

Corso « La MALATTIA da REFLUSSO gastro-esofageo »

Sara Cassarano

SOC Gastroenterologia - ASUFC
Udine

La sottoscritta **Sara Cassarano**

ai sensi dell'art. 3.3 sul Conflitto di Interessi, pag. 18,19 dell'Accordo Stato-Regione del 19 Aprile 2012,

Dichiara

di non aver avuto, negli ultimi due anni nessun rapporto commerciale o finanziario con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario

The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus

Nimish Vakil, M.D., F.A.C.G.,¹ Sander V. van Zanten, M.D.,² Peter Kahrilas, M.D.,³ John Dent, M.D.,⁴ Roger Jones, M.D.,⁵ and the Global Consensus Group

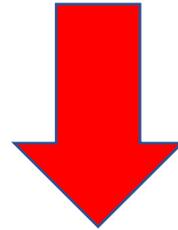
La malattia da reflusso gastro-esofageo è una condizione clinica che si sviluppa quando la risalita di materiale gastrico in esofago causa la comparsa di sintomi o complicanze

GLI ASSUNTI

**REFLUSSO
GASTRO-ESOFAGEO**



**REFLUSSO
ACIDO**

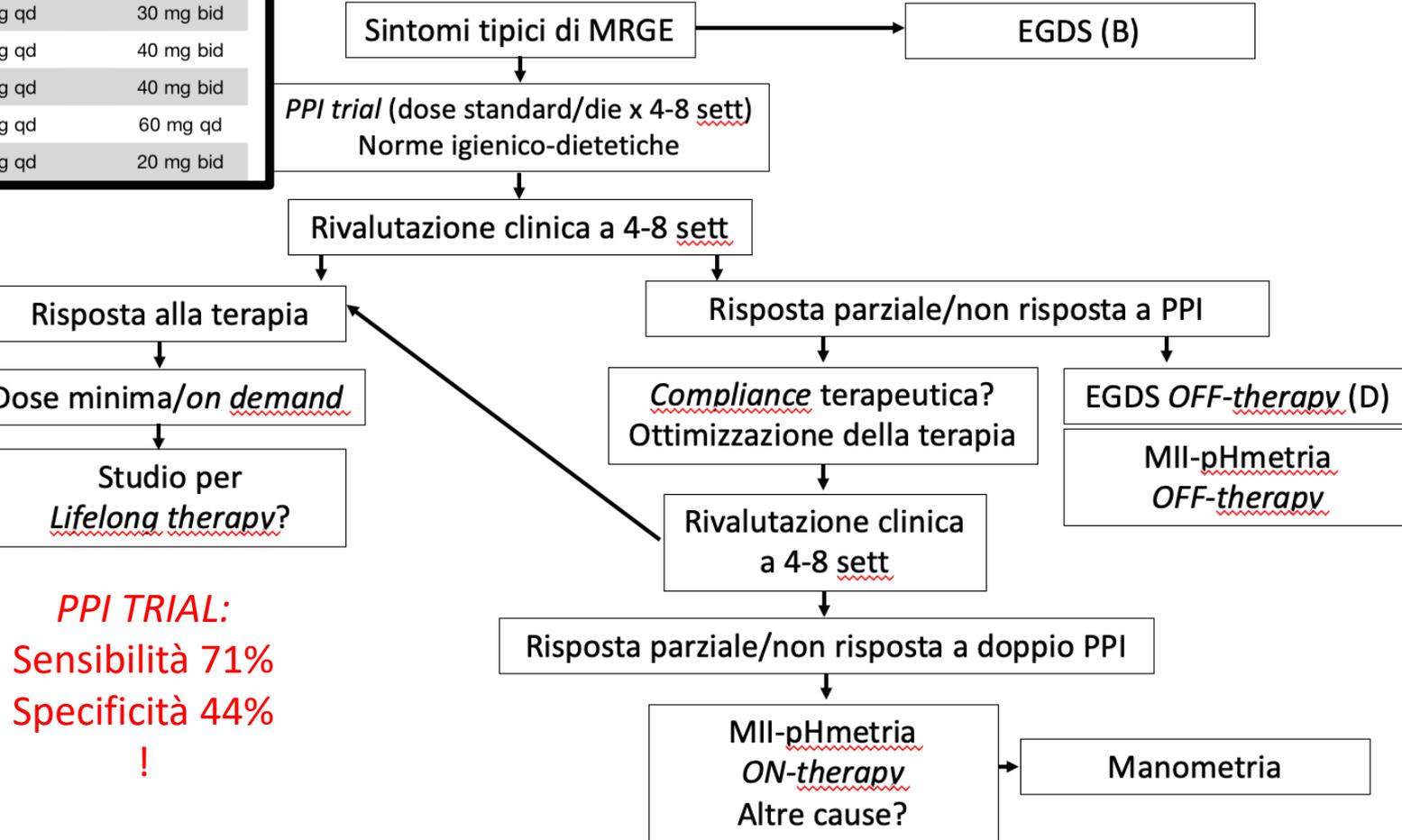
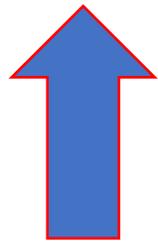


INIBITORI SECREZIONE ACIDA

Supplementary Table 1. Dosing of Proton Pump Inhibitors

Proton pump inhibitor	Starting dose ^a	Maximal dose
Pantoprazole	40 mg qd	40 mg bid
Lansoprazole	15 mg qd	30 mg bid
Omeprazole	20 mg qd	40 mg bid
Esomeprazole	20 mg qd	40 mg bid
Dexlansoprazole	30 mg qd	60 mg qd
Rabeprazole	20 mg qd	20 mg bid

- Disfagia
- Calo di peso
- Vomito
- Sanguinamento GI
- Anemia



PPI TRIAL:
Sensibilità 71%
Specificità 44%
!

ESNM/ANMS consensus paper: Diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease, Zerbi et al. (2021)

ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease, Katz et al. (2021)

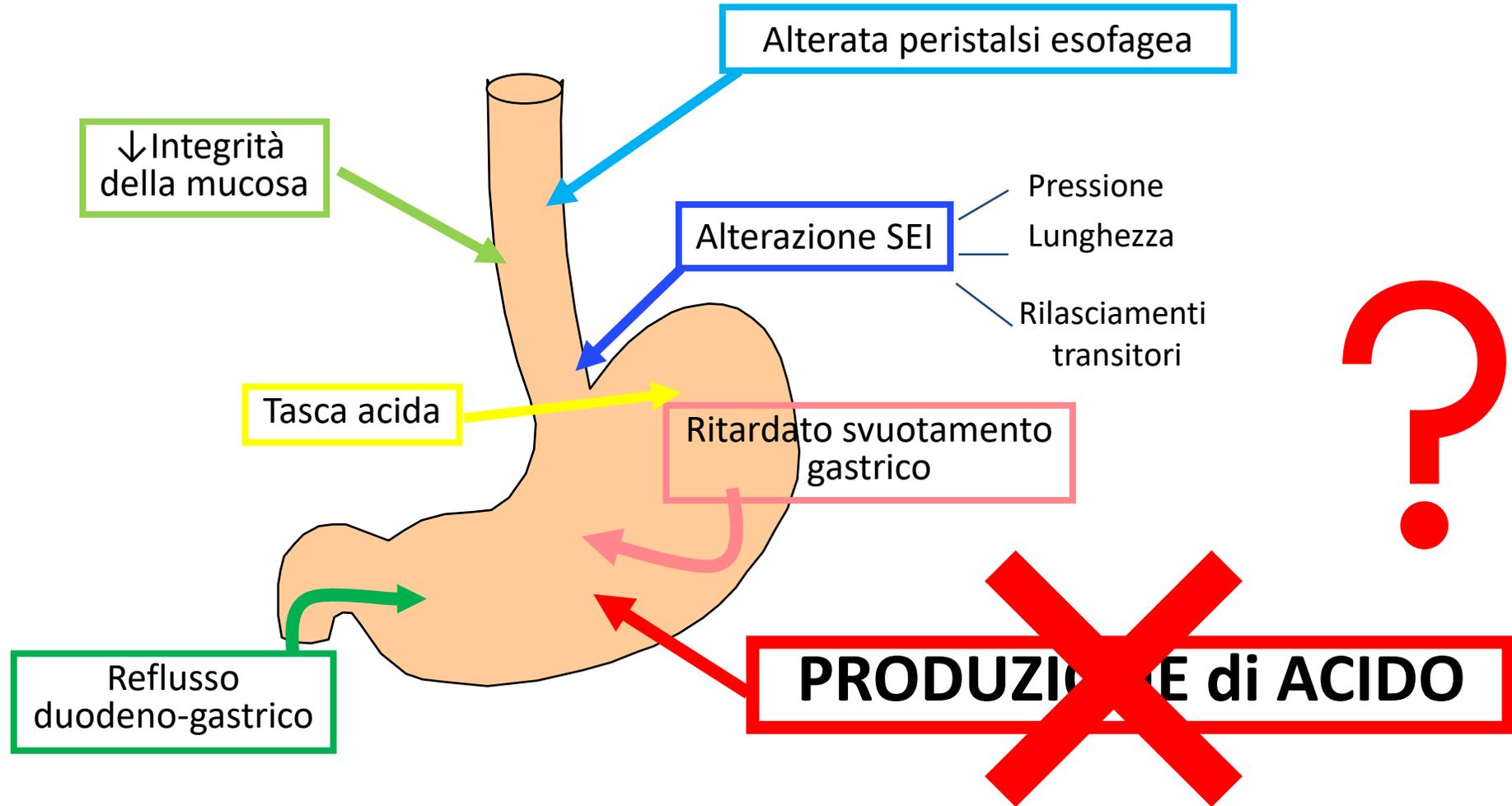
AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review, Yadlapati et al. (2022)

MA...

Dal 10 al 40% dei pazienti con MRGE non risponde o risponde in maniera incompleta alla terapia con inibitori della pompa protonica



ETIO-PATOGENESI MRGE



Possibili cause di MRGE REFRATTARIA

Inadeguata soppressione della secrezione acida gastrica

Persistente reflusso acido o non acido

Iipersensibilità esofagea

Patologie non-RGE relate

- Overlap con malattie funzionali dell'apparato gastrointestinale
- Altre patologie (disordini motori, EoE)

Alterazioni anatomiche della giunzione esofago-gastrica

Possibili cause di MRGE REFRATTARIA

Inadeguata soppressione della secrezione acida gastrica

Persistente reflusso acido o non acido

Iipersensibilità esofagea

Patologie non-RGE relate

- Overlap con malattie funzionali dell'apparato gastrointestinale
- Altre patologie (disordini motori, EoE)

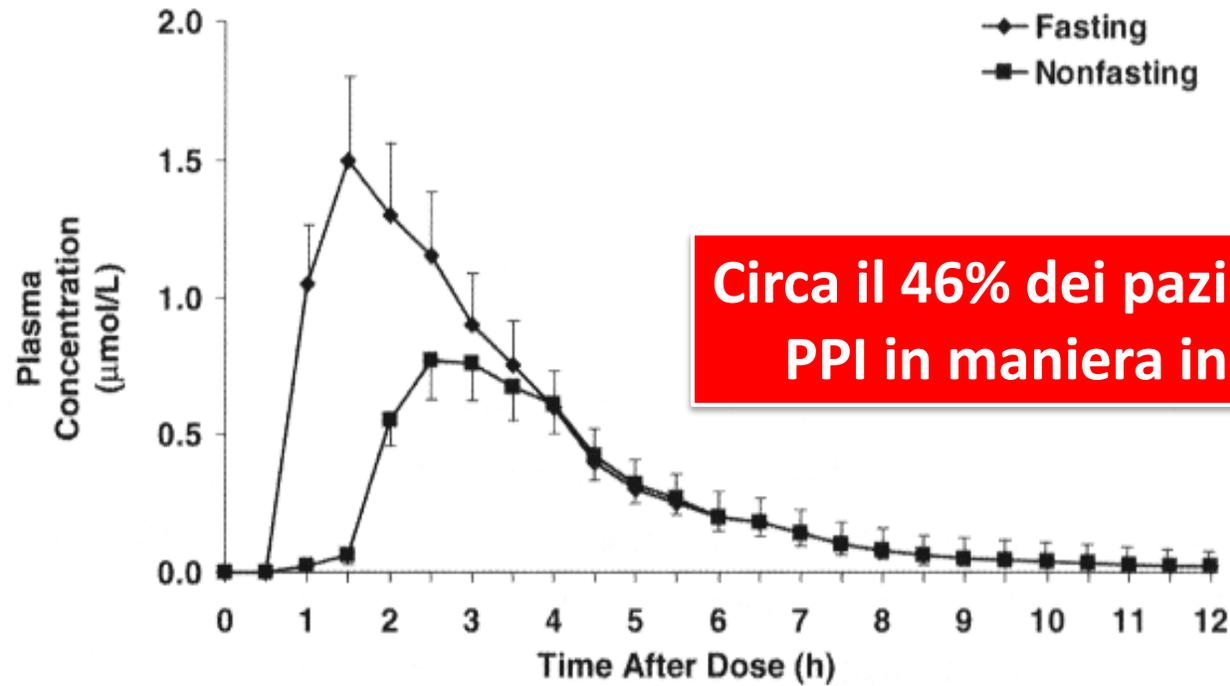
Alterazioni anatomiche della giunzione esofago-gastrica

Inadeguata soppressione della secrezione acida gastrica

Riconsiderare la dose
appropriata, il tempo di
assunzione e la compliance

Inadeguata soppressione della secrezione acida gastrica

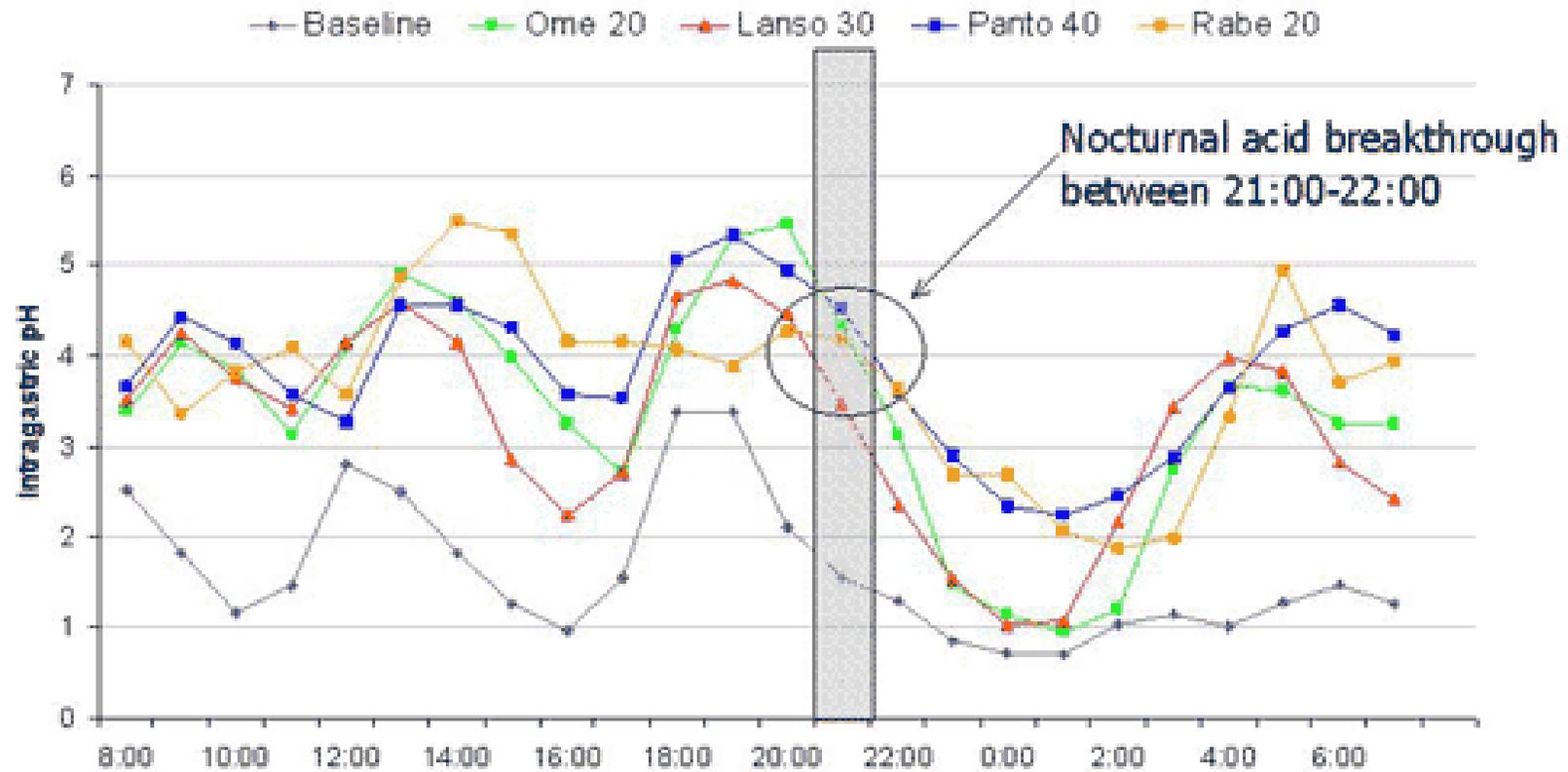
- ❑ Scarsa compliance da parte del paziente
- ❑ Non adeguata assunzione (30 minuti prima del pasto)



Circa il 46% dei pazienti assume PPI in maniera inadeguata

Inadeguata soppressione della secrezione acida gastrica

- ❑ Non ottimale inibizione della secrezione acida gastrica nell'arco delle 24 h



Inadeguata soppressione della secrezione acida gastrica

❑ Non ottimale inibizione della secrezione acida gastrica nell'arco delle 24 h

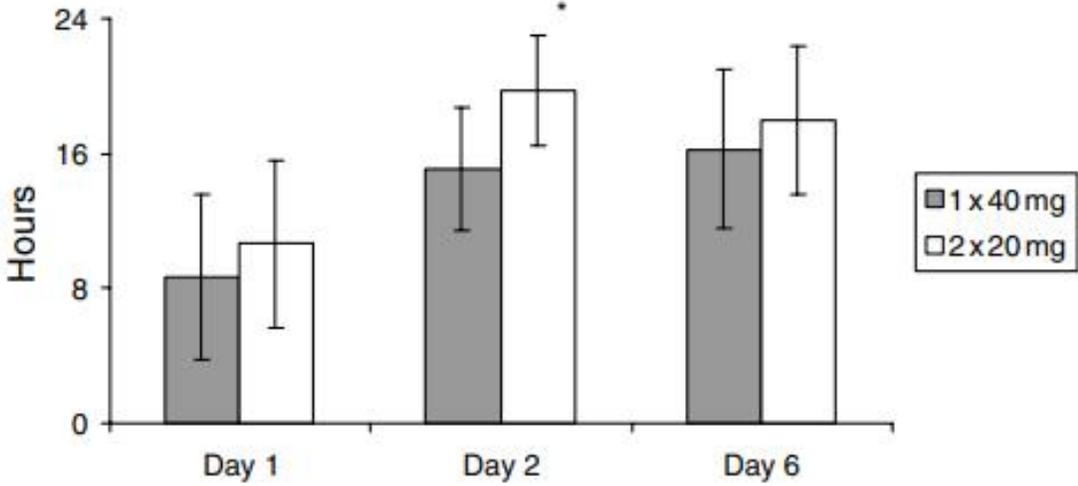
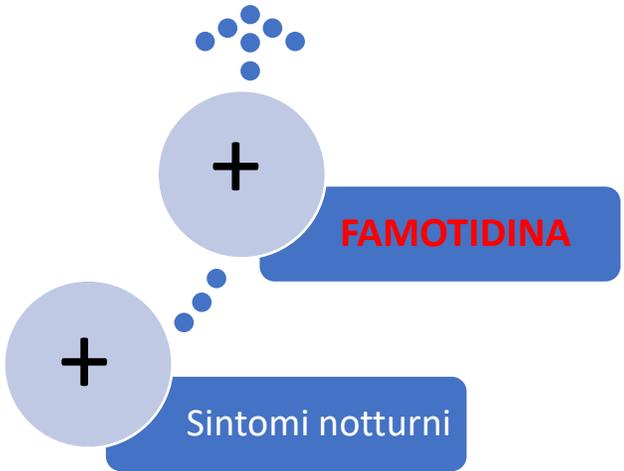
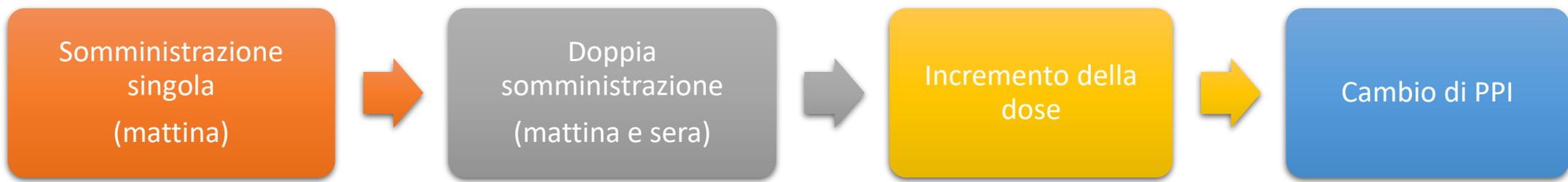


Figure 1. Time (h) per 24-h period with a pH above 4. Data are given as mean \pm S.E.M., shaded area = 1 \times 40 mg esomeprazole, white area = 2 \times 20 mg esomeprazole. * $P < 0.05$ vs. 1 \times 40 mg esomeprazole.

Inadeguata soppressione della secrezione acida gastrica



Hammer J et. Effect of splitting the dose of esomeprazole on gastric acidity and nocturnal acid breakthrough. Aliment Pharmacol Ther. 2004 May

FAMOTIDINA

Antagonista altamente selettivo dei recettori H₂

*INIBIZIONE della SECREZIONE ACIDA GASTRICA
e del contenuto in PEPSINA*

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

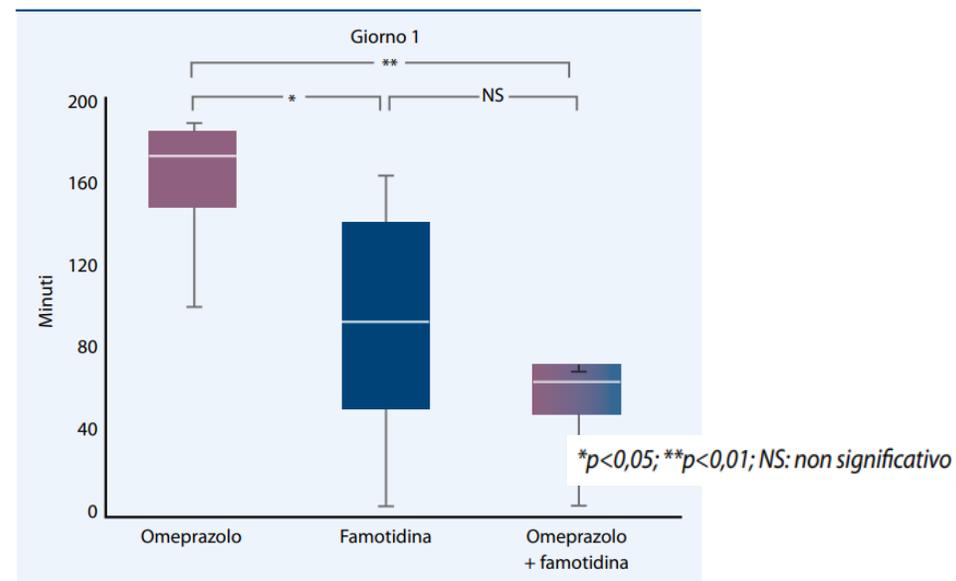
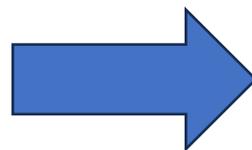
	H₂-antagonisti	IPP
Cellule bersaglio	Cellule parietali	Cellule parietali
Bersaglio terapeutico	Recettori H ₂	H ⁺ /K ⁺ -ATPasi
Effetti farmacodinamici	↓ SAG e ↓ EEA	↓ SAG e ↓ EEA
Inizio dell'azione antisecretoria	Rapida	Ritardata
Durata dell'azione antisecretoria	Breve	Lunga
Sviluppo tolleranza	Sì	No
Sicurezza	Eccellente	Eccellente
Efficacia clinica su:		
- risoluzione sintomi	++	++++
- cicatrizzazione delle lesioni esofagee	++	++++
- prevenzione delle recidive	0/+	++++

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

L'aggiunta di FAMOTIDINA a un PPI può produrre un **più RAPIDO** ed **EFFICACE** controllo dell' ACIDITA' GASTRICA

RAPIDITA' DEL CONTROLLO ACIDO

Riduzione statisticamente significativa del tempo al raggiungimento di un $\text{pH} > 4$ vs PPI da solo (*)



CONTROLLO DEI PICCHI ACIDI NOTTURNI

Aumento significativo della % mediana di tempo durante la notte con pH intragastrico > 4 (**)



96%
vs 51% con IPP
da solo ($p < 0,0001$)

* Aggiunta di famotidina 10 mg a omeprazolo 20 mg, una volta al giorno al mattino(1)
** Aggiunta di un H_2 -antagonista (tra cui famotidina 40 mg, somministrata al momento di coricarsi) a pazienti già in terapia con omeprazolo 20 mg BID o lansoprazolo 30 mg BID(2)

FAMOTIDINA e MRGE

- ✓ H2 ANTAGONISTA con il miglior effetto terapeutico nel trattamento della MRGE
- ✓ BUONA TOLLERANZA sia negli adulti che negli anziani
- ✓ SCARSE INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

POSSIBILI IMPIEGHI

- ✓ In **ASSOCIAZIONE a PPI**
 - Velocizza l'inibizione acida
 - Ottimizza il controllo dei picchi acidi notturni
- ✓ In **ALTERNATIVA a PPI** in specifiche condizioni (allergia/intolleranza a PPI)

Possibili cause di MRGE REFRATTARIA

Inadeguata soppressione della secrezione acida gastrica

Persistente reflusso acido o non acido

Iipersensibilità esofagea

Patologie non-RGE relate

- Overlap con malattie funzionali dell'apparato gastrointestinale
- Altre patologie (disordini motori, EoE)

Alterazioni anatomiche della giunzione esofago-gastrica

Persistente reflusso acido o non acido

❑ Perché i PPI non funzionano?

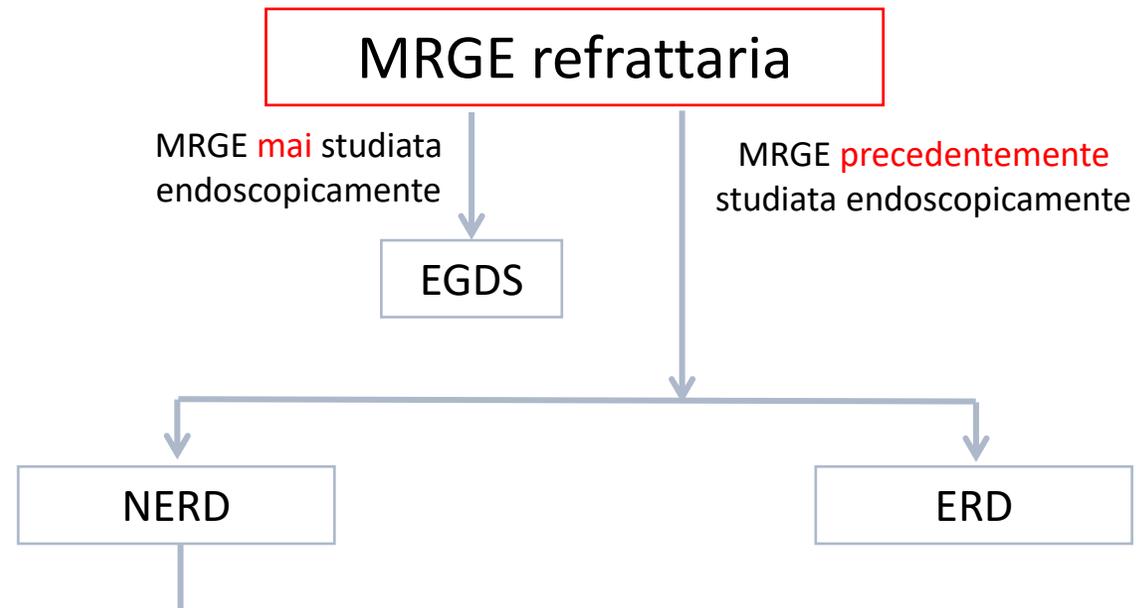
Reflussi acidi non controllati 20%

Reflussi non acidi 40%

Sintomi non associati a reflusso 40%

Persistente reflusso acido o non acido

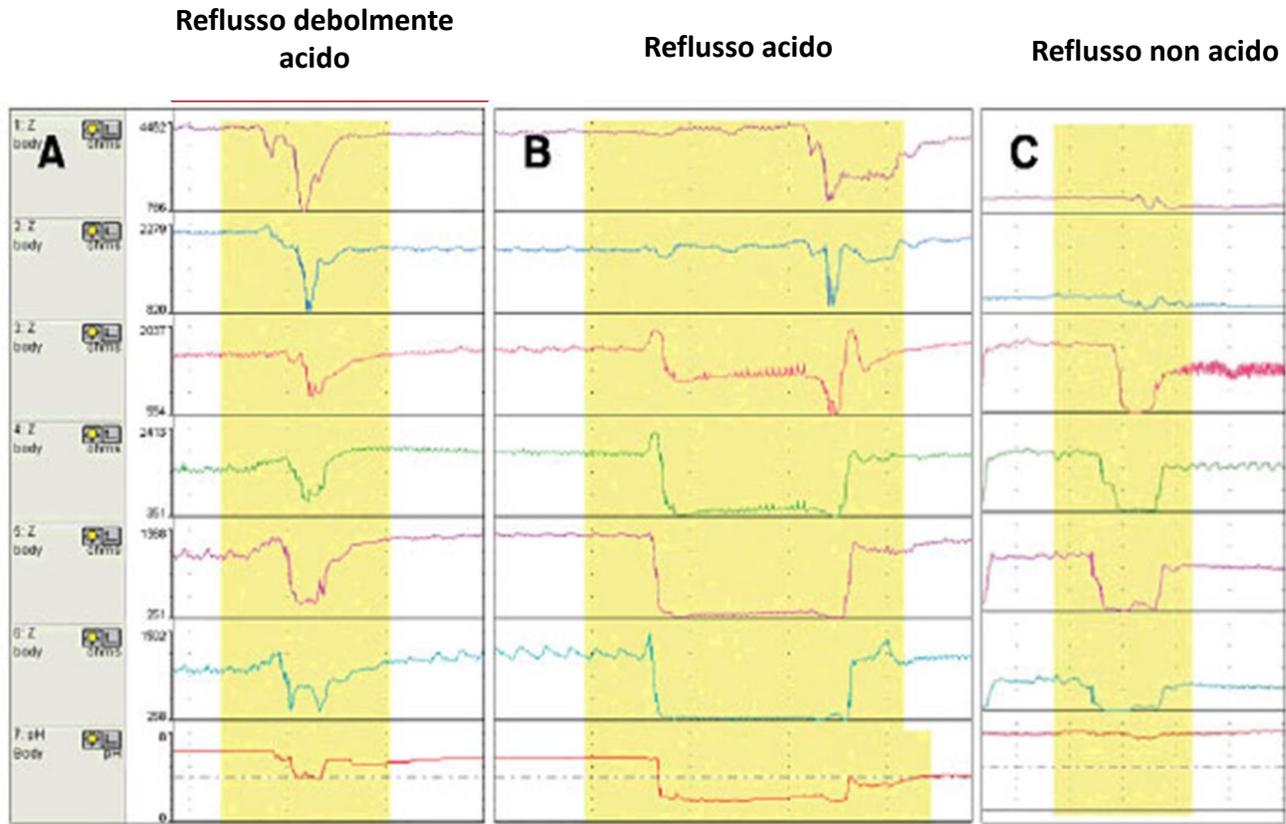
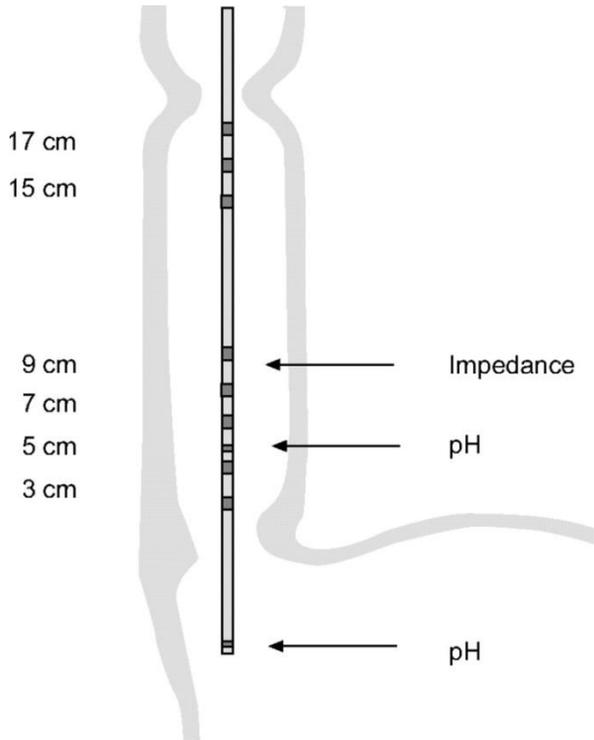
- Come capire perchè i PPI non funzionano?



pH-impedenzometria delle 24h

Persistente reflussi acido o non acido

pH-impedenzometria delle 24h



Possibili cause di MRGE REFRATTARIA

Inadeguata soppressione della secrezione acida gastrica

Persistente reflusso acido o non acido

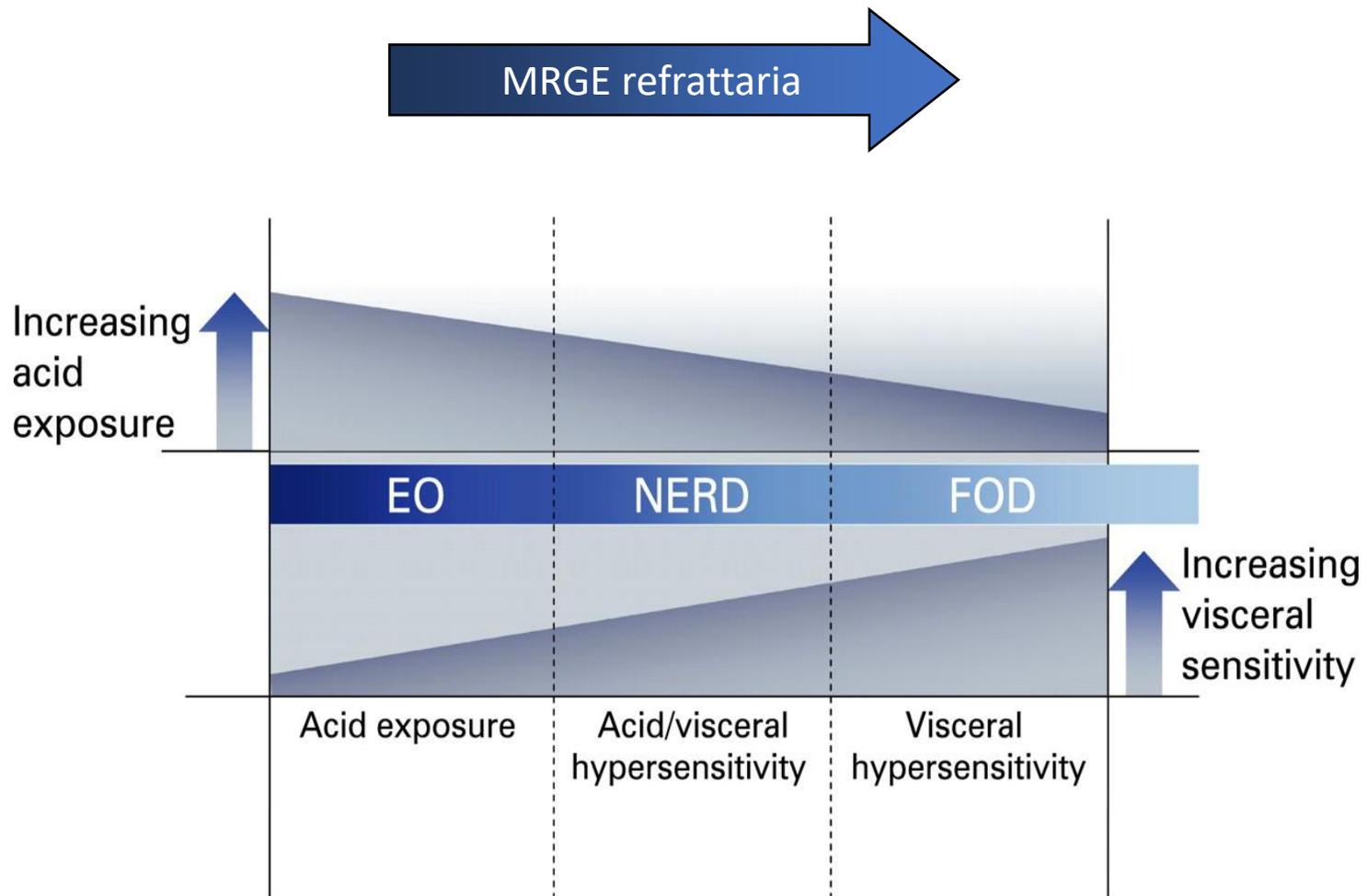
Iipersensibilità esofagea

Patologie non-RGE relate

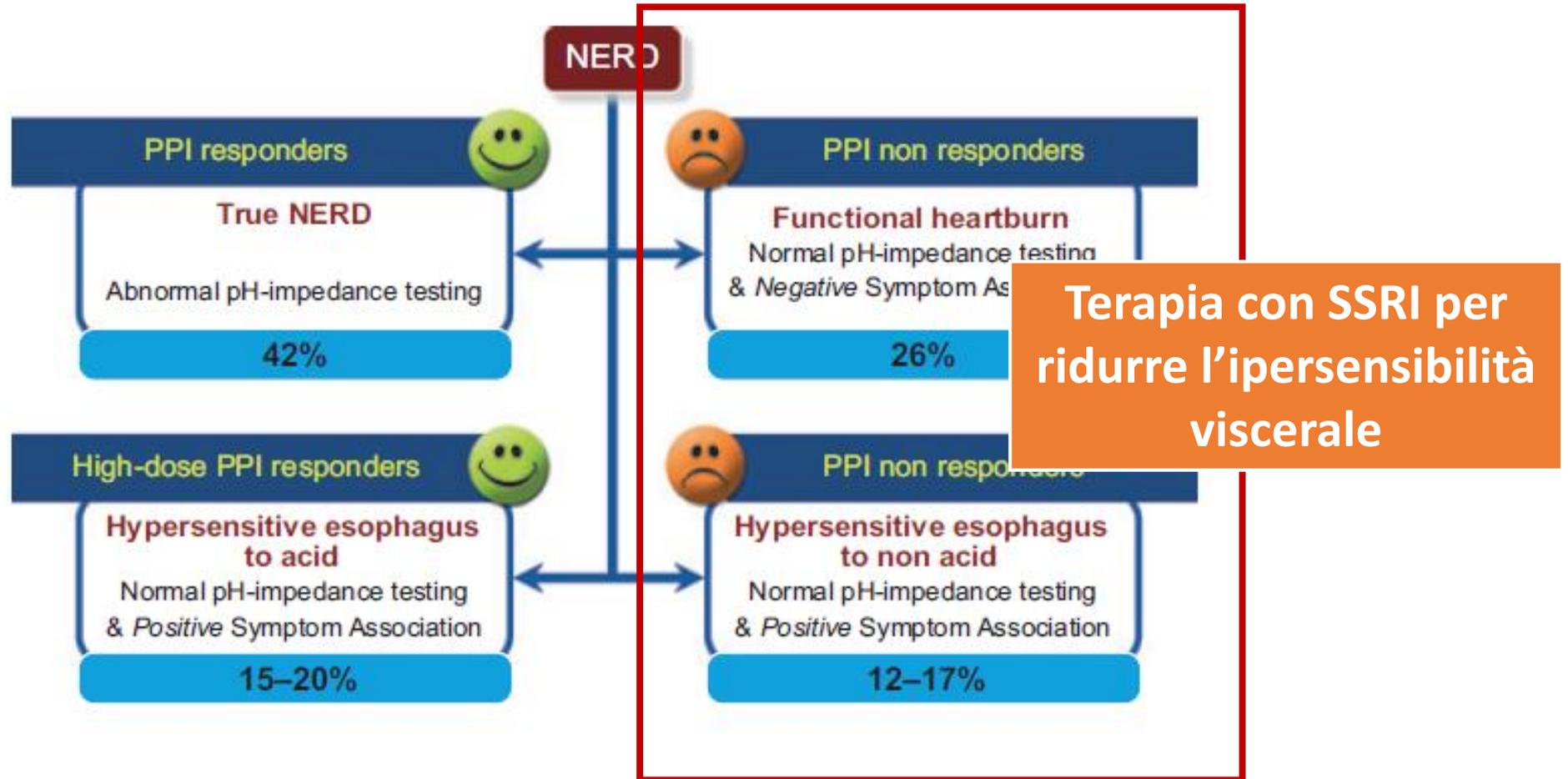
- Overlap con malattie funzionali dell'apparato gastrointestinale
- Altre patologie (disordini motori, EoE)

Alterazioni anatomiche della giunzione esofago-gastrica

IPERSENSIBILITA' ESOFAGEA



IPERSENSIBILITA' ESOFAGEA



Circa il 40%

Possibili cause di MRGE REFRATTARIA

Inadeguata soppressione della secrezione acida gastrica

Persistente reflusso acido o non acido

Iipersensibilità esofagea

Patologie non-RGE relate

- Overlap con malattie funzionali dell'apparato gastrointestinale
- Altre patologie (disordini motori, EoE)

Alterazioni anatomiche della giunzione esofago-gastrica

PATOLOGIE non RGE-relate

Reflussi acidi non controllati 20%

Reflussi non acidi 40%

Sintomi non associati a reflusso 40%

PATOLOGIE non RGE-relate

Pirosi funzionale

Bruciore retrosternale

Assenza di qualsiasi evidenza di MRGE che possa spiegare il sintomo (EGDS, pH-impedenzometria delle 24h negative)

Assenza di disordini motori o di alterazioni istologiche



Terapia con SSRI

Disordini motori esofagei

Acalasia

Sclerodermia

Disordini ipercontrattili

Disordini ipocontrattili

Esofagite eosinofila



Terapia
specifica

Comorbidità con altri disordini funzionali

Il 37% dei pazienti con sintomi da RGE refrattari soddisfano i criteri per l'IBS (XPNiu, WJG 2013)

Pazienti con MRGE e IBS presentano sintomi più severi e meno responsivi a terapia con PPI (Nojkov B, APT 2008)

BMI basso, FD e IBS sono fattori di rischio per MRGE refrattaria (Zerbib et al, Gut 2012)

Sazietà precoce e vomito sono fattori di rischio per una scarsa risposta ai PPI (D'Alessandro et al. UEGJ 2012)

Possibili cause di MRGE REFRATTARIA

Inadeguata soppressione della secrezione acida gastrica

Persistente reflusso acido o non acido

Iipersensibilità esofagea

Patologie non-RGE relate

- Overlap con malattie funzionali dell'apparato gastrointestinale
- Altre patologie (disordini motori, EoE)

Alterazioni anatomiche della giunzione esofago-gastrica

ERNIA IATALE: CONDITIO SINE QUA NON?

- ✓ Prevalenza MRGE nei pz con ERNIA IATALE: **83%**
- ✓ Prevalenza ERNIA IATALE nei pz con MRGE: **68%**

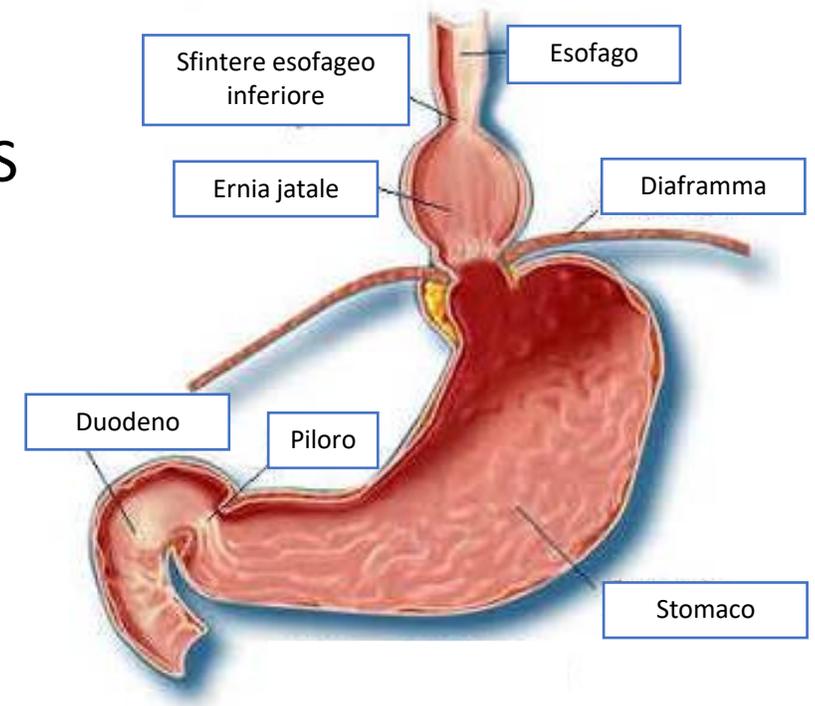
MRGE ed ERNIA IATALE

1. Incompetenza della giunzione G-E

- Ipotesi dei due sfinteri
- Perdita della componente intra-addominale del LES
- Perdita dell'angolo di His
- Aumento dell'area di apertura della giunzione G-E

2. Rilassamenti transitori del LES

3. Compromissione della clearance esofagea



Pattern clinico della MRGE con/senza ernia iatale associata

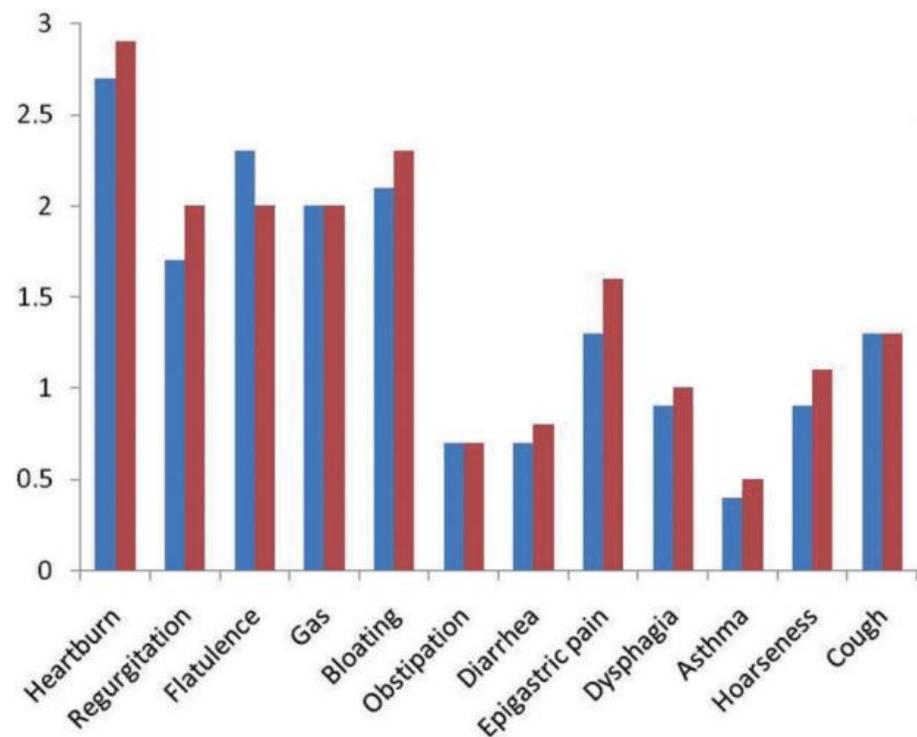


Fig. 1 Symptom intensity scores in patients with and without hiatal hernia. (■) Hiatal hernia, (■) No hiatal hernia.

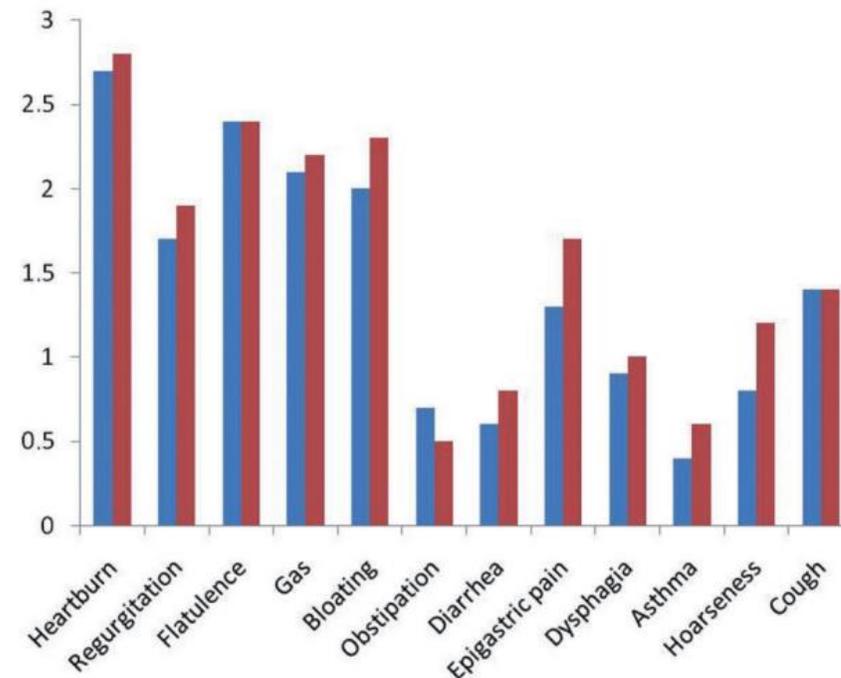


Fig. 2 Symptom frequency scores in patients with and without hiatal hernia. (■) Hiatal hernia, (■) No hiatal hernia.

NON DIFFERENZE statisticamente significative nei sintomi in termini di intensità/frequenza

Table 3 Manometric and impedance findings in patients with and without hiatal hernia

Characteristic	With HH	Without HH	P-value
Mean pressure in high pressure zone	7.7	10.0	0.007
Length of the high pressure zone	2.8	2.7	NS
Intraabdominal portion of high pressure zone (%)	83.4	85.8	NS
Reflux episodes	105.0	76.9	0.001
Acidic reflux episodes	75.9	61.2	0.02
Reflux episodes, upright	170.9	133.9	0.01
Reflux episodes, supine	40.8	24.4	0.028
DeMeester score	22.9	26.3	NS
Nocturnal symptoms (%)	29.1	27.3	NS
Morning symptoms (%)	10.5	10.0	NS
Postprandial symptoms (%)	46.5	27.3	0.043
Main symptom correlation (%)	75.2	77.9	NS
Secondary symptom correlation (%)	57.4	50.6	NS

Data are presented as mean values, unless otherwise indicated. HH, hiatal hernia; NS, not significant.

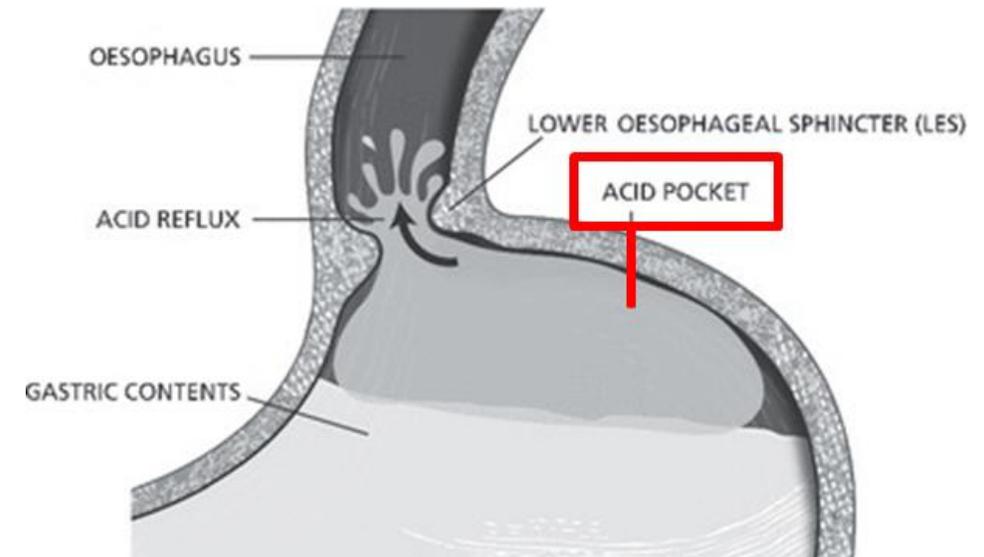
ERNIA IATALE

- ✓ < pressione basale LES
- ✓ > eventi TOTALI di REFLUSSO
- ✓ > eventi di REFLUSSO ACIDO
- ✓ > sintomi POST PRANDIALI

Sintomi post prandiali: la TASCA ACIDA

- ✓ Zona con altissima concentrazione di acido
- ✓ Si forma in fase post-prandiale al di sopra del bolo alimentare nella zona più prossimale del fondo gastrico
- ✓ RISERVA di acido in prossimità dell'esofago terminale, responsabile dell'acidificazione post-prandiale dell'esofago in caso di reflusso

Dà origine alla maggior parte degli episodi di reflusso che avvengono entro la seconda ora dopo il pasto



TASCA ACIDA.. come bloccarla?

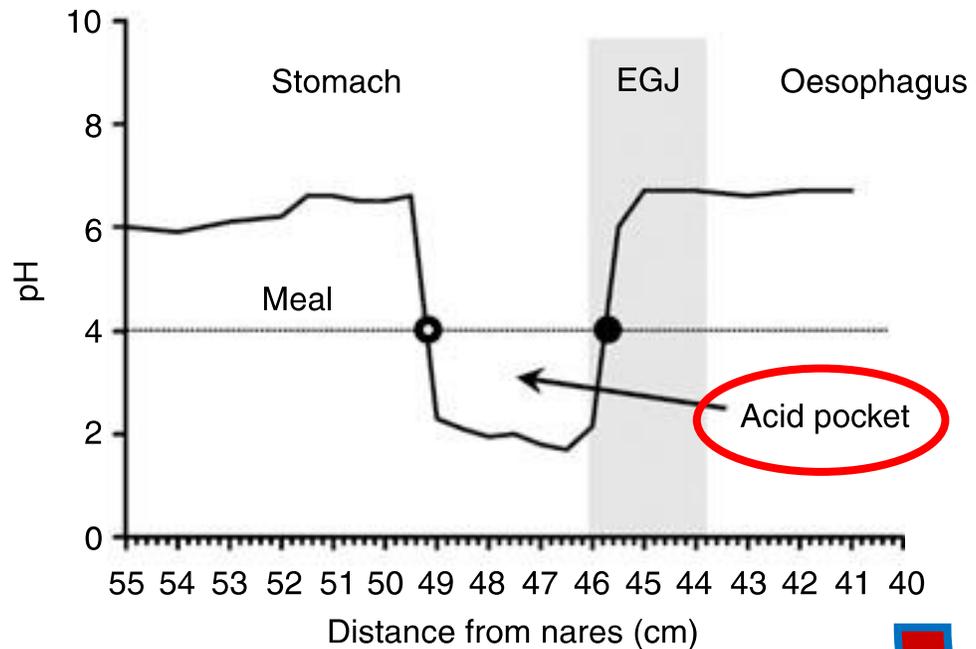
ALGINATI

L'ALGINATO, a contatto con l'acido gastrico, forma un gel che galleggia e si colloca in corrispondenza della zona acida, riducendo la possibilità di reflusso in esofago (**EFFETTO ZATTERA**)

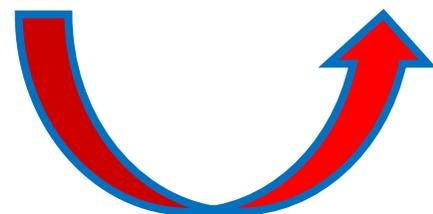
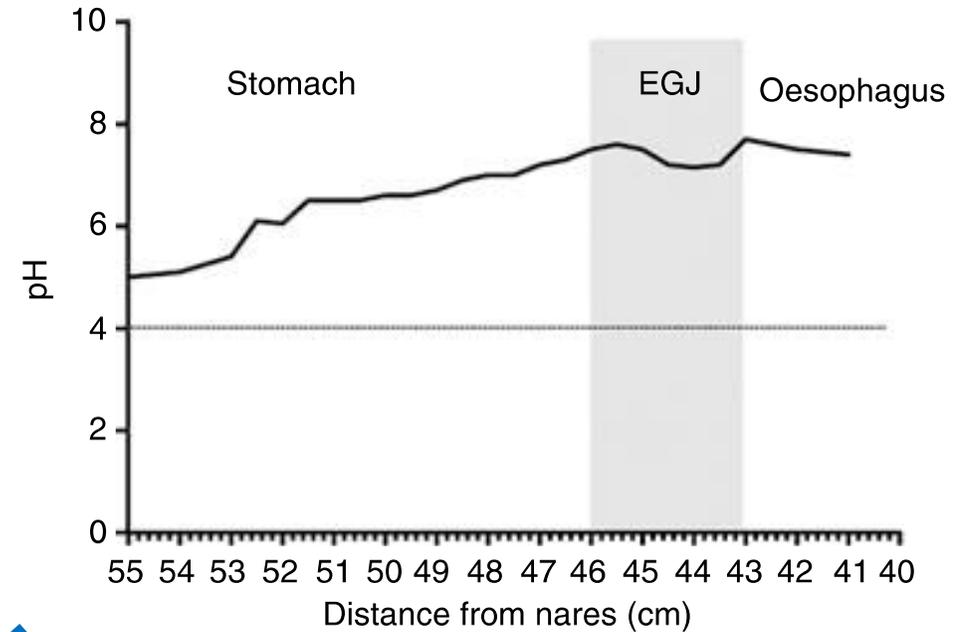
Formulazioni ALGINATO+ANTIACIDI

la TASCA ACIDA: come bloccarla?

POST PRANDIALE



POST ALGINATO

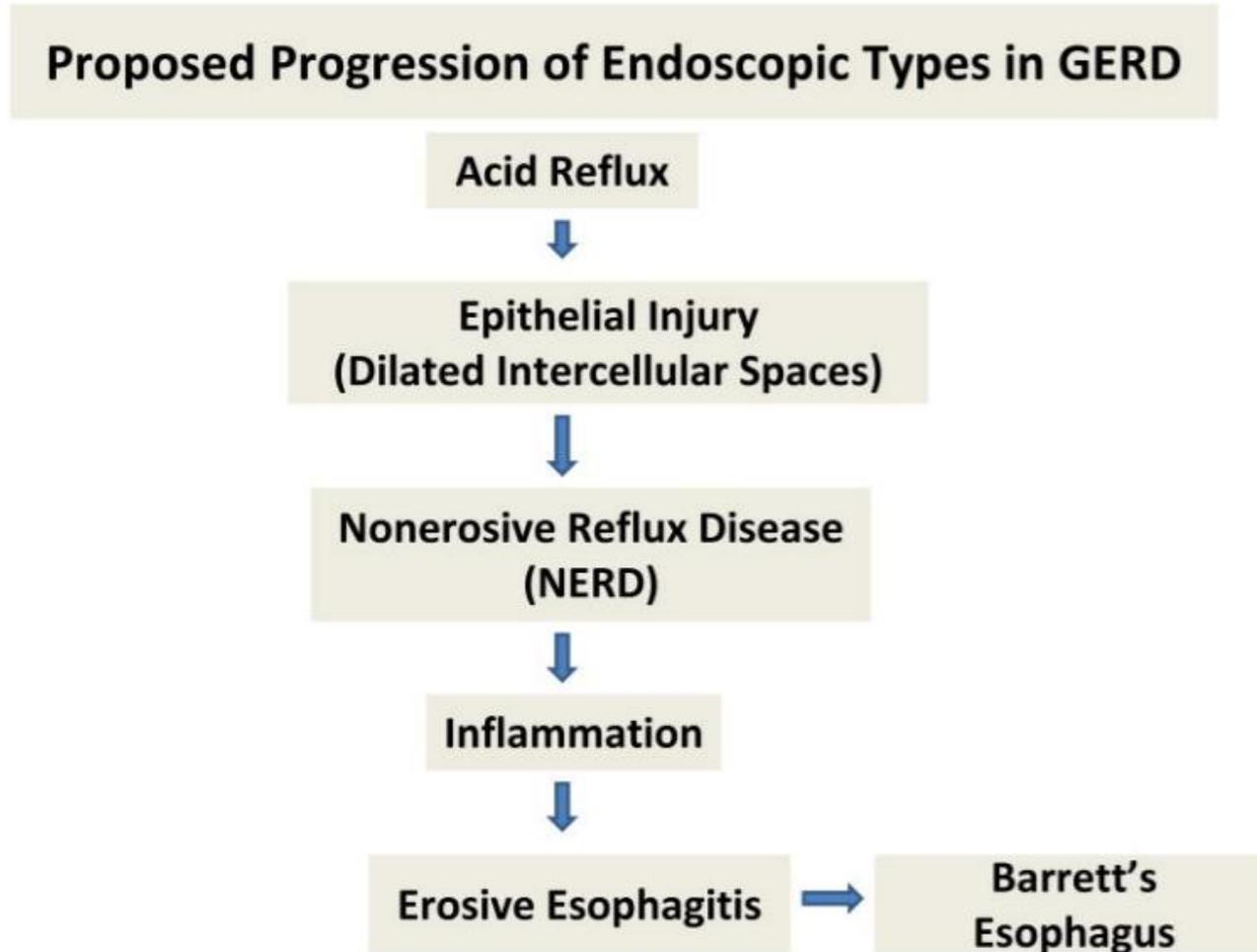


ETIO-PATOGENESI della MRGE

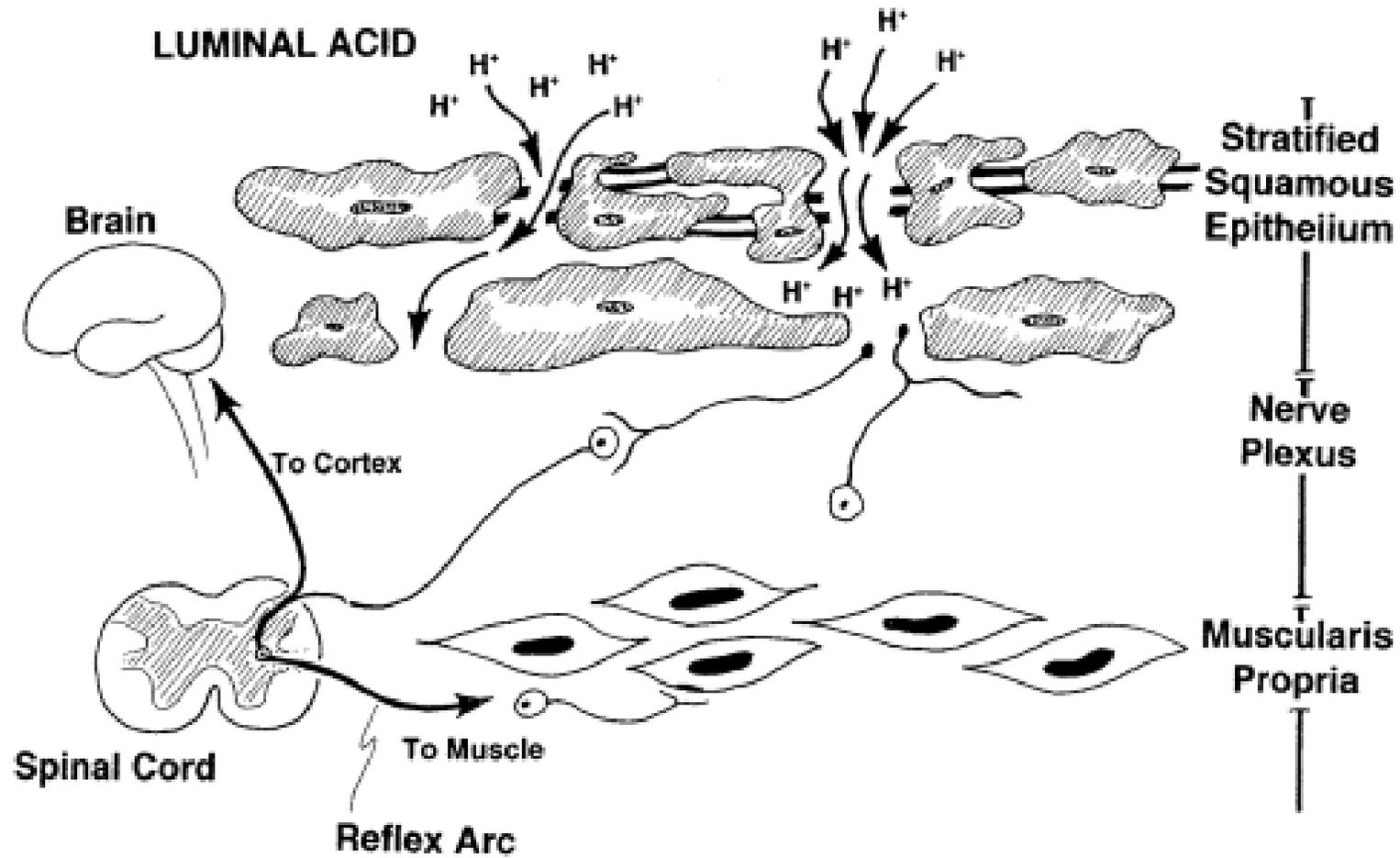


LA BARRIERA MUCOSALE: un FATTORE DIMENTICATO?

Il ruolo dell'integrità mucosale nella fisiopatologia della MRGE



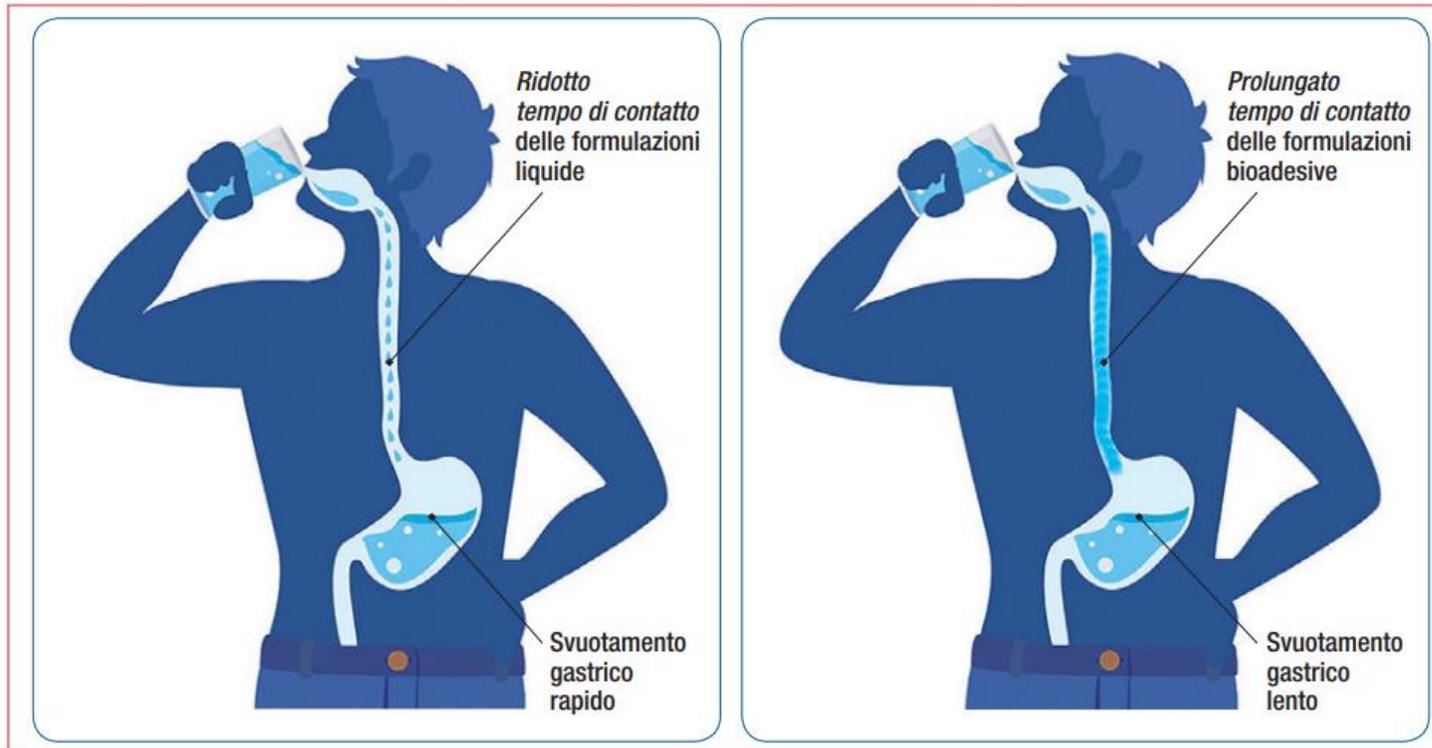
Il ruolo dell'integrità mucosale nella fisiopatologia della MRGE



Farmaci di BARRIERA

DISPOSITIVI MEDICI ad AZIONE MECCANICA

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



✓ ADEGUATA BIOADESIVITA' della formulazione

✓ FORMULAZIONI VISCOSE



contatto prolungato con la mucosa esofagea

Farmaci di BARRIERA COSTITUENTI

ALGINATO

ALGINATO+ACIDO cloridrico → MATRICE SPUGNOSA di acido alginico che si posiziona sulla parte superiore del contenuto gastrico, **impedendo il reflusso**

ANTIACIDI

IDROSSIDO DI MAGNESIO-IDROSSIDO DI ALLUMINIO
Neutralizzazione acidità gastrica

ACIDO IALURONICO

Ruolo chiave processi della matrice extracellulare (riparazione lesioni, rigenerazione, morfogenesi)

Effetto indiretto favorente la guarigione della mucosa

Farmaci di BARRIERA COSTITUENTI

**CONDROITIN
SOLFATO**

Protegge la mucosa riducendo il danno indotto dall'acido e dalla pepsina

Azione PROTETTIVA

POLIPROPET

Complesso di POLISACCARIDI (Malva Sylvestris, Althea Officinalis) e MINERALI (Limestone, Nahcolite) + FLAVONOIDI

Azione MUCO-ADESIVA+ANTIOSSIDANTE

ALOE VERA

Azione anti-infiammatoria/lenitiva/cicatrizante (ACEMANNANI)

Effetto alcalinizzante

Effetto digestivo

Farmaci di BARRIERA COSTITUENTI

**AZIONE ANTI-
INFIAMMATORIA
LENITIVA**

- Propoli, miele, malva, camomilla
- Zinco-carnosina
- **MELA ANNURCA (+ AZIONE ANTI-OSSIDANTE)**



Farmaci di BARRIERA QUANDO?

In **MONOTERAPIA** nelle forme lievi di MRGE (spesso on demand)

In **ASSOCIAZIONE** alla terapia con antisecretivi (PPI) nelle forme moderate-severe di MRGE

Farmaci di BARRIERA QUALE SCEGLIERE?

ALGINATO + ANTIACIDI

ACIDO IALURONICO+COINDROTINSOLFATO ± VETTORE con capacità bioadesiva (ex POLOXAMER 407)

ACIDO IALURONICO+COINDROTINSOLFATO+ANTIACIDO (ex Idrossido di alluminio)

ALGINATO +ACIDO IALURONICO+ ANTIACIDI

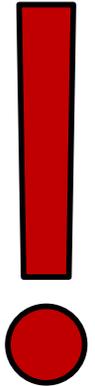
ACIDO IALURONICO+ALOE VERA

POLIPROPET

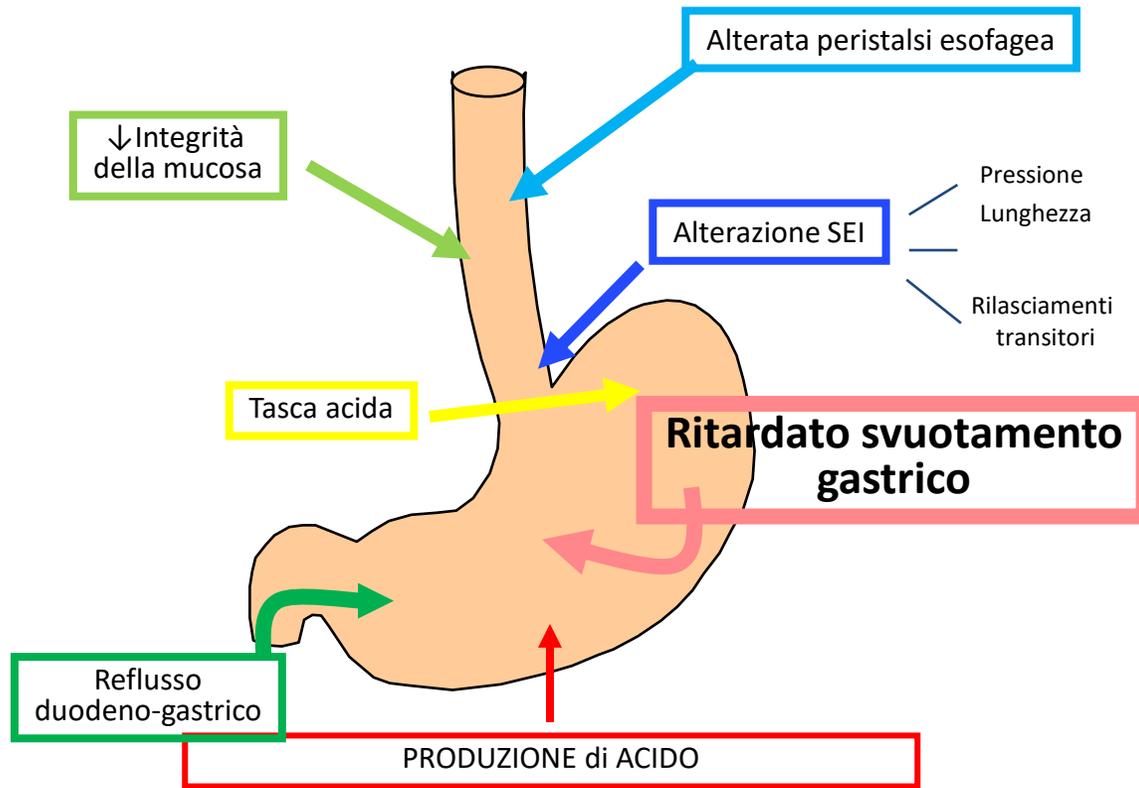
Non esistono studi di comparazione tra i farmaci di barriera disponibili

SCELTA in base a

- ✓ Target terapeutico perseguito (anti-reflussogeno, antiacido, cicatrizzante)
- ✓ Tipologia di paziente (alginato nel paz anziano, nefropatico, cardiopatico)
- ✓ Gusto e tolleranza del paziente



ETIO-PATOGENESI MRGE



Scarpignato e Savarino, 2011, mod.

A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Control Trials: Combination Treatment With Proton Pump Inhibitor Plus Prokinetic for Gastroesophageal Reflux Disease

Da Hyun Jung,¹ Cheal Wung Huh,² Sang Kil Lee,^{1*} Jun Chul Park,¹ Sung Kwan Shin,¹ and Yong Chan Lee¹

Systematic Review

Efficacy and Safety of Domperidone in Combination with Proton Pump Inhibitors in Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials

Nur Fathurah Zamani^{1,2}, Afifah Sjamun Sjahid^{1,2,*}, Tuan Hairulnizam Tuan Kamauzaman^{1,2}, Yeong Yeh Lee^{3,4} and Md Asiful Islam^{5,6,*}

✓ AZIONE PROCINETICA + ↑ pressione LES

Corso « La MALATTIA da REFLUSSO gastro-esofageo »

Sara Cassarano

SOC Gastroenterologia - ASUFC
Udine

GRAZIE