

SERIE EDITORIALE

Disease **M**anagement

SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE E DELLE CURE PRIMARIE

Malattia da Reflusso Gastroesofageo Difficile



SIMG

SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

PACINI
EDITORE
MEDICINA

SERIE EDITORIALE

Disease **Management**

SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE E DELLE CURE PRIMARIE

Malattia da Reflusso Gastroesofageo Difficile



SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

PACINI
EDITORE
MEDICINA

Autori

Carmelo Cottone

*Medico di Medicina Generale, Specialista in gastroenterologia, Palermo
Area Gastroenterologica SIMG*

Cesare Tosetti

*Medico di Medicina Generale, Specialista in gastroenterologia, Porretta Terme (BO)
Area Gastroenterologica SIMG*

Edoardo Vincenzo Savarino

*Professore aggregato di Gastroenterologia, Dipartimento di Scienze Chirurgiche,
Oncologiche e Gastroenterologiche - DiSCOG, Università di Padova*

Coordinamento Scientifico

Enzo Ubaldi

Medico di Medicina Generale, Responsabile Area Gastroenterologica SIMG

© Copyright 2016 by Pacini Editore Srl – Pisa

Realizzazione editoriale e progetto grafico

Pacini Editore Srl, Via A. Gherardesca 1, 56121 Pisa

www.pacinimedica.it – info@pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini – Pisa

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail segreteria@aidro.org e sito web www.aidro.org



Finito di stampare nel mese di Novembre 2016
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl
Via A. Gherardesca • 56121 Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinimedica.it



Capitolo 1

Rilevanza del problema in Medicina Generale e caratterizzazione clinica	4
<i>C. Cottone</i>	

Capitolo 2

L'inquadramento diagnostico. Dai criteri clinici agli strumenti diagnostici	12
<i>C. Tosetti</i>	

Capitolo 3

Le opzioni terapeutiche. Dagli stili di vita, ai rimedi farmacologici, alla terapia chirurgica	25
<i>E.V. Savarino</i>	



1. Rilevanza del problema in Medicina Generale e caratterizzazione clinica



Carmelo Cottone

La malattia da reflusso gastroesofago (MRGE/GERD/GORD) può essere definita come quella condizione clinica che si sviluppa quando la risalita anomala del contenuto gastrico in esofago, o oltre, causa sintomi che alterino lo stato di benessere fisico e psichico dell'individuo e/o determini complicazioni. Questa definizione è stata data nella Consensus di Montreal del 2006 e viene ancora accettata dalla comunità scientifica internazionale ¹.

Nella classificazione di Montreal vengono riportati i vari sintomi di questa malattia, a partire dai ben noti sintomi tipici costituiti dalla pirosi e dal rigurgito acido. A questi vanno aggiunti i disturbi del sonno e le alterazioni psichiche che incidono profondamente sulla qualità della vita dei pazienti affetti da MRGE, rendendo questa patologia di forte impatto sociale ed economico. Si stima che in Europa determini una riduzione del 26% della produttività, con una perdita annuale di 1 miliardo di euro in assenteismo, e che generi al sistema sanitario tedesco un costo complessivo di 4,8 miliardi di euro ².

La definizione di MRGE “difficile” o “refrattaria” non è unanimemente condivisa, ma è sicuramente da riservare a quei pazienti con sintomi tipici o atipici che non rispondono completamente, o rispondono parzialmente al trattamento con un dosaggio standard di un inibitore della pompa protonica (IPP) dopo un periodo sufficiente di terapia, generalmente di almeno 8 settimane.

Classificazioni della MRGE

Le classificazioni della MRGE ³ sono diverse secondo il parametro che viene preso in considerazione, che può essere clinico, diagnostico o di risposta alla terapia a oggi più efficace, quella con gli IPP. È necessario analizzarle tutte perché, esplorando i vari aspetti della MRGE, consentono di individuare le caratteristiche tipiche della malattia da reflusso “difficile” e ne fanno emergere la rilevanza clinica (Tab. I).

Classificazione sulla base dei sintomi

Quando la classificazione è basata sulla sintomatologia (Tab. II) si distingue:

TABELLA I. <i>Classificazione della MRGE secondi diversi parametri.</i>	
Sintomatologia	MRGE con esofagite (ERD) MRGE senza esofagite (NERD) MRGE non investigata
Endoscopia	Sindrome esofagea (MRGE con sintomi tipici) Sindrome extraesofagea (MRGE con sintomi atipici)
Risposta alla terapia con IPP	MRGE che non risponde al trattamento: parzialmente o totalmente
Dato pH impedenzometrico	Reflusso acido: ERD o NERD Reflusso debolmente acido o non acido: esofago ipersensibile Reflusso assente: <i>functional heartburn</i>

TABELLA II.

Classificazione della MRGE secondo la Consensus di Montreal (da Vakil et al., 2006, mod.)¹.

Sindrome esofagea
Sindrome sintomatica
<ul style="list-style-type: none"> • Sindrome tipica da reflusso • Sindrome da reflusso con dolore toracico
Sindrome con danno esofageo
<ul style="list-style-type: none"> • Esofagite • Stenosi • Esofago di Barrett • Adenocarcinoma esofageo
Sindrome extraesofagea
Associazione stabilita
<ul style="list-style-type: none"> • Tosse da reflusso • Laringite da reflusso • Asma da reflusso • Erosione dentale da reflusso
Associazione ipotizzata
<ul style="list-style-type: none"> • Faringite • Sinusite idiopatica • Fibrosi polmonare idiopatica • Otite media ricorrente

Malattia da reflusso gastroesofageo con sintomi a origine esofagea

Il quadro sintomatologico comprende i sintomi tipici, pirosi e rigurgito acido, oltre al dolore toracico non cardiaco.

La **pirosi** viene percepita come una sensazione di bruciore o di discomfort retrosternale che si verifica dopo mangiato, quando si è coricati o quando l'addome è compresso e che tende a risalire dall'epigastrio.

Il **rigurgito acido** è la risalita senza sforzo del contenuto gastrico in faringe, con il rischio che questo arrivi nell'albero tracheobronchiale, dando complicanze respiratorie.

La **disfagia**, che può presentarsi in un terzo dei pazienti e viene definita come la sensazione che il cibo ristagni nell'area retrosternale, è un sintomo sospetto per malattia organica,

che può essere dovuto a disordini motori primitivi, secondari all'esofagite o a stenosi, e richiede sempre l'indagine diagnostica.

La sindrome da reflusso con dolore toracico è caratterizzata dall'associazione dei sintomi tipici con il dolore toracico, che viene definito non cardiaco (NCCP) dopo che siano state effettuate le indagini per escluderne l'origine cardiaca.

Malattia da reflusso gastroesofageo con sintomi a origine extraesofagea o atipici

Il quadro sintomatologico è prevalentemente a carico di altri organi, rispetto l'esofago, mentre i sintomi tipici possono essere assenti in circa il 50% dei casi.

Nell'ambito di questa sindrome, le patologie con un'associazione stabilita con la MRGE sono rappresentate da:

- tosse cronica (specialmente notturna);
- laringite cronica;
- asma;
- erosioni dentali.

Altre patologie in cui s'ipotizza un rapporto con il reflusso esofageo sono:

- faringite;
- sinusite;
- fibrosi polmonare idiopatica;
- otite media ricorrente.

In effetti i dati che mettono in relazione causale queste ultime patologie con la diagnosi clinica, endoscopica o pHmetrica di malattia da reflusso sono deboli, come d'altra parte evidenziato dal relativo basso tasso di successo nel controllo di tali patologie con la terapia acido-soppressiva. Il reflusso acido, però, sembra avere comunque un ruolo peggiorativo su eventuali patologie concomitanti, il che giustifica l'uso degli IPP nel trattamento, ma ciò non esime da un attento studio diagnostico sui possibili altri fattori causali.

Classificazione endoscopica/istologica

La classificazione basata sul quadro endoscopico distingue:

TABELLA III.

Classificazione dell'esofagite secondo i criteri di Los Angeles.

A	Una o più lesioni della mucosa di lunghezza non superiore ai 5 mm, nessuna delle quali si estende tra più apici delle pliche mucose
B	Una o più lesioni della mucosa di lunghezza superiore ai 5 mm, nessuna delle quali si estende tra più apici delle pliche mucose
C	Lesioni della mucosa che si estendono tra due o più apici delle pliche mucose ma non oltre il 75% della circonferenza esofagea
D	Lesioni della mucosa che si estendono per almeno il 75% della circonferenza esofagea

Malattia da reflusso gastroesofageo con esofagite (ERD)

Quest'ultima viene suddivisa, secondo Los Angeles, in 4 gradi: da A a D secondo la minore o maggiore estensione delle erosioni (Tab. III).

Malattia da reflusso gastroesofageo non erosiva, quindi senza esofagite (NERD)

È una diagnosi di esclusione che si basa sull'assenza di danno mucosale all'endoscopia.

Malattia da reflusso gastroesofageo non investigata

Sono pazienti con sintomi tipici da reflusso che non si sono sottoposti a esofagogastro-duodenoscopia.

Occorre sottolineare che la presenza o meno di danno mucosale non correla con una maggiore o minore intensità dei sintomi, né a priori influenza una maggiore o minore risposta alla terapia di soppressione dell'acidità.

Classificazione basata sulla risposta alla terapia

Il tipo di risposta clinica alla terapia acido soppressiva, in pratica a quella con IPP, consente di distinguere:

Malattia da reflusso gastroesofageo che risponde al trattamento con IPP

Circa il 70% dei pazienti con MRGE ottengono la risoluzione di sintomi con l'uso degli IPP ai dosaggi e nei periodi standard.

Malattia da reflusso gastroesofageo che non risponde al trattamento con IPP:

- in modo parziale;
- in modo totale.

Questi pazienti con MRGE non ottengono la scomparsa completa o parziale dei sintomi con i dosaggi standard di IPP e/o non si mantengono asintomatici con la terapia *long term* o *on demand*.

Classificazione sulla base del dato pH-impedenzometrico

In rapporto ai risultati della pH-impedenzometria è possibile classificare la NERD con:

- reflusso acido patologico;
- reflusso acido normale o non acido (esofago ipersensibile);
- senza reflusso.

L'ultimo gruppo non può essere inquadrato in realtà nella MRGE e andrebbe invece classificato più correttamente come *functional heartburn* (pirosi funzionale), secondo i criteri di Roma che lo definisce come:

- fastidio o dolore urente retrosternale;
- assenza di evidenza che il reflusso gastroesofageo sia la causa del sintomo;
- assenza di disturbi della motilità esofagea e di alterazioni istopatologiche.

Si può quindi affermare, dopo avere analizzato queste varie classificazioni, che i pazienti con MRGE "difficile" sono quelli i cui sintomi tipici o atipici non vengono controllati, o lo sono solo parzialmente, dagli IPP, quelli che presentano un esofago ipersensibile o che hanno un *functional heartburn* non ancora ben caratterizzato.

È evidente, da quanto detto, che tutti i pazienti con MRGE, in cui il trattamento standard (per dose e durata) con gli IPP controlla i sintomi e che restano asintomatici senza terapia o con terapia *long term* o *on demand*, non possono essere considerati "difficili".

L'identificazione di una MRGE "difficile" o refrattaria alla terapia è quindi collegata da una parte al dato soggettivo della sintomatologia del paziente e dall'altra a una variabile rappresentata dalla terapia praticata, che può essere diversa per dosaggio, numero di somministrazioni e tipo di molecole. Tutto ciò fa sì che all'interno della MRGE "difficile" si trovino pazienti con caratteristiche eterogenee e quindi difficilmente omologabili (Tab. IV).

Bisogna quindi aver chiaro che la definizione di reflusso "difficile" è sostanzialmente legata al vissuto del paziente, che sperimenta nonostante la terapia una scarsa qualità di vita (QoL). In effetti i pazienti con reflusso "difficile" hanno una riduzione della QoL dell'8-16% per l'aspetto fisico e del 2-12% per l'aspetto mentale. Tale riduzione della QoL è legata soprattutto ai disturbi del sonno, che determinano stress emotivo e riducono le performance lavorative ⁴.

Dimensione del problema

La prevalenza della MRGE è alta in tutto il mondo occidentale: si stima che il 25-40% degli adulti americani manifesti sintomi da reflusso almeno una volta al mese; mentre circa il 7-10% ne soffre giornalmente.

I casi di MRGE "difficile" sembrano avere una prevalenza del 40% circa, con una variazione che va dal 32%, nell'ambito delle cure primarie al 42% degli studi osservazionali ⁵. Anche se non ben documentati, questi casi sembrano più frequenti nella MRGE con sintomi atipici.

Nell'ambito della Medicina Generale (MG) italiana, secondo i dati del database Health Search – IMS LPD (www.healthsearch.it), la prevalenza della MRGE nel 2015 è stata del 16,7% (20,9% nel Sud-isole; 14,7% Centro; 14,1% Nord). Maggiormente frequente nelle donne (18,6 vs 14,6%), la prevalenza della MRGE presenta un trend crescente all'aumentare dell'età, con un picco nella fascia 65-74 anni (24,9%).

Dai dati registrativi sembra che l'esofagogastroduodenoscopia (EGDS) sia stata eseguita solo nel 4,2% dei pazienti con diagnosi di MRGE e prevalentemente in quelli in trattamento farmacologico (8% vs 0,9%). L'esecuzione di pH metria o pH-impedenzometria è estremamente rara.

Questo dato fa ritenere che la maggior parte delle diagnosi di MRGE, nell'ambito delle cure primarie, sia esclusivamente clinica e che quindi l'inquadramento classificativo sia carente ed esclusivamente legato alla risposta al trattamento con IPP.

TABELLA IV.

Cause di MRGE "difficile" (da Fock et al., 2016, mod.) ¹⁶.

Non correlate al reflusso	<i>Functional heartburn</i> con reflusso normale e/o mancata correlazione sintomi/reflusso (comune) Disordini della motilità esofagea: acalasia (comune) Ritardato svuotamento gastrico (comune) Aerofagia Ruminazione Esofagite eosinofila (se è presente disfagia)	
Correlate al reflusso	Insufficiente soppressione acida	Dosaggio degli IPP errato
		Mancata compliance agli IPP
		Resistenza agli IPP
		S. Zollinger-Ellison
	Reflusso non acido o debolmente acido, ma chiara correlazione sintomi/reflusso	
	Reflusso normale, ma chiara correlazione sintomi/reflusso	Ipersensibilità esofagea

In ambito specialistico, Savarino e collaboratori, in uno studio del 2013⁶, hanno calcolato che su 100 pazienti con MRGE, 35 presentino alterazioni all'endoscopia (30 un' Esofagite erosiva, 5 una sua complicanza), mentre 65 non abbiano alterazioni endoscopiche, e siano quindi, dal punto di vista classificativo, delle NERD.

Di queste 65 NERD, al controllo impedenzometrico, il 40% erano "vere" NERD, mentre il 20% presentavano le caratteristiche dell'esofago ipersensibile al reflusso debolmente acido, il 15% quelle dell'esofago ipersensibile al reflusso non acido e il 25% quelle del *functional heartburn*.

Riportando questi dati di prevalenza nella MG, ogni 1000 assistiti un medico di medicina generale (MMG) dovrebbe prendersi cura di circa 167 pazienti con MRGE, 58 con lesioni endoscopicamente evidenti, 44 con "vero" NERD, 22 con esofago ipersensibile all'acido, 16 con esofago ipersensibile al non acido, e 27 con *functional heartburn*.

Il trattamento con IPP avrebbe quindi presupposti di efficacia in 124 pazienti su 167, mentre sarebbe totalmente o parzialmente inefficace in 43 pazienti con reflusso non acido.

Dall'analisi di questi dati appare ben evidente che il MMG è chiamato a porre sempre molta attenzione nell'uso degli IPP.

Nei pazienti con MRGE che rispondono al trattamento con IPP, questi dovranno essere usati alle dosi consigliate e per la durata opportuna, scegliendo le opportune strategie terapeutiche nel mantenimento.

Nei casi di reflusso "difficile" il MMG dovrà evitare di insistere con un trattamento con IPP inefficace, o solo parzialmente efficace, senza iniziare un corretto iter diagnostico per l'inquadramento della patologia, premessa per un corretto intervento terapeutico.

Per quanto riguarda le sindromi extraesofagee sicuramente legate al reflusso, la **tosse cronica** nei soggetti immunocompetenti, non fumatori, con normale quadro radiologico del torace e non in trattamento con ACE-inibitori, riconosce nel 90% dei casi una tra le seguenti cause: il gocciolamento nasale posteriore, il reflusso gastroesofageo o l'asma.

Il gocciolamento nasale posteriore (PNDS), oggi più correttamente inserito nella più completa sindrome della tosse delle vie aeree superiori (UACS), che comprende una miriade di patologie rinosinusal, è responsabile dell'87% dei casi di tosse cronica.

La **laringite cronica** da reflusso rappresenta il 4-10% dei disordini cronici laringei non specifici, e in uno studio brasiliano sulla disfonia il reflusso ne rappresenta la seconda causa di malattia (12,6%), subito dopo la disfonia funzionale (20,5%).

I pazienti che soffrono di **asma** riferiscono sintomi da reflusso in più dell'80% dei casi e l'asma refrattaria, che rappresenta il 5-10% dei casi di asma, può essere spiegata dalla presenza della MRGE e di altre comorbidità⁷. Nonostante ciò il NAEPP (*National Asthma Education and Prevention Program*) raccomanda di trattare con IPP solo i pazienti con asma e MRGE sintomatica, visto che in più del 60% dei pazienti con manometria e pH metria esofagea positiva i sintomi da reflusso possono essere assenti⁸.

Il rapporto quindi tra asma e MRGE rimane controverso, anche se in un certo numero di pazienti asmatici si ottiene un miglioramento con il trattamento acido soppressivo.

Il **dolore toracico non cardiaco** (NCCP), che colpisce circa il 25% della popolazione, facendosi più frequente con l'invecchiamento, è clinicamente caratterizzato da ripetuti episodi di dolore retrosternale. Questo può avere un'origine esofagea nel 40-60% dei casi ed essere causato da MRGE, alterazioni motorie o iperalgesia viscerale. Il dolore toracico non cardiaco può inoltre originare a livello muscoloscheletrico (10-20%), psichico (20-60%) e in misura minore polmonare o mammario⁹. Nel dolore toracico non cardiaco (NCCP) di origine esofageo il reflusso gastroesofageo rappresenta la più comune causa della sintomatologia con una prevalenza stimata tra il 30 e il 60%. Pertanto, l'uso degli IPP è diventato di prima scelta nei pazienti con NCCP con risultati spesso positivi¹⁰.

Di fronte a questi sintomi extraesofagei, il MMG dovrebbe iniziare un attento iter dia-

gnostico, in collaborazione con gli specialisti interessati: otorino, pneumologi e cardiologi.

Le cause della MRGE: cenni di fisiopatologia

La MRGE è una malattia a genesi multifattoriale, non potendosi riconoscere un solo agente causale, con un'ampia variabilità delle manifestazioni cliniche, come visto precedentemente.

Per comprendere il meccanismo fisiopatologico alla base della MRGE possiamo paragonare esofago e stomaco a un circuito idraulico in cui l'esofago funge da pompa anterograda, lo sfintere esofageo inferiore (LES) da valvola unidirezionale e lo stomaco da contenitore.

Per il determinarsi della malattia occorre il cattivo funzionamento di uno o più di questo circuito, cui spesso si associa una scarsa efficacia dei fattori protettivi e/o la presenza di cofattori aggressivi.

Un'alterazione della peristalsi esofagea riduce da una parte la capacità di allontanare il refluo gastrico (clearing meccanico) dal lume esofageo e dall'altra quella della saliva deglutita di tamponare l'acidità gastrica (clearing chimico).

L'instaurarsi di un danno mucosale da reflusso determina, con un circolo vizioso, un peggioramento della peristalsi esofagea, e in tal modo alterazioni della motilità si riscontrano nel 25% dei pazienti con esofagite lieve e nel 48% di quelli con esofagite severa ¹¹.

Il mal funzionamento del LES determina un maggior reflusso del contenuto gastrico. Questo mal funzionamento può concretizzarsi nell'aumento dei rilasciamenti transitori o in un rilasciamento permanente o nell'inefficacia a mantenere una pressione superiore a quella intraddominale.

Le alterazioni motorie dello stomaco, che possono determinare un ritardato svuotamento e quindi aumentare volume e pressione nello stomaco, favoriscono la risalita del contenuto gastrico e lo sfiancamento del LES.

Uno dei fattori fondamentali per evitare la comparsa dei sintomi dell'esofagite e delle sue complicanze è però la resistenza mucosa,

che secondo Buttar può essere pre epiteliale, epiteliale e postepiteliale ¹².

La riduzione della resistenza mucosale nella MRGE sembra essere confermata dall'alterata espressione delle molecole di adesione cellulare (claudina-1,-2,-4, ZO-1, filaggrin e occludina), e dalla presenza di spazi intracellulari dilatati (DIS), che pertanto si propongono di diventare biomarkers della MRGE nel prossimo futuro.

Il grado di resistenza intracellulare potrà essere ben studiato con l'impedenziometria basale, che misura l'impedenza in assenza di reflusso e deglutizione. Studi sperimentali sembrano infatti confermare la presenza di valori più bassi nei soggetti con MRGE rispetto ai sani e a quelli con *functional heartburn*, specie quelli che non rispondono agli IPP ¹³.

Nella comparsa della sintomatologia non può essere dimenticata la sensibilità nervosa della mucosa esofagea.

Fattori predisponenti alla MRGE sono l'ernia iatale e l'obesità.

L'**ernia iatale** può agire con meccanismi diversi: dislocare il LES in torace con la riduzione o la scomparsa della zona ad alta pressione intraddominale; ridurre la capacità dei pilastri diaframmatici di comportarsi come sfintere esterno; intrappolare il contenuto gastrico nel sacco erniario e favorirne il reflusso in coincidenza dei rilasciamenti del LES.

L'**obesità** rappresenta un fattore di rischio per la MRGE, anche se non ne è completamente chiaro il meccanismo ¹⁴. L'obesità potrebbe determinare un aumento della pressione intragastrica, che quindi incrementerebbe il gradiente pressorio gastroesofageo, determinando l'incompetenza del LES e un aumento dei suoi rilasciamenti transitori.

Dal punto di vista fisiopatologico alla base dei sintomi della MRGE "difficile" si possono quindi ipotizzare cause legate al reflusso, quali un'insufficiente inibizione dell'acidità gastrica, determinata da un dosaggio errato di IPP, o da una scarsa compliance o più raramente da una diminuita risposta agli IPP legata a vari fattori quali l'aumento del peso, la presenza di genotipi del citocromo P450, che ne influen-

zano negativamente il metabolismo. Causa ancora più rara è la sindrome di Zollinger-Ellison.

Sempre legate al reflusso, perché documentate dalla coincidenza reflusso/sintomo, sono l'esofago ipersensibile e la sensibilità a reflusso non acido o debolmente acido.

Tra le cause non legate al reflusso dobbiamo inserire il *functional heartburn*, documentato dalla mancata presenza del reflusso e/o dalla mancata coincidenza tra reflusso e sintomo. Altre cause sono da ricercare tra i disordini motori di esofago e stomaco e in presenza di disfagia occorre valutare la presenza dell'esofagite eosinofila.

L'esofagite eosinofila può essere causa di MRGE "difficile", ma è una causa non comune. La sua prevalenza, infatti, è del 56,7/100.000 in studi multicentrici statunitensi¹⁵.

Per quanto riguarda i sintomi e le lesioni extraesofagee da MRGE si possono ipotizzare due meccanismi etiologici: il danno diretto dell'acido e della pepsina e la reazione vagale innescata dalla stimolazione dell'esofago distale con conseguente bronco-laringo costrizione.

La protezione dell'apparato respiratorio dal reflusso è affidato agli stessi meccanismi già descritti, cui va sicuramente aggiunto l'efficienza dello sfintere esofageo superiore (UES). L'epitelio ciliato della mucosa respiratoria può essere danneggiato dall'esposizione all'acido e quindi perdere la sua funzionalità con un conseguente accumulo di muco che, insieme allo spasmo indotto in maniera diretta o riflessa, può essere alla base dei sintomi quali tosse cronica, raucedine e disfonia. Il persistere di tale situazione può ovviamente produrre danni anatomici, quali edema, ulcerazioni e granulomi.

Occorre però sottolineare che tali lesioni acido correlate sono presenti in un'alta percentuale di soggetti asintomatici, il che lascia ipotizzare una variabilità della sensibilità individuale.

Gli studi con l'impedenzometria basale sia nell'esofago distale, che in quello prossimale, sembrano dimostrare un più basso valore di impedenza nel tratto prossimale, che potrebbe esprimere una ridotta resistenza mucosale in tali aree.

KEY MESSAGE

- Si definisce MRGE "difficile" quella i cui sintomi non sono controllati dall'uso corretto degli IPP, per dose e durata
- La diagnosi di MRGE "difficile" è esclusivamente clinica ed è legata alla soggettiva percezione dei sintomi e ciò pone dei problemi di omogeneità nell'inquadramento nosologico
- La prevalenza dei casi di MRGE "difficile" varia tra il 32% e il 40% di tutti i casi di MRGE
- La persistenza dei sintomi nella MRGE "difficile" può essere legata a un'insufficiente soppressione acida, a un esofago ipersensibile al reflusso acido o non acido, e a cause non legate al reflusso, quali la piroisi funzionale (*functional heartburn*), i disordini motori esofagei e l'esofagite eosinofila
- La piroisi funzionale (*functional heartburn*), secondo i criteri di Roma, presenta le seguenti caratteristiche: dolore urente retrosternale, mancata coincidenza tra reflusso e sintomo, assenza di disturbi della motilità esofagea
- L'esofagite eosinofila è una causa rara di MRGE "difficile"
- Le sindromi extraesofagee sicuramente legate al reflusso sono la tosse cronica, la laringite cronica, l'asma e le erosioni dentali. È bene sottolineare come spesso il reflusso acido non sia l'unica causa di tali sindromi, ma che agisca come cofattore di peggioramento o di mantenimento della flogosi determinata da altre cause irritanti o infettive. L'uso degli IPP in queste sindromi extraesofagee è una risorsa importante specie al primo livello di cura, ma di fronte a una mancata risposta, non va trascurato un attento iter diagnostico in collaborazione con gli specialisti di riferimento

Bibliografia

- 1 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.
- 2 Anderson P, Dalziel K, Davies E, et al. *Survey of Digestive Health across Europe: final report. Part 2: the economic impact and burden of digestive disorders*. United European Gastroenterol J 2014;2:544-6.
- 3 European Medicines Agency. *Guideline on the evaluation of drugs for the treatment of gastro-oesoph-*

- geal reflux disease. www.ema.europa.eu (17 march 2011).
- 4 Becher A, El-Serag H. *Systematic review: the association between symptomatic response to proton pump inhibitors and health-related quality of life in patients with gastro-oesophageal reflux disease*. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:618-27.
 - 5 El-Serag H, Becher A, Jones R. *Systematic review: persistent reflux symptoms on proton pump inhibitor therapy in primary care and community studies*. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:720-37.
 - 6 Savarino E, Giacchino M, Savarino V. *The importance of subgrouping refractory NERD patients according to esophageal pH-impedance testing*. *Surg Endosc* 2013;27:3503-4.
 - 7 Field SK, Underwood M, Brant R, et al. *Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in asthma*. *Chest* 1996;109:316-22.
 - 8 Parsons JP, Mastrorarde JG. *Gastroesophageal reflux disease and asthma*. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16:60-3.
 - 9 Eslick GD, Jones MP, Talley NJ. *Noncardiac chest pain: prevalence, risk factors, impact and consulting-a population-based study*. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1115-24.
 - 10 Cremonini F, Wise J, Moayyedi P, et al. *Diagnostic and therapeutic use of proton pump inhibitors in non-cardiac chest pain: a meta-analysis*. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1226-32.
 - 11 Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ, et al. *Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis*. *Gastroenterology* 1986;91:897-904.
 - 12 Buttar NS, Falk GW. *Pathogenesis of gastroesophageal reflux and Barrett esophagus*. *Mayo Clin Proc* 2001;76:226-34.
 - 13 Kia L, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. *Biomarkers of reflux disease*. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:790-7.
 - 14 Herbella FA, Sweet MP, Tedesco P, et al. *Gastroesophageal reflux disease and obesity. Pathophysiology and implications for treatment*. *J Gastrointest Surg* 2007;11:286-90.
 - 15 Dellon ES, Jensen ET, Martin CF, et al. *Prevalence of eosinophilic esophagitis in the United States*. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:589-96.
 - 16 Fock KM, Talley N, Goh KL, et al. *Asia-Pacific consensus on the management of gastro-oesophageal reflux disease: an update focusing on refractory reflux disease and Barrett's oesophagus*. *Gut* 2016;65:1402-15.

2. L'inquadramento diagnostico Dai criteri clinici agli strumenti diagnostici

Cesare Tosetti

Nella gestione del paziente con MRGE viene sempre più richiesto al MMG un ruolo centrale per razionalizzare l'uso di risorse diagnostiche e terapeutiche, in particolare rispetto alla possibile utilizzazione inappropriata di potenti farmaci acidosoppressori. Nel caso della MRGE difficile questo ruolo è reso spesso arduo dalle difficoltà di inquadramento del paziente. Affronteremo il possibile processo diagnostico nei due differenti casi del paziente con diagnosi di MRGE e presentazione con sintomi tipici, ma scarsamente rispondente alla terapia standard di primo livello e del paziente con sintomi extraesofagei, cui è sospettata una MRGE.

Questi due percorsi hanno in comune la necessità di una rivalutazione clinica completa e il possibile utilizzo di indagini diagnostiche per immagini e funzionali.

Cosa aspettarsi dai pazienti con MRGE difficile?

Di fronte a un paziente con MRGE difficile sorgono molti dubbi. Ha davvero un reflusso? Concomitano altre patologie in particolare neoplastiche? Sto sbagliando qualcosa nel trattamento? Devo approfondire la situazione? Devo chiedere una consulenza specialistica? La gestione standard della MRGE con presentazione più o meno tipica è basato su una valutazione clinica e l'avvio a un trattamento per la riduzione della secrezione acido gastrica.

Quando il paziente ritorna nei nostri studi, perché il problema non è soddisfacentemente risolto, si aprono diversi scenari.

Sappiamo che la frequenza di reflussi non acidi e quindi non controllabili con antisecretori può essere elevata, ma che ci sono comunque pazienti che rispondono scarsamente agli

antisecretori, perché i loro sintomi hanno una genesi complessa, ad esempio dovuta a un'ipersensibilità viscerale o ad altre condizioni (Box 1). Tra i due sintomi considerati tipici (pirosi e rigurgiti acidi), i rigurgiti acidi rispondono meno rispetto alla pirosi a una pur corretta terapia antisecretoria.

Prima di poter imputare questa condizione a forme funzionali occorre necessariamente tenere in considerazione la possibilità di essere di fronte a forme più gravi di MRGE o alla presenza di lesioni organiche nel tratto digestivo superiore che non possono essere trascurate (Box 2).

Cosa possiamo ottenere dalla valutazione clinica?

Va innanzitutto ribadito che la MRGE tipica-

BOX 1.

Possibili meccanismi patogenetici riconosciuti nei pazienti con MRGE difficile.

- Riduzione del tono e incremento dei rilasciamenti transitori dello sfintere esofageo inferiore, peristalsi inadeguata
- Sono dimostrati sia il reflusso di tipo acido che alcalino. È risultato nocivo per la mucosa esofagea il contatto con acido gastrico, pepsina, bile, secrezioni intestinali e pancreatiche
- Aumentata esposizione complessiva all'acido, in funzione di maggiore caduta e inferiore nadir del pH; estensione verso l'alto e volume del reflusso
- Presenza di ernia iatale attraverso una ridotta clearance o un intrappolamento dell'acido gastrico
- Ipersensibilità della mucosa al reflusso acido o alcalino
- Meccanismi infiammatori
- Episodi acidi notturni (*nocturnal acid breakthrough*)
- La "tasca di acido" (*acid pocket*) è un'area di acido gastrico non tamponato, che si accumula nello stomaco prossimale dopo il pasto e può essere una riserva per il reflusso acido, con maggiori dimensioni in caso di ernia iatale

BOX 2.**Patologie con espressione clinica affine alla MRGE.**

Altre forme di esofagite:

- esofagite eosinofila
- esofagite infettiva (batterica, virale, micotica)
- esofagite farmacologica (FANS, bifosfonati, tetracicline)
- esofagite caustica

Altre patologie esofagee:

- disturbi motori (spasmo diffuso, acalasia, sclerodermia)
- piroisi funzionale
- cancro esofageo
- malformazioni, cisti, stenosi

Patologie gastrointestinali:

- dispepsia funzionale
- patologia infiammatoria gastroduodenale
- patologia ulcerativa gastroduodenale
- cancro gastrico
- patologia biliare
- patologia motoria gastrica

Ruminazione

Cardiopatie (ischemiche e pericardiche)

Altre patologie toraciche

BOX 3.**Criteri considerati di allarme per possibile presenza di patologia rilevante.**

- Disfagia e odinofagia (cancro, esofagite eosinofila)
- Disfonia
- Sintomi bronchiali ricorrenti, polmonite da aspirazione
- Tosse persistente o ricorrente
- Sanguinamento
- Nausea o vomito frequente
- Dolore persistente
- Anemia sideropenica
- Calo ponderale progressivo indesiderato
- Linfadenopatia (collo)
- Massa epigastrica
- Età di insorgenza oltre 55 anni (45/50 anni, a seconda dell'epidemiologia locale)
- Familiarità per cancro esofageo o gastrico

mente non permette di rilevare anomalie specifiche all'esame obiettivo anche in caso di resistenza a un primo tentativo terapeutico. La maggior parte dei segni che sono ritenuti d'allarme per patologia rilevante non sono specifici e sono per lo più associati a patologia addominale (stomaco e vie biliari) (Box 3). I sintomi d'allarme con la migliore performance nella diagnosi di cancro esofageo o gastrico sono la perdita di peso, la disfagia e la presenza di massa. Vi sono inoltre insufficienti evidenze per utilizzare i sintomi d'allarme (a esclusione della disfagia) per identificare pazienti con MRGE a rischio di adenocarcinoma ¹.

È indispensabile valutare il paziente accuratamente dal punto di vista clinico. L'aumento della massa corporea e della circonferenza addominale sono associate a una ridotta risposta terapeutica. Occorre ricercare la presenza di possibili patologie cardiache o respiratorie e valutare l'orofaringe per ulcere, erosioni dentali, candidiasi. Raramente sono rilevabili segni di sclerodermia.

Considerare pazientemente la descrizione dei sintomi effettuata dal paziente. Sintomi come

pirosi e rigurgito possono facilmente non essere correttamente interpretati. Rigurgito non è ruminazione (che è un sintomo comportamentale). Epigastralgia, dolore addominale e dolore toracico possono assumere connotati localizzativi molto sfumati.

Occorre interrogare il paziente sulla storia personale e familiare, valutando durata dei sintomi, relazioni con i pasti, sintomi notturni incluso impatto sul sonno, effetto della posizione supina e di pasti serali. Il ruolo del fumo e dell'alcol può essere importante soprattutto sulla progressione di malattia. Altri fattori dietetici associati allo sviluppo di sintomi sono il consumo di bevande gassate, cioccolato, menta, spezie, caffè.

L'elenco di farmaci associati a MRGE è lungo e comprende anticolinergici, teofilline, nitrati, sildenafil, secretina, glucagone, calcioantagonisti, terapia ormonale sostitutiva, antinfiammatori, bifosfonati, potassio. Una rivalutazione farmacologica completa deve includere anche farmaci da banco e terapie complementari che spesso non sono note al medico.

È estremamente importante interrogare accuratamente il paziente sui trattamenti specifici per il reflusso effettuati e sul loro risultato cercando di capire l'adesione al trattamento, perché una delle principali cause di insuccesso terapeutico è sicuramente un trattamento inadeguato, che riconosce diversi meccanismi

BOX 4.

Condizioni di trattamento inadeguato al contesto clinico.

- Scelta farmacologica inadeguata per tipologia o dosaggio (esempio: uso di blando antiacido, oppure IPP a dose insufficiente)
- Durata o modalità del trattamento inadeguata (esempio: al bisogno o intermittente)
- Assunzione scorretta (esempio: assunzione di IPP notturna o dopo il pasto, assunzione di alginato contemporanea al pasto)

(Box 4). È stato dimostrato che fino al 50% dei pazienti possono non assumere correttamente gli inibitori di pompa protonica (IPP), assumendoli ad esempio dopo il pasto o al momento di andare a letto², oppure tendono ad autoridursi le dosi in funzione del fluttuare dei sintomi³.

Occorre considerare che una parte dei pazienti (circa il 3% dei caucasici, oltre il 10% degli asiatici) sono metabolizzatori rapidi degli IPP, e che quindi possono presentare una ridotta risposta al trattamento antisecretorio.

Se il paziente è anziano le evidenze disponibili indicano che una scarsa risposta al trattamento può essere associata alla polipatologia (in particolare alla presenza di diabete e depressione), e alla obesità, con necessità di particolare attenzione alla compliance⁴.

Studi clinici condotti sia a livello di cure primarie che specialistiche dimostrano che spesso la valutazione della gravità dei sintomi è discordante tra medico e paziente, con la tendenza a una sottovalutazione da parte del medico. Questo può condurre a una proposta terapeutica inadeguata per cui è necessario, a ogni incontro col paziente, cercare di quantificare assieme l'entità del sintomo, possibilmente utilizzando criteri oggettivi come i questionari specifici.

Per quanto riguarda l'inquadramento del paziente con sintomi extraesofagei di presunta origine reflussiva, vi è un certo consenso nel ritenere che in assenza di concomitanti sintomi esofagei la diagnosi di MRGE possa essere improbabile. Nel caso di laringite gli specialisti, a seguito di valutazione videoendoscopica, spesso segnalano la presenza di segni di irritazione mucosale, ritenuti compatibili con

una diagnosi patogenetica di reflusso. Tuttavia questi segni sono osservabili in un'altissima percentuale della popolazione sana non sintomatica, sollevando più di una domanda sulla loro specificità diagnostica⁵.

Nei casi particolari di patologia polmonare o ORL è opportuno valutare accuratamente l'esposizione al fumo o altri irritanti, l'assunzione di farmaci ACE-inibitori, il possibile abuso professionale della voce in caso di musicisti o insegnanti. È necessaria un'accurata valutazione di una possibile asma tramite test di provocazione e il riconoscimento di una sindrome da "gocciolamento" nasale posteriore (*post nasal drip syndrome*).

Grande attenzione deve essere posta alla valutazione di stati ansiosi o depressivi che condizionano pesantemente la percezione di sintomi e della patologia, aumentando la frequenza di sintomi da MRGE⁶.

Quando è opportuno utilizzare accertamenti strumentali?

Riaffermato che la diagnosi di MRGE è prevalentemente basata sulla valutazione clinica secondo i criteri di Montreal⁷, di fronte a situazioni cliniche a gestione difficoltosa è necessario percorrere un ragionamento diagnostico che può comprendere accertamenti strumentali.

Tali accertamenti sono generalmente compiuti a livello specialistico a seguito o meno di consultazione. In Italia l'endoscopia, gli accertamenti radiologici e anche la pH-metria sono in genere liberamente prescrivibile da parte del MMG, tuttavia occorre considerare la condivisione di questi pazienti con lo specialista per poter ottenere un miglior risultato specialmente in tema di standard qualitativi. Trattandosi di un paziente "difficile" è opportuno che l'esecuzione di accertamenti particolari siano eseguiti in sedi che garantiscano elevata esperienza e qualità degli strumenti, nonché un allineamento alle linee guida internazionali.

Un'occhiata all'interno

La maggior parte dei pazienti con MRGE, inclusi quelli con MRGE difficile, non presentano alterazioni endoscopiche. I riscontri endosco-

pici di esofagite, incluso l'Esofago di Barrett, spesso non correlano con la presenza o il grado dei sintomi. È evidente che comunque l'endoscopia è l'esame chiave e iniziale per la valutazione del paziente con MRGE difficile, in particolare nel caso di sintomi refrattari a un corretto trattamento iniziale, in quanto permette di escludere la presenza di neoplasie, fornendo dal punto di vista clinico una prima rassicurazione sia al paziente, che al medico. Gli scenari clinici che si presentano, soprattutto nelle cure primarie, sono però numerosi e una sintesi delle principali situazioni in cui l'endoscopia è indicata o meno secondo le principali società scientifiche internazionali è presentata nel Box 5.

L'endoscopia fornisce informazioni anatomiche sullo sfintere esofageo inferiore e sulla presenza di ernia iatale, la cui dimostrazione spesso risulta utile nella relazione medico-paziente, che è sfavorita dal carattere funzionale della MRGE. Infatti la persistenza di sintomi in assenza di riscontro di lesioni rilevanti pone un senso di insoddisfazione che spinge il paziente a chiedere approfondimenti o la ripetizione ravvicinata di indagini. Nel caso dell'endoscopia nella MRGE il medico sa che nella grande parte dei casi in assenza di criteri di allarme l'esame endoscopico non farà emergere condizioni che possano suggerire modifiche terapeutiche sostanziali, ed è per questo che è considerata non indicata nella valutazione iniziale del paziente e scarsa-

mente performante anche nel paziente con sintomatologia persistente.

Va sottolineato come la qualità di esecuzione dell'endoscopia digestiva sia soggetta a un certo grado di dipendenza dalla perizia dell'operatore e che è auspicabile una refertazione standard completa della classificazione Los Angeles ⁸ che permetta di inquadrare il paziente in riferimento ai dati disponibili al fine di ottimizzare trattamento e monitoraggio.

L'uso di biopsie esofagee nel corso dell'esame endoscopico, poco utilizzato nella pratica quotidiana, è controverso. Le raccomandazioni depongono in genere contro un uso routinario nella valutazione del paziente con MRGE, ma a favore in casi di sintomi d'allarme, in particolare disfagia, in pazienti refrattari alla terapia, in soggetti a rischio di neoplasia e nel sospetto di esofagite eosinofila.

L'esofagite eosinofila è una condizione di crescente interesse, specialmente in pazienti con sintomi refrattari alla terapia antisecretiva, in quanto necessita di un approccio terapeutico nettamente diverso. Nei pazienti con esofagite eosinofila può essere caratteristica la presenza di disfagia, ma comunque la pirosi è presente circa in un terzo dei casi. Benché la presenza di esofagite eosinofila nella popolazione generale sia bassa, nei pazienti sottoposti per qualsiasi motivo a endoscopia delle vie digestive superiori la prevalenza è superiore al 5%, salendo al 10-15% se presente disfagia. È ritenuto cost-effective sottoporre a screening

BOX 5.

Raccomandazioni per un corretto utilizzo delle indagini endoscopiche.

Condizione	Raccomandazione
Diagnosi di pazienti con sintomi tipici di MRGE senza segni d'allarme	Non raccomandata
Sintomi d'allarme, in particolare disfagia	Raccomandata
Pazienti non responsivi a un ciclo di terapia antisecretiva (a dosaggio doppio)	Raccomandata
Diagnosi di MRGE sulla base di asma, tosse cronica, o laringite	Non raccomandata
Pazienti con MRGE erosiva e non erosiva, in assenza di Esofago di Barrett, per la valutazione di progressione di malattia	Non raccomandata
Screening di pazienti ad alto rischio di complicanze	Raccomandata
Prevenzione neoplastica in pazienti con MRGE	Evidenze insufficienti pro o contro
Screening per l'Esofago di Barrett e la displasia in pazienti (maschi) \geq 50 anni con storia di MRGE di > 5-10 anni	Raccomandata con riserve

bioptico per la ricerca di esofagite eosinofila un paziente sottoposto a endoscopia se la prevalenza della patologia nella popolazione generale supera localmente l'8%.

Una valutazione bioptica può risultare utile per valutare l'integrità della mucosa esofagea. Alterazioni microscopiche sono riconoscibili, sia in pazienti con esofagite erosiva che in quelli che non mostrano lesioni macroscopiche. Studi di microscopia elettronica hanno evidenziato in queste modificazioni dei pattern caratterizzati da dilatazione degli spazi cellulari. Queste alterazioni trovano correlazione con parametri funzionali, in particolare con la presenza di reflusso patologico, e il loro riscontro pertanto può permettere una caratterizzazione del paziente, differenziando veri reflussori da forme funzionali. Va rimarcato che in caso di necessità di queste valutazioni microscopiche il paziente deve essere avviato verso un centro di riferimento con esperienza specifica. Benché l'Esofago di Barrett non rappresenti un argomento specifico di trattazione di questo manuale, ci limitiamo a ricordare che solo le linee guida dell'*American College of Gastroenterology*⁹, ma non le linee guida inglesi, giapponesi o asiatiche¹⁰, pongono la dimostrazione di metaplasia intestinale quale condizione diagnostica, limitandosi le altre alla dimostrazione di epitelio colonnare. Comunque nel sospetto endoscopico di tale condizione è evidente l'indicazione bioptica e la conseguente periodica sorveglianza.

Anche quando sussistono condizioni in cui l'endoscopia è generalmente considerata appropriata, dobbiamo comunque aspettarci limitati riscontri diagnostici, in quanto non vi sono evidenze rilevanti che una scarsa risposta al trattamento o la presenza di sintomi extraesofagei determini il riscontro di alterazioni severe esofagee o gastriche.

In assenza di riscontro di alterazioni della mucosa il paziente viene inserito in quel grande contenitore definito NERD (*Non-Erosive Reflux Disease*), cioè MRGE non erosiva, condizione di per sé assolutamente muta rispetto a un indirizzo terapeutico e gestionale specifico. Solo un esame funzionale per la valutazione

dell'esposizione esofagea a reflussati gastro-duodenali può farci avere informazioni che possano caratterizzare il paziente e permetterci un indirizzo terapeutico adeguato.

Quantificare il reflusso

L'unico metodo efficace per quantificare il reflusso (acido e alcalino) è la misurazione diretta pHmetrica e impedenzometrica. Il monitoraggio deve essere effettuato per almeno 24h (è possibile fino a 72h) per ottimizzare la sensibilità. Rappresenta anche l'unico metodo che permette di associare sintomi a eventi registrati.

La classica pH-metria esofagea nelle 24 ore ha rappresentato per diverso tempo il test più sensibile per la diagnosi di reflusso (sensibilità 90%, specificità 95%), anche se risulta meno precisa per i pazienti senza esofagite microscopica (75-85%). Il test pH-metrico tradizionale è anormale in un terzo dei pazienti con scarsa risposta alla terapia standard, ma solo nel 10% dei pazienti che non rispondono a dosaggio doppio di antisecretori.

Informazioni maggiori e più precise si ottengono con l'utilizzo combinato di pH-metria e impedenzometria (MII-pH) che permette la valutazione anche del reflusso non acido (Box 6). Questa tecnica consente di misurare l'estensione prossimale del reflusso lungo l'esofago, fornendo fondamentali informazioni per la valutazione sintomatologica di quei pazienti che riferiscono sintomi atipici, quali tosse o raucedine, e nei quali si sospetta un ruolo scatenante da parte del reflusso gastroesofageo.

Un vantaggio dell'utilizzo della MII-pH è rappresentato dalla possibilità di registrare il cosiddetto "Re-reflusso Acido", ovvero la presenza di due reflussi temporalmente vicinissimi, che il pH-metro non potrebbe rilevare da solo per la presenza di un *recovery time* tra una misurazione di acidità e l'altra (Box 7). Le raccomandazioni per un corretto utilizzo di questo esame sono riassunte nel Box 8.

Il test dovrebbe essere eseguito generalmente dopo sospensione almeno di una settimana dei farmaci antisecretori, anche nei pazien-

BOX 6.**La pH-impedenzometria (MII-pH).**

- Nella pH-metria convenzionale un sondino flessibile viene introdotto per via trans-nasale e posizionato nell'esofago distale. Nel caso di sondino con due siti di registrazione è possibile posizionare il secondo sensore nello stomaco o nell'esofago prossimale
- Il sistema portatile collegato al sondino registra numero, frequenza e durata degli episodi di reflusso acido (così definiti se $\text{pH} < 4$) e permette di correlarli ai sintomi segnalati dal paziente. Il *Reflux Index* è la percentuale di tempo nelle 24 ore con pH esofageo < 4
- L'impedenza, misurata in ohms, è l'inverso della conduttanza, ovvero la misura inversa della conduttività del contenuto di un organo e identifica quindi l'ostacolo al passaggio nel mezzo di una corrente elettrica. La sua misura permette quindi di identificare il passaggio all'interno dell'esofago di un bolo di tipo gassoso (aumento di impedenza), liquido (calo di impedenza) o misto
- I cateteri per lo studio MII-pH sono assemblati in modo da avere almeno 6 segmenti misuranti l'impedenza, posti a 3,5,7,9,15 e 17 cm e almeno un elettrodo misurante il pH posto a 5 cm dalla punta del catetere
- La presenza di più segmenti capaci di rilevare l'impedenza consente di rilevare la direzione del bolo: caudo-craniale in caso di reflusso vero e proprio, e cefalo-caudale nei casi di normale deglutizione o transito di bolo in esofago in senso gravitario. La presenza dell'elettrodo pH-metrico, invece, consente di distinguere il reflusso in base alle variazioni di pH registrate dallo stesso elettrodo
- Un episodio di reflusso è definito tale in presenza di un flusso retrogrado capace di variare di almeno il 50% il valore basale d'impedenza in almeno due canali consecutivi. Il reflusso gassoso è definito come l'aumento d'impedenza maggiore di 3000 ohms in due canali consecutivi, con un picco superiore a 7000 ohms in un punto
- Per la registrazione automatica dell'episodio è necessario una risalita del bolo di almeno 3 cm e il volume necessario, perché il sensore possa rilevare l'episodio è di almeno 0,5 ml
- Diversi indici specifici sono utilizzati per calcolare l'associazione tra sintomi e reflusso. Il *Symptom Index* è il rapporto tra i valori della pH-metria e la sintomatologia, espresso in percentuale (si considera positivo se superiore al 50%). Data comunque la dipendenza di questi indici dall'affidabilità del paziente di registrare i sintomi, risulta utile calcolare il numero totale di episodi di reflusso, un parametro scarsamente influenzato dalle terapie (Frazzoni), che correla con la percentuale di tempo di esposizione acida esofagea

BOX 7.**Confronto sulla possibilità di identificazione del reflusso tra pH-metria e pH-impedenzometria.**

Parametro	pH-metria	pH-impedenzometria
Reflusso esofageo acido	Si	Si
Reflusso esofageo non acido	No	Si
Reflusso gassoso	No	Si
Altezza del reflusso	1-2 livelli	6 livelli

ti con totale fallimento terapeutico con IPP, proprio per valutare l'esistenza o meno di reflusso. In caso di risposta parziale è indicato eseguire il test MII-pH, continuando il trattamento per valutare la quota di reflusso acido persistente nonostante la terapia.

La MII-pH permette di caratterizzare il paziente con endoscopia negativa in base al risultato ottenuto rispetto alla presenza di reflusso e alla relazione tra sintomi e sintomi registrati dal paziente (Fig. 1). È definito reflusso acido sintomatico (o "vero NERD") la condizione di

dimostrazione di un anormale reflusso acido associato alla presenza di sintomi. La sindrome da ipersensibilità è caratterizzata da una mancata dimostrazione di reflusso patologico con presenza comunque di una relazione tra reflusso (acido o alcalino) e sintomi.

Il paziente che non presenta un reflusso patologico e nel quale i sintomi non sono correlabili agli eventi registrati è considerato affetto da una forma funzionale. Questa definizione è ulteriormente supportata dalla dimostrazione di scarsa efficacia degli IPP. La Consensus Con-

BOX 8.

Raccomandazioni per l'uso della pHmetria-impedenzometria.

Condizione	Raccomandazione
Prima di trattamenti chirurgici o endoscopici	Raccomandata
Prima di un trial con IPP in pazienti con sintomi extraesofagei senza sintomi tipici	Raccomandata (debole)
In pazienti con sintomi tipici, endoscopia negativa e refrattari alla terapia	Raccomandata
In pazienti con sintomi extraesofagei con valutazione clinica ORL, polmonare e allergologica negativa	Raccomandata condizionale
In corso di terapia per pazienti refrattari al trattamento	Raccomandata
Diagnosi differenziale tra sindromi da ipersensibilità e funzionali	Insufficienti evidenze pro o contro

ferenze di Roma, giunta nel 2016 alla quarta edizione ¹¹, identifica differenti sindromi funzionali esofagee, in base al sintomo dominante: dolore funzionale, pirosi funzionale, globo, disfagia funzionale e dolore toracico.

Va sottolineato che la MII-pH, quando applicata ai pazienti con sintomi extraesofagei, presenta limiti di efficienza rispetto alla valutazione del paziente con sintomi tipici scarsamente rispondente alla terapia. I motivi sono legati a una minore sensibilità e specificità, a una difficoltà di standardizzazione e valutazione degli eventi come asma o laringite, alla

maggior presenza di artefatti in caso di tosse. Per questi motivi, e per superare eventuali difficoltà organizzative nell'esecuzione di un test MII-pH, può essere presa in considerazione, una volta ragionevolmente esclusa la possibilità di patologie gravi, la prescrizione di una terapia antisecretoria potente per un periodo di almeno 8 settimane per valutare la risposta clinica. Deve essere tenuto in considerazione che il dosaggio giornaliero suggerito dalle linee guida eccede quello previsto dalle schede tecniche italiane.

Nel caso di dolore toracico come sintomo pre-

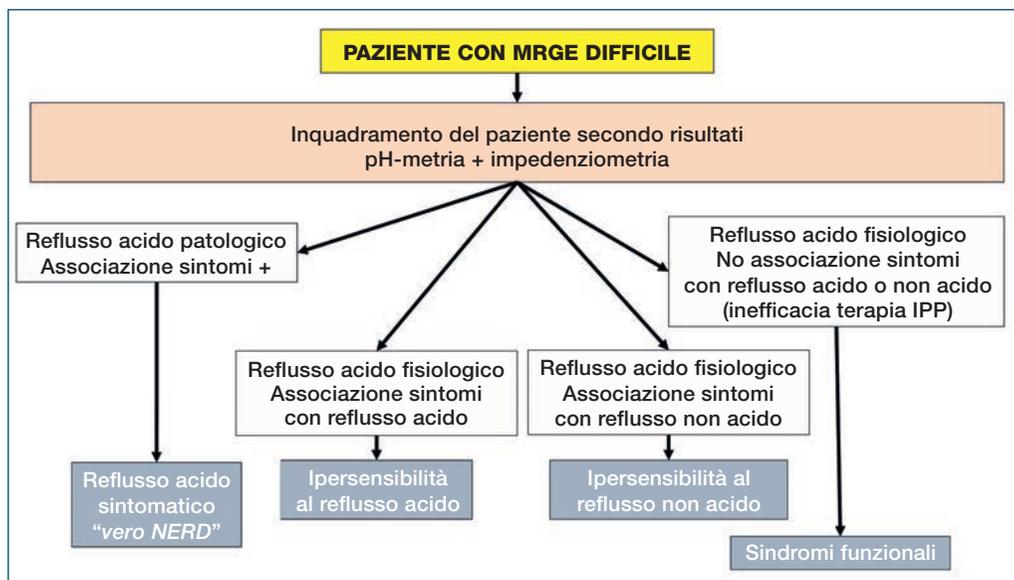


FIGURA 1.

fenotipizzazione del paziente secondo i principali risultati dell'esame pH-impedenzometrico.

valente, una volta esclusa con accertamenti adeguati una genesi cardiaca del sintomo, un test clinico basato sull'utilizzo di IPP a dose elevata ha dimostrato capacità diagnostiche simili al test pH-metrico, permettendone l'inserimento a livello di algoritmo diagnostico subito dopo l'esecuzione di endoscopia e prima di valutazioni funzionali strumentali.

La Figura 2 presenta l'inquadramento del paziente con MRGE difficile basato sulla valutazione funzionale.

Un sistema alternativo al sondino trans-nasale per la sola valutazione pH-metrica è rappresentato dall'utilizzo di una capsula che viene posizionata endoscopicamente nell'esofago distale e invia i dati pH-metrici in modalità *wireless*. È ovviamente una tecnica limitata dai costi superiori.

Per quanto riguarda lo studio impedenzometrico, sono in valutazione metodi alternativi alla tecnica di test prolungato, ad esempio attraverso una valutazione dell'impedenzometria basale in condizioni di riposo e assenza di sintomi, ma queste tecniche devono ancora essere considerate in fase sperimentale.

Per la valutazione del reflusso faringeo è proposto il sistema Dx-pH (Restech), che permette il riconoscimento della presenza di acido liquido o aerosolizzato nell'orofaringe posteriore attraverso un piccolo dispositivo il quale, non attraversando lo sfintere superiore, è più confortevole rispetto un pH-metro tradizionale. La metodica mantiene al momento un utilizzo clinico solo in casi selezionati in centri esperti ¹².

Misurare la pressione

La **manometria esofagea** permette un'eccellente valutazione della peristalsi e dell'integrità sfinteriale, specialmente se utilizzato con tecnologia ad alta risoluzione. L'utilità nella diagnosi di MRGE è limitata a causa della multifattorialità della patogenesi e dalla dimostrazione che rilasciamenti inappropriati o anomalie motorie minori sono frequenti anche nei soggetti sani. Tuttavia la manometria esofagea trova impiego nel paziente con MRGE difficile per la dimostrazione di alterazioni motorie e sfinteriali, ad esempio acalasia o spasmi distali, sia nel paziente refrattario, che nel

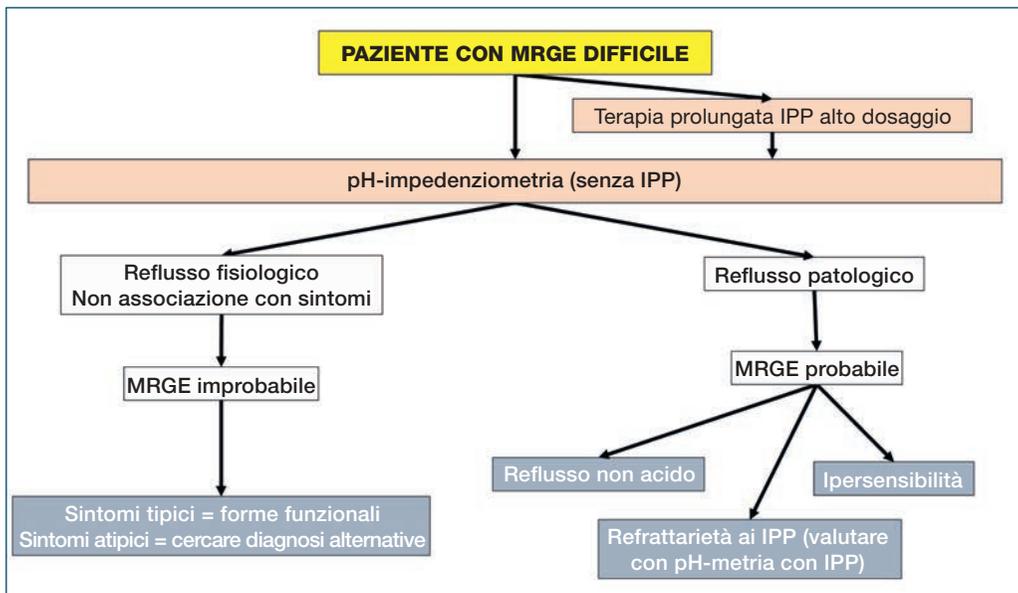


FIGURA 2.

Inquadramento clinico basato sulla valutazione funzionale del paziente.

paziente con dolore toracico non cardiaco ^{1 12}. L'esperienza con il dispositivo EndoFLIP (*Endo Functional Luminal Imaging Probe system*) è tuttora limitata. Consiste in un palloncino di poliuretano che inserito in esofago assume una forma cilindrica della lunghezza di circa 10 cm e attraverso cateteri impedenzometrici e pressori può fornire informazioni dinamiche sulla distensione degli sfinteri ¹².

Altri strumenti diagnostici

Esami ematochimici

Il ruolo in questi pazienti è limitato alla valutazione o alla ricerca di segni di allarme (anemia). Il dosaggio della gastrina è proposto quale indicatore funzionale di secrezione acida gastrica, ma occorre tenere presente l'influenza sul test dell'utilizzo di farmaci antisecretori.

Trial con IPP

Il responso sintomatico a un ciclo di terapia con IPP è spesso definito impropriamente "trial con IPP" ed è stato proposto anche come test diagnostico. L'utilizzo di tale procedura per la diagnosi di MRGE con presentazione tipica non è consigliato nella pratica quotidiana, in quanto il trial con IPP è un protocollo diagnostico utilizzato prevalentemente nella diagnosi del dolore toracico non cardiaco, dopo che gli accertamenti cardiologici ed endoscopici sono risultati negativi. Nella sua corretta esecuzione originaria ha dimostrato, in questo singolo contesto, di ottenere efficacia simile alla pH-metria. Risultati più modesti sono ottenuti nella valutazione di sintomi respiratori o ORL, anche con prolungata somministrazione. Da notare che il dosaggio doppio giornaliero di IPP non è previsto dalle schede tecniche dei farmaci, se non per l'eradicazione dell'infezione da *Helicobacter pylori*. Il Box 9 descrive le limitazioni all'utilizzo del PPI trial quale test diagnostico.

Il ruolo dei questionari

Diversi questionari diagnostici sono stati sviluppati per uso sperimentale e clinico. Pur producendo discreti risultati dal punto di vista di sensibilità e specificità, il loro uso nella

BOX 9.

Trial con IPP.

- Ha una buona performance per la valutazione del dolore toracico non cardiaco dopo approfonditi studi cardiologici ed endoscopici, paragonabile a una pH-metria 24h. Più modesta l'efficacia per la valutazione di altri sintomi extraesofagei dovuta alla necessità di trattamento prolungato
- Sconsigliato quale supporto diagnostico in presenza di sintomi tipici per la bassa specificità, cioè una possibile, almeno parziale, risposta al trattamento, ottenibile anche in condizioni non riferibili alla MRGE quali dispepsia e neoplasie
- Il test non è standardizzato, esistono molte varianti (dosaggio, durata, valutazione della risposta)
- L'alto dosaggio di IPP utilizzato non è previsto dalle schede tecniche dei farmaci.
- In Italia la nota ALFA 48 permette la prescrizione dei PPI per la terapia della MRGE, non per la sua diagnosi. Formulata la diagnosi sui criteri clinici correnti è possibile utilizzare il farmaco nei dosaggi approvati come approccio terapeutico di durata adeguata, rivalutandone l'efficacia, come avviene nella pratica clinica nella maggior parte dei trattamenti prolungati

pratica clinica è scarso a causa di una certa difficoltà di applicazione e scarsa abitudine all'utilizzo dei questionari in genere, specie nella MG. Inoltre, negli studi comparativi, la loro performance è in genere comparabile alla valutazione clinica sia di specialisti che di MMG. Tra i questionari, il **GERD Q** ha dimostrato migliorare l'efficacia del trattamento ¹³. Tale questionario è disponibile nella versione italiana e può essere disponibile nei software gestionali per la MG.

Ricerca della pepsina nel cavo orale

Poiché l'enzima proteolitico pepsina è prodotto a livello gastrico come pepsinogeno e attivato in ambiente acido, la sua presenza in campioni prelevati a livello più alto dello sfintere esofageo superiore rappresenta un marker predittivo di reflusso gastrico ¹⁴. Il dosaggio di pepsina attraverso un test immunologico in vitro è possibile anche come office test per campioni prelevati dalla saliva e presenta buone potenzialità soprattutto nella valutazione di sintomi atipici di MRGE, specialmente ORL e

polmonari ¹². L'applicazione nella pratica clinica è limitata da una ridotta esperienza che finora ha dimostrato una buona sensibilità (fino al 90%), ma un'efficienza condizionata dal fatto che l'enzima è rilevabile anche in volontari sani asintomatici. Sono inoltre ancora in fase di definizione i protocolli di esecuzione che permettano di minimizzare le interferenze fisiologiche.

H. pylori e MRGE

Il ruolo dell'infezione da *H. pylori* nella MRGE è sempre stato controverso, ma le evidenze disponibili suggeriscono che tale ruolo sia minimo, per cui uno screening per l'infezione da *H. pylori* nei pazienti con MRGE non è raccomandato se non quando si sospetta un concomitante problema di patologia peptica gastroduodenale e/o il paziente sia candidato a una terapia prolungata con IPP (Box 10). Diversamente da quanto spesso ritenuto, non è dimostrato il peggioramento della MRGE dopo l'eradicazione dell'infezione ¹⁵.

Altri test

Lo **studio radiologico con bario** ha bassa sensibilità per la diagnosi MRGE e dovrebbe essere utilizzato solo se necessario definire l'anatomia dell'esofago o identificare sospette stenosi. Assume pertanto un ruolo praticamente nella sola valutazione della disfagia.

Il ruolo della **scintigrafia** per la valutazione del reflusso gastroesofageo è ostacolato da costo, scarsa disponibilità di sedi di erogazione e uso di sostanze radioattive. Questo esame è attualmente limitato alla fascia pediatrica.

Sostanzialmente nullo è il ruolo diagnostico dell'**ecografia**, se non per escludere patologie neoplastiche a livello epatico, pancreatico e delle vie biliari, nonché per evidenziare linfadenomegalie. Limitato a casi specifici e in centri terziari l'utilizzo della **risonanza magnetica**.

Possibili percorsi diagnostici

Sulla base di quanto riassunto nei paragrafi precedenti possiamo delineare i percorsi suggeriti per il paziente con MRGE difficile.

BOX 10.

H. pylori e MRGE.

- Dai dati epidemiologici non è possibile trarre indicazioni riguardo un ruolo (positivo o negativo) dell'infezione da *H. pylori* nella MRGE. L'esposizione patologica esofagea al reflusso acido gastrico non è sostanzialmente influenzata dalla presenza o assenza di infezione da *H. pylori*. Il trattamento dell'infezione non influenza la sintomatologia della MRGE
- Il sottogruppo di pazienti che risultano infettati con ceppi maggiormente proinfiammatori (vac A e cag A) di *H. pylori* presentano meno forme complicate (erosive e Barrett) di MRGE. Questo può derivare dalla presenza di severa gastrite con atrofia del corpo e ridotta produzione di acido, che espone a maggior rischio di cancro gastrico e ulcera. In questi pazienti la terapia eradicante ha il potenziale di ridurre il rischio neoplastico
- Questi dati suggeriscono di considerare il ruolo dell'infezione da *H. pylori* nel paziente con MRGE in funzione di una concomitante dispepsia e quindi ricercare l'infezione secondo linee guida internazionali e nazionali
- Poiché il paziente infetto da *H. pylori* è esposto a un peggioramento istologico della gastrite verso atrofia e metaplasia se trattato persistentemente con PPI, nei pazienti candidati a trattamenti acidosoppressori prolungati, è indicato ricercare e trattare l'infezione

Il paziente con sintomi tipici non rispondente a terapia standard

Qualora un paziente che presenta sintomi esofagei tipici senza segni d'allarme si ripresenti all'osservazione del medico, in quanto scarsamente rispondente alla terapia, possiamo considerare quanto segue.

Innanzitutto

Rivedere con pazienza il quadro clinico, la gravità dei sintomi (eventualmente con questionario strutturato), la possibile insorgenza di modificazioni, con particolare riguardo ai segni di allarme. Rivedere dieta, abitudini, assunzione farmaci. Spesso i pazienti tendono a non considerare l'uso di farmaci da banco o trattamenti non convenzionali.

Considerare se la terapia impostata sia adeguata alla situazione clinica e se sia stata eseguita correttamente. L'utilizzo di un trial con

IPP con finalità diagnostiche non è strettamente consigliato, tuttavia, poiché la corrente diagnosi di refrattarietà al trattamento è basata sull'uso di un dosaggio doppio della terapia autorizzata in assenza di sintomi d'allarme, un trattamento maggiormente intenso di breve durata può essere considerato.

Successivamente

Qualora correzioni alla strategia terapeutica non abbiano prodotto risultati accettabili, è opportuno prendere in considerazione l'esecuzione di un'indagine endoscopica, se non eseguita recentemente. Data l'epidemiologia della MRGE nelle sue diverse espressioni, il risultato più frequentemente atteso è di una condizione di NERD, in presenza o meno di ernia iatale. Considerare bene il quesito di invio e la possibile richiesta di biopsie per valutazione istologica esofagea, in particolare in presenza di disfagia. Le informazioni cliniche sono importanti per i colleghi endoscopisti per ottimizzare la qualità dell'accertamento.

In presenza di quadri clinici complessi e di scarsa risposta a un trattamento corretto può comunque essere indicato l'invio a una consulenza gastroenterologica per la definizione dell'iter diagnostico.

Infine

Se l'endoscopia non ci ha aiutato a impostare una strategia differente possono essere indicati gli accertamenti funzionali che sono eseguiti a livello specialistico, in particolare la MII-pH. Sebbene siano test liberamente prescrivibili dal MMG, è opportuno condividere con lo specialista la gestione del caso, perché comunque anche dopo aver caratterizzato il paziente dal punto di vista funzionale, la gestione spesso si presenta difficoltosa dal punto di vista della risoluzione dei sintomi, con la necessità di concordare prolungati trattamenti acido-soppressori, cercando di bilanciare rischi e benefici.

Il follow-up

È assolutamente consigliabile (oltre che imposta dalla nota AIFA 48 se si utilizzano IPP) una rivalutazione periodica clinica del paziente. Gli accertamenti strumentali saranno utilizza-

ti solo in funzione di modificazioni del quadro clinico. Nel caso non sia stata mai eseguita, prendere in considerazione, almeno nei pazienti di sesso maschile con lunga durata della malattia, l'esecuzione di una endoscopia per lo screening dell'Esofago di Barrett.

Il paziente con sintomi extraesofagei

Innanzitutto

Considerare la presenza o assenza di concomitanti sintomi esofagei, in quanto in loro assenza la diagnosi di disturbi relati al reflusso deve essere posta in forte dubbio e quindi spostare l'attenzione su un *work-out* extradigestivo. In ogni caso rivedere la diagnosi e accertarsi che le valutazioni specialistiche riguardo gli specifici sintomi siano state corrette senza una frettolosa attribuzione del quadro clinico al reflusso. Rivedere, come nel caso precedente, dieta, terapie (ACE-inibitori in caso di tosse), abitudini di vita (specie posizione nel sonno). Valutare attentamente la terapia utilizzata. Intrigante per il MMG il possibile utilizzo di un office test per la ricerca di pepsina nel cavo orale, ma il test attualmente deve essere ancora considerato in fase di valutazione critica.

Molti specialisti di patologie extradigestive, nel porre diagnosi di sospetta MRGE indicano perentoriamente l'esecuzione "diagnostica" di endoscopia. Discutere col paziente ruolo e risultati attesi o possibili per evitare delusioni. Egualmente gli stessi specialisti possono indicare terapie acidosoppressive a lunga durata o con dosaggi elevati. Anche in questo caso concordare bene col paziente durata e modalità, per evitare spreco di risorse e discutere i possibili risultati attesi. Può già essere indicata una condivisione con lo specialista gastroenterologo.

Successivamente

Se nel programma concordato col paziente è prevista un'endoscopia, rivalutare la situazione alla luce del risultato. Se è stato intrapreso un percorso terapeutico prolungato per valutare l'efficacia *ex adjuvantibus*, discuterne i risultati col paziente. In caso di dubbi il coinvolgimento specialistico gastroenterologico, è

necessario per accertamenti di secondo livello presso strutture adeguatamente esperte.

Infine

Questa tappa dell'iter diagnostico raccoglie i risultati degli accertamenti funzionali. Va rafforzato il rapporto medico-paziente, soprattutto per evitare la ripetizione inutile di accertamenti che hanno già fornito tutte le risposte consentite dalle loro caratteristiche.

Il follow-up

Come nel caso precedente è assolutamente consigliabile una rivalutazione periodica clinica del paziente ma, date le caratteristiche delle patologie a genesi multifattoriale, caratterizzate da frequenti impennate dei sintomi, sarà lui stesso generalmente a proporla. È da porre attenzione sugli stili di vita e sulle possibili strade terapeutiche alternative che i pazienti con sintomi mal controllati tendono a intraprendere sotto indicazioni di conoscenti o superficiali ricerche internet.

Considerazioni conclusive

Il paziente con MRGE rappresenta un problema non solo per il MMG ma anche per

lo specialista. Il meccanismo patogenetico dell'inappropriata presenza di acido a livello esofageo (o extraesofageo) non è adattabile alla totalità dei pazienti e quindi la multifattorialità del problema rende complessa la gestione clinica. Occorre prestare molta attenzione agli aspetti migliorabili della gestione terapeutica, ma inevitabilmente un paziente con sintomi suggestivi di MRGE, che non risulta adeguatamente controllato secondo corrette procedure, richiede approfondimenti diagnostici. Il ruolo dell'endoscopia rimane limitato in assenza di sospetto di altre patologie documentabili con questo esame, mentre certamente l'accertamento cardine è la valutazione funzionale del paziente che deve essere eseguita presso centri esperti. Date le difficoltà nell'inquadramento clinico e conseguentemente nella gestione di questi pazienti, un proficuo rapporto tra MMG, specialista e paziente è necessario per poter eseguire al meglio il percorso programmato, evitando l'esecuzione di accertamenti scarsamente utili o procedure corrette in tempistiche inadeguate. La Figura 3 presenta un algoritmo per la valutazione del paziente con MRGE nelle cure primarie.

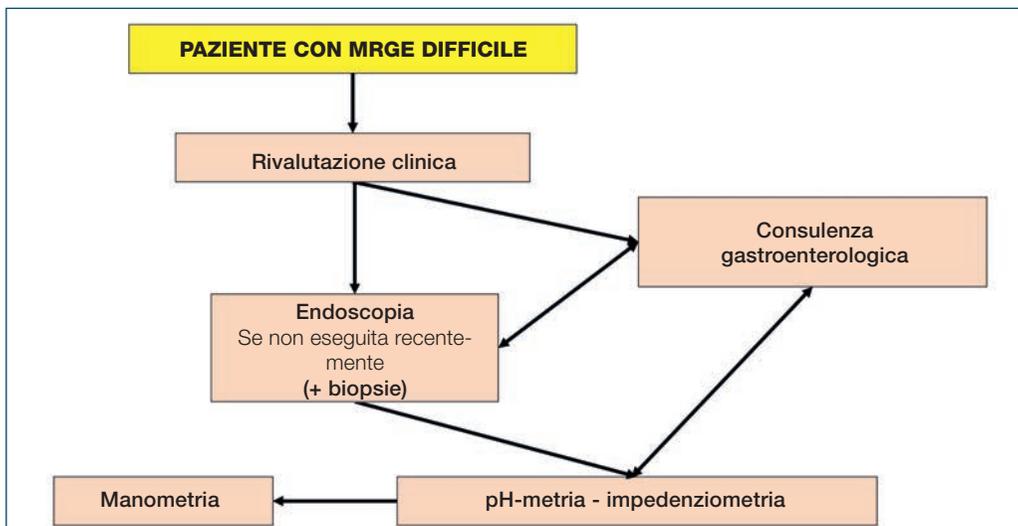


FIGURA 3.

Possibile algoritmo diagnostico per il paziente con MRGE difficile nelle cure primarie.

KEY MESSAGE

- Le difficoltà di inquadramento del paziente con MRGE difficile sono determinate dalla multifattorialità patogenetica di questa malattia e dalla scarsa specificità della presentazione clinica
- È sempre opportuno rivalutare completamente il paziente dal punto di vista clinico, non limitandosi a considerare solo fattori d'allarme, ma anche l'assunzione contemporanea di farmaci, gli stili di vita e soprattutto la compliance farmacologica
- L'esame endoscopico è considerato irrinunciabile, anche se in questi pazienti il guadagno diagnostico è generalmente limitato. In caso di disponibilità di un centro esperto, considerare la possibilità di biopsie anche in funzione della presentazione clinica
- Valutare la condivisione del paziente con uno specialista gastroenterologo, al fine di programmare accertamenti eseguibili in centri di riferimento
- La pH-impedenzometria è l'esame chiave per evidenziare la presenza di reflusso acido e non acido e associare gli eventi patologici ai sintomi dei pazienti. Permette di valutare la resistenza farmacologica agli antisecretori
- In caso di sintomi extraesofagei la pH-impedenzometria risulta meno efficiente ed è quindi considerato utile farla precedere da un periodo consistente di trattamento antisecretorio, per valutare la risposta clinica
- Altri test forniscono risposte utili generalmente solo in caso di sintomi specifici. L'office test per la ricerca salivare di pepsina potrebbe essere un esame semplice e utile per le cure primarie nella valutazione del paziente con sospetta laringite da reflusso, ma necessita di ulteriori prove di efficienza
- In ogni caso il percorso diagnostico va personalizzato in base alla storia e alla presentazione clinica del singolo paziente

Bibliografia

- 1 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* 2008;135:1383-91.
- 2 Gunaratnam NT, Jessup TP, Inadomi J, et al. *Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastro-oesoph-*

ageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1473-7.

- 3 Fass R, Gasiorowska A. *Refractory GERD: what is it?* *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10:252-7.
- 4 Li YN, Li TT, Wang CZ, et al. *Clinical characteristics of elderly patients with refractory gastroesophageal reflux disease*. *Int J Gerontol* 2016;10:100-4.
- 5 Milstein CF, Charbel S, Hicks DM, et al. *Prevalence of laryngeal irritation signs associated with reflux in asymptomatic volunteers: impact of endoscopic technique (rigid vs flexible laryngoscope)*. *Laryngoscope* 2005;115:2256-61.
- 6 Rohof WO, Bennink RJ, de Jonge H, et al. *Increased proximal reflux in a hypersensitive esophagus might explain symptoms resistant to proton pump inhibitors in patients with gastroesophageal reflux disease*. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1647-55.
- 7 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.
- 8 Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. *Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification*. *Gut* 1999;45:172-80.
- 9 Hirano I, Richter JE. *Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG practice guidelines: esophageal reflux testing*. *Am J Gastroenterol* 2007;102:668-85.
- 10 Fock KM, Talley N, Goh KL, et al. *Asia-Pacific consensus on the management of gastro-oesophageal reflux disease: an update focusing on refractory reflux disease and Barrett's oesophagus*. *Gut* 2016;65:1402-15.
- 11 Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, et al. *Functional esophageal disorders*. *Gastroenterology* 2016;150:1368-79.
- 12 De Bortoli N, Martinucci I, Bertani L, et al. *Esophageal testing: what we have so far*. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2016;7:72-85.
- 13 Ponce J, Garrigues V, Agréus L, et al. *Structured management strategy based on the Gastro-oesophageal Reflux Disease (GERD) Questionnaire (GerdQ) vs usual primary care for GERD: pooled analysis of five cluster-randomised European studies*. *Int J Clin Pract* 2012;66:897-905.
- 14 Samuels TL, Johnston N. *Pepsin as a marker of extraesophageal reflux*. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2010;119:203-8.
- 15 Yaghoobi M, Farrokhyar F, Yuan Y, et al. *Is there an increased risk of GERD after Helicobacter pylori eradication? A meta-analysis*. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1007-13.

3. Le opzioni terapeutiche Dagli stili di vita, ai rimedi farmacologici, alla terapia chirurgica

Edoardo Vincenzo Savarino

Gli stili di vita

Nella patogenesi della MRGE, così come nel suo trattamento, un importante ruolo è svolto dagli stili di vita e dalle non corrette abitudini alimentari e voluttuarie dei pazienti¹⁻⁵. Le linee guida americane raccomandano, nei pazienti con MRGE, la perdita di peso nei soggetti in sovrappeso o obesi, l'elevazione della testiera del letto in pazienti con sintomi da reflusso in posizione clinostatica, evitare di coricarsi prima di 2 o 3 ore dopo i pasti, mentre altre modifiche dello stile di vita dovrebbero essere valutate caso per caso. Tuttavia, non è raccomandata l'eliminazione dei cibi che possono scatenare la sintomatologia da reflusso. Più in generale, ai pazienti affetti da MRGE dovrebbe essere consigliato di perdere peso, se in sovrappeso o obesi, di smettere di fumare, di aumentare il consumo delle fibre alimentari, di evitare i pasti a tarda sera e dovrebbe essere consigliata l'elevazione della testiera del letto nei soggetti con sintomi notturni. Va sottolineato però che, mentre esistono numerosi dati sugli effetti dell'acido soppressione con farmaci nel trattamento della MRGE, ci sono pochi studi controllati e osservazionali che sono andati a valutare l'impatto delle modifiche dello stile di vita sulla MRGE. In particolare, lo studio più recente, e probabilmente anche uno dei più importanti in merito, è stato condotto in Italia e ha permesso di evidenziare come una perdita di peso di almeno il 10% è in grado di determinare una riduzione sostanziale dei sintomi e anche la necessità di utilizzare gli IPP a cadenza giornaliera, con un conseguente impatto positivo sulla qualità di vita del paziente, ma anche con un importante risparmio per il servizio sa-

nitario nazionale⁵. Infine, per ciò che riguarda la MRGE difficile o refrattaria, va ricordato che l'efficacia della modifica delle abitudini di vita ha dato risultati scarsi e poco riproducibili⁷.

La terapia medica

Il cardine della terapia medica della MRGE è rappresentato dagli inibitori di pompa protonica (IPP), utili non solo a indurre la remissione clinica dei sintomi tipici, quali bruciore retrosternale e rigurgito, e atipici quali tosse, asma, raucedine, ma anche a guarire le lesioni mucosali gastro-esofagee^{1,2} (Fig. 1). In particolare, l'esofagite erosiva di grado lieve (grado A e B secondo la classificazione endoscopica di Los Angeles) guarisce nell'80-90% dei casi dopo somministrazione di IPP a dose doppia dopo 8 settimane, mentre l'esofagite erosiva di grado severo (grado C e D secondo la classificazione endoscopica di Los Angeles) si risolve nel 70-80% dei casi, sempre dopo somministrazione di IPP a dose doppia dopo 8 settimane. Infine, e non meno importante, l'utilizzo degli IPP permette di prevenire le complicanze a lungo termine della MRGE quali la stenosi peptica dell'esofago distale, le emorragie digestive con conseguente anemizzazione e l'Esophago di Barrett, inteso come metaplasia intestinale in esofago, dalla quale si può sviluppare l'adenocarcinoma esofageo^{3,6}. Inoltre gli IPP, somministrati a singola o doppia dose, svolgono un ruolo molto importante anche per ciò che riguarda la terapia di mantenimento per la remissione clinica ed endoscopica della MRGE^{1,6}. In particolare, le strategie adottate per il mantenimento della remissione dei sintomi a lungo termine includono tre possibili opzioni:

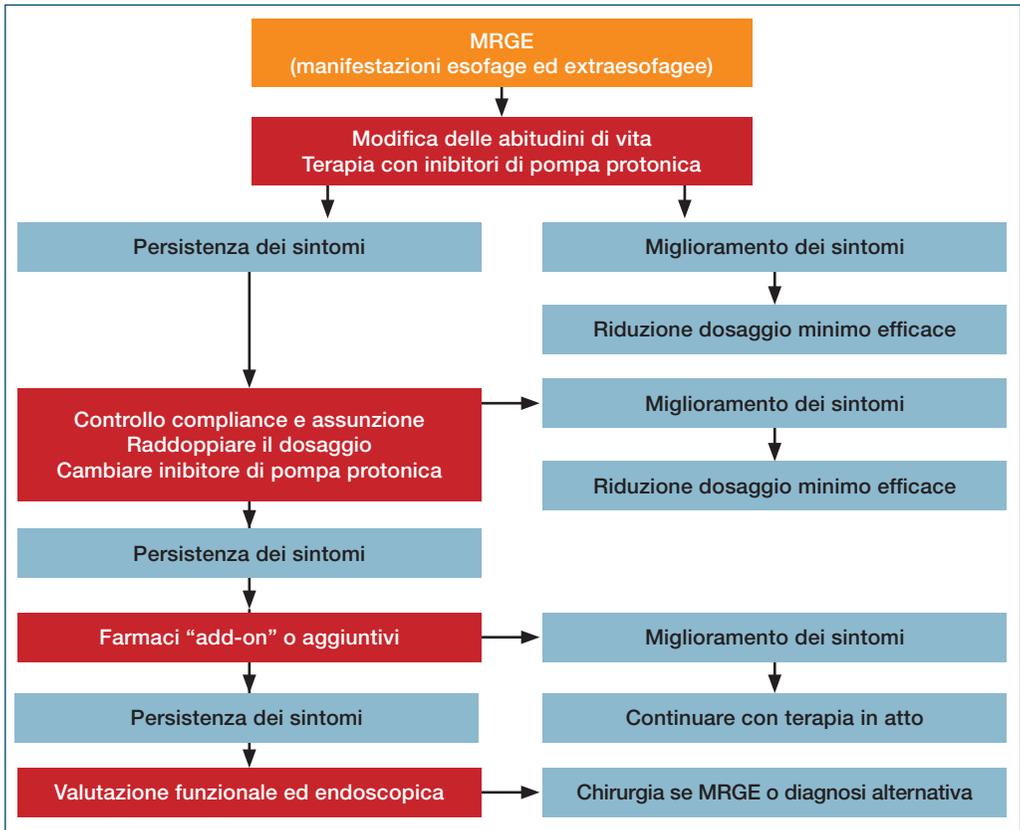


FIGURA 1.
Algoritmo terapeutico della MRGE difficile.

- a) la terapia continuativa con la somministrazione del farmaco alla minima dose efficace, generalmente singola dose al mattino, 20-30 minuti prima di colazione; questa opzione è valida soprattutto per i pazienti fortemente sintomatici, ad esempio coloro che presentano una sintomatologia notturna con risvegli frequenti e impossibilità a riposare correttamente o individui con sintomi quasi giornalieri, fortemente negativi sulla qualità di vita e l'attività lavorativa dei soggetti, o per i pazienti con lesioni endoscopiche più severe, come l'esofagite erosiva di grado C/D o l'Esófago di Barrett;
- b) la terapia *on-demand* o al bisogno, caratterizzata da brevi cicli terapeutici di due

- settimane con successiva interruzione della terapia;
- c) la terapia ciclica, caratterizzata da cicli più prolungati (circa tre mesi) durante l'anno, generalmente nei periodi in cui la MRGE si ripresenta con maggior severità, quali la primavera e l'autunno.

Parlando di IPP, non si può non fare un cenno sui loro potenziali effetti collaterali legati a una somministrazione a lungo termine. Attualmente è possibile concludere che le evidenze scientifiche sono scarse o nulle e che, in generale, maggior accortezza deve essere applicata nel trattamento dei pazienti ospedalizzati, con età superiore a 65 anni e con co-morbilità, per non incorrere in un maggior rischio di infezioni del tratto gastro-intestinale

(come per esempio l'infezione da *Clostridium difficile*). I dati più recenti che suggeriscono una possibile associazione tra la somministrazione prolungata di IPP e lo sviluppo/peggioramento di osteoporosi, demenza senile e problematiche cardiovascolari provengono da studi di popolazione osservazionali, con importanti limitazioni secondarie alla presenza di dati raccolti retrospettivamente, di errori di selezione delle popolazioni da analizzare e di vari fattori confondenti. Nel complesso, anche se le conclusioni di tali indagini di farmacovigilanza devono essere prese in considerazione e possono generare importanti ipotesi per la ricerca futura (peraltro nella maggior parte dei casi smentite a oggi da studi controllati prospettici ideati *ad hoc*), non devono creare panico tra i pazienti e allarmismi tra i medici. Considerando la debolezza di questi studi, i

medici non dovrebbero astenersi da un uso prolungato degli IPP, se questi farmaci sono somministrati per indicazioni mediche chiaramente definite dalla letteratura medica e, più importante, non dovrebbero essere sostituiti con farmaci di altra classe come gli H₂-antagonisti, una classe di agenti inibitori della secrezione acida, che sono notevolmente meno efficaci degli IPP. Un ritorno al passato è potenzialmente pericoloso per i pazienti, prendendo in considerazione il ben noto successo degli IPP nel trattamento dell'ampio spettro delle patologie acido-correlate.

Nei pazienti con malattia da reflusso scarsamente responsiva alla terapia con IPP, che dati attuali stimano essere circa il 40% dei pazienti trattati con IPP (Fig. 2), il primo approccio terapeutico è rappresentato dalla valutazione della compliance del paziente e dal

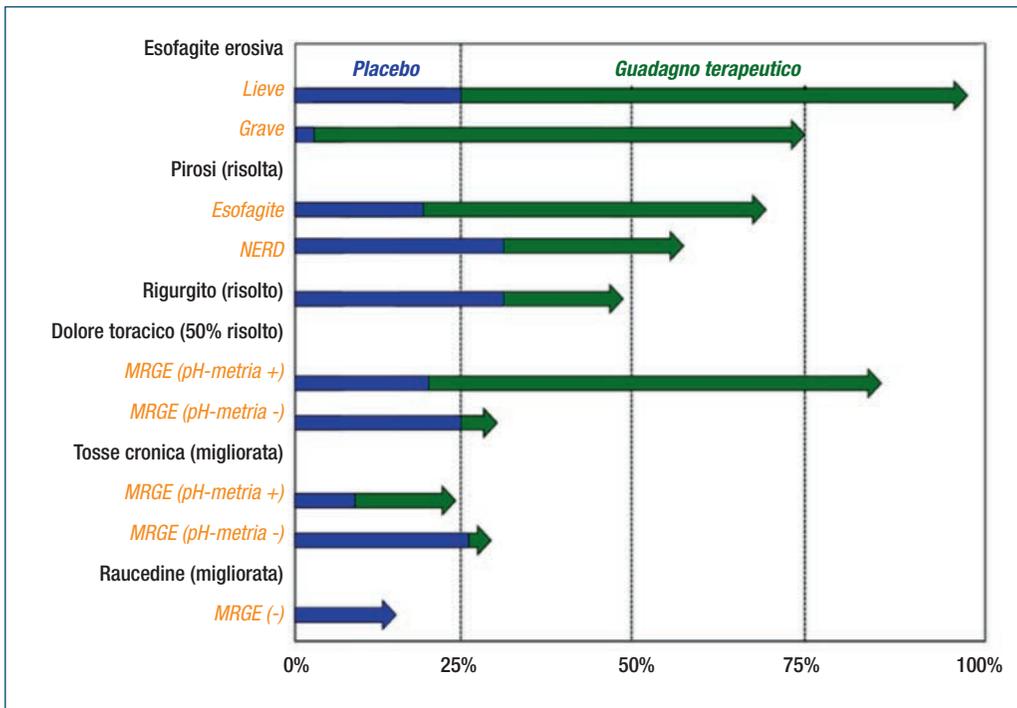


FIGURA 2.

Efficacia comparativa degli IPP nelle manifestazioni esofagee ed extra-esofagee della MRGE (da Kahrilas, Boeckxstaens, Smout, 2013, mod.)¹².

controllo di una corretta somministrazione del farmaco (Fig. 1). Gli IPP hanno infatti la loro massima efficacia terapeutica se somministrati dopo un digiuno prolungato e quindi al mattino, 20-30 minuti prima di colazione e alla sera, in caso di doppia somministrazione, 20-30 minuti prima di cena, in quanto hanno la necessità di legarsi selettivamente alle pompe protoniche inattivate. Può essere utile inoltre, anche se le evidenze scientifiche in tal senso sono limitate, l'aumento della dose a due somministrazioni al giorno o il passaggio agli IPP di seconda generazione, quali l'esomeprazolo e il rabeprazolo, che presentano, dal punto di vista farmacologico, una maggiore efficacia in termine di acido soppressione a livello gastrico nelle 24 ore ⁷.

Per il reflusso notturno, va detto che la secrezione acida notturna è principalmente sostenuta da uno stimolo istaminergico, e quindi è meno sensibile agli IPP, come evidenziato da un calo notturno del pH gastrico, anche nei pazienti in doppia dose di IPP ⁸⁻¹⁰. Questo fenomeno è denominato *nocturnal acid breakthrough* e, sulla base di questa osservazione, è stata proposta l'aggiunta di un H₂ antagonista come la ranitidina, somministrata alla sera, prima di coricarsi, nei pazienti con MRGE refrattaria o resistente. Gli studi intrapresi non hanno permesso di chiarire se esiste un reale beneficio da questo approccio, ma ciononostante un tentativo è consigliabile, anche se è importante tenere sempre conto dello sviluppo di tolleranza dell'organismo ospite nei confronti degli H₂ antagonisti, che potrebbe quindi inficiare gravemente il controllo della secrezione acida gastrica nel trattamento a lungo termine (28 giorni) della MRGE.

Gli agenti procinetici rappresentano un plausibile approccio aggiuntivo per il trattamento della MRGE refrattaria o scarsamente responsiva, in quanto possono aumentare la pressione dello sfintere esofageo inferiore, migliorare la clearance dell'esofago e stimolare la velocità di svuotamento gastrico ¹¹. I dati in loro favore per il miglioramento e/o la risoluzione dei sintomi sono però scarsi e pertanto il loro utilizzo è limitato. Va inoltre sottolineato

come la somministrazione dei procinetici attualmente in commercio in Italia (per esempio metoclopramide, domperidone, levosulpiride) debba essere fatta a basse dosi, per tempi ridotti, dopo avere valutato eventuali controindicazioni, soprattutto di natura cardiologica per l'effetto di alcuni di questi farmaci sul Q-T, e sotto monitoraggio di eventuali effetti collaterali quali i sintomi extrapiramidali, ginecomastia e sintomi da iperprolattinemia.

Numerosi studi recenti suggeriscono come l'ipersensibilità debba rappresentare uno dei target terapeutici nei pazienti refrattari ¹⁰. L'ipersensibilità dell'esofago prossimale è riconducibile sia alla sensibilizzazione periferica di chemocettori e/o meccanoettori esofagei, diretta (da parte del materiale gastrico refluito) e indiretta (mediata da molecole pro-infiammatorie), sia alla sensibilizzazione centrale (iperalgia secondaria). I farmaci antidepressivi (siano essi triciclici o inibitori del reuptake della serotonina, SSRI) sono in grado di modulare la sensibilità esofagea e possono, contemporaneamente, determinare effetti periferici sia sulla motilità che sulle secrezioni gastro-intestinali. Mentre gli SSRI (citalopram, velafaxina e fluoxetina) si sono dimostrati efficaci nella malattia refrattaria, gli antidepressivi triciclici hanno dato risultati negativi. È opportuno comunque sottolineare che la somministrazione di questi farmaci si accompagna spesso all'insorgenza di effetti indesiderati, che devono essere strettamente monitorati e che spesso comportano l'interruzione della terapia.

Attualmente, l'utilizzo di **add-on medications**, ovvero farmaci "in aggiunta a quelli già in uso", quali l'alginato o un dispositivo medico contenente acido ialuronico, condroitin solfato e un polimero specifico per favorire l'effetto barriera, si sono dimostrati essere i metodi più efficaci nel conferire un vantaggio terapeutico nei confronti dei pazienti scarsamente rispondenti agli IPP ¹⁰⁻¹².

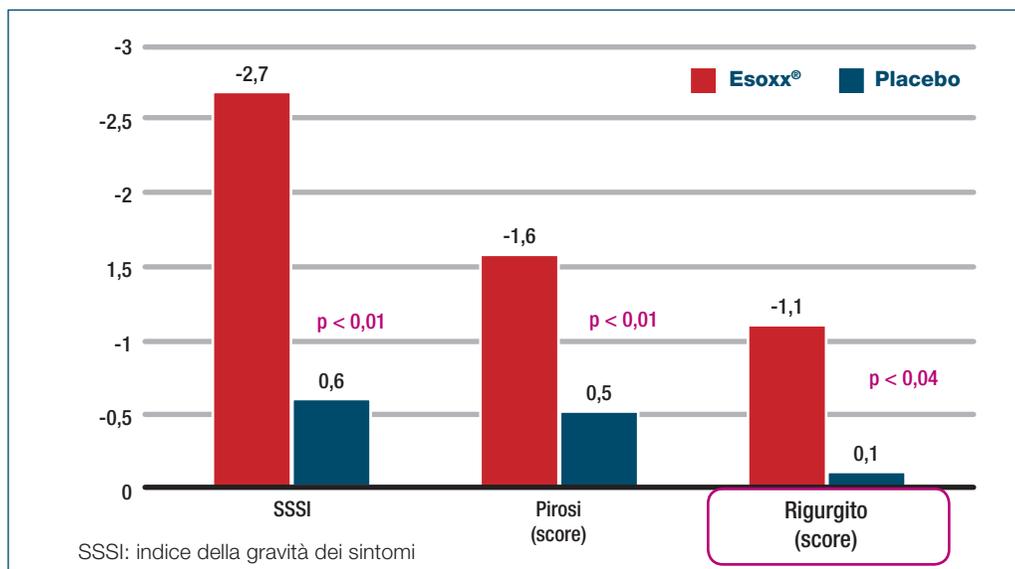
Le formulazioni contenenti alginato, associati a piccole dosi di antiacidi, delle quali la più conosciuta è il Gaviscon® (nelle sue varie formulazioni OTC e da prescrizione), sono stati oggetto di

una notevole produzione scientifica negli ultimi anni. Questi studi recenti di fisiopatologia hanno dimostrato la formazione e la localizzazione di una sorta di “tappo” o “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 della giunzione esofago-gastrica. Uno studio prospettico condotto a Genova dall’equipe del prof. Vincenzo Savarino, utilizzando la pH-impedenzometria delle 24h, ha 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, suggerendone un potenziale beneficio nelle manifestazioni sopraesofagee della MRGE (tosse, raucedine, asma). Grazie a questo effetto zattera, le formulazioni contenenti alginato avrebbero poi particolare efficacia sul reflusso acido postprandiale, che rappresenta la principale caratteristica dei pazienti con MRGE.

Accanto a queste formulazioni contenenti alginato, negli ultimi anni si è affacciato nel panorama terapeutico italiano un prodotto in grado di svolgere un ruolo protettivo importante sulla mucosa esofagea, favorendo quindi un miglioramento sintomatologico sostanziale, se utilizzato come terapia “solitaria” o come terapia aggiuntiva agli IPP¹³. Il reflusso gastro-esofageo, infatti, è un meccanismo fisiologico, presente in ogni individuo, soprattutto dopo un pasto abbondante. Generalmente è asintomatico e non causa alcun danno mucosale, grazie al mantenimento dell’integrità mucosale, determinato 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).

Diversi studi *in vitro* e *in vivo* hanno evidenziato che nei pazienti affetti da MRGE questa integrità mucosale è alterata come conseguenza di uno squilibrio tra fattori offensivi e difensivi. La recente disponibilità di un dispositivo medico, appositamente sviluppato

per la protezione della mucosa esofagea, ha finalmente permesso di utilizzare come obiettivo terapeutico l’integrità mucosale. Esoxx[®], il dispositivo sviluppato per la protezione della mucosa esofagea, è costituito da due sostanze naturali, l’acido ialuronico (AI) e il condroitin solfato (CS), dispersi in un carrier a elevata bio-adesività, il poloxamer 407, che ne permette, dopo l’ingestione orale, un lungo tempo di contatto con la mucosa esofagea: l’AI 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; il poloxamer 407 forma con entrambi i componenti un complesso macromolecolare, che esercita un’attività di 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). 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. 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. Uno studio pilota, in una popolazione non selezionata di pazienti con sintomi da MRGE quali pirosi e dispeptici, quali eruttazioni e dolore epigastrico, ha dimostrato che Esoxx[®] è significativamente più efficace e più rapido del placebo nel determinare un miglioramento dello score sintomatologico globale¹³. Uno studio randomizzato, in doppio cieco, è stato effettuato in pazienti con NERD scarsamente rispondenti agli IPP, ai quali Esoxx[®] è stato somministrato in crossover con placebo per un periodo di 2 settimane. I risultati hanno evidenziato un effetto signifi-

**FIGURA 3.**

Efficacia di Esoxx® sulla risoluzione dei sintomi in pazienti affetti da NERD: studio randomizzato in doppio cieco (da Palmieri, 2013, mod.)¹³.

tivo sulla sintomatologia globale, sulla piroisi e persino sul rigurgito (Fig. 3). 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.

La terapia chirurgica

Dati di alta qualità sull'efficacia della chirurgia anti-reflusso, intesa come *funduplicatio* secondo Nissen o secondo Toupet, esistono solo per l'evidenza di esofagite erosiva e/o l'eccessiva esposizione distale esofagea all'acido, dimostrata dal monitoraggio del pH in assenza di terapia acido soppressiva^{3,9}. In tale scenario, studi controllati hanno dimostrato che un intervento chirurgico anti-reflusso può essere almeno efficace quanto la terapia con IPP nel controllo del bruciore retrosternale e del rigurgito acido. Il miglior esempio di questi è rappresentato dal LOTUS trial, un ampio studio europeo randomizzato di confronto tra la chirurgia anti-reflusso per via laparoscopica e il trattamento medico con esomeprazolo per i pazienti con

MRGE cronica. In questo studio, la diagnosi di MRGE è stata stabilita sulla base dei sintomi e la presenza di lesioni mucosali esofagee in endoscopia e/o uno studio di monitoraggio del pH patologico in pazienti con sintomi tipici da MRGE. Solo i pazienti con risposta clinica all'esomeprazolo durante un periodo di *run-in* di tre mesi sono stati randomizzati. A 1, 3 e 5 anni di follow-up, entrambi i trattamenti sono stati ugualmente efficaci nel raggiungere la remissione completa dei sintomi. A cinque anni, i tassi di remissione sono risultati maggiori nel gruppo esomeprazolo, rispetto al gruppo di pazienti trattati chirurgicamente con *funduplicatio* (92% vs 85%, p = 0,048). Sono state inoltre osservate delle differenze procedendo ad analizzare sintomi specifici. In particolare, il rigurgito era significativamente peggiore nel gruppo con trattamento medico rispetto al gruppo sottoposto a intervento chirurgico (rispettivamente 13% vs 2%, p < 0,001), mentre non vi era alcuna differenza significativa tra i gruppi in termini di gravità del bruciore retrosternale. La disfagia, il meteorismo e la flatulenza, invece, erano signi-

ficativamente più frequenti nel gruppo *fundoplicatio*, rispetto al gruppo IPP. Di conseguenza, i potenziali vantaggi della chirurgia anti-reflusso devono essere valutati contro l'effetto deleterio di nuovi sintomi conseguenti a un intervento chirurgico, in particolare la disfagia, la flatulenza, l'incapacità di eruttare. Un'altra limitazione pratica della chirurgia anti-reflusso è che è altamente dipendente dell'operatore. I dati di efficacia provenienti dalla pratica territoriale sono ampiamente divergenti da quelli provenienti dai centri di chirurgia esofagea ad alto volume, con ben il 30% dei pazienti sottoposti a intervento chirurgico che hanno riferito la ripresa del trattamento con IPP entro cinque anni dalla chirurgia. Inoltre, gli interventi chirurgici di revisione della *fundoplicatio* sono molto comuni e raggiungono il 50% in alcune casistiche europee, anche in alcuni centri di riferimento.

Quindi, l'intervento chirurgico anti-reflusso dovrebbe essere raccomandato con moderazione. I pazienti con esofagite che sono intolleranti agli IPP rappresentano probabilmente i candidati ideali a questo tipo di approccio terapeutico. Al contrario, pazienti con esofagite erosiva in cui i sintomi sono ben controllati dagli IPP non hanno verosimilmente nulla da guadagnare da un intervento chirurgico anti-reflusso e, anzi, potrebbero invece incorrere in rischi aggiuntivi. Infine, per ciò che riguarda la MRGE difficile o refrattaria, i pazienti con sintomi da MRGE scarsamente controllati dagli IPP e con diagnosi di MRGE accertata oggettivamente mediante endoscopia o pH-metria o pH-impedenziometria, potrebbero trarre beneficio da un intervento chirurgico, in particolare nel contesto di rigurgito persistente^{3,9}. In tal senso, studi recenti condotti a Modena e a Genova hanno messo in evidenza che pazienti ben caratterizzati con pH-impedenziometria possono trarre notevole beneficio dall'intervento chirurgico di *fundoplicatio*, anche in assenza di una completa o parziale risposta agli IPP¹⁴. A ogni modo, l'indicazione alla chirurgia anti-reflusso deve essere sempre bilanciata con il rischio di un intervento chirurgico e i pazienti devono essere avvertiti dei potenziali effetti collaterali legati a essa (iniziale disfagia, incapacità di eruttare, flatulenza e sintomi intestinali).

KEY MESSAGE

- La modifica delle abitudini alimentari e voluttuarie e l'utilizzo degli inibitori di pompa protonica (IPP) rappresentano il cardine della terapia medica della MRGE, soprattutto in caso di sintomi tipici e in presenza di lesioni mucosali all'endoscopia
- La somministrazione degli IPP, se effettuata per indicazioni mediche chiaramente definite dalla letteratura, e per tempi prolungati, non dovrebbe essere inficiata da non chiare evidenze scientifiche di potenziali effetti collaterali associati al loro utilizzo
- Qualora vi sia una parziale o assente risposta agli IPP è necessario prima di tutto valutare eventuali fattori confondenti come un'errata somministrazione o una scarsa compliance. Il passaggio successivo è quello della terapia aggiuntiva o *add-on*, che ha dimostrato essere particolarmente efficace, quando effettuata con Esoxx® o alginati
- La chirurgia dovrebbe essere sempre attentamente valutata da medici specialisti, prevedere l'esecuzione dei test fisiopatologici (manometria ad alta risoluzione e pH-impedenziometria) e dovrebbe essere eseguita in centri ad alto volume per interventi chirurgici esofagei, al fine di ottenere una maggiore efficacia del trattamento e non incorrere in deleteri effetti collaterali.

Bibliografia

- 1 Katz PO, Gerson LB, Vela MF. *Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease*. Am J Gastroenterol 2013;108:308-28.
- 2 Martínek J, Akiyama JI, Vacková Z, et al. *Current treatment options for esophageal diseases*. Ann N Y Acad Sci 2016;1381:139-51.
- 3 Fuchs KH, Babic B, Breithaupt W, et al.; European Association of Endoscopic Surgery (EAES). *EAES recommendations for the management of gastroesophageal reflux disease*. Surg Endosc 2014;28:1753-73.
- 4 Ness-Jensen E, Hveem K, El-Serag H, et al. *Lifestyle intervention in gastroesophageal reflux disease*. Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14:175-82.e1-3.
- 5 de Bortoli N, Guidi G, Martinucci I, et al. *Voluntary and controlled weight loss can reduce symptoms and proton pump inhibitor use and dosage in patients with gastroesophageal reflux disease: a comparative study*. Dis Esophagus 2016;29:197-204.
- 6 Savarino V, Dulbecco P, Savarino E. *Are proton pump inhibitors really so dangerous?* Dig Liver Dis 2016;48:851-9.

- ⁷ 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.
- ⁸ Sifrim D, Zerbib F. *Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors*. *Gut* 2012;61:1340-54.
- ⁹ Zerbib F, Sifrim D, Tutuian R, et al. *Modern medical and surgical management of difficult-to-treat GORD*. *United European Gastroenterol J* 2013;1:21-31.
- ¹⁰ Savarino E, Zentilin P, Savarino V. *NERD: an umbrella term including heterogeneous subpopulations*. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:371-80.
- ¹¹ Scarpellini E, Ang D, Pauwels A, et al. *Management of refractory typical GERD symptoms*. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:281-94.
- ¹² 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.
- ¹³ 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.
- ¹⁴ Frazzoni M, Piccoli M, Conigliaro R, et al. *Refractory gastroesophageal reflux disease as diagnosed by impedance-pH monitoring can be cured by laparoscopic fundoplication*. *Surg Endosc* 2013;27:2940-6.