

# La protezione della mucosa esofagea: un'alternativa terapeutica nella malattia da reflusso gastro-esofageo

Simposio Satellite, 23° Congresso FISMAD - Bologna, 30 marzo 2017

Anna Bertelè

Fisiopatologia Digestiva, Dipartimento di Emergenza-Urgenza, Medicina Generale e Specialistica, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Parma, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma

## The protection of the esophageal mucosa: a therapeutic alternative in gastroesophageal reflux disease

**Summary.** A Symposium on “The protection of the esophageal mucosa: a therapeutic alternative in gastroesophageal reflux disease” took place on 30 March 2017 in Bologna, during the 23<sup>th</sup> National Congress of the Italian Federation of the Digestive Disease Societies (FISMAD). Professor Antonio Craxì (University of Palermo), President of Italian Society of Gastroenterology, opened and chaired the meeting, while Professor Carmelo Scarpignato (University of Parma) and Professor Vincenzo Savarino (University of Genoa) gave an overview of gastroesophageal reflux disease (GERD) and its treatment. GERD is very common digestive disease in western Countries (estimated prevalence being 26% and 28%, in Europe and in USA, respectively). The current medical management of GERD is mainly based on acid suppression via proton pump inhibitors (PPIs). Despite these drugs are often effective, PPI-refractory patients are becoming a common and challenging clinical problem, especially in patients with non-erosive reflux disease (NERD). The pathophysiology of GERD (as well as NERD) is multifactorial and includes altered esophageal and gastric motility, visceral hypersensitivity, and impaired esophageal mucosal barrier function, while acid secretion is usually within the normal range. A pathophysiology-oriented approach going beyond acid suppression is therefore needed, especially to address resistant symptoms and mucosal lesions. Some add-on medications are available, the most interesting ones being those affecting esophageal mucosal protection. Amongst these, a new medical device (ESOXX®One) has been specifically developed, containing some endogenous protective substances (namely hyaluronic acid and chondroitin-sulphate), combined in a macromolecular complex with poloxamer 407. This bioadhesive carrier allows good adhesion to the esophagus with efficient diffusion and increased residence time of the active ingredients into the mucosa. Available studies have shown its efficacy in getting symptom relief (both heartburn and regurgitation) in patients with GERD and NERD and a recent, double-blind, clinical trial demonstrated that mucosal protection with Esoxx® – added to acid suppression – could improve symptoms and health-related quality of life in patients with NERD. These results do show that strengthening mucosal barrier is an attractive alternative for the treatment of GERD and should be pursued in everyday clinical practice.

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 farmaci antisecretori, nonostante la secrezione acida gastrica fosse, nella maggior parte dei casi, nei limiti della norma<sup>1</sup>. 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), suggerendo che l'acido non rappresenta l'unico fattore patogenetico<sup>2</sup>.

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<sup>3</sup>, un bersaglio terapeutico fino a oggi quasi dimenticato.

Allo scopo di approfondire i meccanismi di difesa della mucosa esofagea e il ruolo dei farmaci di barriera nel trattamento della MRGE, si è tenuto a Bologna, il 30 marzo 2017 – durante il 23° Congresso Nazionale della Federazione Italiana delle Società Malattie Digestive (FISMAD) – un Simposio dal titolo “La protezione della mucosa esofagea: un'alternativa terapeutica nella malattia da reflusso gastro-esofageo”.

Al Simposio, moderato dal prof. Antonio Craxì (Università di Palermo), Presidente della Società Italiana di Gastroenterologia

(SIGE), hanno partecipato il prof. Carmelo Scarpignato (Università di Parma) e il prof. Vincenzo Savarino (Università di Genova).

Il moderatore ha esordito sottolineando come l'argomento sia di grande attualità. La prevalenza della MRGE nel mondo occidentale è molto alta, con picchi che raggiungono il 26% in Europa e il 28% in Nord America<sup>4</sup>. I sintomi tipici della malattia rappresentano uno dei motivi più comuni per i quali i pazienti si rivolgono al medico. Anche in centri di riferimento, i sintomi dispeptici, da soli o in concomitanza con altre patologie digestive, rappresentano più del 50% del carico di lavoro dei gastroenterologi<sup>5</sup>. I costi di una malattia così diffusa sono ovviamente alti sia per l'individuo, sia per

**TABELLA I.**

**Modificazioni istopatologiche precoci della mucosa esofagea in pazienti con esofagite erosiva, dopo solo 1 o 2 settimane dalla sospensione della terapia con IPP (da Dunbar et al., 2016, mod.)<sup>22</sup>.**

Caratteristiche istologiche	Quadro istologico durante la terapia con IPP	Quadro istologico 1 settimana dopo la sospensione della terapia	Valore di p	Quadro istologico 2 settimane dopo la sospensione della terapia
Infiltrazione intraepiteliale di:				
• linfociti	0 (0-2)	1 (1-2)	0,005	1 (1-2)
• neutrofili	0 (0)	0 (0-2)	0,32	0 (0-2)
• eosinofili	0 (0-1)	0 (0-1)	0,32	0 (0-1)
Iperplasia delle cellule basali e allungamento delle papille	0,5 (0-1)	2 (1-3)	0,002	2 (1-3)
Dilatazione degli spazi intercellulari*	0,5 (0-1)	2 (1-3)	< 0,001	2 (1-3)

\* Dimostrabile solo con endomicroscopia confocale.

la società<sup>6</sup>. Si tratta di costi diretti (esami diagnostici, non sempre effettuati con indicazioni corrette, e terapie farmacologiche, non sempre appropriate) e indiretti (come la perdita di produttività)<sup>7,8</sup>, senza entrare nel dettaglio dei costi intangibili (come le conseguenze della sofferenza fisica e/o psicologica), difficili da quantificare.

Gli IPP rappresentano i farmaci di prima scelta per il trattamento della MRGE<sup>9</sup>. Una recente indagine farmacoeconomica<sup>10</sup> ha mostrato che la terapia con IPP è l'approccio (considerato più efficace e meno costoso) preferito dai medici. Tuttavia, il numero di pazienti con MRGE (soprattutto quelli con malattia non erosiva), che non risponde o risponde solo parzialmente alla terapia antisecretoria, è in continuo aumento<sup>2,11,12</sup> e la costante segnalazione di effetti indesiderati (reali o supposti), dovuti a questa classe di farmaci<sup>13,14</sup> deve necessariamente portare a una pausa di riflessione<sup>15</sup>. È necessaria una rivisitazione della MRGE, con un aggiornamento delle nostre conoscenze di fisiopatologia e un allargamento dei nostri orizzonti terapeutici, che possono (e devono) andare oltre l'inibizione della secrezione acida gastrica. È questo il senso del Simposio, durante il quale due tra i massimi esperti di fisiopatologia e terapia della MRGE illustreranno le nuove strade da seguire.

Riallacciandosi alle considerazioni introduttive del moderatore, il prof. Scarpignato ha sottolineato che gli antisecretori rappresentano la soluzione terapeutica più efficace per il trattamento della MRGE<sup>16,17</sup>. Questa classe di farmaci comprende gli antagonisti competitivi dei recettori H<sub>2</sub> e gli IPP. Entrambi agiscono

sulla cellula parietale, seppur con meccanismo diverso, ed entrambi inibiscono la secrezione acida gastrica e riducono l'esposizione dell'esofago distale all'acido<sup>18</sup>. Tuttavia, gli IPP sono nettamente più efficaci da un punto di vista clinico, grazie alla loro lunga durata d'azione e all'assenza di *tolerance*<sup>a,18</sup>. Infatti, fra le classi di farmaci utilizzati nella terapia della MRGE (antiacidi, alginati, procinetici, antisecretori), gli IPP rappresentano i farmaci di scelta, grazie alla loro superiorità nel controllo dei sintomi, nell'indurre la cicatrizzazione delle lesioni esofagee e nel prevenire le complicanze<sup>19</sup>. Assunti in maniera continuativa o *on-demand*, questi farmaci sono estremamente efficaci anche nel mantenere il paziente in remissione (sintomatica e/o endoscopica) per lungo tempo<sup>19</sup>.

L'introduzione degli IPP in terapia ha letteralmente rivoluzionato il trattamento delle malattie acido-correlate. L'inibizione della secrezione acida si è dimostrata così efficace nella cicatrizzazione e/o guarigione dell'ulcera peptica da determinare quasi totalmente la scomparsa del trattamento chirurgico. Nonostante gli IPP rappresentino

<sup>a</sup> Riduzione della risposta farmacologica in seguito a somministrazione cronica di un farmaco. La tolleranza può essere dovuta a un aumento del catabolismo (inattivazione) del farmaco (tolleranza farmacocinetica) o a una riduzione dell'attività farmacologica, secondaria a fenomeni di desensibilizzazione recettoriale, dovuta generalmente a variazioni del numero di recettori o diminuzione dell'affinità di legame del recettore per il farmaco (tolleranza farmacodinamica). La tolleranza a un farmaco implica un aumento progressivo della dose per ottenere lo stesso effetto.

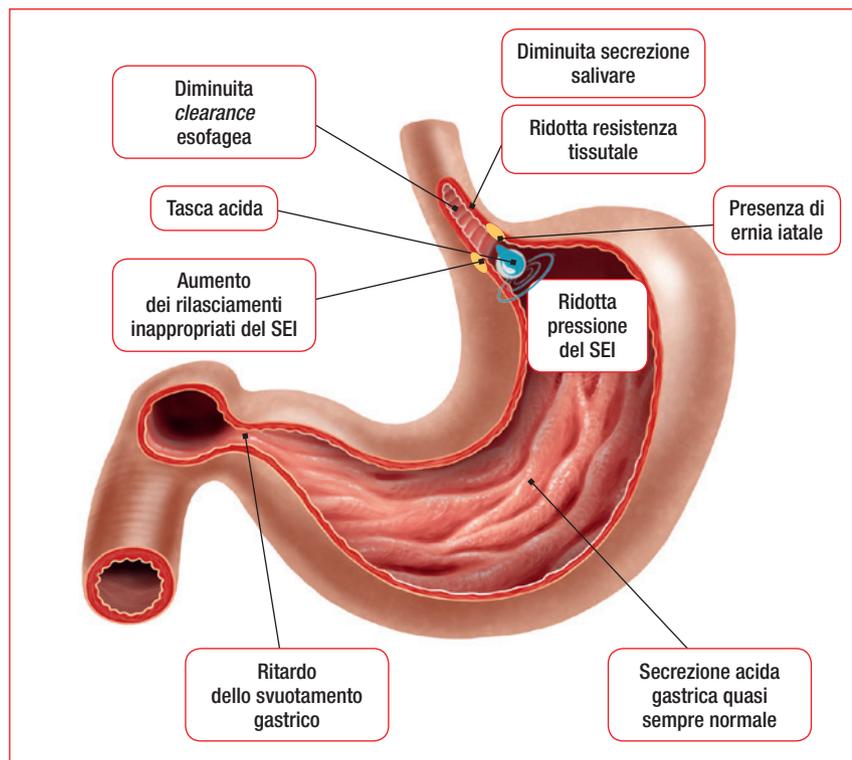
una terapia *palliativa* della MRGE, la chirurgia anti-reflusso trova oggi indicazione solo in casi selezionati<sup>9</sup>.

La MRGE è una malattia cronica e recidivante. Infatti, dopo 6 mesi dalla sospensione della terapia antisecretoria, il 90% dei pazienti con malattia erosiva e il 75% di quelli con malattia non erosiva (la cosiddetta NERD, *Non Erosive Reflux Disease* degli Autori anglosassoni) ha una recidiva sintomatica<sup>20</sup>. Uno studio recente<sup>21</sup> ha dimostrato che – nonostante la remissione sintomatica ed endoscopica – sono necessari almeno 5 anni di trattamento continuo con IPP per ottenere, in pazienti con MRGE, la completa normalizzazione della morfologia (iperplasia delle cellule basali e allungamento delle papille) e della proliferazione (espressione del Ki67<sup>b</sup>) dell'epitelio squamoso esofageo. Al contrario, dopo solo 1 settimana di sospensione della terapia antisecretoria, la mucosa esofagea di pazienti con pregressa malattia erosiva presentava già un aumento del numero di linfociti intraepiteliali, un'iperplasia delle cellule basali e delle papille e una dilatazione degli spazi intercellulari (oggi considerata come l'al-

<sup>b</sup> L'antigene Ki-67 è una proteina, strettamente associata con la proliferazione cellulare, quantificata con metodo immunostochimico attraverso l'utilizzo di anticorpi monoclonali. Esso può essere riscontrato esclusivamente all'interno del nucleo durante l'interfase e, dal momento che è presente durante tutte le fasi del ciclo cellulare (G1, S, G2, mitosi) ma è assente nella fase G0, il Ki-67 rappresenta un utile *marker* della cosiddetta frazione di crescita di una data popolazione cellulare.

## FIGURA 1.

Patogenesi della malattia da reflusso gastroesofageo (da Scarpignato e Savarino, 2011, mod.)<sup>1</sup>.



terazione morfologica caratteristica della MRGE) (Tab. I)<sup>22</sup>.

Questi dati indicano chiaramente che un trattamento a lungo termine (continuo, intermittente o al bisogno, in base alle caratteristiche cliniche del paziente), si rende spesso necessario per controllare adeguatamente la MRGE<sup>23</sup>. Anche a dosi ridotte, gli IPP sono in grado di mantenere la cicatrizzazione dell'esofagite erosiva e la remissione sintomatologica nella malattia non erosiva<sup>19</sup>, sebbene l'efficacia della dose *standard* sia ovviamente superiore<sup>24</sup>. Dopo oltre 25 anni dall'introduzione di questa classe di farmaci nella pratica clinica, si può affermare che la predizione, fatta da Jean Paul Galmiche in un autorevole editoriale del 1995<sup>25</sup>, si è avverata: l'efficacia degli IPP si è trasformata in una forma di dipendenza. La rapida scomparsa dei sintomi, spesso senza necessità di restrizioni dietetiche e/o cambiamenti dello stile di vita, rendono difficile (e qualche volta impossibile) la sospensione della terapia.

La patogenesi della MRGE è multifattoriale (Fig. 1) e 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>1</sup>. Nonostante ciò, i farmaci antisecretori 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.

Per lungo tempo, la sola disponibilità della pH-metria intraluminale come metodica di diagnosi obiettiva di reflusso gastroesofageo patologico e l'efficacia senza precedenti degli IPP hanno contribuito alla reiterazione del sillogismo "reflusso gastroesofageo = reflusso acido". Tuttavia, il materiale che refluisce attraverso uno sfintere (momentaneamente o perennemente) incompetente non è costituito solamente da acido, bensì da tutto il contenuto gastrico, inclusi il cibo (soprattutto nel periodo postprandiale), la bile (reflusso duodeno-gastroesofageo) ed eventuali farmaci presenti. La diluizione della secrezione acida e/o la sua parziale neutralizzazione possono dare luogo a reflusso di materiale debolmente

acido o, addirittura non acido<sup>26</sup>. La disponibilità di nuove tecniche di diagnostica funzionale (pH-impedenzometria<sup>27 28</sup> e bilimetria<sup>29 30</sup>) e il crescente riscontro di pazienti con MRGE resistente agli IPP<sup>2</sup>, hanno fornito delle nuove premesse che portano al superamento del sillogismo iniziale, allargando i confini della fisiopatologia<sup>31</sup> e, di conseguenza, le prospettive terapeutiche. È importante 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>32</sup>. Inoltre, l'efficacia sul rigurgito è nettamente inferiore a quella sulla piroisi, con un guadagno terapeutico inferiore di oltre il 50%<sup>33</sup>.

Diverse rassegne sistematiche<sup>34 35</sup> e meta-analisi<sup>36 37</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 la NERD comprende almeno quattro sottogruppi di pazienti con endoscopia negativa e sintomi da reflusso<sup>31</sup>. Gli studi di pH-impedenzometria hanno permesso di identificare adeguatamente queste quattro popolazioni:

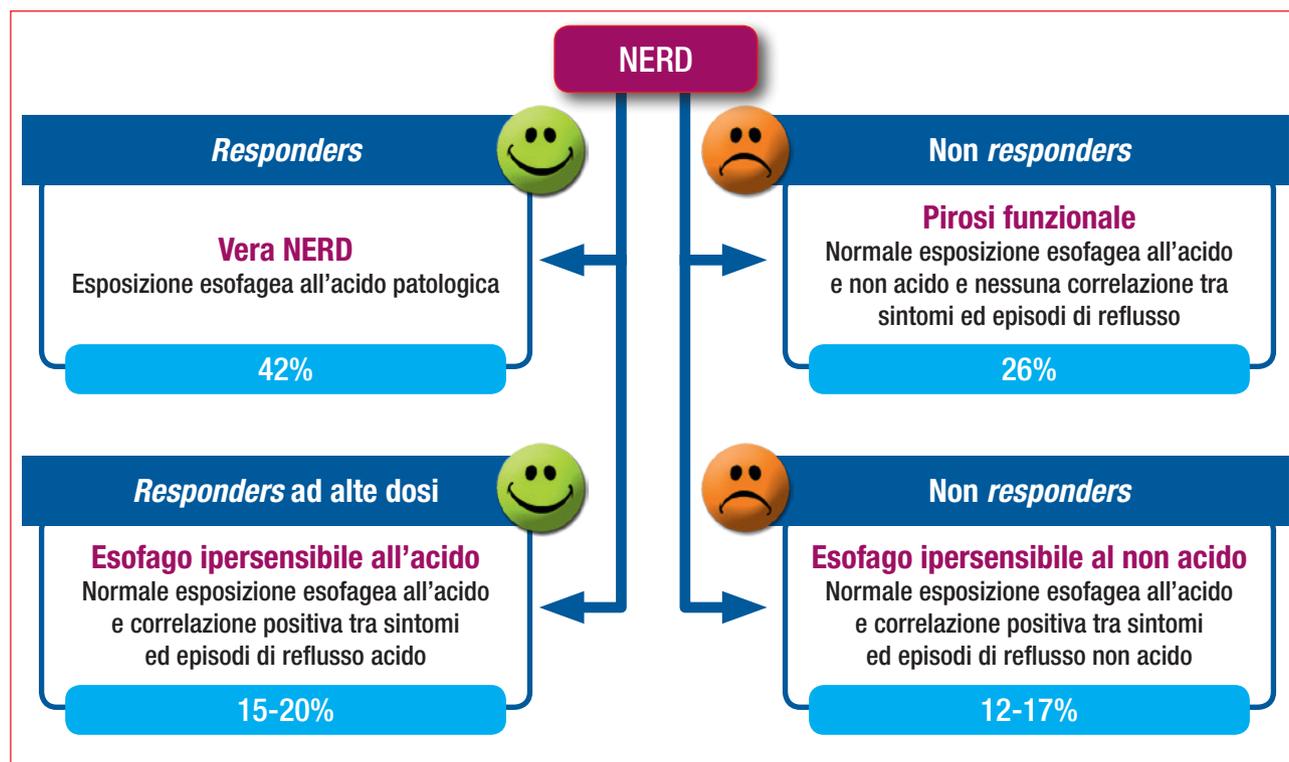
- pazienti con NERD;
- pazienti con esofago ipersensibile all'acido;
- pazienti con esofago ipersensibile al non acido;
- pazienti con piroisi funzionale.

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 (Fig. 2)<sup>2</sup>. A ulteriore conferma dell'importanza di una corretta selezione dei pazienti, una recente meta-analisi<sup>38</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.

Il reflusso gastro-esofageo è presente in ogni individuo, soprattutto dopo un pasto abbondante e ricco di grassi. Si tratta di un feno-

FIGURA 2.

Risposta agli IPP dei diversi sottogruppi di pazienti, classificati come NERD (da Scarpignato, 2012, mod.)<sup>2</sup>.



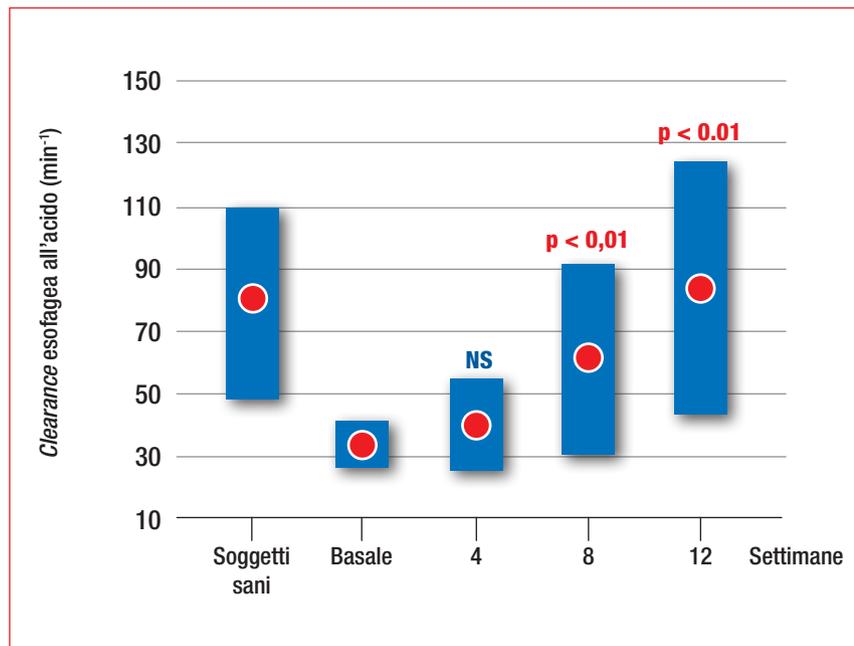
meno fisiologico, generalmente asintomatico, che – grazie a una *clearance* efficiente e a meccanismi di difesa della mucosa esofagea – non causa alcun danno mucosale. L'integrità della mucosa esofagea dipende da un delicato equilibrio tra fattori aggressivi (acido, pepsina, secrezioni biliari e pancreatiche) e difensivi (come la secrezione salivare, la secrezione di muco e bicarbonati e l'*impermeabilità* della mucosa stessa). 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<sup>+</sup> 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)<sup>3</sup>. Alcuni studi hanno dimostrato che – nei pazienti affetti da MRGE – i meccanismi

di difesa pre-epiteliali sono deficitari: sia la secrezione salivare<sup>39</sup> che la frequenza deglutitiva<sup>40</sup> sono significativamente ridotte e si traducono verosimilmente in una riduzione della *clearance* esofagea, specialmente durante la notte, che rappresenta il periodo cruciale da un punto di vista terapeutico, in quanto tutti i meccanismi di difesa della mucosa esofagea (quali la gravità, la salivazione, il numero di deglutizioni e la *clearance* del contenuto gastrico, refluito in esofago) vengono meno in posizione supina<sup>41</sup>. Studi più recenti<sup>42</sup> hanno dimostrato che non solo la secrezione salivare, ma anche quella di bicarbonati e di *Epidermal Growth Factor* (EGF) sono significativamente ridotte in pazienti con esofago di Barrett. Queste alterazioni funzionali possono contribuire allo sviluppo delle lesioni esofagee, la cui cicatrizzazione avviene con una riepitelizzazione metaplastica<sup>43</sup>. La dilatazione degli spazi intercellulari<sup>44-46</sup>, che ben si correla alla resistenza transepiteliale<sup>47</sup>, e la ridotta impedenza basale della mucosa esofagea nei pazienti con malattia da reflusso (erosiva e non)<sup>47</sup> rispecchiano una riduzione dei meccanismi epiteliali di difesa. Malgrado l'evidenza di una ridot-

ta integrità mucosale, la stimolazione dei meccanismi di difesa e/o la protezione della mucosa esofagea è stata raramente considerata un bersaglio terapeutico da perseguire nel trattamento della MRGE. Il miglioramento della *clearance* esofagea, facilmente ottenibile attraverso la stimolazione della secrezione salivare con l'uso di una *chewing-gum*<sup>48</sup>, è accompagnato da un duraturo aumento del pH salivare<sup>49</sup> e da una riduzione dell'esposizione acida dell'esofago distale nel periodo post-prandiale<sup>50-52</sup>. Uno studio recente, in doppio cieco contro placebo<sup>53</sup>, ha dimostrato che l'uso di una *chewing-gum* (contenente calcio carbonato) per 30 min dopo un pasto "reflusso-sogeno" è stato in grado di ridurre significativamente la piroso e il rigurgito acido. Essendo la MRGE essenzialmente un disordine della motilità gastro-esofagea, i farmaci procinetici rappresentano – almeno da un punto di vista teorico – un razionale approccio terapeutico<sup>54-55</sup>, sia da soli che in associazione alla terapia antisecretoria, allo scopo di migliorare la motilità (e quindi la *clearance* esofagea), aumentare la pressione dello sfintere esofageo inferiore e accelerare lo svuotamento gastrico, effetti

## FIGURA 3.

Miglioramento della clearance esofagea dopo terapia con sucralfato (1 g 4 volte al giorno) in soggetti affetti da esofagite da reflusso (da Elsberg, 1987, mod.)<sup>71</sup>.



che contribuiscono alla riduzione dell'esposizione acida dell'esofago distale, con conseguente risoluzione dei sintomi e cicatrizzazione delle lesioni<sup>56</sup>.

L'effetto della cisapride sulla clearance<sup>57</sup> non è dovuto solamente all'aumento della peristalsi esofagea, ma anche a una stimolazione della secrezione salivare e del suo contenuto in bicarbonati ed EGF<sup>58 59</sup>, un effetto condiviso anche dal tegaserod, agonista parziale dei recettori 5-HT<sub>4</sub><sup>60</sup>. Sfortunatamente sia la cisapride che il tegaserod sono stati entrambi ritirati dal commercio a causa della loro cardio-tossicità<sup>61 62</sup> e non sono disponibili attualmente altri procinetici con documentata efficacia nella MRGE. La metoclopramide e il domperidone vengono ancora utilizzati, specialmente dal Medico di Medicina Generale (MGG), ma – oltre ad avere un'efficacia limitata – presentano importanti (e, a dosi elevate, frequenti) effetti indesiderati, rispettivamente neurologici e cardiovascolari<sup>63 64</sup>. Sia la Food and Drug Administration (FDA) negli Stati Uniti, che l'European Medicines Agency (EMA) 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.

Uno studio recente ha dimostrato che la

prucalopride, un agonista selettivo dei recettori 5-HT<sub>4</sub><sup>65</sup>, ma privo di cardiotoxicità<sup>66</sup>, approvato per il trattamento della stipsi cronica resistente ai lassativi nella donna, è in grado di accelerare lo svuotamento gastrico e ridurre l'esposizione dell'esofago distale all'acido<sup>67</sup>. Alcuni *case report* ne suggeriscono un'efficacia nel controllo dei sintomi della MRGE<sup>68</sup>.

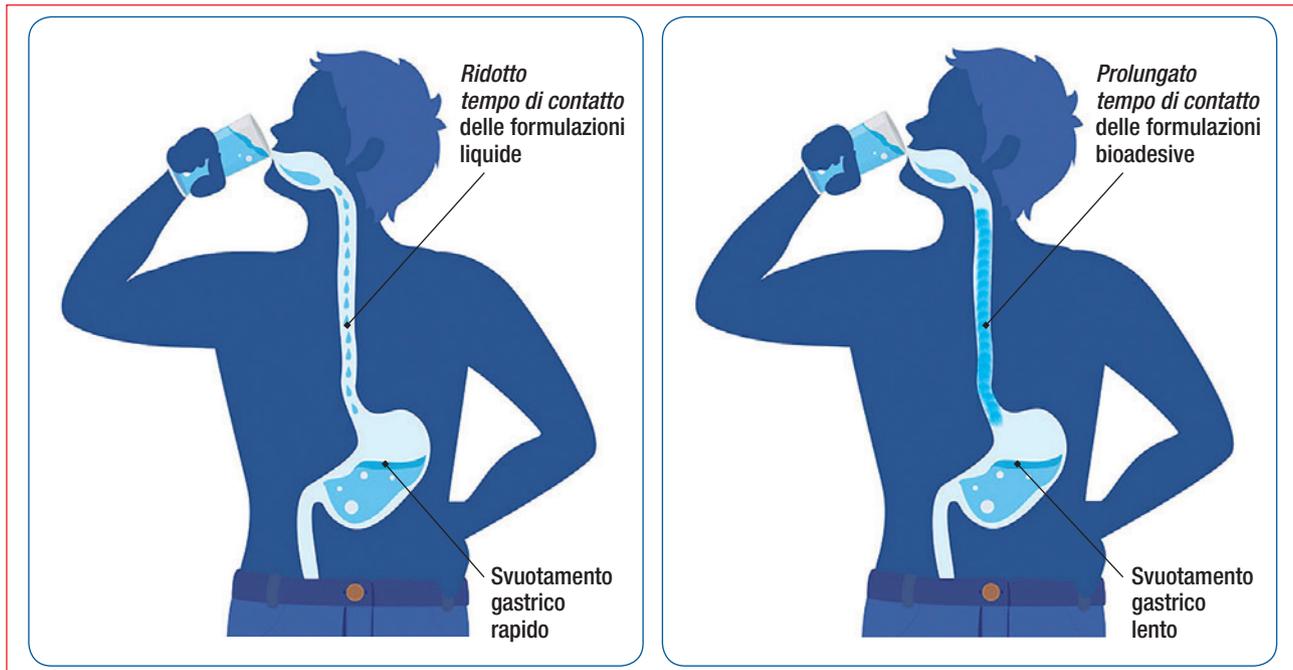
Continuando l'*excursus* sui potenziali farmaci in grado di stimolare le difese della mucosa esofagea, il prof. Scarpignato ha sottolineato che il sucralfato è stato il primo farmaco a essere specificatamente studiato come "esofagoprotettore". Negli anni '90, ricerche innovative del gruppo di Roy Orlando negli Stati Uniti<sup>69</sup> hanno dimostrato che il pretrattamento con octasolfato di saccarosio (OS), componente solubile del sucralfato, è in grado di prevenire la riduzione della resistenza elettrica transepiteliale (TEER, *Trans epithelial Electrical Resistance* degli Autori anglosassoni) della mucosa esofagea, indotta *in vitro* dalla perfusione con soluzioni acide. Poiché l'OS è privo di attività antiacida o tamponante, l'effetto è da attribuire a una stimolazione diretta della resistenza tissutale ai fattori di aggressione intraluminali. Studi con sucralfato, marcato con <sup>99m</sup>Tc, hanno evidenziato la sua capacità di aderire selettivamente alle lesioni della mucosa esofa-

gea<sup>70</sup>. Sulla base di queste caratteristiche, il farmaco – prima dell'avvento degli IPP – è stato utilizzato nel trattamento delle esofagiti da reflusso. Alcuni studi<sup>71</sup> hanno addirittura dimostrato un progressivo miglioramento della clearance esofagea, che dopo 3 mesi si sovrappone a quella dei controlli (Fig. 3). In pazienti con esofagite severa, resistente alla terapia con dosi piene di H<sub>2</sub>-antagonisti, il trattamento a lungo termine (4-6 mesi) con sucralfato (4 g/die) ha determinato un miglioramento dei sintomi e delle lesioni endoscopiche<sup>72</sup>. La mancanza di una formulazione adeguata (il sucralfato è disponibile in compresse e sospensione, il cui tempo di permanenza in esofago è estremamente ridotto) ne ha condizionato l'uso nella patologia gastrica (ulcera peptica, patologia da reflusso duodeno-gastrico e lesioni gastriche da farmaci antinfiammatori non-steroidi), rispetto quella esofagea. La formulazione in gel, sviluppata successivamente, si è dimostrata efficace nel trattamento della malattia non erosiva<sup>73</sup>. Sebbene la sua permanenza nello stomaco sia superiore a quella della formulazione *standard* (sospensione) di sucralfato<sup>74</sup>, la sua adesività alla mucosa esofagea non è mai stata adeguatamente studiata. In ogni caso, l'efficacia senza precedenti (su sintomi e lesioni) degli IPP ha relegato in una posizione di secondo piano tutti gli altri approcci terapeutici alla MRGE.

Anche i farmaci antisecretori possono – indirettamente – ristabilire l'integrità della mucosa esofagea. Utilizzando la misura della differenza di potenziale (PD, *Potential Difference* degli Autori anglosassoni) come indice di integrità della mucosa esofagea Scarpignato et al.<sup>75</sup> hanno dimostrato che il valore di questo parametro è correlato in maniera lineare con la gravità delle lesioni esofagee. Il trattamento di pazienti con esofagite erosiva con alte dosi (40 mg b.i.d.) di famotidina per 12 settimane è in grado di normalizzare la PD e migliorare il grado dell'esofagite<sup>76</sup>. In pazienti con NERD, la perfusione del lume esofageo con soluzione acida determina una caduta della PD, significativamente superiore a quella osservata nei controlli sani, una differenza non più evidente dopo terapia con omeprazolo (20 mg/die) per 4 settimane<sup>77</sup>. Calabrese et al.<sup>78</sup> hanno evidenziato che sia il trattamento con H<sub>2</sub>-antagonisti che con IPP determina una riduzione degli spazi intercellulari. Studi successivi dello stesso Autore<sup>79</sup> hanno

FIGURA 4.

Efficacia di farmaci con attività protettiva sulla mucosa esofagea: importanza della formulazione farmaceutica.



dimostrato la normalizzazione di questo parametro nell'89% dei pazienti con malattia erosiva e nel 93% di quelli con NERD dopo 3 mesi di terapia con pantoprazolo (40 mg/die). La terapia antisecretoria ha determinato un aumento della proliferazione cellulare della mucosa esofagea, che ha raggiunto la significatività statistica dopo 3 mesi nella NERD e dopo 6 mesi nella malattia erosiva.

È importante sottolineare che – oltre all'inibizione della secrezione acida gastrica – sia gli  $H_2$ -antagonisti che gli IPP esercitano effetti farmacologici (indipendenti dall'azione antisecretoria), in grado di influenzare le difese della mucosa esofagea. Ad esempio, la nizatidina – grazie alla sua attività *cholinergic-like*<sup>80</sup> – è in grado di stimolare la secrezione salivare e il suo contenuto in bicarbonati<sup>81</sup>. In pazienti con esofagite da reflusso, il trattamento con rabeprazolo (20 mg/die per 8 settimane) aumenta la secrezione esofagea di mucina<sup>c 82</sup>, la cui produzione è

significativamente ridotta nella MRGE<sup>83</sup>. La rilevanza clinica di questi effetti farmacologici e il loro contributo all'effetto terapeutico non sono stati ancora sufficientemente chiariti.

Qualunque sia il meccanismo d'azione dei farmaci in grado di proteggere la mucosa, il loro effetto è legato alla permanenza dei principi attivi nel lume esofageo e una adeguata bio-adesività della formulazione farmaceutica, in grado di garantire un tempo di contatto prolungato con la mucosa stessa. Infatti, il tempo di transito di una formulazione liquida attraverso l'esofago è molto breve (meno di 16 sec.), anche in posizione supina<sup>84</sup>. Al contrario, una formulazione viscosa, capace di aderire e ricoprire la mucosa esofagea (Fig. 4) può formare una barriera protettiva nei riguardi del reflusso gastro-esofageo in tutti i suoi componenti. La formazione di complessi biomolecolari con i principi attivi è in grado di assicurare la loro liberazione e azione locale in maniera elettiva e prolungata<sup>85</sup>. Formulazioni di questo tipo sono state solo recentemente introdotte nella pratica clinica.

Un'importante limitazione, che ha sicuramente rallentato lo sviluppo di farmaci con azione protettiva sulla mucosa esofagea, è stata la mancanza di una metodologia in grado di valutare *in vivo* nell'uomo l'integrità

della mucosa stessa. Le ricerche originali di Orlando<sup>3</sup>, riprese recentemente dal gruppo di Daniel Sifrim<sup>86 87</sup> a Londra, prevedevano l'esecuzione di biopsie e lo studio dell'epitelio esofageo in camere di Ussing<sup>d</sup> per misurare scambi ionici, differenza di potenziale e resistenza transepiteliale. Si tratta ovviamente di tecniche invasive e di sofisticate metodologie di elettrofisiologia<sup>88</sup>, disponibili solo in pochi centri di ricerca.

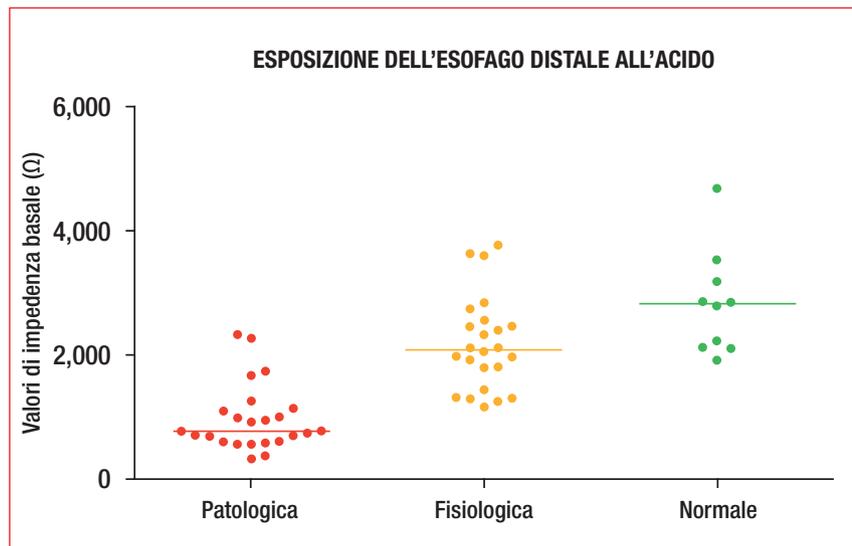
La constatazione che la misura dell'impedenza basale *in vivo* si correla significativamente con la resistenza transepiteliale *in vitro* (parametro a sua volta inversamente correlato alla dilatazione degli spazi intercellulari) ha suggerito l'utilizzazione di questo parametro come indice dell'integrità della mucosa, che appare diminuita sia nella NERD, che nella malattia erosiva<sup>47</sup>. Poiché i valori di impedenza basale si correlano con l'esposizione acida dell'esofago distale, questo parametro può essere considerato un *marker* sensibile per documentare gli effetti del reflusso fisiologico o patologico (Fig. 5) sulla mucosa

<sup>c</sup> La mucina (una glicoproteina) rappresenta il principale componente del muco, prodotto dalle cellule epiteliali dell'apparato gastro-intestinale, con la funzione di lubrificare i tessuti e proteggerli da agenti lesivi, di natura chimica o batterica. La viscosità della mucina è legata alla glicosilazione della proteina, che rende la molecola altamente idrofila.

<sup>d</sup> La camera di Ussing è un dispositivo utilizzato per misurare *in vitro* scambi di ioni attraverso il tessuto epiteliale e le conseguenti differenze di potenziale e resistenza transepiteliale. La camera prende il nome dallo zoologo danese Hans Ussing, che la inventò negli anni '50.

## FIGURA 5.

Valori basali di impedenza basale come marker di alterazioni della mucosa esofagea indotte dal reflusso (da Kessing et al., 2011, mod.)<sup>89</sup>.



esofagea<sup>89</sup>. Infatti, sia la terapia medica, che la terapia chirurgica sono in grado di aumentare i livelli di impedenza basale, avvicinandoli a quelli dei soggetti sani di controllo<sup>90</sup>.

La misura dell'impedenza basale rappresenta anche un utile strumento predittivo del successo della terapia, specialmente nei pazienti con NERD o pirosi funzionale. Fra questi ultimi, i pazienti con bassi valori di impedenza (simili a quelli dei pazienti con esofago ipersensibile all'acido) rispondevano alla terapia con IPP, mentre quelli i cui valori erano sovrapponibili ai soggetti sani di controllo non traevano alcun beneficio dalla terapia antisecretoria<sup>91</sup>. È stato recentemente sviluppato un sottile catetere (che può essere agevolmente introdotto attraverso il canale operativo di un endoscopio) in grado di misurare l'impedenza basale della mucosa esofagea sotto diretto controllo visivo<sup>92</sup>. I risultati preliminari ottenuti sono molto promettenti, in quanto questo dispositivo medico ha dimostrato – nell'identificare pazienti con malattia erosiva – una specificità (95%) e un valore predittivo positivo (96%) molto elevati e superiori alla pH-metria intraluminale. La disponibilità di questa metodica (attualmente il catetere suddetto è un prototipo, in fase di continuo sviluppo) rappresenterà un utile strumento diagnostico e un semplice metodo per la valutazione dell'integrità della mucosa esofagea.

Le conclusioni con le quali il prof. Scarpignato ha chiuso la sua relazione sono state le seguenti:

- 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 ripristinare l'integrità della mucosa esistono, ma non sono mai stati studiati in maniera adeguata;
- tranne rare eccezioni, le formulazioni disponibili non permettono un'adeguata aderenza alla mucosa esofagea, tale da garantire ai farmaci in esse contenuti una persistenza sufficiente per esplicare tutte le loro azioni farmacologiche;
- la misura dell'impedenza basale dovrebbe essere utilizzata per valutare a breve e lungo termine gli effetti dei farmaci protettivi sulla mucosa esofagea, permettendo di percorrere una via nuova e promettente nella terapia della MRGE.

Il prof. Savarino, all'inizio della sua relazione, ha di nuovo sottolineato che nella MRGE la secrezione acida gastrica è, nella maggior parte dei casi, nei limiti della norma<sup>1</sup>. Tuttavia, a causa delle alterazioni della motilità gastro-esofagea, il contenuto gastrico refluisce in esofago e l'acido si trova nel posto sbagliato: il lume dell'esofago, la cui mucosa non è (strutturalmente e

funzionalmente) adeguata a convivere con la secrezione cloridro-peptica.

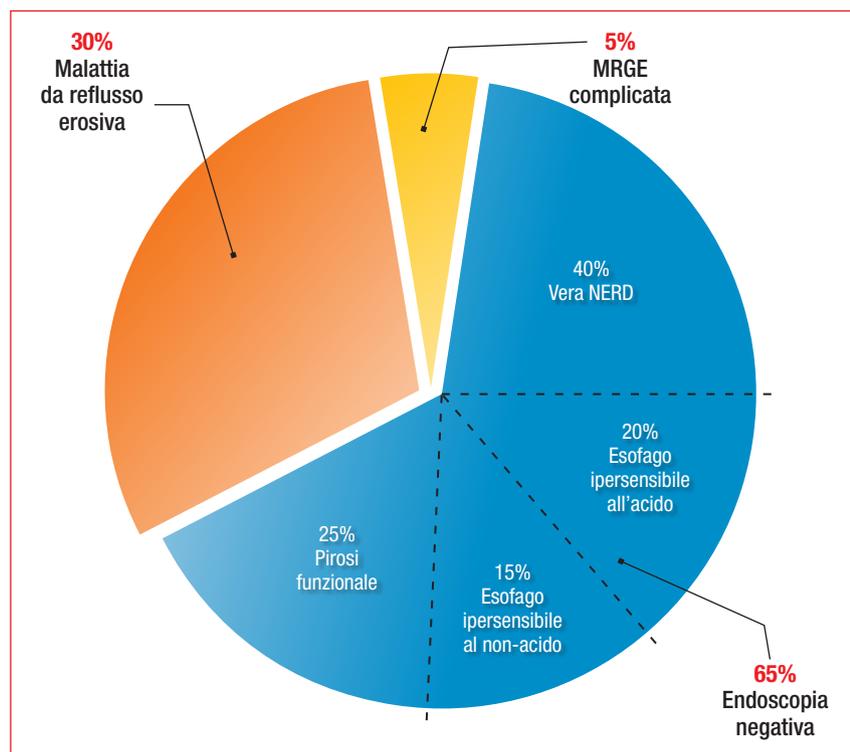
Poiché, fino alla fine degli anni '90, la MRGE è stata spesso considerata sinonimo di esofagite da reflusso, la cicatrizzazione delle lesioni della mucosa e la risoluzione dei sintomi hanno rappresentato gli *end-point* di tutti gli studi clinici. In quel periodo, la meta-analisi, ripetutamente citata nella letteratura internazionale, del gruppo di Richard Hunt<sup>93</sup> in Canada aveva già stabilito che – tra le varie classi di farmaci utilizzati nella terapia della MRGE – gli IPP erano i più efficaci sia da un punto clinico che endoscopico.

All'inizio del terzo millennio si è avuta la piena consapevolezza del fatto che – fra i pazienti con MRGE – quelli con lesioni macroscopiche della mucosa esofagea rappresentavano meno della metà della popolazione studiata, sia negli Stati Uniti<sup>94</sup> che in Europa<sup>95</sup>. I pazienti con endoscopia negativa (la cui prevalenza può raggiungere il 70%) sono stati raggruppati sotto l'acronimo di NERD (*Non Erosive Reflux Disease* degli Autori anglosassoni), una definizione che oggi – in assenza di studi di fisiopatologia – dovrebbe più correttamente essere quella di *Endoscopy-negative Reflux Disease*<sup>96</sup>. È importante sottolineare che questi pazienti non sono "figli di un Dio minore", ma presentano una sintomatologia la cui frequenza e gravità è sovrapponibile a quella dei pazienti con esofagite da reflusso<sup>97</sup>. Infatti, anche in assenza di lesioni macroscopiche, la mucosa esofagea dei pazienti con NERD presenta le stesse alterazioni ultrastrutturali, riscontrate nella malattia erosiva: la dilatazione degli spazi intercellulari<sup>44</sup>, espressione di un'aumentata permeabilità mucosale, che consente agli idrogenioni di raggiungere le terminazioni nervose e i nocicettori, la cui stimolazione genera sintomi<sup>98</sup>.

La disponibilità della pH-impedenzometria esofagea ha permesso di caratterizzare sia la natura (liquida o gassosa), che la composizione chimica (acidi, debolmente acidi e non acidi) dei reflussi<sup>26,27</sup> e di capire che anche i reflussi non acidi sono in grado di scatenare gli stessi sintomi (come pirosi o rigurgito), finora attribuiti al solo reflusso acido<sup>32</sup>. Grazie a questa tecnica, già discussa dal prof. Scarpignato, è stato possibile categorizzare i pazienti con NERD in 4 sottogruppi (Fig. 6). La recente classificazione

FIGURA 6.

Classificazione – attraverso endoscopia e pH-impedenzometria – dei pazienti con sintomi tipici da reflusso gastro-esofageo (da Savarino et al., 2013, mod.)<sup>31</sup>.



di Roma IV ha incluso – in maniera molto discutibile – l'esofago ipersensibile all'acido tra le malattie funzionali dell'esofago, al pari della cosiddetta pirosi funzionale<sup>99</sup>.

È stato già sottolineato come la misura dell'impedenza basale della mucosa esofagea rappresenti un indice sensibile dell'integrità della mucosa stessa<sup>47</sup>. Questa tecnica ci ha permesso di differenziare i pazienti con malattia, erosiva e non, da quelli con pirosi funzionale, i cui valori di impedenza basale non si discostano dai valori dei controlli<sup>100</sup>.

Come è stato sottolineato da una recente *Consensus* della Società rumena di Gastroenterologia<sup>101</sup>, esistono alcuni farmaci (come il sucralfato, già ampiamente discusso) in grado di proteggere la mucosa esofagea e di ottenere un miglioramento dei sintomi, ma l'evidenza attualmente disponibile è bassa.

Per anni considerati solo *farmaci di barriera*, le formulazioni contenenti alginati sono state recentemente rivalutate alla luce delle attuali conoscenze di fisiopatologia della MRGE<sup>102</sup>. Infatti, gli studi dell'ultimo decennio hanno messo in evidenza la loro capacità di localizzarsi a livello della cosiddetta tasca acida

, neutralizzarne il contenuto e "allontanarla" dalla giunzione gastro-esofagea<sup>103</sup>, nonché la loro proprietà di agire su altri componenti del refluito (acidi biliari e pepsina), che vengono adsorbiti e inattivati<sup>104</sup>. Uno studio, effettuato su biopsie di mucosa esofagea provenienti da pazienti con MRGE sintomatica (pirosi), ha dimostrato che l'esposizione della mucosa a soluzione acida o debolmente acida determina una riduzione della resistenza elettrica transepiteliale (RET)<sup>86</sup>. Il pretrattamento "topico" delle biopsie con alginato di sodio è stato in grado di prevenire gli effetti dell'acido, dimostrando così un'azione protettiva. Successivi esperimenti su culture cellulari hanno confermato questi dati e dimostrato che le soluzioni di alginato aderiscono alla mucosa esofagea, dove permangono per almeno 1 h e dove esercitano un'attività citoprotettiva<sup>87</sup>. Questi effetti farmacologici degli alginati sono complementari

<sup>e</sup> La tasca acida, evidenziabile sia nei soggetti sani, che nei pazienti con MRGE, rappresenta un'area di acido gastrico non tamponato, che si accumula a livello dello stomaco prossimale nel periodo post-prandiale e costituisce un serbatoio di contenuto acido, che può successivamente refluire in esofago.

all'attività antisecretoria degli IPP. Di conseguenza, il trattamento di pazienti affetti da NERD con l'associazione di IPP e alginati è risultato significativamente più efficace rispetto agli IPP, somministrati da soli<sup>105</sup>.

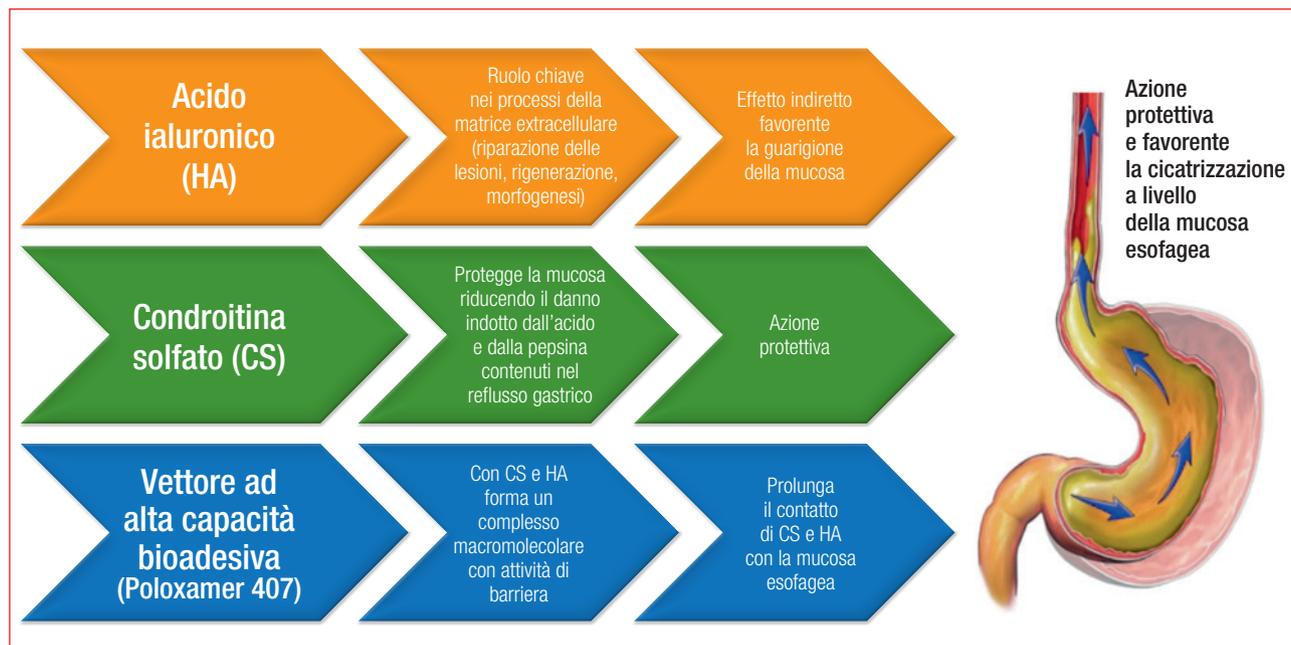
La recente disponibilità di un dispositivo medico, appositamente sviluppato per la protezione della mucosa esofagea, ha finalmente permesso di percorrere quest'alternativa terapeutica, certamente più attraente da un punto di vista fisiopatologico rispetto all'inibizione della secrezione acida. Un dispositivo 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, prevenzione, 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® One, il dispositivo sviluppato per la protezione della mucosa esofagea (Fig. 7), 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, che ne assicura, dopo l'ingestione orale, un lungo tempo di contatto con la mucosa esofagea:

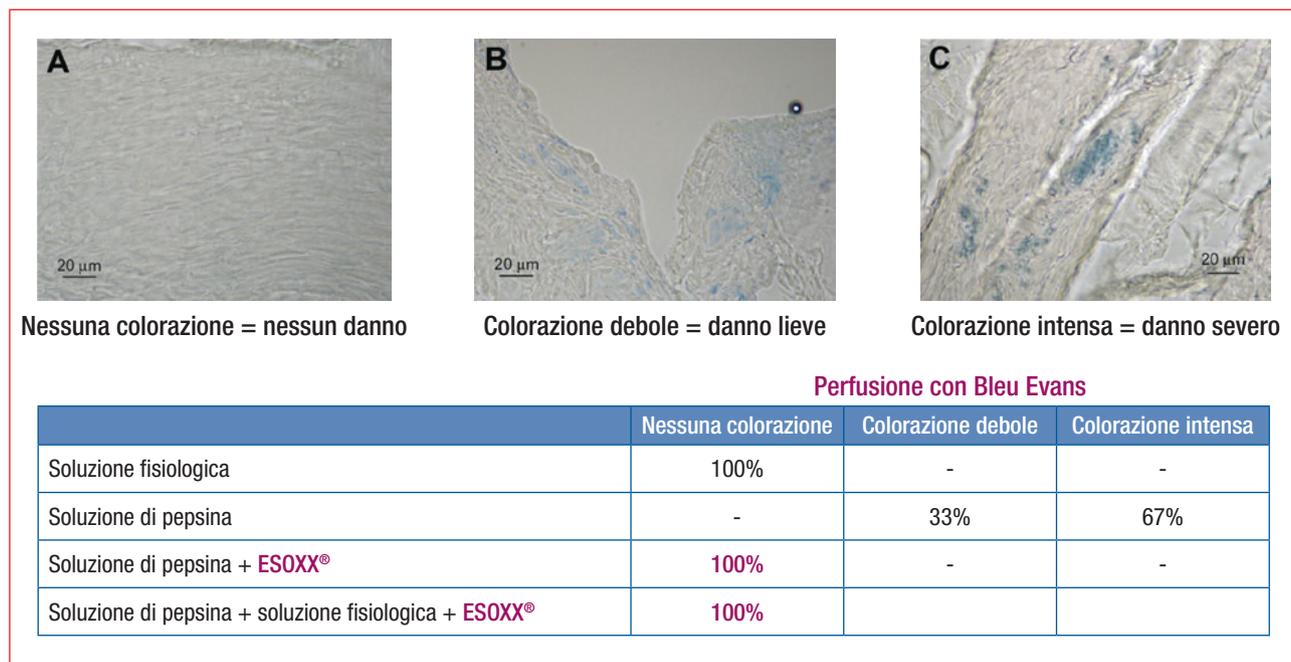
- l'HA esercita un ruolo importante nei processi, che coinvolgono la matrice extracellulare (riparazione delle lesioni, rigenerazione, morfogenesi), favorendo quindi la guarigione delle lesioni (anche microscopiche) della mucosa;
- il CS esercita un effetto protettivo sulla mucosa, riducendo il danno indotto dall'acido e dalla pepsina, presenti nel contenuto gastrico che refluisce in esofago;
- il poloxamer 407 forma con entrambi i componenti un complesso macromolecolare, che esercita un'attività 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 esofa-

**FIGURA 7.**  
Composizione di ESOXX® e azioni dei singoli componenti.



**FIGURA 8.**  
Perfusione della mucosa esofagea di suino con soluzioni di pepsina (acidificata a pH 2): effetto del pretrattamento con ESOXX® (da Di Simone et al., 2012, mod.)<sup>106</sup>.



go suino, perfuso con soluzioni di acido cloridrico (con e senza pepsina). 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 propor-

zionale al danno<sup>106</sup>. 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. 8). 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>106</sup>. Uno studio pilota, in una popolazione non selezionata di pazienti con sintomi acido-correlati (pirosi, eruttazioni, dolore epigastrico

FIGURA 9.

Efficacia di ESOXX® sulla risoluzione dei sintomi in pazienti affetti da NERD: studio randomizzato in doppio cieco (da Palmieri et al., 2013, mod.)<sup>108</sup>.

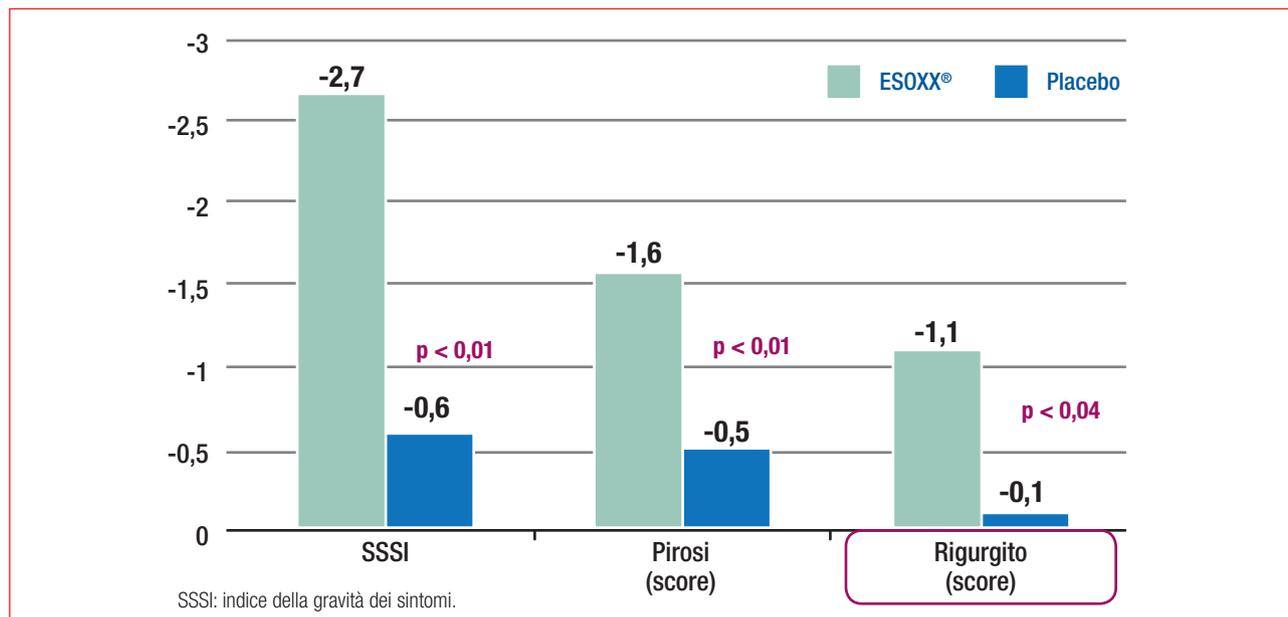


TABELLA II.

Effetto di ESOXX®, in associazione alla terapia antisecretoria, sugli end-point primari e secondari in pazienti con NERD (da Savarino et al., 2017, mod.)<sup>109</sup>.

End-point dello studio	IPP + ESOXX®		IPP + placebo		Valore di p
	n/N	%	n/N	%	
<b>Primario</b>					
N. di pazienti con riduzione del TSS di almeno 3 punti	40/76	52,6	25/78	32,1	<b>0,01</b>
<b>Secondari</b>					
N. di pazienti con riduzione del TSS del 50%	29/76	38,2	18/78	23,1	<b>0,042</b>
N. di pazienti con riduzione del TSS alla visita finale	60/76	78,9	44/78	56,4	<b>0,003</b>
TSS (± DS) prima e dopo trattamento	Prima	Dopo	Prima	Dopo	
	8,53 ± 2,6	5,42 ± 2,1	8,03 ± 2,7	6,49 ± 2,6	
Variazione (± DS) del TSS	-3,11 ± 3,1		-1,54 ± 3,0		<b>0,002</b>

TSS: Total Symptom (pirosi, dolore retrosternale, rigurgito, sapore di acido in bocca) Score.

co e dispepsia), ha dimostrato che ESOXX® è significativamente più efficace e più rapido del placebo nel determinare un miglioramento dello *score* sintomatologico globale<sup>107</sup>. Un *trial* randomizzato, in doppio cieco, contro placebo<sup>108</sup> è stato successivamente effettuato in pazienti con NERD, ai quali ESOXX® è stato somministrato in *cross-over* con placebo per un periodo di sole 2 settimane. I risultati hanno evidenziato un effetto significativo sulla sintomatologia globale, sulla piroso e persino sul rigurgito (Fig. 9). 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>33</sup>. Questi dati hanno stimolato la valutazione dell'efficacia di un approccio combinato (protezione della mucosa e inibizione della secrezione acida) nella NERD, condizione clinica che – quando diagnosticata solo sulla base dell'assenza di lesioni microscopiche – è costituita da una popolazione eterogenea di pazienti, la cui risposta agli IPP non è facilmente prevedibile<sup>2,31</sup>. Nello studio policentrico (in doppio cieco contro

placebo)<sup>109</sup> ESOXX®, in associazione con IPP, si è dimostrato significativamente superiore agli IPP sia nei riguardi dell'*end-point* primario, che di quelli secondari (Tab. II). La terapia di associazione è stata significativamente più efficace nel controllare sia la severità (Tab. III), che la frequenza dei sintomi tipici della MRGE, con conseguente miglioramento della qualità della vita. 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.

## TABELLA III.

Effetto di ESOXX<sup>®</sup>, in associazione alla terapia antisecretoria, sull'intensità dei sintomi in pazienti con NERD (da Savarino et al., 2017, mod.)<sup>109</sup>.

Sintomo Score medio (± DS)	IPP + ESOXX <sup>®</sup>		IPP + Placebo		Valore di p ESOXX <sup>®</sup> vs placebo
	Prima della terapia	Dopo la terapia	Prima della terapia	Dopo la terapia	
Pirosi	1,80 ± 1,1	0,72 ± 0,8	1,99 ± 1,0	1,09 ± 1,0	0,0319
<b>Rigurgito</b>	1,84 ± 1,1	0,64 ± 0,8	1,53 ± 1,1	0,94 ± 1,0	<b>0,0009</b>
Dolore retrosternale	1,36 ± 1,2	0,42 ± 0,7	1,15 ± 1,2	0,59 ± 0,8	0,0323
Sapore di acido in bocca	1,53 ± 1,1	0,63 ± 0,8	1,3 ± 1,1	0,8 ± 1,0	0,0623

## 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<sup>®</sup> 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 associazione agli IPP – è sicuramente utile sia per migliorare la risposta terapeutica, che 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

- 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.
- Scarpignato C. *Poor effectiveness of proton pump inhibitors in non-erosive reflux disease: the truth in the end!* Neurogastroenterol Motil 2012;24:697-704.
- Orlando RC. *The integrity of the esophageal mucosa. Balance between offensive and defensive mechanisms.* Best Pract Res Clin Gastroenterol 2010;24:873-82.
- El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, et al. *Update on the epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review.* Gut 2014;63:871-80.
- Smith PM, Williams R. *A comparison of workloads of physician-gastroenterologists and other consultant-physicians. Prepared on behalf of the Clinical Services Committee, British Society of Gastroenterology.* J R Coll Physicians Lond 1992;26:167-8.
- Mason J, Hungin AP. *Review article: gastroesophageal reflux disease – the health economic implications.* Aliment Pharmacol Ther 2005;22(Suppl 1):20-31.
- Joish VN, Donaldson G, Stockdale W, et al. *The economic impact of GERD and PUD: examination of direct and indirect costs using a large integrated employer claims database.* Curr Med Res Opin 2005;21:535-44.
- Leodolter A, Nocon M, Kulig M, et al. *Gastroesophageal reflux disease is associated with absence from work: results from a prospective cohort study.* World J Gastroenterol 2005;11:7148-51.
- Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, et al.; SIF-ALGO-FIMMG Group; Italian Society of Pharmacology, the Italian Association of Hospital Gastroenterologists, and the Italian Federation of General Practitioners. *Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases – a position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression.* BMC Med 2016;14:179.
- Gawron AJ, French DD, Pandolfino JE, et al. *Economic evaluations of gastroesophageal reflux disease medical management.* Pharmacoeconomics 2014;32:745-58.
- Hershcovici T, Fass R. *An algorithm for diagnosis and treatment of refractory GERD.* Best Pract Res Clin Gastroenterol 2010;24:923-36.
- Kahrilas PJ, Boeckxstaens G, Smout AJ. *Management of the patient with incomplete response to PPI therapy.* Best Pract Res Clin Gastroenterol 2013;27:401-14.
- Savarino V, Dulbecco P, Savarino E. *Are proton pump inhibitors really so dangerous?* Dig Liver Dis 2016;48:851-9.
- Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. *Complications of proton pump inhibitor therapy.* Gastroenterology 2017;153:35-48.
- Vakil N. *Prescribing proton pump inhibitors: is it time to pause and rethink?* Drugs 2012;72:437-45.
- Galmiche JP, Letessier E, Scarpignato C. *Treatment of gastro-oesophageal reflux disease in adults.* BMJ 1998;316:1720-3.
- Wang C, Hunt RH. *Medical management of gastroesophageal reflux disease.* Gastroenterol Clin North Am 2008;37:879-99.
- Scarpignato C, Pelosini I, Di Mario F. *Acid suppression therapy: where do we go from here?* Dig Dis 2006;24:11-46.
- Savarino V, Di Mario F, Scarpignato C. *Proton pump inhibitors in GORD. An overview of their pharmacology, efficacy and safety.* Pharmacol Res 2009;59:135-53.
- Carlsson R, Fändriks L, Jönsson C, et al. *Is the esophageal squamous epithelial barrier function impaired in patients with gastroesophageal reflux disease?* Scand J Gastroenterol 1999;34:454-8.
- Mastracci L, Fiocca R, Engström C, et al. *The dynamics of the esophageal squamous epithelium 'normalisation' process in patients with gastro-oesophageal reflux disease treated with long-term acid suppression or anti-reflux surgery.* Aliment Pharmacol Ther 2017;45:1339-49.
- Dunbar KB, Agoston AT, Odze RD, et al. *Association of acute gastroesophageal reflux disease with esophageal histologic changes.* JAMA 2016;315:2104-12.
- Bruley des Varannes S, Coron E, Galmiche JP. *Short and long-term PPI treatment for GERD. Do we need more-potent anti-secretory drugs?* Best Pract Res Clin Gastroenterol 2010;24:905-21.
- Donnellan C, Sharma N, Preston C, et al. *Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease.* Cochrane Database Syst Rev 2005;2:CD003245.
- Galmiche JP. *Traitement de l'oesophagite de reflux par les inhibiteurs de pompe à protons: de l'efficacité à la dépendance.* Hépatogastro Oncol Digest 1995;2:215-9.
- Sifrim D, Castell D, Dent J, et al. *Gastroesophageal reflux monitoring: review and*

- consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut* 2004;53:1024-31.
- 27 Zentilin P, Dulbecco P, Savarino E, et al. Combined multichannel intraluminal impedance and pH-metry: a novel technique to improve detection of gastro-oesophageal reflux: literature review. *Dig Liver Dis* 2004;36:565-9.
- 28 Conchillo JM, Smout AJ. Review article: intra-oesophageal impedance monitoring for the assessment of bolus transit and gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:3-14.
- 29 Bechi P, Cianchi F. Technical aspects and clinical indications of 24-hour intragastric bile monitoring. *Hepatogastroenterology* 1999;46:54-9.
- 30 Vaezi MF, Richter JE. Duodenogastroesophageal reflux and methods to monitor nonacidic reflux. *Am J Med* 2001;111(Suppl 8A):160S-8.
- 31 Savarino E, Zentilin P, Savarino V. NERD: an umbrella term including heterogeneous subpopulations. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:371-80.
- 32 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.
- 33 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.
- 34 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.
- 35 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.
- 36 van Pinxteren B, Numans ME, Lau J, et al. Short-term treatment of gastroesophageal reflux disease. *J Gen Intern Med* 2003;18:755-63.
- 37 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.
- 38 Weijenborg 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.
- 39 Campisi G, Lo Russo L, Di Liberto C, et al. Saliva variations in gastro-oesophageal reflux disease. *J Dent* 2008;36:268-71.
- 40 Bremner RM, Hoelt SF, Costantini M, et al. Pharyngeal swallowing. The major factor in clearance of esophageal reflux episodes. *Ann Surg* 1993;218:364-9.
- 41 Orr WC. Night-time gastro-oesophageal reflux disease: prevalence, hazards, and management. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:113-20.
- 42 Yandrapu H, Marcinkiewicz M, Poplawski C, et al. A distinct salivary secretory response mediated by the esophago-salivary reflex in patients with Barrett's esophagus: its potential pathogenetic implications. *Adv Med Sci* 2014;59:281-7.
- 43 Spechler SJ. Clinical practice. Barrett's Esophagus. *N Engl J Med* 2002;346:836-42.
- 44 Tobey NA, Carson JL, Alkief RA, et al. Dilated intercellular spaces: a morphological feature of acid reflux – damaged human esophageal epithelium. *Gastroenterology* 1996;111:1200-5.
- 45 Villanacci V, Grigolato PG, Cestari R, et al. Dilated intercellular spaces as markers of reflux disease: histology, semiquantitative score and morphometry upon light microscopy. *Digestion* 2001;64:1-8.
- 46 Zentilin P, Savarino V, Mastracci L, et al. Reassessment of the diagnostic value of histology in patients with GERD, using multiple biopsy sites and an appropriate control group. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2299-306.
- 47 Farré R, Blondeau K, Clement D, et al. Evaluation of oesophageal mucosa integrity by the intraluminal impedance technique. *Gut* 2011;60:885-92.
- 48 von Schönfeld J, Hector M, Evans DF, et al. Oesophageal acid and salivary secretion: is chewing gum a treatment option for gastro-oesophageal reflux? *Digestion* 1997;58:111-4.
- 49 Polland KE, Higgins F, Orchardson R. Salivary flow rate and pH during prolonged gum chewing in humans. *J Oral Rehabil* 200;30:861-5.
- 50 Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, et al. Walking and chewing reduce postprandial acid reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:151-5.
- 51 Smoak BR, Koufman JA. Effects of gum chewing on pharyngeal and esophageal pH. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:1117-9.
- 52 Moazzez R, Bartlett D, Anggiansah A. The effect of chewing sugar-free gum on gastro-oesophageal reflux. *J Dent Res* 2005;84:1062-5.
- 53 Brown R, Sam CH, Green T, et al. Effect of gutsygm(tm), a novel gum, on subjective ratings of gastro esophageal reflux following a refluxogenic meal. *J Diet Suppl* 2015;12:138-45.
- 54 Heading RC, Baldi F, Holloway RH, et al. Prokinetics in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. International symposium. Paris, France, 5 September 1996. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:87-93.
- 55 Looijer-van Langen M, Veldhuyzen van Zanten S. Does the evidence show that prokinetic agents are effective in healing esophagitis and improving symptoms of GERD? *Open Med* 2007;1:e181-3.
- 56 Scarpignato C. Basic pathophysiology of upper gastrointestinal motility disorders. In: Braga PC, Guslandi M, Tittobello A, Eds. *Drugs in gastroenterology*. New York: Raven Press 1991, pp. 3-20.
- 57 Orr WC, Chen CL, Sloan S. The role of age and salivation in acid clearance in symptomatic patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1385-8.
- 58 Patel R, Launspach J, Soffer E. Effects of cisapride on salivary production in normal subjects. *Dig Dis Sci* 1996;41:480-4.
- 59 Goldin GF, Marcinkiewicz M, Zbroch T, et al. Esophagoprotective potential of cisapride. An additional benefit for gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 1997;42:1362-9.
- 60 Wagstaff AJ, Frampton JE, Croom KF. Tegaserod: a review of its use in the management of irritable bowel syndrome with constipation in women. *Drugs* 2003;63:1101-20.
- 61 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.
- 62 Pasricha PJ. Desperately seeking serotonin... A commentary on the withdrawal of tegaserod and the state of drug development for functional and motility disorders. *Gastroenterology* 2007;132:2287-90.
- 63 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.
- 64 Hondeghem LM. Domperidone: limited benefits with significant risk for sudden cardiac death. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013;61:218-25.
- 65 Keating GM. Prucalopride: a review of its use in the management of chronic constipation. *Drugs* 2013;73:1935-50.
- 66 Scarpignato C. Commentary: towards a cardiac safe prokinetic. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:1243-4.
- 67 Kessing BF, Smout AJ, Bennink RJ, et al. Prucalopride decreases esophageal acid exposure and accelerates gastric emptying in healthy subjects. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:1079-86.
- 68 Nennstiel S, Bajbouj M, Schmid RM, et al. Prucalopride reduces the number of reflux episodes and improves subjective symptoms in gastroesophageal reflux disease: a case series. *J Med Case Rep* 2014;8:34.
- 69 Orlando RC, Tobey NA. Why does sucralfate improve healing in reflux esophagitis? The role

- of sucrose octasulfate. *Scand J Gastroenterol (Suppl)* 1990;173:17-21.
- <sup>70</sup> Millar AJ, Numanoglu A, Mann M, et al. *Detection of caustic esophageal injury with technetium 99m-labelled sucralfate*. *J Pediatr Surg* 2001;36:262-5.
- <sup>71</sup> Elsborg L. *Oesophageal reflux disease. Diagnosis, pathophysiology and treatment with special reference to the role of sucralfate*. *Scand J Gastroenterol (Suppl)* 1987;127:101-9
- <sup>72</sup> Ros E, Pujol A, Bordas JM, et al. *Efficacy of sucralfate in refractory reflux esophagitis. Results of a pilot study*. *Scand J Gastroenterol (Suppl)* 1989;156:49-55.
- <sup>73</sup> Simon B, Ravelli GP, Goffin H. *Sucralfate gel versus placebo in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease*. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:441-6.
- <sup>74</sup> Vaira D, Corbelli C, Brunetti G, et al. *Gastric retention of sucralfate gel and suspension in upper gastrointestinal diseases*. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7:531-5.
- <sup>75</sup> Scarpignato C, Micali B, Galmiche JP. *Transmucosal potential difference as an index of esophageal mucosal integrity*. *Digestion* 1995;56 (Suppl 1):51-60.
- <sup>76</sup> Gulino FM, Bottari M, Arena F, et al. *Measurement of esophageal transmucosal potential difference in reflux esophagitis: preliminary results with a new technique*. *Hepatogastroenterology* 1989;36:290-1.
- <sup>77</sup> Carlsson R, Dent J, Watts R, et al. *Gastro-oesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole*. *International GORD Study Group*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:119-24.
- <sup>78</sup> Calabrese C, Areni A, Miglioli M, et al. *Omeprazole and ultrastructural modifications occurring in reflux esophagitis*. *Gastroenterology* 2002;122: 837.
- <sup>79</sup> Calabrese C, Trerè D, Liguori G, et al. *Esophageal cell proliferation in gastroesophageal reflux disease: clinical-morphological data before and after pantoprazole*. *World J Gastroenterol* 2009;15:936-41.
- <sup>80</sup> Parkman HP, Pagano AP, Ryan JP. *Ranitidine and nizatidine stimulate antral smooth muscle contractility via excitatory cholinergic mechanisms*. *Dig Dis Sci* 1998;43:497-505.
- <sup>81</sup> Adachi K, Ono M, Kawamura A, et al. *Nizatidine and cisapride enhance salivary secretion in humans*. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:297-301.
- <sup>82</sup> Sarosiek I, Olyae M, Majewski M, Set al. *Significant increase of esophageal mucin secretion in patients with reflux esophagitis after healing with rabeprazole: its esophagoprotective potential*. *Dig Dis Sci* 2009;54:2137-42.
- <sup>83</sup> Namiot Z, Sarosiek J, Marcinkiewicz M, et al. *Declined human esophageal mucin secretion in patients with severe reflux esophagitis*. *Dig Dis Sci* 1994;39:2523-9.
- <sup>84</sup> Tang M, Dettmar P, Batchelor H. *Bioadhesive oesophageal bandages: protection against acid and pepsin injury*. *Int J Pharm* 2005;292:169-77.
- <sup>85</sup> Batchelor HK, Tang M, Dettmar PW, et al. *Feasibility of a bioadhesive drug delivery system targeted to oesophageal tissue*. *Eur J Pharm Biopharm* 2004;57:295-8.
- <sup>86</sup> Woodland P, Lee C, Duraisamy Y, et al. *Assessment and protection of esophageal mucosal integrity in patients with heartburn without esophagitis*. *Am J Gastroenterol* 2013;108:535-43.
- <sup>87</sup> Woodland P, Batista-Lima F, Lee C, et al. *Topical protection of human esophageal mucosal integrity*. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015;308:G975-80.
- <sup>88</sup> Galligan JJ. *In vitro electrophysiological methods*. In: Gaginella TS, Ed. *Methods in gastrointestinal pharmacology*. Boca Raton: CRC Press 1995:247-72.
- <sup>89</sup> Kessing BF, Bredenoord AJ, Weijenborg PW, et al. *Esophageal acid exposure decreases intraluminal baseline impedance levels*. *Am J Gastroenterol* 2011;106:2093-7.
- <sup>90</sup> Rinsma NF, Farré R, Bouvy ND, et al. *The effect of endoscopic fundoplication and proton pump inhibitors on baseline impedance and heartburn severity in GERD patients*. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27:220-8.
- <sup>91</sup> de Bortoli N, Martinucci I, Savarino E, et al. *Association between baseline impedance values and response proton pump inhibitors in patients with heartburn*. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1082-8.
- <sup>92</sup> Ates F, Yuksel ES, Higginbotham T, et al. *Mucosal impedance discriminates GERD from non-GERD conditions*. *Gastroenterology* 2015;148:334-43.
- <sup>93</sup> Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, et al. *Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis*. *Gastroenterology* 1997;112:1798-810.
- <sup>94</sup> Martinez SD, Malagon IB, Garewal HS, et al. *Non-erosive reflux disease(NERD)—acid reflux and symptom patterns*. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:537-45.
- <sup>95</sup> Zagari RM, Fuccio L, Wallander MA, et al. *Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study*. *Gut* 2008;57:1354-9.
- <sup>96</sup> Smout AJPM. *Endoscopy-negative acid reflux disease*. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11 (Suppl 2):81-5.
- <sup>97</sup> Venables TL, Newland RD, Patel AC, et al. *Maintenance treatment for gastro-oesophageal reflux disease. A placebo-controlled evaluation of 10 milligrams omeprazole once daily in general practice*. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:627-32.
- <sup>98</sup> Orlando RC. *Current understanding of the mechanisms of gastro-oesophageal reflux disease*. *Drugs* 2006;66(Suppl 1):1-5; discussion 29-33.
- <sup>99</sup> Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, et al. *Functional esophageal disorders*. *Gastroenterology* 2016 [Epub ahead of print].
- <sup>100</sup> Savarino E, de Bortoli N, Zentilin P, et al. *Esophageal baseline impedance values correlate with presence and severity of microscopic esophagitis in patients with gastro-oesophageal reflux disease*. *Gastroenterology* 2014;146(Suppl 1):S-4.
- <sup>101</sup> Surdea-Blaga T, Băncilă I, Dobru D, et al. *Mucosal protective compounds in the treatment of gastroesophageal reflux disease. A position paper based on evidence of the Romanian Society of Neurogastroenterology*. *J Gastrointest Liver Dis* 2016;25:537-46.
- <sup>102</sup> Scarpignato C. *Le formulazioni contenenti alginate nel trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo; una rivalutazione di vecchi farmaci*. *Ther Perspectives* 2015;16:34-45.
- <sup>103</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>104</sup> Strugala V, Avis J, Jolliffe IG, et al. *The role of an alginate suspension on pepsin and bile acids – key aggressors in the gastric refluxate. Does this have implications for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease?* *J Pharm Pharmacol* 2009;61:1021-8.
- <sup>105</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;25:373-80.
- <sup>106</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>107</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>108</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.
- <sup>109</sup> Savarino V, Pace F, Scarpignato C; ESOXX Study Group. *Randomised clinical trial: mucosal protection combined with acid suppression in the treatment of non-erosive reflux disease – efficacy of ESOXX®, a hyaluronic acid-chondroitin sulphate based bioadhesive formulation*. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:631-42.