre, l'efficacia sul rigurgito è nettamente inferiore a quella sulla piroisi, con un guadagno terapeutico inferiore di oltre il 50% (Fig. 1)<sup>10</sup>.

Sono molti gli studi che hanno valutato l'efficacia della terapia con IPP sulla cicatrizzazione dell'esofagite erosiva: dopo 8 settimane di terapia, il 90% dei pazienti con esofagite di grado A o grado B (secondo la

**TABELLA II.**

*Trattamento a breve termine con IPP e H<sub>2</sub>-antagonisti in pazienti con sintomi da MRGE (da Sigterman et al., 2013, mod.)<sup>8</sup>.*

<b>Outcome</b>	<b>Rischio Relativo (95% IC)</b>	<b>N. di partecipanti (studi)</b>	<b>Qualità dell'evidenza (grado)</b>
IPP vs placebo	0,37 (0,32-0,44)	760 (2 studi)	Elevata
H <sub>2</sub> -antagonisti vs placebo	0,77 (0,6-0,99)	1013 (2 studi)	Moderata
IPP vs H <sub>2</sub> -antagonisti	0,66 (0,60-0,73)	3147 (7 studi)	Moderata
IPP vs procinetici	0,53 (0,32-0,87)	747 (2 studi)	Bassa

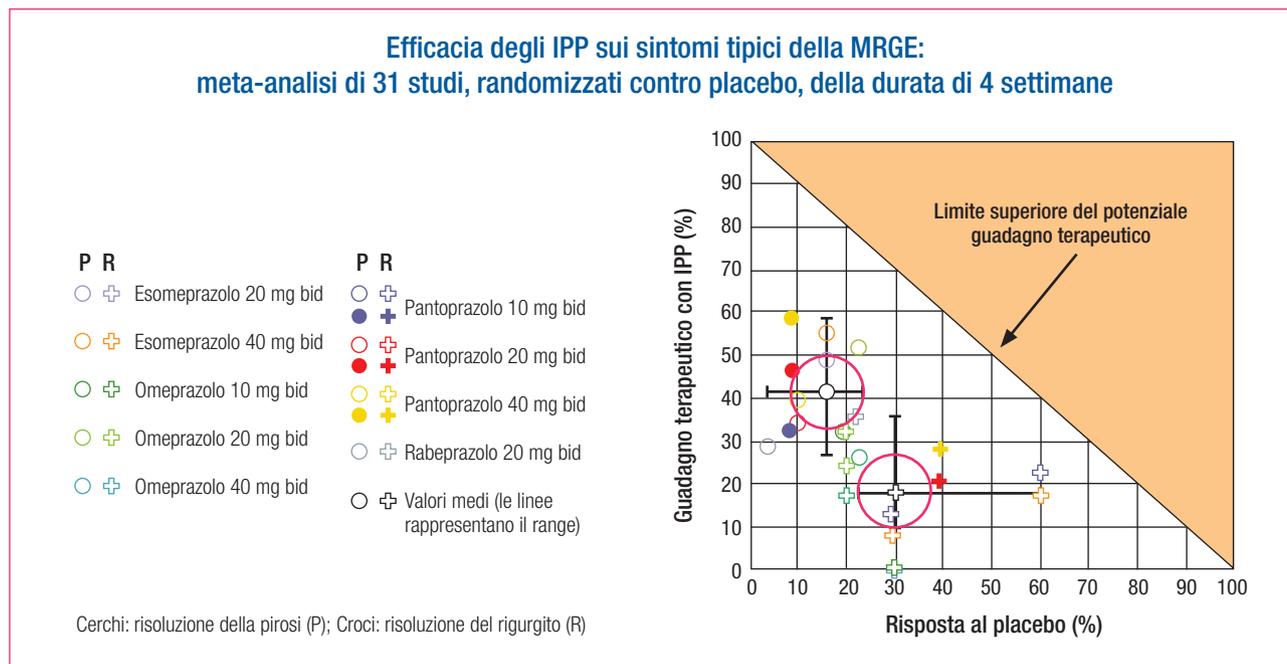
classificazione di Los Angeles), trattati con esomeprazolo (40 mg/die), mostra una completa risoluzione delle lesioni esofagee, mentre nei pazienti con esofagite di grado C o D il tasso di cicatrizzazione non supera l'80%<sup>11</sup>. Risultati simili sono stati confermati con altri IPP (omeprazolo, lansoprazolo e pantoprazolo) (*per una rassegna si veda*<sup>12</sup>). Nei pazienti con esofagite più grave (gradi C e D) e in quelli con ernia iatale è opportuna l'utilizzazione di una dose doppia di IPP, che permette di ottenere un migliore controllo (diurno e notturno) dell'esposizione acida e un tasso di cicatrizzazione delle lesioni significativamente superiore<sup>13,14</sup>.

Anche a dosi ridotte, gli IPP sono molto efficaci nel mantenere la cicatrizzazione dell'esofagite erosiva. In uno studio di Johnson et al.<sup>15</sup> sia 20 sia 40 mg di esomeprazolo al giorno sono stati in grado di prevenire – nell'arco di 6 mesi – la recidiva nel 95% dei pazienti, mentre solo il 30% del gruppo placebo rimaneva in remissione.

All'endoscopia, i pazienti con sintomi tipici della MRGE possono presentare un'esofagite erosiva (con o senza complicanze, stenosi o esofago di Barrett) o una mucosa macroscopicamente normale, referto molto più frequente (circa il 65% dei casi).

FIGURA 1.

Guadagno terapeutico nella risoluzione dei sintomi pirosi e rigurgito (da Kahrilas et al., 2011, mod.)<sup>10</sup>.



Pazienti con questo fenotipo sono indicati come pazienti affetti da malattia non erosiva (NERD, *non-erosive reflux disease*, degli autori anglosassoni).

Diverse rassegne sistematiche<sup>16-17</sup> e meta-analisi<sup>18-19</sup> hanno documentato che l'efficacia clinica degli IPP è – mediamente – inferiore del 50% nei pazienti con NERD. La ragione di questa minore efficacia risiede nel fatto che il termine NERD racchiude almeno quattro sottogruppi di pazienti con endoscopia negativa e sintomi da reflusso<sup>20</sup>. Gli studi di pH-impedenzometria hanno permesso di identificare adeguatamente queste quattro popolazioni:

- pazienti con NERD;
- pazienti con esofago ipersensibile all'acido;
- pazienti con esofago ipersensibile al non acido;
- pazienti con pirosi funzionale.

Ovviamente, i primi due gruppi di pazienti (in cui l'acido ha un ruolo patogenetico preponderante) rispondono adeguatamente agli IPP, mentre l'efficacia clinica di questa classe di farmaci negli altri due gruppi è praticamente assente<sup>21</sup>. A ulteriore conferma dell'importanza di una corretta selezione dei pazienti<sup>22</sup>, una recente meta-

analisi<sup>23</sup> ha dimostrato che – quando la diagnosi di NERD è posta con endoscopia negativa e pH-metria positiva – i pazienti rispondono agli IPP esattamente come quelli con malattia erosiva.

Esiste poi una sottopopolazione di pazienti affetti da ipersensibilità esofagea all'acido, in cui si osserva una normale esposizione all'acido della mucosa esofagea, cioè una pH-metria nei limiti della norma. I sintomi tipici possono essere associati a reflusso gastro-esofageo non-acido, e in tal caso la terapia con IPP non sarà certamente efficace<sup>22</sup>, o a reflusso gastro-esofageo acido minimo associato a ipersensibilità viscerale (Fig. 2)<sup>24</sup>.

I pazienti con pirosi funzionale, inclusa dalla classificazione di Roma III fra i disturbi funzionali gastrointestinali<sup>25</sup>, presentano un profilo pH-impedenzometrico assolutamente normale con assenza di correlazione tra sintomi ed episodi "fisiologici" di reflusso, cui si associa un'ipersensibilità viscerale<sup>24</sup>. Questo gruppo di pazienti presenta spesso anche un corteo sintomatologico, costituito da nausea, borborigmi, pirosi, sazietà precoce, espressione di una patologia funzionale dell'apparato digerente<sup>26</sup>. La presenza di sintomi dispeptici,

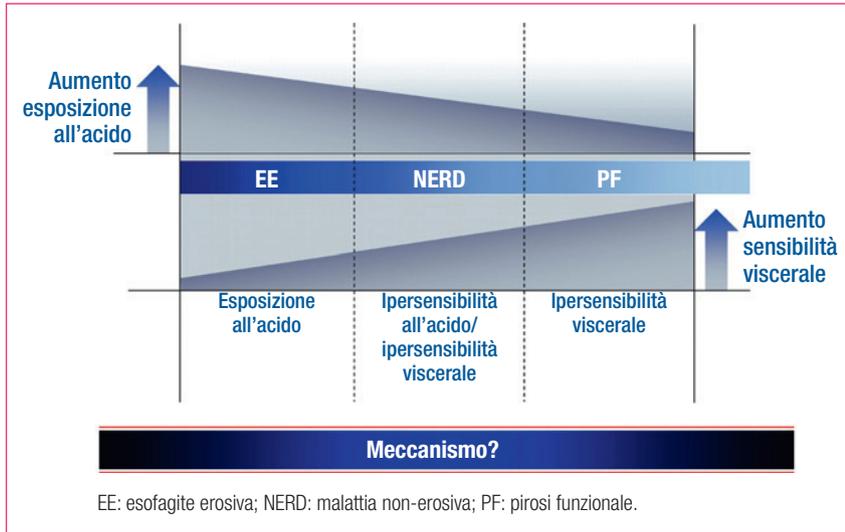
così come un BMI ≤ 25 kg/m<sup>2</sup> e l'assenza di lesioni macroscopiche, rappresenta un fattore predittivo di una ridotta risposta alla terapia con IPP<sup>27</sup>.

Nei pazienti con malattia non erosiva e che non rispondono a una terapia ben condotta con IPP è quindi sempre utile un'esplorazione funzionale con pH-impedenzometria. La presenza di un reflusso acido "residuo" sotto trattamento necessita un aumento del dosaggio<sup>28</sup>, che solitamente è in grado di controllare i sintomi. In presenza di un reflusso debolmente acido o non acido, così come nei pazienti con pirosi funzionale, devono essere prese in considerazione alternative terapeutiche agli IPP (Fig. 3).

I pazienti con MRGE possono riferire anche sintomi extra-esofagei, in presenza o assenza di sintomi tipici. La classificazione di Montreal<sup>29</sup> ha descritto alcune associazioni (tosse cronica, laringite cronica, asma da reflusso ed erosioni dentarie) ormai definitivamente stabilite e altre (faringite, sinusite e otite croniche, fibrosi polmonari idiopatiche) semplicemente proposte. In alcune (ma non tutte) delle sindromi del primo gruppo, la terapia con IPP può risultare efficace purché sia effettuata a dosaggi elevati (doppia

**FIGURA 2.**

*Ipersensibilità viscerale nella malattia da reflusso (erosiva e non erosiva) e nella pirosi funzionale (da Knowles et al., 2008, mod.)<sup>24</sup>.*



somministrazione quotidiana) e per almeno 2-3 mesi. La risposta sintomatologica in queste patologie extra-digestive (come ad esempio l'asma<sup>30</sup>) è, infatti, molto lenta. È importante comunque sottolineare che – in questo campo – la maggior parte degli studi riguarda piccoli gruppi di pazienti, il disegno sperimentale non è sempre metodologicamente corretto e i risultati sono stati spesso discordanti.

In conclusione, gli IPP rappresentano tutt'ora la terapia medica di prima scelta nella MRGE. Occorre tuttavia tenere presente che la loro efficacia clinica è diversa nelle diverse popolazioni di pazienti<sup>31</sup>: è massima nella malattia erosiva e diminuisce progressivamente nei vari sottogruppi di NERD o in presenza di sintomi extra-esofagei (Fig. 4).

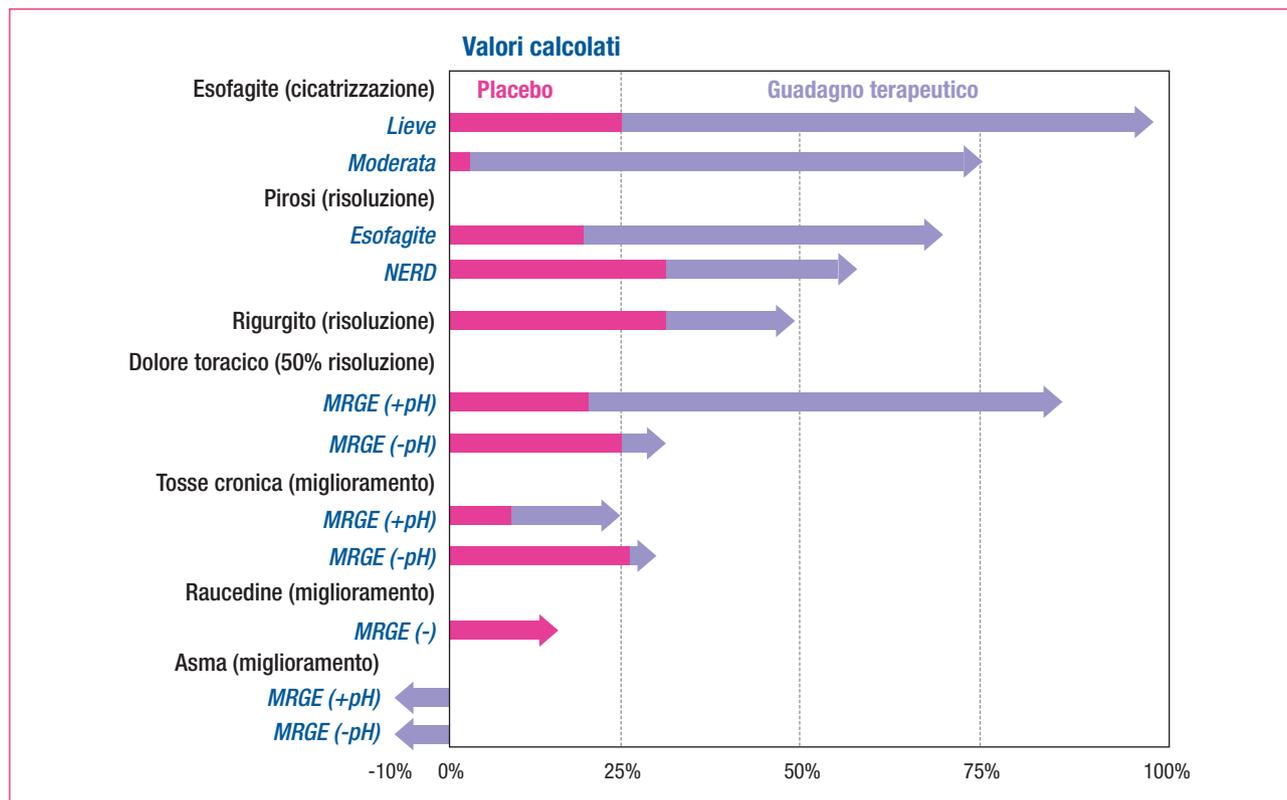
**FIGURA 3.**

*Opzioni terapeutiche in pazienti affetti da NERD o pirosi funzionale (da Savarino et al., 2013, mod.)<sup>4</sup>.*

Malattia non erosiva (NERD)			Pirosi funzionale
↓	↓	↓	↓
<b>NERD</b>	<b>Esofago ipersensibile all'acido</b>	<b>Esofago ipersensibile al non acido</b>	
Risposta agli IPP 40-45% dei pazienti Alterata esposizione esofagea all'acido	Risposta parziale agli IPP 15-20% dei pazienti Normale esposizione esofagea all'acido e correlazione positiva tra sintomi ed episodi di reflusso acido	Nessuna risposta agli IPP 12-17% dei pazienti Normale esposizione esofagea all'acido e associazione e correlazione positiva tra sintomi ed episodi di reflusso non acido	Nessuna risposta agli IPP 25-30% di pazienti Normale esposizione esofagea all'acido e non acido e nessuna correlazione tra sintomi ed episodi di reflusso
↓	↓	↓	↓
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose singola o doppia di IPP</li> <li>• Inibitori TLESR (Baclofen)</li> <li>• Terapia chirurgica (funduplicatio secondo Nissen o Toupet)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doppia dose di IPP</li> <li>• Inibitori TLESR (Baclofen)</li> <li>• Terapia chirurgica (funduplicatio secondo Nissen o Toupet)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inibitori TLESR (Baclofen)</li> <li>• Terapia chirurgica (funduplicatio secondo Nissen o Toupet)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antidepressivi triciclici (amitriptilina, desipramina, nortriptilina)</li> <li>• Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina)</li> <li>• Inibitori del reuptake della serotonina e noradrenalina (duloxetina, venlafaxina, desvenlafaxina)</li> </ul>
NERD: esofagite da reflusso non-erosiva; TLESR: rilasciamenti transitori sfintere esofageo inferiore.			

FIGURA 4.

Efficacia comparativa degli IPP nelle manifestazioni esofagee ed extra-esofagee della MRGE (da Boeckxstaens et al., 2014, mod.)<sup>31</sup>.



### Terapia medica della MRGE: oltre gli IPP

**Carmelo Scarpignato**

Professore di Farmacologia Clinica, Università di Parma; Professore Associato di Gastroenterologia, Università di Nantes, Francia; Coordinatore, Unità di Farmacologia Clinica & Fisiopatologia Digestiva, Dipartimento di Medicina Clinica & Sperimentale, Università di Parma

#### Introduzione

La MRGE ha una patogenesi multifattoriale, che implica principalmente un disordine della motilità esofagea (con un malfunzionamento dello sfintere esofageo inferiore) e gastrica, cui si accompagna una ridotta secrezione salivare e un'alterazione dei meccanismi di difesa della mucosa esofagea. La secrezione acida gastrica è, nella maggior parte dei casi, nei limiti della norma<sup>32</sup>. Nonostante ciò, i farmaci antisecretori (e gli IPP, in partico-

lare) 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<sup>33</sup>.

L'efficacia clinica degli IPP<sup>33,34</sup> e la sola disponibilità negli anni passati della pH-metria intraluminale<sup>35</sup> hanno concentrato l'attenzione dei fisiopatologi 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 – insieme – danno origine a un reflusso liquido a pH variabile. Gli studi di pH-impedenzometria hanno chiaramente dimostrato che, sia in condizioni di base che durante terapia medica, i reflussi posso essere acidi, debolmente acidi o non acidi e che possono, addirittura, essere gassosi o misti<sup>32</sup>. 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. Da queste considerazioni nasce l'esigenza di avere a disposizione altri farmaci, in grado di agire sulla MRGE con meccanismi diversi dall'inibizione della secrezione acida. Peraltro, gli IPP esercitano sulla malattia da reflusso un effetto puramente palliativo in quanto non interferiscono con nessuna delle alterazioni fisiopatologiche di base<sup>36</sup>. Sia la letteratura che l'esperienza clinica quotidiana suggeriscono che almeno il 20% di pazienti con MRGE non risponde adeguatamente alla terapia con IPP<sup>37</sup>. L'efficacia clinica degli IPP è – rispetto a quella osservata in pazienti con lesioni esofagee – ridotta nella malattia non erosiva (NERD)<sup>11,23</sup>. La ragione principale risiede nel fatto che i pazienti con NERD rappresentano una popolazione eterogenea, che può essere suddivisa in più sottogruppi, in alcuni dei quali il reflusso acido non ha alcun ruolo patogenetico. In questi pazienti, la risposta agli IPP è praticamente

assente<sup>11,23</sup>. La risposta agli IPP è spesso deludente anche nei pazienti con sintomi atipici e manifestazioni extra-esofagee della MRGE<sup>10</sup> e in quelli con la cosiddetta “pirosi funzionale”<sup>11,23</sup> (Tab. III).

### Gestione terapeutica del paziente con risposta parziale agli IPP

La gestione del paziente con sintomi (tipici o atipici) che non rispondono adeguatamente agli IPP prevede un approccio graduale, basato inizialmente sull'uso di farmaci *add-on*, in aggiunta alla terapia antisecretoria, e – in caso di insuccesso – l'esofago-gastro-duodenoscopia con biopsia (anche su mucosa esofagea macroscopicamente normale), se non effettuata precedentemente, e l'esplorazione funzionale con pH-impedenzometria delle 24 h (Fig. 5). La manometria esofagea e l'esame radiologico dinamico dell'esofago sono necessari solo in presenza di disfagia o dolore toracico non cardiaco e in previsione di un intervento di chirurgia antireflusso.

### Quali farmaci in aggiunta agli IPP?

Le opzioni farmacologiche disponibili a questo scopo sono attualmente due:

- una sistemica;
- una topica.

### Farmaci ad azione sistemica

#### Inibitori del reflusso gastro-esofageo

I principali farmaci sistemici, definiti oggi come “inibitori del reflusso gastro-esofageo”, sono in grado di ridurre il numero di rilasciamenti inappropriati dello sfintere esofageo inferiore (SEI), che rappresentano il meccanismo patogenetico più importante della MRGE<sup>38</sup>. Studi sperimentali hanno dimostrato che diverse classi di farmaci (anticolinergici, antagonisti dei recettori CCK<sub>1</sub>, inibitori della NO-sintasi, agonisti dei recettori oppioidi, antagonisti dei recettori CB<sub>1</sub>, agonisti dei recettori GABA<sub>B</sub> e antagonisti dei recettori metabotropici del glutamato, Mglu5) sono in grado di inibire i rilasciamenti transitori del SEI. Tuttavia solo alcune molecole appartenenti alle ultime due classi hanno raggiunto le varie fasi della sperimentazione clinica<sup>32,38</sup>. Attualmente, il baclofen, un agonista GABA<sub>B</sub> utilizzato in neurologia per il trattamento delle spasticità, è l'unico farmaco disponibile nella pratica clinica. Uno studio, effettuato con pH-impedenzometria, ha dimostrato che questo farmaco è in grado di ridurre qualsiasi tipo (acido e non acido) di reflusso post-prandiale, migliorando significativamente la sintomatologia a esso correlata<sup>39</sup>. Tuttavia, oltre alla breve emivita (che obbliga a ripetute somministrazioni giornaliere),

gli effetti indesiderati del baclofen (insonnia, nausea, vertigini, debolezza muscolare, ecc.) sono piuttosto frequenti e di difficile gestione perché inducono spesso il paziente a sospendere la terapia<sup>40</sup>. I nuovi agonisti GABA<sub>B</sub> (lesogaberan e arbaclofen placarbil) e l'ADX10059 (un antagonista Mglu5) sono meglio tollerati, ma la loro scarsa efficacia clinica, sia da soli che come *add-on medication*, in aggiunta agli IPP, ne ha determinato l'interruzione dello sviluppo clinico<sup>41</sup>.

#### Farmaci procinetici

La MRGE è essenzialmente un disordine della motilità gastro-esofagea<sup>32</sup>. Diversi studi di fisiopatologia digestiva hanno dimostrato che lo svuotamento gastrico è ritardato nel 30-40% di pazienti con MRGE<sup>42</sup>. 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<sup>43</sup>. I farmaci procinetici rappresentano quindi un approccio razionale alla MRGE, sia da soli o in associazione alla terapia antisecretoria<sup>44</sup>. Fra le molecole disponibili, la cisapride (in grado di migliorare la clearance esofagea, aumentare la pressione del SEI, ridurre il numero dei rilasciamenti inappropriati dello sfintere e accelerare lo svuotamento gastrico) è stata quella maggiormente studiata<sup>45</sup>. Gli studi clinici hanno dimostrato che, rispetto al placebo, questo procinetico migliora sia la sintomatologia che la cicatrizzazione delle lesioni esofagee<sup>44</sup>. Una meta-analisi degli studi controllati (la cui metodologia è stata ampiamente criticata) ha tuttavia dimostrato un'efficacia non significativamente differente dal placebo (RR = 0,71, 95% IC 0,46-1,10)<sup>46</sup>. In ogni modo, il farmaco è stato ritirato dal commercio a causa dell'intrinseca cardiotoxicità (prolungamento dell'intervallo Q-T e insorgenza di aritmie fatali)<sup>47</sup> e non sono disponibili attualmente altri procinetici con documentata efficacia nella MRGE. Metoclopramide e domperidone vengono ancora utilizzati, specialmente dal medico di medicina generale, ma – oltre ad avere un'efficacia limitata – presentano importanti (e, a dosi elevate, frequenti) effetti indesiderati, rispettivamente neurologici e cardiovascolari<sup>48,49</sup>. Sia FDA (*Food and Drug Administration*) sia EMA (*European*

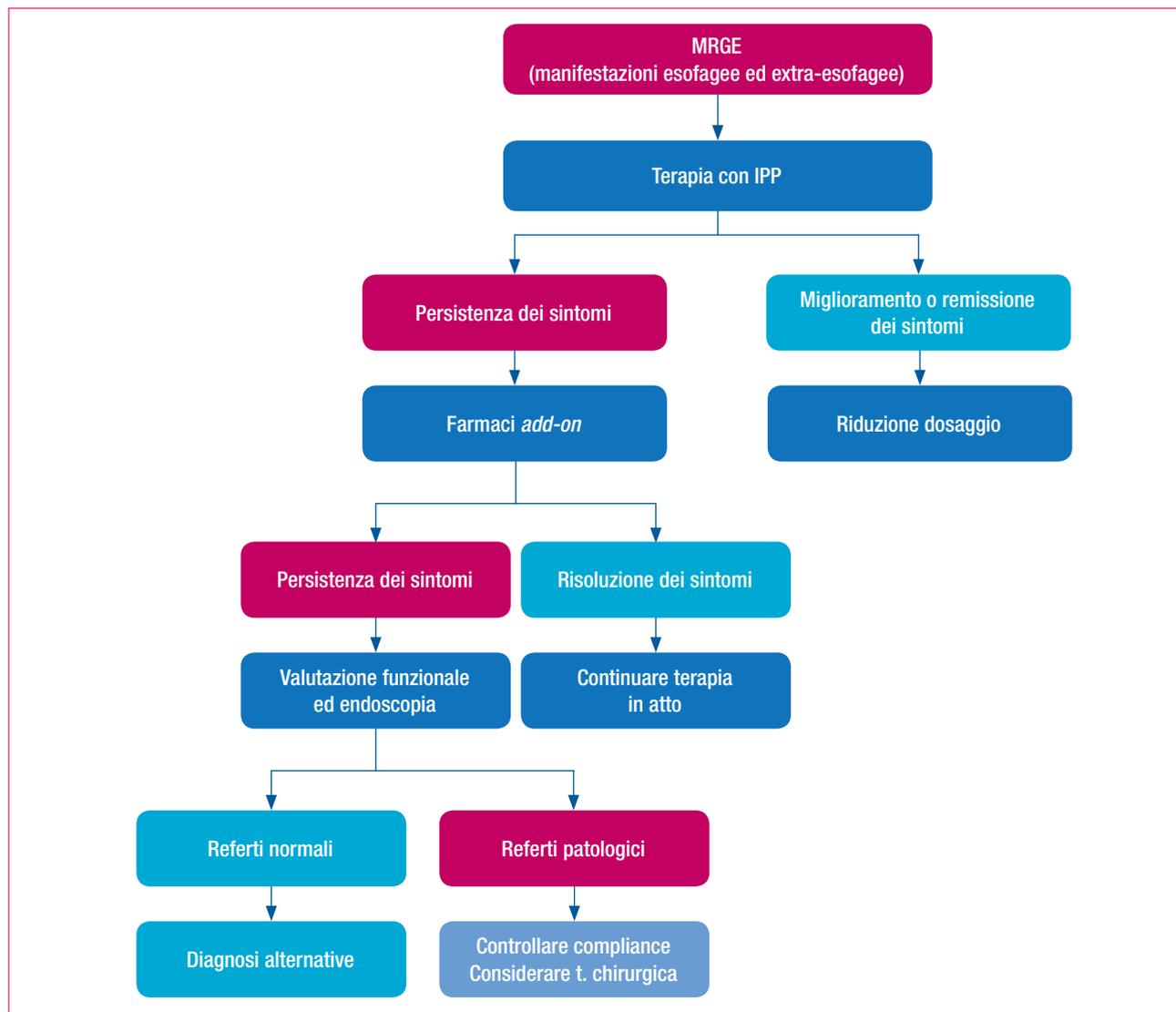
### TABELLA III.

*Efficacia della terapia con inibitori della secrezione acida nella MRGE.*

La terapia antisecretoria è efficace in:	La terapia antisecretoria è inefficace o parzialmente efficace in:
Pazienti con sintomi tipici di MRGE	Pazienti con sintomi atipici di MRGE
Pazienti con esofagite erosiva	Pazienti con esofago ipersensibile al reflusso non-acido (pH-impedenzometria normale, con correlazione positiva tra sintomi ed episodi di reflusso non acido)
Pazienti NERD con pH-impedenzometria patologica	Pazienti con reflusso duodeno-gastro-esofageo
Pazienti con esofago ipersensibile all'acido (pH-impedenzometria normale, con correlazione positiva tra sintomi ed episodi di reflusso acido)	Pazienti con manifestazioni extra-esofagee di MRGE
Pazienti con MRGE e sintomi dispeptici	Pazienti con pirosi funzionale (pH-impedenzometria normale e nessuna correlazione tra sintomi ed episodi di reflusso)

FIGURA 5.

Cosa fare nei pazienti affetti da MRGE resistenti agli IPP.



Medicines Agency) hanno imposto un *black box* nel foglietto illustrativo della metoclopramide e il rapporto rischio/beneficio del domperidone è attualmente in corso di revisione da parte dell'EMA.

**Farmaci antidepressivi**

L'ipersensibilità dell'esofago prossimale è riconducibile sia alla sensibilizzazione periferica di chemocettori e/o meccanocettori esofagei, diretta (da parte dei componenti del contenuto gastrico refluito nel lume) e indiretta (mediata da molecole pro-infiammatorie, la cui espressione è aumentata

in presenza di esofagite macro- o microscopica), sia alla sensibilizzazione centrale (iperalgia secondaria all'esposizione acida della mucosa esofagea). Il contributo dell'ipersensibilità viscerale (già presente nella malattia erosiva) alla sintomatologia della MRGE aumenta nella forma non erosiva (NERD) e diventa predominante nella piroisi funzionale <sup>24</sup>. La NERD, che rappresenta la forma prevalente (60-70% dei pazienti) di MRGE nella pratica clinica <sup>50</sup>, può quindi essere considerata una malattia acido-correlata cui si sovrappone spesso un disordine della sensibilità viscerale. I farmaci antidepressivi (siano essi triciclici o

inibitori del *reuptake* della serotonina, SSRI) sono in grado di modulare la sensibilità esofagea (agendo come "analgesici viscerali") e possono, contemporaneamente, esercitare effetti periferici sia sulla motilità che sulle secrezioni gastro-intestinali. Una recente rassegna sistematica ha identificato quattro studi clinici randomizzati, in cui gli antidepressivi sono stati utilizzati come *add-on* in pazienti refrattari alla terapia con IPP <sup>51</sup>. Mentre gli SSRI (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina) (citalopram e fluoxetina) si sono dimostrati efficaci nella malattia refrattaria, gli antidepressivi triciclici hanno dato risultati negativi <sup>51</sup>. È

opportuno, comunque, sottolineare che la somministrazione di questa classe di farmaci si accompagna spesso all'insorgenza di effetti indesiderati, che inevitabilmente compromettono l'aderenza alla terapia. In una recente meta-analisi<sup>52</sup>, il 31,3% dei pazienti che assumevano antidepressivi e il 16,5% di quelli che assumevano placebo ha presentato effetti indesiderati (RR = 1,63, IC: 1,18-2,25, NNH = 9).

**Farmaci ad azione topica**

**Formulazioni contenenti alginato**

Le formulazioni contenenti alginato associati a piccole dosi di antiacidi, delle quali la più conosciuta è il Gaviscon® (nelle sue varie formulazioni OTC e da prescrizione), 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 (raft), che una capacità neutralizzante nettamente differente dalle altre<sup>53 54</sup>. Questi dati suggeriscono che l'efficacia di ogni

formulazione può essere differente<sup>55</sup>, rendendo quindi difficile, se non impossibile, il confronto dei risultati ottenuti in studi clinici effettuati con diversi prodotti. La maggior parte degli studi sugli alginati è stata effettuata con una delle formulazioni di Gaviscon® disponibili e, per i motivi suddetti, i risultati di questi studi non sono applicabili *sic et simpliciter* agli altri prodotti contenenti alginati.

Sia gli studi scintigrafici<sup>56</sup> che quelli effettuati con una tecnica recente più sofisticata (la risonanza magnetica eco-planare con ricostruzione tridimensionale delle immagini)<sup>57</sup> hanno dimostrato la localizzazione della "zattera" di alginato elettivamente a livello della giunzione gastro-esofagea, galleggiante sul contenuto gastrico, al di sotto della bolla gassosa, generando così una barriera meccanica contro il reflusso a livello del cardias<sup>32</sup>.

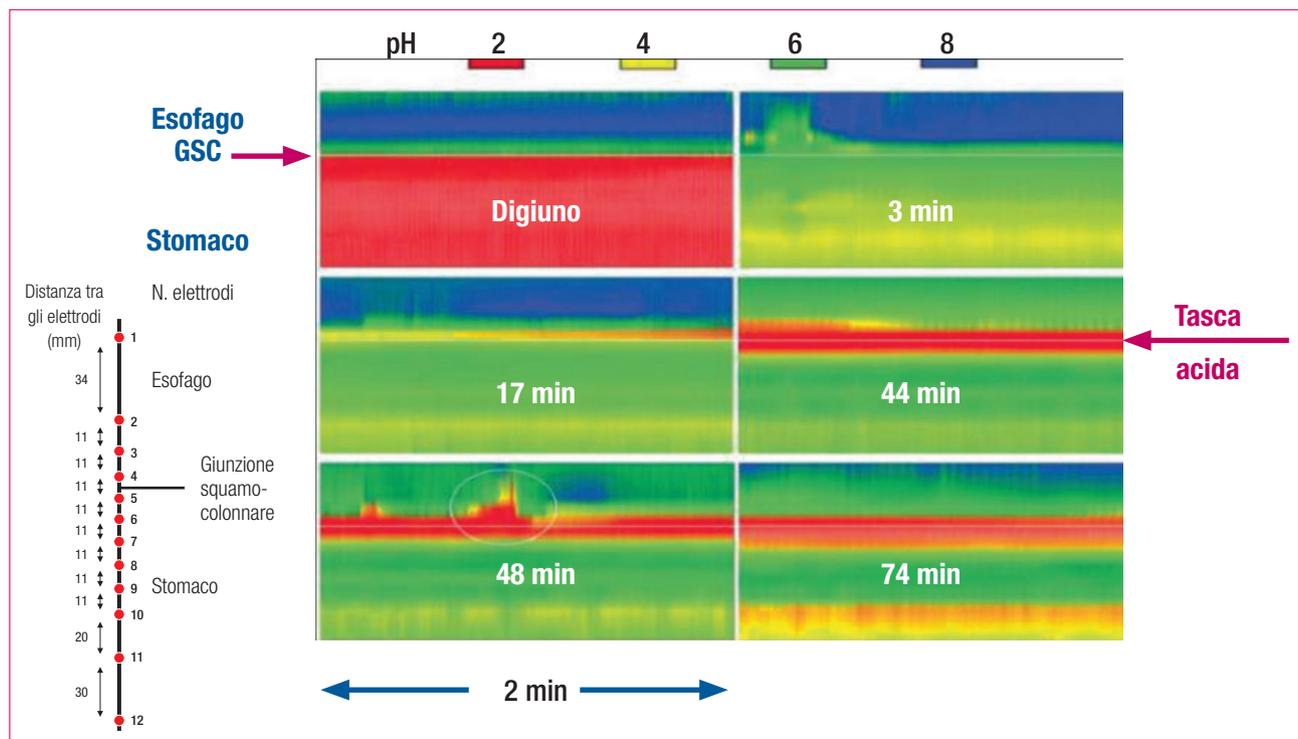
Savarino et al.<sup>58</sup>, utilizzando la pH-impedenzometria delle 24 h, hanno confermato la capacità degli alginati di ridurre l'esposizione dell'esofago distale all'acido e dimostrato che queste formulazioni riducono l'estensione prossimale del reflusso, un

effetto particolarmente utile nelle manifestazioni sopra-esofagee della MRGE, dove anche l'effetto inibitore degli alginati sull'attività peptica<sup>59</sup> è rilevante da un punto di vista fisiopatologico<sup>60</sup>.

Il reflusso acido postprandiale rappresenta la principale caratteristica dei pazienti con MRGE e, generalmente, determina pirosi e rigurgito<sup>32</sup>. Nonostante il pasto determini un aumento della secrezione acida, il pH intragastrico raggiunge – nel periodo successivo – il suo valore più alto grazie all'effetto tampone del cibo. Può quindi sembrare paradossale il fatto che la maggior parte degli episodi di reflusso acido si verifichi dopo i pasti<sup>61</sup>. Per spiegare questo apparente paradosso, alcuni studi, utilizzando metodiche diverse (come la pH-metria ad alta risoluzione, la PET e la risonanza magnetica nucleare) hanno messo in evidenza la presenza di una zona contenente succo gastrico non tamponato, estremamente acido, a livello della giunzione gastro-esofagea, la cosiddetta "tasca acida" (Fig. 6)<sup>62 63</sup>. La localizzazione della zattera di alginato a livello della giunzione gastro-esofagea, recentemente confermata con la RMN<sup>57</sup>,

**FIGURA 6.**

*Tasca-acida post-prandiale: valutazione con pH-metria ad alta risoluzione (Color Contour Plot) (da Clarke et al., 2009)<sup>62</sup>.*



ha suggerito un effetto specifico sulla tasca acida, localizzata per l'appunto a tale livello. L'équipe di Peter Kahrilas a Chicago <sup>64</sup> ha dimostrato che una formulazione di alginato è in grado di neutralizzare il contenuto della tasca acida e di "allontanarla" dalla giunzione gastro-esofagea (Fig. 7).

Grazie a queste peculiari proprietà farmacologiche, l'aggiunta di alginati agli IPP ha indotto una risposta terapeutica significativamente maggiore sia nei pazienti con sintomi tipici <sup>65</sup> che atipici <sup>66</sup>.

**Dispositivi medici**

Il reflusso gastro-esofageo è presente in ogni individuo, soprattutto dopo un pasto abbondante e ricco di grassi. Si tratta di un fenomeno fisiologico, generalmente asintomatico, che – grazie a una clearance efficiente e a meccanismi di difesa della mucosa esofagea – non causa alcun danno mucosale <sup>67</sup>. L'integrità della mucosa esofagea dipende da un delicato equilibrio tra fattori aggressivi (acido, pepsina, secrezioni biliari e pancreatiche) e difensivi (come la secrezione salivare, la secrezione di muco e

bicarbonati e l'impermeabilità della mucosa stessa) <sup>68</sup>. La resistenza della mucosa esofagea non dipende da un singolo fattore, ma da un insieme di strutture e funzioni della mucosa stessa, che interagiscono in maniera sinergica per creare un sistema integrato di difesa. I meccanismi di difesa vengono generalmente raggruppati in tre categorie distinte: pre-epiteliali (secrezione salivare, secrezione di muco e bicarbonati), epiteliali (le cellule stratificate dell'epitelio squamoso, che limitano la retrodiffusione degli ioni H+ e favoriscono la loro neutralizzazione) e post-epiteliali (principalmente il flusso sanguigno mucosale, che fornisce ulteriori bicarbonati per la neutralizzazione nonché ossigeno e nutrienti, favorendo così i meccanismi di riparazione cellulare) (Fig. 8) <sup>69</sup>.

Alcuni studi hanno dimostrato che – nei pazienti affetti da MRGE – i meccanismi di difesa pre-epiteliali sono deficitari: sia la secrezione salivare <sup>70</sup> che la frequenza deglutitiva <sup>71</sup> sono significativamente ridotte e si traducono verosimilmente in una riduzione della clearance esofagea. La dilatazione degli spazi intercellulari, che ben si

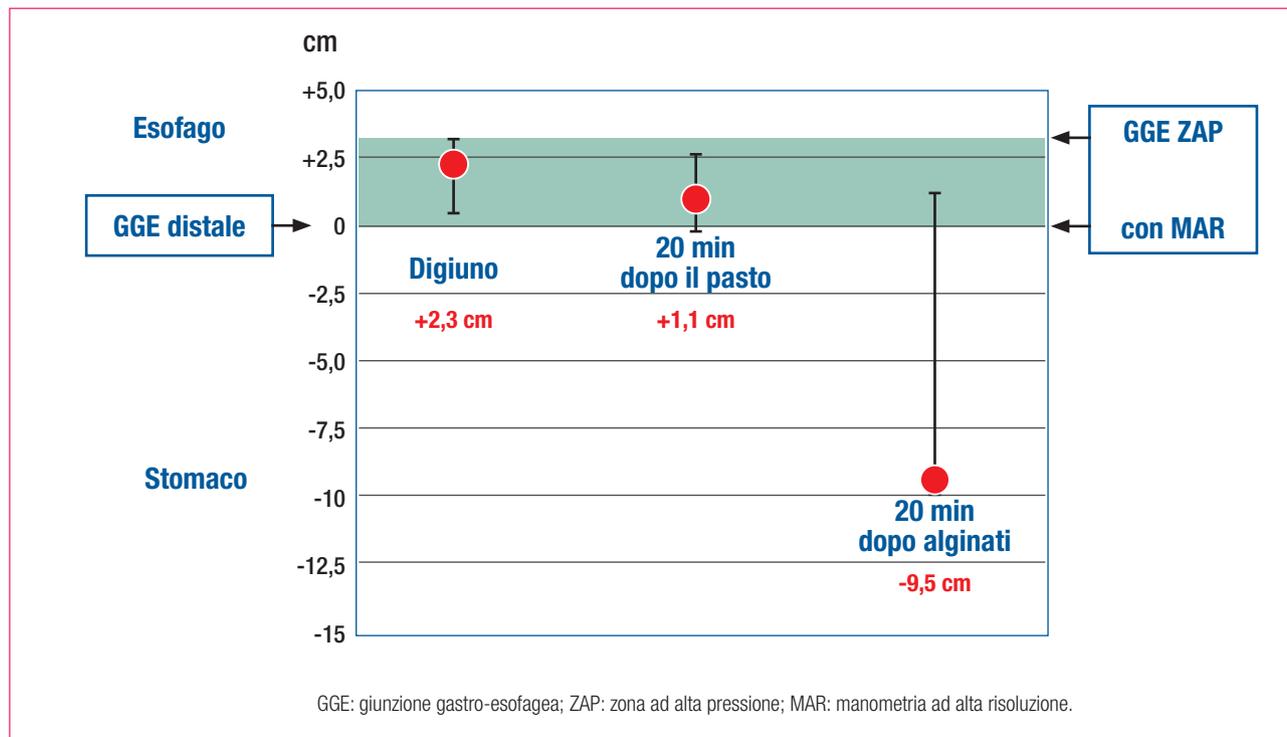
correla alla resistenza transepiteliale, e la ridotta impedenza basale della mucosa esofagea nei pazienti con malattia da reflusso (erosiva e non) rispecchiano una riduzione dei meccanismi epiteliali di difesa <sup>72</sup>.

Malgrado l'evidenza di una ridotta integrità mucosale, la stimolazione dei meccanismi di difesa e/o la protezione della mucosa esofagea è stata – con l'eccezione dei primi tentativi effettuati con il sucralfato <sup>73</sup> – raramente considerata un bersaglio terapeutico da perseguire nel trattamento della MRGE <sup>74</sup>. La recente disponibilità di un dispositivo medico, appositamente sviluppato per la protezione della mucosa esofagea, ha finalmente permesso di percorrere quest'alternativa terapeutica, certamente più attraente da un punto di vista fisiopatologico rispetto all'inibizione della secrezione acida.

Un dispositivo medico (*medical device* della letteratura anglosassone) è – secondo la Direttiva CEE 93/42 – qualsiasi strumento, apparecchio, impianto, sostanza o altro prodotto, destinato a essere impiegato nell'uomo a scopo di diagnosi, prevenzio-

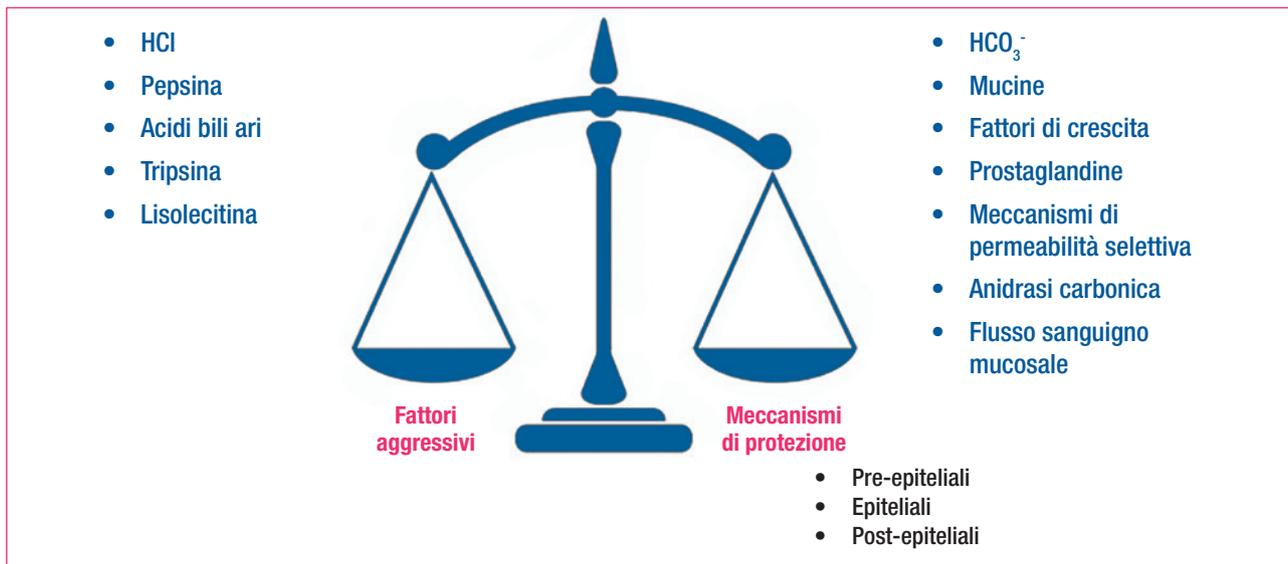
**FIGURA 7.**

Riposizionamento del punto di transizione del pH a livello della GGE dopo somministrazione di alginati in pazienti con MRGE (da Kwiatek MA et al., 2011) <sup>64</sup>.



**FIGURA 8.**

*Integrità della mucosa esofagea: un equilibrio fra fattori aggressivi e meccanismi di protezione.*



ne, controllo, terapia o attenuazione di una malattia, la cui azione principale voluta nel o sul corpo umano non sia conseguita con mezzi farmacologici né immunologici né mediante metabolismo, ma la cui funzione possa essere assistita da questi mezzi. Tipicamente, l'azione di un dispositivo medico è ottenuta con "mezzi fisici" (ad

esempio azione meccanica, barriera fisica, sostituzione di o supporto a organi o funzioni corporee), che generalmente coinvolgono un'azione topica e non sistemica.

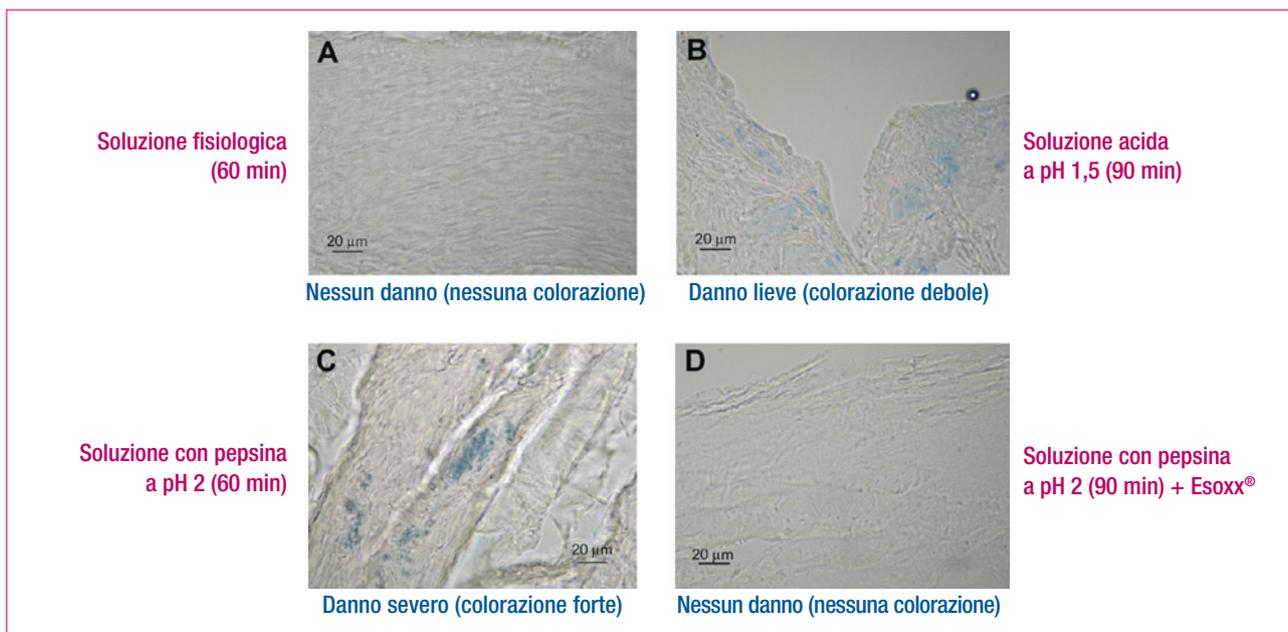
Esoxx<sup>®</sup> One, il dispositivo sviluppato per la protezione della mucosa esofagea, è costituito da due sostanze naturali, l'acido ialuronico (HA) e il condroitin solfato (CS),

dispersi in un carrier a elevata bio-adesività, il poloxamer 407<sup>75</sup>, che ne assicura, dopo l'ingestione orale, un lungo tempo di contatto con la mucosa esofagea:

- l'HA esercita un ruolo importante nei processi che coinvolgono la matrice extracellulare (riparazione delle lesioni, rigenerazione, morfogenesi), favorendo

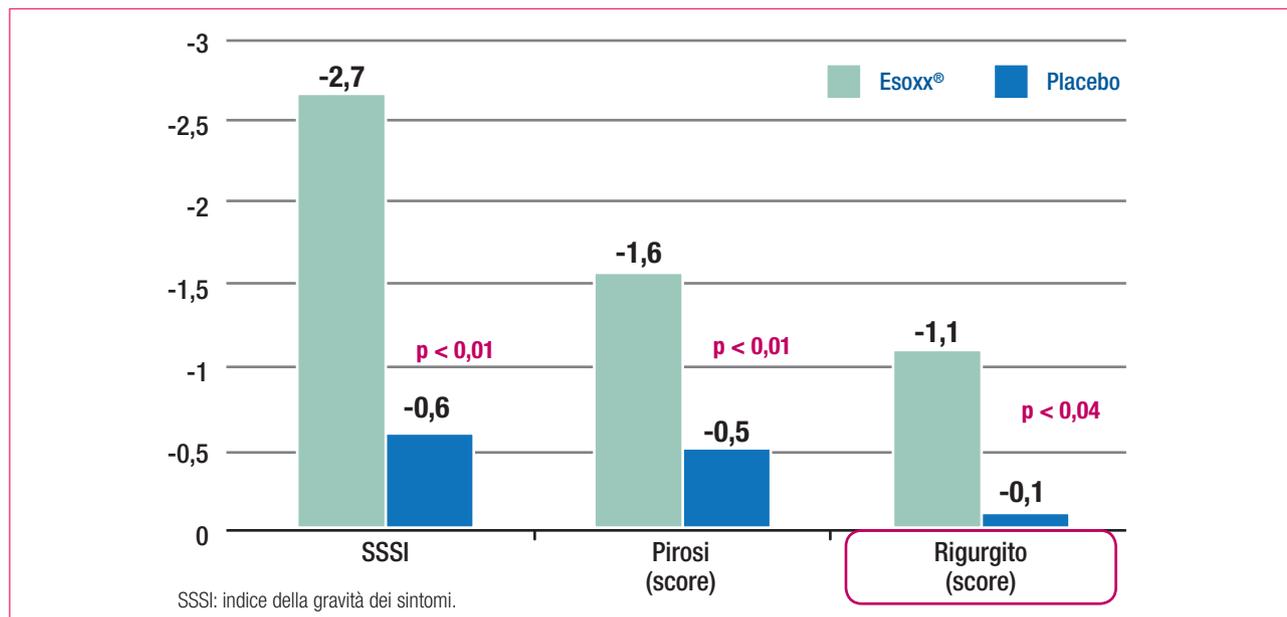
**FIGURA 9.**

*Permeabilità della mucosa esofagea porcina, dopo perfusione con Bleu Evans e soluzioni a diversa composizione (da Di Simone et al., 2012, mod.)<sup>78</sup>.*



**FIGURA 10.**

Efficacia di Esoxx® sulla risoluzione dei sintomi in pazienti affetti da NERD: studio randomizzato in doppio cieco (da Palmieri et al., 2013, mod.)<sup>80</sup>.



quindi la guarigione delle lesioni (anche microscopiche) della mucosa<sup>76</sup>;

- il CS esercita un effetto protettivo sulla mucosa, riducendo il danno indotto dall'acido e dalla pepsina, presenti nel contenuto gastrico che refluisce in esofago<sup>77</sup>;
- il poloxamer 407 forma con entrambi i componenti un complesso macromolecolare, che forma una barriera "fisica" nei riguardi di agenti lesivi di vario tipo

(liquidi o solidi) e composizione (acidi, debolmente acidi o alcalini).

L'effetto "barriera" di Esoxx® è stato studiato ex-vivo su un modello di esofago suino, perfuso con soluzioni di acido cloridrico (con e senza pepsina)<sup>78</sup>. Il danno mucosale, valutato e quantificato istologicamente, si accompagnava a un aumento della permeabilità, evidenziabile con l'aiuto di un marker (il Bleu Evans), che colorava la mucosa in maniera direttamente proporzionale al danno. Il pre-trattamento con questo

dispositivo medico è stato in grado di prevenire completamente le alterazioni della permeabilità mucosale, indotte da entrambi gli agenti lesivi (Fig. 9). L'effetto protettivo di Esoxx® persisteva anche dopo lavaggio della mucosa esofagea, effettuato prima della perfusione acido-peptica, confermando in questo modo l'elevata adesività del complesso macromolecolare e la duratura persistenza dell'effetto barriera<sup>79</sup>. Uno studio pilota<sup>79</sup>, in una popolazione non selezionata di pazienti con sintomi acido-correlati (pirosi, eruttazioni, dolore

**TABELLA IV.**

Efficacia di Esoxx® – in associazione agli IPP – sulla risoluzione dei sintomi in pazienti con MRGE resistente alla sola inibizione della secrezione acida (da Savarino et al., in corso di pubblicazione). Studio multicentrico, randomizzato, in doppio-cieco versus placebo.

End-point dello studio	Esoxx®	Placebo	p
N. di pazienti con TSS con riduzione di almeno 3 punti	52,6%	32,1%	0,01
N. di pazienti con 50% con riduzione di TSS	38,2%	23,1%	0,042
N. di pazienti con riduzione del TSS all'ultimo controllo	78,9%	56,4%	0,003
Variazione (± SD) del TSS dopo trattamento	-3,1 ± 3,1	-1,5 ± 3,0	0,002

Nello studio si è anche osservato – dopo trattamento con Esoxx® – un miglioramento significativo della qualità della vita (valutata attraverso la compilazione del questionario SF-36). TSS: score totale dei sintomi (pirosi, dolore retrosternale, rigurgito, sapore acido in bocca).

epigastrico & dispepsia), ha dimostrato che Esoxx® è significativamente più efficace e più rapido del placebo nel determinare un miglioramento dello score sintomatologico globale. Uno studio randomizzato, in doppio cieco, contro placebo è stato successivamente effettuato in pazienti con NERD, ai quali Esoxx® è stato somministrato in crossover con placebo per un periodo di sole 2 settimane<sup>80</sup>. I risultati hanno evidenziato un effetto significativo sulla sintomatologia globale, sulla pirosi e persino sul rigurgito (Fig. 10). Quest'ultimo dato è particolarmente interessante alla luce della limitata efficacia che gli IPP hanno su questo sintomo della MRGE, spesso molto difficile da controllare<sup>10</sup>. Questi dati hanno stimolato la valutazione dell'efficacia di questo dispositivo nella MRGE, refrattaria agli IPP, la cui frequenza nella pratica clinica è purtroppo rilevante<sup>37</sup>. I risultati di questo studio polivalente (in doppio cieco contro placebo) hanno dimostrato – sulla risoluzione dei sintomi – un'efficacia di Esoxx® significativamente superiore al placebo, con conseguente miglioramento della qualità della vita (Tab. IV). In tutti gli studi, il profilo di sicurezza di Esoxx® è stato sovrapponibile a quello del placebo, un risultato peraltro atteso in mancanza di assorbimento (e quindi di azioni) sistemiche.

## Conclusioni

Nonostante i siti e i meccanismi di difesa della mucosa esofagea siano stati identificati e studiati in dettaglio, essi hanno raramente rappresentato un bersaglio terapeutico perseguito nella pratica clinica. Sebbene non numerosi, i farmaci in grado di proteggere l'integrità della mucosa esistono, ma non sono mai stati studiati in maniera adeguata. La recente disponibilità di Esoxx® rappresenta un'alternativa efficace a farmaci di questo tipo e merita di entrare a far parte del nostro armamentario terapeutico. Tenendo conto dell'elevata efficacia degli IPP nella MRGE, è difficile pensare che questo dispositivo medico li possa sostituire completamente. Tuttavia il suo uso in aggiunta agli IPP è sicuramente utile sia per migliorare la risposta terapeutica, sia per ottenerla in caso d'inefficacia.

È plausibile che la sua somministrazione a lungo termine possa prolungare la remissione della malattia e ritardarne le spesso inevitabili ricadute, modificando in tal senso la sua storia naturale. Ovviamente, soltanto studi di lunga durata, con un adeguato disegno sperimentale, potranno confermare quest'ipotesi.

## Bibliografia

- 1 Pace F, Pace M. *The proton pump inhibitor test and the diagnosis of gastroesophageal reflux disease*. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2010;4:423-7.
- 2 Dent J, Vakil N, Jones R, et al. *Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians and a trial of proton pump inhibitor treatment: the Diamond Study*. Gut 2010;59:714-21.
- 3 Numans ME, Lau J, de Wit NJ, et al. *Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics*. Ann Intern Med 2004;140:518-27.
- 4 Savarino E, Zentilin P, Savarino V. *NERD: an umbrella term including heterogeneous subpopulations*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013;10:371-80.
- 5 Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, et al.; American Gastroenterological Association. *American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease*. Gastroenterology 200;135:1383-91.
- 6 Joelsson B, Johnsson F. *Heartburn--the acid test*. Gut 1989;30:1523-5.
- 7 Scarpignato C, Pelosini I, Di Mario F. *Acid suppression therapy: where do we go from here?* Dig Dis 2006;24:11-46.
- 8 Sigterman KE, van Pinxteren B, Bonis PA, et al. *Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease*. Cochrane Database Syst Rev 2013;5:CD002095.
- 9 Vela MF, Camacho-Lobato L, Srinivasan R, et al. *Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole*. Gastroenterology 2001;120:1599-606.
- 10 Kahrilas PJ, Howden CW, Hughes N. *Response of regurgitation to proton pump inhibitor therapy in clinical trials of gastroesophageal reflux disease*. Am J Gastroenterol 2011;106:1419-25.
- 11 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.
- 12 Edwards SJ, Lind T, Lundell L, et al. *Systematic review: standard- and double-dose proton pump inhibitors for the healing of severe erosive oesophagitis -- a mixed treatment comparison of randomized controlled trials*. Aliment Pharmacol Ther 2009;30:547-56.
- 13 Moayyedi P, Santana J, Khan M, et al. *Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis*. Cochrane Database Syst Rev 2011;(2):CD003244.
- 14 Frazzoni M, De Micheli E, Grisendi A, et al. *Effective intra-oesophageal acid suppression in patients with gastro-oesophageal reflux disease: lansoprazole vs pantoprazole*. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:235-41.
- 15 Johnson DA, Benjamin SB, Vakil NB, et al. *Esomeprazole once daily for 6 months is effective therapy for maintaining healed erosive esophagitis and for controlling gastroesophageal reflux disease symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety*. Am J Gastroenterol 2001;96:27-34.
- 16 Fass R, Shapiro M, Dekel R, et al. *Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease: where next?* Aliment Pharmacol Ther 2005;22:79-94.
- 17 Dean BB, Gano AD Jr, Knight K, et al. *Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease*. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:656-64.
- 18 van Pinxteren B, Numans ME, Lau J, et al. *Short-term treatment of gastroesophageal reflux disease*. J Gen Intern Med 2003;18:755-63.
- 19 van Pinxteren B, Sigterman KE, Bonis P, et al. *Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease*. Cochrane Database Syst Rev 2010;(11):CD002095.
- 20 Savarino E, Zentilin P, Savarino V. *NERD: an umbrella term including heterogeneous subpopulations*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013;10:371-80.
- 21 Weijenberg PW, Cremonini F, Smout AJ, et al. *PPI therapy is equally effective in well-defined non-erosive reflux disease and in reflux esophagitis: a meta-analysis*. Neurogastroenterol Motil 2012;24:747-57.
- 22 Watson RG, Tham TC, Johnston BT, et al. *Double blind cross-over placebo controlled study of omeprazole in the treatment of patients with reflux symptoms and physiological levels of acid reflux--the "sensitive oesophagus"*. Gut 1997;40:587-90.
- 23 Scarpignato C. *Poor effectiveness of proton pump inhibitors in non-erosive reflux disease:*

- the truth in the end!* Neurogastroenterol Motil 2012;24:697-704.
- 24 Knowles CH, Aziz Q. *Visceral hypersensitivity in non-erosive reflux disease.* Gut 2008;57:674-83.
- 25 Jones R, Galmiche JP. *Review: what do we mean by GERD?--definition and diagnosis.* Aliment Pharmacol Ther 2005;22:2-10.
- 26 Savarino E, Pohl D, Zentilin P, et al. *Functional heartburn has more in common with functional dyspepsia than with non-erosive reflux disease.* Gut 2009;58:1185-91.
- 27 Zerbib F, Belhocine K, Simon M, et al. *Clinical, but not oesophageal pH-impedance, profiles predict response to proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease.* Gut 2012;61:501-6.
- 28 Becker V, Bajbouj M, Waller K, et al. *Clinical trial: persistent gastro-oesophageal reflux symptoms despite standard therapy with proton pump inhibitors - a follow-up study of intraluminal-impedance guided therapy.* Aliment Pharmacol Ther 2007;26:1355-60.
- 29 Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al.; Global Consensus Group. *The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus.* Am J Gastroenterol 2006;101:1900-20.
- 30 Chan WW, Chiou E, Obstein KL, et al. *The efficacy of proton pump inhibitors for the treatment of asthma in adults: a meta-analysis.* Arch Intern Med 2011;171:620-9.
- 31 Boeckxstaens G, El-Serag HB, Smout AJ, et al. *Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future.* Gut 2014;63:1185-93.
- 32 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.
- 33 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.
- 34 Galmiche JP, Letessier E, Scarpignato C. *Treatment of gastro-oesophageal reflux disease in adults.* Br Med J 1998;316:1720-3.
- 35 Galmiche JP, Scarpignato C. *Oesophageal pH monitoring.* Front Gastrointest Res 1994;22:71-108.
- 36 Contini S, Scarpignato C. *Endoscopic treatment of gastro-oesophageal reflux disease (GORD): a systematic review.* Dig Liver Dis 2003;35:818-38.
- 37 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.
- 38 Bruley des Varannes S, Scarpignato C. *Relaxations transitoires du sphincter inférieur de l'oesophage: contrôle pharmacologique et perspectives thérapeutiques.* In: Bruley S, des Varannes S, Tack J, editors. *Reflux Gastro-oesophagien de l'Adulte.* Doin Éditeurs, Rueil-Malmaison 2005, pp. 84-100.
- 39 Vela MF, Tutuian R, Katz PO, et al. *Baclofen decreases acid and non-acid post-prandial gastro-oesophageal reflux measured by combined multichannel intraluminal impedance and pH.* Aliment Pharmacol Ther 2003;17:243-51.
- 40 Wise J, Conklin JL. *Gastroesophageal reflux disease and baclofen: is there a light at the end of the tunnel?* Curr Gastroenterol Rep 2004;6:213-9.
- 41 Boeckxstaens GE, Denison H, Jensen JM, et al. *Translational gastrointestinal pharmacology in the 21st century: 'the lesogaberan story'.* Curr Opin Pharmacol 2011;11:630-3.
- 42 Scarpignato C. *Gastric emptying in gastro-oesophageal reflux disease and other functional esophageal disorders.* Front Gastrointest Res 1994;22:223-59.
- 43 Scarpignato C, Franzé A. *Oesophageal exposure to acid in GERD patients with and without delayed gastric emptying. Effect of cisapride.* Hepato-Gastroenterology 1992;39:91-92.
- 44 Heading RC, Baldi F, Holloway RH, et al. *Prokinetics in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease.* Eur J Gastroenterol Hepatol 1998;10:87-93.
- 45 Wiseman LR, Faulds D. *Cisapride. An updated review of its pharmacology and therapeutic efficacy as a prokinetic agent in gastrointestinal motility disorders.* Drugs 1994;47:116-52.
- 46 Khan M, Santana J, Donnellan C, et al. *Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis.* Cochrane Database Syst Rev 2007;2:CD003244.
- 47 Wysowski DK, Corken A, Gallo-Torres H, et al. *Postmarketing reports of QT prolongation and ventricular arrhythmia in association with cisapride and Food and Drug Administration regulatory actions.* Am J Gastroenterol 2001;96:1698-703.
- 48 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.
- 49 Hondeghem LM. *Domperidone: limited benefits with significant risk for sudden cardiac death.* J Cardiovasc Pharmacol 2013;61:218-25.
- 50 Sharma P, Schmelzle K, McElhinney C, et al. *Non erosive reflux disease: prevalence, epidemiology and associated features.* Gastroenterology 2000;122(4 Suppl 1):A-584.
- 51 Weijenborg PW, de Schepper HS, Smout AJ, et al. *Effects of antidepressants in patients with functional esophageal disorders or gastroesophageal reflux disease: a systematic review.* Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:251-9.
- 52 Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, et al. *Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis.* Am J Gastroenterol 2014;109:1350-65.
- 53 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.
- 54 Mandel KG, Daggy BP, Brodie DA, et al. *Review article: alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux.* Aliment Pharmacol Ther 2000;14:669-90.
- 55 Rossi A, Colombo P, Mercuri S, et al. *Flotation of dosage forms and devices for site specific therapy. The case for gastro-oesophageal reflux disease.* Pharma World Magazine 2012;2:22-4.
- 56 McKay AP, Wraight EP, Hunter JO. *The alginate raft: a scintigraphic evaluation.* Br J Clin Pract 1989;43:20-24.
- 57 Sweis R, Kaufman E, Anggiansah A, et al. *Post-prandial reflux suppression by a raft-forming alginate (Gaviscon Advance) compared to a simple antacid documented by magnetic resonance imaging and pH-impedance monitoring: mechanistic assessment in healthy volunteers and randomised, controlled, double-blind study in reflux patients.* Aliment Pharmacol Ther 2013;37:1093-102.
- 58 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 pH-metry.* Aliment Pharmacol Ther 2005;21:29-34.
- 59 Strugala V, Kennington EJ, Campbell RJ, et al. *Inhibition of pepsin activity by alginates in vitro and the effect of epimerization.* Int J Pharm 2005;304:40-50.
- 60 Bardhan KD, Strugala V, Dettmar PW. *Reflux revisited: advancing the role of pepsin.* Int J Otolaryngol 2012;2012:646901.
- 61 Boeckxstaens GE. *Alterations confined to the gastro-oesophageal junction: the relationship between low LOSP, TLOSRS, hiatus hernia and acid pocket.* Best Pract Res Clin Gastroenterol 2010;24:821-829.
- 62 Clarke AT, Wirz AA, Seenan JP, et al. *Paradox of gastric cardia: it becomes more acidic following meals while the rest of stomach becomes less acidic.* Gut 2009;58:904-9.

- <sup>63</sup> Kahrilas PJ, McColl K, Fox M, et al. *The acid pocket: a target for treatment in reflux disease?* Am J Gastroenterol 2013;108:1058-64.
- <sup>64</sup> Kwiatek MA, Roman S, Fareeduddin A, et al. *An alginate-antacid formulation (Gaviscon Double Action Liquid) can eliminate or displace the postprandial 'acid pocket' in symptomatic GERD patients.* Aliment Pharmacol Ther 2011;34 :59-66.
- <sup>65</sup> Manabe N, Haruma K, Ito M, et al. *Efficacy of adding sodium alginate to omeprazole in patients with nonerosive reflux disease: a randomized clinical trial.* Dis Esophagus 2012;25:373-380.
- <sup>66</sup> Strugala V, Dettmar PW. *Alginate in the treatment of extra-oesophageal reflux.* In: Johnson N, Toohill, RJ, editors. *Effects, diagnosis and management of extra-esophageal reflux.* New York: Nova Science Publishers 2010, pp. 145-68.
- <sup>67</sup> Kahrilas PJ. *GERD pathogenesis, pathophysiology, and clinical manifestations.* Cleve Clin J Med 2003;70(Suppl 5):S4-19.
- <sup>68</sup> Orlando RC. *The integrity of the esophageal mucosa. Balance between offensive and defensive mechanisms.* Best Pract Res Clin Gastroenterol 2010;24:873-82.
- <sup>69</sup> Orlando RC. *Review article: oesophageal mucosal resistance.* Aliment Pharmacol Ther 1998;12:191-7.
- <sup>70</sup> Campisi G, Lo Russo L, Di Liberto C, et al. *Saliva variations in gastro-oesophageal reflux disease.* J Dent 2008;36:268-71.
- <sup>71</sup> Bremner RM, Hoeft SF, Costantini M, et al. *Pharyngeal swallowing. The major factor in clearance of esophageal reflux episodes.* Ann Surg 1993;218:364-9.
- <sup>72</sup> Farré R. *Pathophysiology of gastro-esophageal reflux disease: a role for mucosa integrity?* Neurogastroenterol Motil 2013;25:783-99.
- <sup>73</sup> Scarpignato C. *Sucralfate and other mucosal protective compounds: pharmacology and potential in the treatment of esophageal lesions.* Front Gastrointest Res 1992;20:317-46.
- <sup>74</sup> Woodland P, Sifrim D. *Oesophageal mucosal barrier: a key factor in the pathophysiology of non-erosive reflux disease (NERD) and a potential target for treatment.* Gut 2014;63:705-6.
- <sup>75</sup> Dumortier G, Grossiord JL, Agnely F, et al. *A review of poloxamer 407 pharmaceutical and pharmacological characteristics.* Pharm Res 2006;23:2709-2728.
- <sup>76</sup> Voigt J, Driver VR. *Hyaluronic acid derivatives and their healing effect on burns, epithelial surgical wounds, and chronic wounds: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* Wound Repair Regen 2012;20:317-331.
- <sup>77</sup> Levey S, Sheinfeld S. *The inhibition of the proteolytic action of pepsin by sulfate-containing polysaccharides.* Gastroenterology 1954;27:625-628.
- <sup>78</sup> Di Simone MP, Baldi F, Vasina V, et al. *Barrier effect of Esoxx® on esophageal mucosal damage: experimental study on ex-vivo swine model.* Clin Exp Gastroenterol 2012;5:103-7.
- <sup>79</sup> Palmieri B, Corbascio D, Capone S, et al. *Preliminary clinical experience with a new natural compound in the treatment of oesophagitis and gastritis: symptomatic effect.* Trends Med 2009;9:219-25.
- <sup>80</sup> Palmieri B, Merighi A, Corbascio D, et al. *Fixed combination of hyaluronic acid and chondroitin-sulphate oral formulation in a randomized double blind, placebo controlled study for the treatment of symptoms in patients with non-erosive gastroesophageal reflux.* Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013;17:3272-8.