

Terapia della malattia da reflusso gastroesofageo

■ La Malattia da Reflusso Gastroesofageo (MRGE) è una condizione determinata dal passaggio in esofago di materiale proveniente dallo stomaco in quantità e per un tempo sufficiente a provocare sintomi, danni più o meno severi a carico della mucosa esofagea o entrambi. La MRGE costituisce la più importante patologia acida correlata con cui il medico deve confrontarsi quotidianamente. Stime epidemiologiche, infatti, indicano che negli USA un adulto su cinque lamenta sintomi da reflusso gastroesofageo almeno una volta alla settimana ed il 40% almeno una volta al mese.

Pietro Dulbecco
Vincenzo Savarino

*Cattedra di Gastroenterologia
Dipartimento di Medicina Interna
e Specialità Mediche
Università degli Studi di Genova*

Introduzione

Sul piano clinico, la MRGE presenta un'ampia variabilità di espressione; accanto a forme in cui all'esofago-gastroduodenoscopia si evidenziano lesioni di varia gravità, dalla semplice erosione all'esofago di Barrett, vi sono casi in cui sono presenti i sintomi in assenza di lesioni mucosali. Quest'ultima condizione è definita con l'acronimo anglosassone di NERD (non erosive reflux disease) e rappresenta la più frequente presentazione clinica della MRGE, in quanto studi condotti su pazienti ambulatoriali indicano che circa il 60% di essi non dimostra alcun danno anatomico a carico della mucosa esofagea riscontrabile endoscopicamente.

La MRGE, inoltre, può dare origine a tutta una serie di altri sintomi, cosiddetti atipici, sia esofagei che extraesofagei e a complicanze, come illustrato nella **tabella 1**. È ormai ampiamente dimostrato che la severità e la frequenza di comparsa dei sintomi dipendono dalla percentuale del tempo durante il quale il pH esofageo rimane al di sotto del valore di 4.

Un altro assunto, forse il più importante da un punto di vista terapeutico, è quello che dimostra una correlazione diretta tra entità e durata dell'inibizione della secrezione acida gastrica. La terapia della MRGE, pertanto, deve essere in grado di produrre un'inibizione della produzione di acido protratta per il maggior tempo possibile, al fine di mantenere il pH intragastrico al di sopra di 4 (1).

tab. 1: manifestazioni extraesofagee della MRGE

orofaringee	laringee	broncopolmonari
Raucedine	Laringite cronica	Bronchite cronica
Tosse cronica		Tosse cronica
Scialorrea	Ulcere e granulomi delle corde vocali	Emoftoe
Dolenzia cervicale		Asma cronico soprattutto notturno
Sensazione di globo alla deglutizione	Disfonia, raucedine	Polmonite ab ingestis
Lesioni dentarie		Fibrosi polmonare
Otite media	Bisogno frequente di "schiarirsi la voce"	Atelectasia
Odinodinia		Ascessi polmonari

Razionale e opzioni terapeutiche

Gli obiettivi della terapia medica, quindi, sono quelli di:

- controllare rapidamente ed efficacemente la sintomatologia tipica ed atipica
- determinare la guarigione dell'esofagite, se presente
- mantenere nel tempo i risultati positivi già ottenuti
- prevenire, se possibile, le eventuali complicanze

Le opzioni terapeutiche includono:

- modificazioni dello stile di vita
- farmaci che agiscono sulla motilità (procinetici)
- farmaci per il controllo della secrezione gastrica (antiacidi; H₂ antagonisti; Inibitori di pompa protonica)

Modificazioni dello stile di vita

Molta enfasi è stata posta sull'importanza di modificare certi comportamenti del paziente, illustrati nella **tabella 2**, ma risposte definitive e validate scientificamente non ne sono state fornite. È osservazione comune

del medico, tuttavia, ed è spesso riferito dallo stesso paziente che alcune abitudini soprattutto di carattere voluttuario o alimentare inducono o peggiorano i sintomi da reflusso esofageo. Non vi è dubbio, allora, che sia obbligatorio eliminare i cibi che provocano a quel paziente i sintomi così come la riduzione dell'apporto alimentare nei soggetti in sovrappeso. Indicazioni quali il sollevare la testata del letto non riscuotono particolare apprezzamento da parte del paziente. Altre limitazioni, quali la sospensione del fumo e del caffè interferiscono, a volte, molto più pesantemente sulla qualità della vita che sui sintomi. In conclusione, lo stile di vita dei soggetti con MRGE, specialmente nelle forme lievi, può essere modificato con risultati soddisfacenti e senza pesanti interferenze, ma non è possibile ritenere che tale approccio sia in grado di risolvere la malattia. Importante è, infine, la correlazione esistente tra l'assunzione di farmaci, necessari per il trattamento di altre patologie, spesso coesistenti, e l'insorgenza della MRGE. Calcioantagonisti, nitrati, benzodiazepine, teofillina, sono alcune delle molecole più utilizzate che indeboliscono il tono dello sfintere esofageo inferiore, favorendo, quindi, l'insorgere di reflusso.

tab. 2: modificazioni dello stile di vita

Elevazione del tronco e della testa nella posizione orizzontale (a letto)
Evitare i pasti abbondanti
Ridurre i grassi
Evitare la cioccolata, la menta, la cipolla, l'aglio, il pomodoro
Evitare di bere alcolici e soprattutto il vino bianco
Ridurre il fumo
Abolire gli indumenti stretti dell'addome
Evitare i piegamenti sul tronco

Farmaci antiacidi

I farmaci antiacidi sono ancora oggi ampiamente utilizzati. Si tratta di prodotti da banco che il paziente assume spesso autonomamente, in genere come sintomatici per il trattamento della pirosi.

Non è possibile, tuttavia, generalizzare tale approccio terapeutico che, se saltuario o soprattutto occasionale, può essere utile e sufficiente, ma che, nel caso di terapie necessariamente protratte non può divenire il trattamento principale. Noti sono, infatti, gli effetti collaterali indotti dagli antiacidi (stitichezza, diarrea, accumulo di sodio), mentre nel caso di terapie efficaci sui sintomi, è possibile che la loro rimozione mascheri il peggioramento della malattia.

Farmaci procinetici

La MRGE è soprattutto un disturbo motorio caratterizzato da incontinenza del LES (Low Esophageal Sphincter), alterata clearance esofagea e rallentato svuotamento gastrico e andrebbe dunque trattata con farmaci che correggano tale difetto. In realtà la terapia con procinetici è attualmente insoddisfacente e poco utilizzata, anche per una carenza di procinetici efficaci, dopo il ritiro dal commercio della cisapride, legato alla comparsa, anche se rara, di aritmie cardiache fatali. Nuovi farmaci in grado di modificare la motilità esofagogastrica sono stati di recente sviluppati e sono attualmente in sperimentazione. Il tegaserod, un agonista dei recettori 5-HT₄ è un procinetico con attività antinocicettiva in grado di ridurre il tempo di esposizione esofagea all'acido. Tuttavia, come monoterapia, è inefficace nella MRGE. Il baclofen, un agonista recettoriale del GABA, dopo singola somministrazione riduce il numero di episodi di reflusso gastroesofageo e il tempo di esposizione dell'esofago all'acido, probabilmente diminuendo il numero di rilassamenti inappropriati del LES. I suoi effetti collaterali lo rendono oggi inutilizzabile nel trattamento della MRGE, sebbene la ricerca sia indirizzata alla sintesi di sostanze simili.

Inibitori della pompa protonica

La scoperta che la fase finale della secrezione acida è mediata dall'enzima H⁺, K⁺ ATPasi ha determinato lo sviluppo di una classe di farmaci, gli inibitori della pompa protonica (IPP), che inibiscono selettivamente e specificamente la secrezione acida bloccando l'enzima stesso. Gli IPP sono tutti sostituti benzimidazolici, basi deboli, che si accumulano selettivamente co-

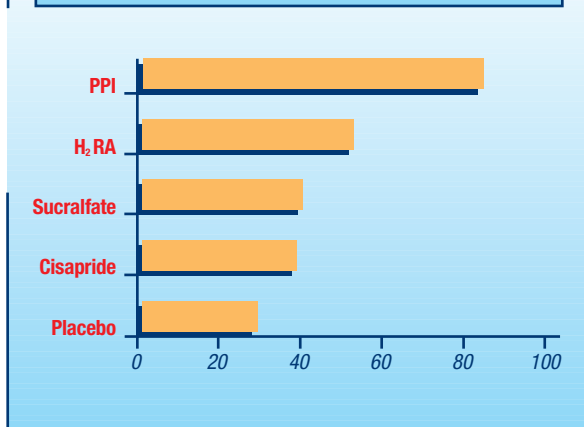
me pro-farmaci nelle strutture tubulo-vescicolari delle cellule parietali. All'interno di questo spazio gli IPP vengono attivati ad opera dell'acido nel composto attivo. Il farmaco attivato, formando un legame covalente con l'enzima, lo inattiva definitivamente, impedendone il legame con l'adenosintrifosfato.

L'omeprazolo è stato il primo IPP approvato per uso clinico e successivamente sono state introdotte molecole come il lansoprazolo, il pantoprazolo, il rabeprazolo e, da ultimo, l'esomeprazolo. Quest'ultimo, a differenza dell'omeprazolo che è un composto racemico di 2 isomeri (S e R), contiene solo l'isomero S. Tutti gli IPP sono metabolizzati a livello epatico e la concentrazione nella cellula parietale dipende dalla loro concentrazione plasmatica e dalla rapidità con la quale sono eliminati. L'esomeprazolo presenta una serie di vantaggi rispetto alle molecole di prima generazione, poiché determina una maggiore e più duratura inibizione della secrezione acida (2). L'esomeprazolo, infatti, raggiunge una più alta concentrazione plasmatica a causa di una minore inattivazione a livello epatico ed una ridotta eliminazione plasmatica (3).

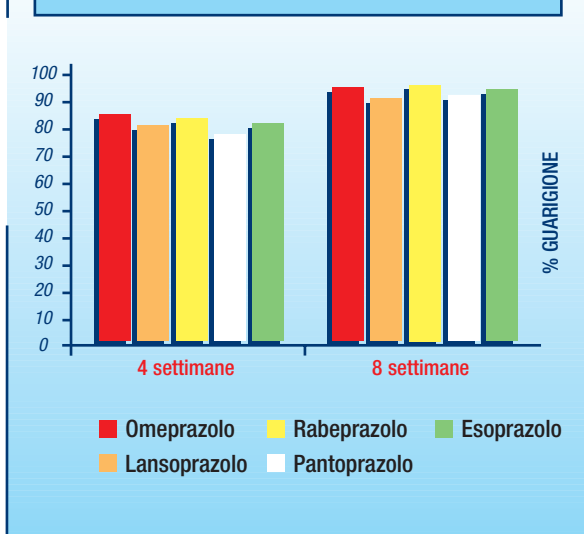
La maggiore biodisponibilità dell'esomeprazolo determina una maggiore concentrazione del farmaco attivo nel lume canalicolare e quindi una più pronunciata inibizione della secrezione acida. Sono ormai numerosi gli studi che documentano l'efficacia degli IPP nel controllo dei sintomi e nella guarigione delle lesioni endoscopiche nei pazienti affetti da MRGE (4).

Una meta-analisi di differenti strategie terapeutiche nel trattamento dell'esofagite erosiva ha dimostrato che, dopo un periodo di trattamento di 12 settimane, la percentuale di guarigione è stata dell'83.6% con gli IPP, del 51.2% con gli H₂ antagonisti, del 39.2% con sucralfato e del 28.2% con placebo (**figura 1**). Inoltre, il trattamento con IPP ha determinato una più rapida risoluzione dell'esofagite e un più veloce controllo dei sintomi rispetto agli H₂ antagonisti (5). Le percentuali di guarigione sono approssimativamente del 71-84% dopo 4 settimane e del 90% dopo 8 settimane senza differenze statisticamente significative tra i vari IPP (6) (**figura 2**). In una recente meta-analisi di *Caro et al.*, che ha confrontato 26 studi randomizzati e controllati, è emerso che dopo 8 settimane di trattamento la percentuale complessiva di guarigione e la risoluzione dei sintomi con rabeprazolo e lansoprazolo era sovrapponibile a quelle ottenute con omeprazolo, ma superiori a quelle con H₂ antagonisti (7). La minore efficacia degli H₂ antagonisti nel controllo dei sintomi e nella guarigione dell'esofagite è probabilmente da mettere in relazione con la scarsa inibizione della secrezione acida nella fase postprandiale e con il fenomeno della tachifilassi. È stato inoltre dimostrato che, lansoprazolo e rabeprazolo, consentono un più rapido controllo del pH gastrico e quindi, un più re-

**fig. 1: metanalisi
sui tempi di guarigione
dell'esofagite in relazione
ai diversi farmaci usati (5)**



**fig. 2: percentuali
di guarigione dell'esofagite
erosiva a 4 e 8 settimane (10)**



pentino controllo dei sintomi da reflusso gastroesofageo. Lo studio di *Huang* (8), che ha paragonato lansoprazolo 30 mg/die con pantoprazolo 40 mg/die, ha evidenziato che il massimo effetto del lansoprazolo sul pH gastrico è stato ottenuto nel primo giorno di terapia, mentre solo al settimo giorno con pantoprazolo. Sebbene vi siano minime differenze nel profilo farmacocinetico dei vari IPP, tuttavia, queste non si traducono in un significativo guadagno terapeutico negli studi clinici. L'eccezione riguarda l'esomeprazole 40 mg/die che, in due lavori randomizzati e controllati con placebo, uno di *Castell* (9) e l'altro di *Richter* (10),

ha raggiunto percentuali di guarigione dell'esofagite e di risoluzione del sintomo pirosi maggiori rispetto a quelle ottenute con lansoprazolo 30 mg/die e con omeprazole 20 mg/die.

Limiti degli IPP nella MRGE non erosiva (NERD)

Con il termine di MRGE endoscopicamente negativa si definisce quel tipo di MRGE che include i soggetti con sintomi ma senza lesioni mucosali evidenti all'endoscopia.

Laddove la quasi totalità dei pazienti con esofagite erosiva presenta un'esposizione esofagea all'acido anormale, almeno la metà dei pazienti con NERD non presenta tale alterazione se sottoposti a pH-metria delle 24 ore. È allora ipotizzabile che, i pazienti con NERD, si possano suddividere in due gruppi a seconda che abbiano un'esposizione esofagea all'acido normale o patologica. Quando i pazienti con NERD sono stati studiati al fine di stabilire se vi fosse una correlazione tra episodi di reflusso e comparsa di sintomi, sono stati identificati altri 2 sottogruppi:

- quelli con una correlazione positiva nei quali il 50% o più dei sintomi lamentati si associa a episodi di reflusso
- quelli con una correlazione negativa, inferiore al 50%, tra gli episodi di reflusso e la comparsa di sintomi. In questo gruppo di pazienti i sintomi possono essere dovuti ad un'ipersensibilità all'acido oppure a stimoli non acido-correlati, come eventi motori, o a reflusso debolmente acido.

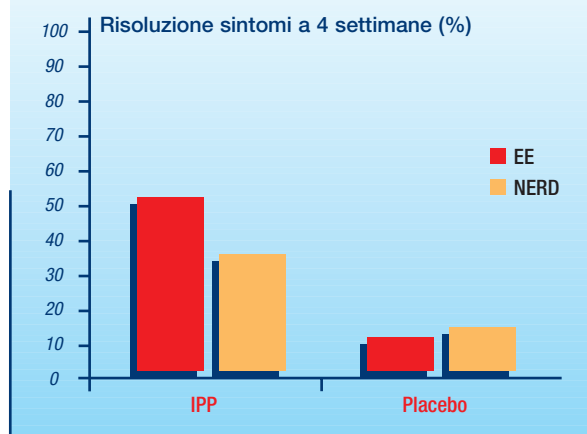
Come per l'esofagite erosiva, anche per la NERD, gli studi presenti in letteratura hanno messo in evidenza la superiorità degli IPP nell'alleviare i sintomi rispetto alle altre classi di farmaci.

Nello studio multicentrico in doppio-cieco, randomizzato e controllato con placebo di *Bate et al.* (11), l'omeprazole 20 mg/die è stato paragonato al placebo nel controllare i sintomi nei pazienti con NERD. Dopo 4 settimane di terapia, l'omeprazole è risultato superiore al placebo nell'alleviare la pirosi (57% vs 19%), il rigurgito acido (75% vs 47%) o entrambi (45% vs 15%). In un altro studio controllato con placebo della durata di 8 settimane, *Richter* ha verificato l'efficacia di lansoprazolo 15 e 30 mg/die con ranitidina 150 mg x 3/die nei pazienti con NERD (12). Rispetto

ai pazienti che hanno assunto placebo o ranitidina, quelli trattati con lansoprazolo hanno presentato minori episodi di pirosi e ridotto il consumo di antiacidi. Nel complesso, nonostante i risultati di questi lavori, la percentuale di risposta alla terapia con dose standard di IPP nei pazienti con NERD è inferiore del 10-30% rispetto a quella nei pazienti con esofagite erosiva, come dimostrato dagli studi di *Galmiche* e *Watson* (13-15) (**figura 3**).

Tale discrepanza può essere correlata all'esistenza di vari sottogruppi nell'ambito della NERD, nei quali l'ipersensibilità viscerale da un lato, ed il reflusso non acido dall'altro, possono svolgere un ruolo importante nella genesi dei sintomi. Tali sintomi, quindi, non possono essere adeguatamente controllati dalla potente terapia antisecretiva con IPP.

fig. 3: efficacia della terapia con IPP nel controllo dei sintomi nei pazienti con esofagite erosiva e con NERD (13)



Terapia della MRGE atipica

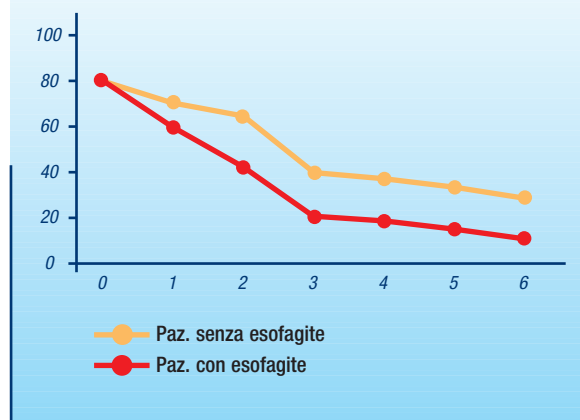
Nei pazienti con manifestazioni atipiche la risposta terapeutica appare generalmente meno prevedibile che nelle forme tipiche. Come principio generale vale il concetto che questi pazienti devono essere trattati con dosaggi almeno doppi di IPP e per periodi di tempo più prolungati, anche se i risultati raggiunti negli studi randomizzati e controllati non sono eclatanti. Inoltre, bisogna notare che, mentre nelle forme tipiche gli obiettivi della terapia sono chiari e stabiliti, definire analoghi obiettivi per le forme extraesofagee è arduo dal momento che manca un "gold standard" nella diagnosi di questa patologia.

Terapia di mantenimento della MRGE

La MRGE è una patologia cronica e ricorrente che, in assenza di un efficace controllo dell'acidità gastrica, si ripresenta nella maggior parte dei casi. Alla sospensione della terapia, infatti, il 90% circa dei pazienti con esofagite erosiva e circa il 75% di quelli con NERD, recidivano indipendentemente dal trattamento adottato come mostrato in **figura 4**. L'esigenza di un trattamento a lungo termine nei pazienti con esofagite nasce non solo dalla necessità di controllare i sintomi della malattia, ma anche e soprattutto dalla volontà di evitare l'evoluzione della malattia stessa verso le complicanze che, comunque, si manifestano solo in un 5% dei casi circa. È stato inoltre dimostrato che, l'ernia iatale, la severità dell'esofagite erosiva e la presenza dei sintomi tipici, rappresentano fattori predittivi di recidiva dell'esofagite.

Il trattamento cronico con IPP costituisce la strategia terapeutica gravata da una minor percentuale di recidiva. In uno studio multicentrico italiano, *Vigneri et al.* (15), hanno confrontato diverse combinazioni di omeprazolo 20 mg/die, ranitidina 150 mg x 3/die e cisapride 10 mg x 3/die come terapia di mantenimento nei pazienti con esofagite di I-III grado. Dopo 12 mesi di trattamento, la remissione si era mantenuta stabile nell'80% del gruppo trattato con omeprazolo contro il 54% del gruppo che ha assunto cisapride e il 49% del gruppo curato con ranitidina. In una recente meta-analisi, *Caro* (7) e collaboratori hanno utilizzato i dati di 15 trial clinici per confrontare la percentuale di guarigione e di recidiva con omeprazolo, lansoprazolo, rabeprazolo, ranitidina e placebo. Gli IPP si sono dimo-

fig. 4 percentuali di remissione nei pazienti con MRGE con e senza esofagite correlata (22)



strati significativamente più efficaci della ranitidina e placebo nel mantenere la guarigione dell'esofagite. Infatti, del gruppo trattato con IPP l'87% ha presentato una completa guarigione delle lesioni mucosali a 12 mesi contro il 40% del gruppo della ranitidina e il 28% del gruppo placebo. Nei pazienti con NERD, ove la tendenza a sviluppare patologie gravi o complesse appare assai remota, l'obiettivo della terapia è il controllo dei sintomi.

È pertanto necessario cercare di individuare sia coloro che soffrono di recidive gravi e frequenti e che rispondono ad una terapia continuativa, sia coloro che possono essere trattati con altri schemi di terapia. L'utilizzo di IPP a giorni alterni o solo al fine settimana si è visto essere gravato da una elevata percentuale di recidive. *Hungin* (16) in uno studio di sorveglianza su pazienti cui sia stata prescritta una terapia di mantenimento con IPP, ha messo in evidenza che circa 1/3 di essi assume spontaneamente il farmaco in modo intermittente e solo se sono presenti i sintomi. Vi è dunque, da parte dei pazienti con sintomi da MRGE ed in terapia cronica con IPP, la tendenza ad autoconfezionarsi uno schema di trattamento al bisogno (on demand) legato alla ricomparsa dei sintomi.

La terapia on demand è oggi proposta come mantenimento per i pazienti con NERD o con esofagite di grado A e B di Los Angeles (17). Essa consiste nell'assumere un IPP a dosaggio standard alla ricomparsa dei sintomi da reflusso e nel continuare tale terapia fino a che il paziente rimanga asintomatico per almeno 24 ore continue. Questa modalità di trattamento sembra essere sicura ed efficace in quelle categorie di malattia meno gravi, avere un buon rapporto costo efficacia ed essere in grado di migliorare significativamente la qualità di vita dei pazienti grazie ad un trattamento facile da seguire.

Terapia chirurgica ed endoscopica della MRGE

Il fatto che la MRGE sia una patologia cronica che possa richiedere terapie che durino anche per tutta la vita, ha reso la chirurgia potenzialmente in grado di modificare definitivamente la malattia **ripristinando la funzione sfinteriale, particolarmente attraente.**

Poiché nessuna terapia medica, per efficace che sia, risolve alla radice la patologia da reflusso, la terapia chirurgica sembra essere preferibile alla terapia medica prolungata nei pazienti giovani con recidive frequenti. Tuttavia un recente studio ha rilevato che, anche dopo intervento, la maggioranza dei pazienti necessita di terapia medica continuativa (18). Attualmente la fundoplicatio per via laparoscopica viene preferita per la minore in-

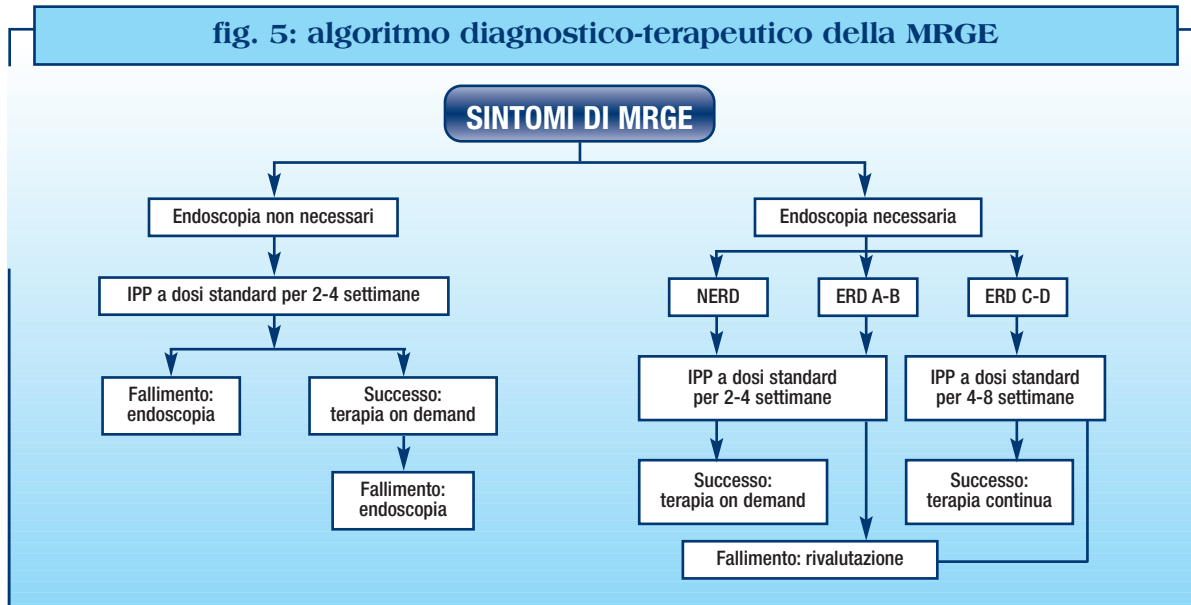
vasività (19). Non è infrequente, però, osservare come l'indicazione chirurgica non sia corretta. Spesso il semplice riscontro di ernia iatale viene interpretato come un'indicazione formale alla terapia chirurgica e non come un'alterazione anatomica, frequente anche nella popolazione normale, e che, quando associata alla MRGE, non interferisce significativamente con la risposta alla terapia medica. In altre circostanze, invece, l'indicazione appare la logica conclusione di una mancata risposta alla terapia medica, ignorando che traggono beneficio dalla terapia chirurgica proprio i pazienti che rispondono alla terapia medica.

È inoltre opportuno sottolineare nuovamente che spesso viene considerata una mancata risposta alla terapia medica un trattamento condotto con farmaci non idonei o a dosaggi non adeguati. Infine, non vi sono chiare evidenze di un risparmio economico della terapia chirurgica rispetto alla terapia medica. Negli ultimi anni sono state sviluppate alcune tecniche endoscopiche, potenzialmente più semplici e meno costose delle tecniche chirurgiche, finalizzate a ricreare la zona di alta pressione del LES e a controllare, quindi, il reflusso gastroesofageo. Attualmente sono disponibili diverse metodiche endoluminali antireflusso, alcune delle quali già approvate dalla Food and Drug Administration ed entrate a far parte della pratica clinica corrente, almeno negli USA, e schematicamente riconducibili a 2 tipologie di intervento:

- sutura (EndoCinch BARD; Plicator NDO) (20)
- radiofrequenza (Stretta Medtronic) (21).

Sebbene il numero dei pazienti trattati e seguiti in maniera rigorosa negli studi clinici sia ancora esiguo, tutte le metodiche hanno dimostrato con una certa variabilità di essere efficaci nel migliorare i sintomi della MRGE, nel ridurre il consumo di IPP, perlomeno a breve termine, e di essere sicuri e privi di complicanze maggiori. Molto, più incostanti, invece sono stati i risultati funzionali. È pertanto necessario verificare mediante studi clinici controllati e ben condotti (nei confronti sia degli IPP che della fundoplicatio) l'effettiva efficacia, soprattutto a lungo termine, di queste terapie nel controllare i sintomi della MRGE. D'altra parte sono altrettanto necessarie ulteriori ricerche cliniche per stabilire quali siano i criteri di selezione dei candidati. Infine, i profili di sicurezza di tutte queste metodiche andranno validati su scala molto più ampia di quanto non sia stato fatto finora, verificando l'applicabilità e la riproducibilità delle varie metodiche anche al di fuori dei centri di riferimento. Nonostante le numerose incertezze e i tanti quesiti ancora non risolti, è auspicabile ipotizzare che le terapie endoscopiche per il RGE potranno in futuro essere utilizzate anche come prima scelta, riservando l'intervento chirurgico a quei pazienti che non dovessero rispondere al trattamento.

fig. 5: algoritmo diagnostico-terapeutico della MRGE



Algoritmo diagnostico-terapeutico della MRGE

I sintomi principali della MRGE sono la piroisi ed il rigurgito acido. Questi sintomi, quando presenti, sono altamente specifici per la malattia, sebbene poco sensibili per la diagnosi in confronto alle metodiche strumentali. Ne consegue che il paziente che manifesti un sintomo tipico è molto probabilmente affetto da MRGE e dunque l'endoscopia non è necessaria. In accordo con le linee guida di varie società scientifiche, si ritiene che l'endoscopia debba essere eseguita in presenza dei cosiddetti sintomi di allarme (disfagia, dimagrimento, anemia, vomito, ematemesi e melena), nei pazienti con età superiore ai 50 anni che non abbiano mai eseguito un esame endoscopico. Nella **figura 5** è riportato un algoritmo terapeutico per i pazienti con MRGE. In base a tale algoritmo, i pazienti che vengono trattati solo sulla base dei sintomi, dopo un trattamento iniziale con IPP a dose standard di 4 settimane, in caso di mancata risposta saranno sottoposti ad endoscopia. Nel caso di successo terapeutico si passerà ad una terapia di mantenimento che potrà essere anche on demand. I pazienti precedentemente sottoposti ad esame endoscopico e affetto da NERD o da esofagite di grado A e B saranno trattati con un ciclo iniziale di 4 settimane di IPP a dosaggio standard; in caso di successo verrà instaurata una terapia di mantenimento on demand; se la sintomatologia persiste il trattamento potrà essere prolungato per altre 8 settimane. Nel paziente con esofagite di grado C e D il trattamento iniziale con IPP a dose raddoppiata dovrà essere di 4-8 settimane ed il mantenimen-

to continuativo a dosaggio standard. La persistenza dei sintomi imporrà necessariamente una rivalutazione del paziente al fine di comprendere le cause del fallimento terapeutico.

Corrispondenza

Vincenzo Savarino
Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche
Università degli Studi di Genova
Via Benedetto XV 6 - 16132 Genova
Tel. +39 010 3538956
Fax +39 010 35382324
e-mail: vsavarin@unige.it

Bibliografia essenziale

1. Bell N, Burge D, Howden C. Appropriate acid suppression for the management of gastroesophageal reflux disease. *Digestion* 1992;51(suppl1):59-67.
2. Robinson M. New generation proton pump inhibitor: overcoming the limitations of early-generation agents. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13 Suppl:S43-47.
3. Andersson T, Rohss K, Bredberg E et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of esomeprazole, the S-isomer of omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1563-1569.
4. Devault K, Castell DO. Updates guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:190-200.
5. Chiba N, De Gara C, Wilkinson J, Hunt R. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1997;112:1798-1810.
6. Dekkers CP, Beker JA, Thjodleifsson B et al. Double-blind, placebo controlled comparison of rabeprazole 20 mg vs omeprazole 20 mg in the treatment of erosive or ulcerative gastroesophageal reflux disease: the European Rabeprazole Study Group. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(1):49-57.

7. Caro JJ, Salas M, Ward A. Healing and relapse rates in gastroesophageal reflux disease treated with the newer proton pump inhibitors lansoprazole, rabeprazole and pantoprazole compared with omeprazole, ranitidine, and placebo: evidence from randomized clinical trials. *Clin Ther* 2001;23(7):998-1017.
8. Huang JQ, Goldwater DR, Thomson AB et al. Acid suppression in healthy subjects following lansoprazole or pantoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(3):425-433.
9. Castell DO, Kahrilas PJ, Richter JE et al. Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97(3):575-583.
10. Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001;96(3):656-665.
11. Bate CM, Guffen SM, Keeling PW et al. Reflux symptom relief with omeprazole in patients without unequivocal oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10(4):547-555.
12. Richter JE, Campbell DR, Kahrilas PJ et al. Lansoprazole compared with ranitidine for the treatment of nonerosive gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 2000;160(12):1803-1809.
13. Galmiche JP, Barthelemy P, Hamelin B et al. Treating the symptoms of gastroesophageal reflux disease: a double blind comparison of omeprazole and cisapride. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001 Sep;15(9):1343-50.
14. Watson RGP, Tham TCK, Johnston BT et al. Double-blind cross-over placebo controlled study of omeprazole in the treatment of patients with reflux symptoms and physiological levels of acid reflux: the "sensitive oesophagus". *Gut* 1997; 40:587-590.
15. Vigneri S, Termini R, Leandro G et al. A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1995;333(17):1106-1110.
16. Hunjing A, Rubin G, O'Flanagan H et al. Factors influencing compliance in long term proton pump inhibitor therapy in general practice. *Br J Gen Pract* 1999;49:463-64.
17. Pace F, Pallotta S, Bianchi Porro G. On demand proton pump therapy in patients with gastroesophageal reflux disease. *Dig Liv Dis* 2002;34:870-877.
18. Spechler SJ, Lee E, Ahnen D et al. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2331-2338.
19. Anvari M, Allen C, Born A. Laparoscopic Nissen fundoplication in a satisfactory alternative to long-term omeprazole therapy. *Br J Surg* 1995;82:938-942.
20. Filipi C, Lehman G, Rothstein R et al. Transoral, flexible endoscopic suturing for treatment of GERD: a multicenter trial. *Gastrointestinal Endosc* 2001;53:416-422.
21. Triadafilopoulos G, DiBiase J, Nostrant et al. The Stretta procedure for the treatment of GERD: 6 and 12 month follow-up of the U.S. open label trial. *Gastrointestinal Endosc* 2002;55:149-156.
22. Carlsson R, Dent J, Watts R et al. Gastro-oesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole. International GORD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:119-124.