

top
ten

in gastroenterologia

10^a EDIZIONE

8 e 9 MARZO 2019

BERGAMO

HOTEL EXCELSIOR SAN MARCO
Piazza della Repubblica, 6

Responsabile Scientifico: Fabio Pace

TERAPIA CON PROTETTORI MUCOSALI NELLA MRGE

Fabio Pace

UOC Gastroenterologia
ASST Bergamo Est, Seriate



Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Bergamo Est

1

L'iceberg della MRGE

**Sintomi cronici persistenti, con
esofagite ± complicanze**

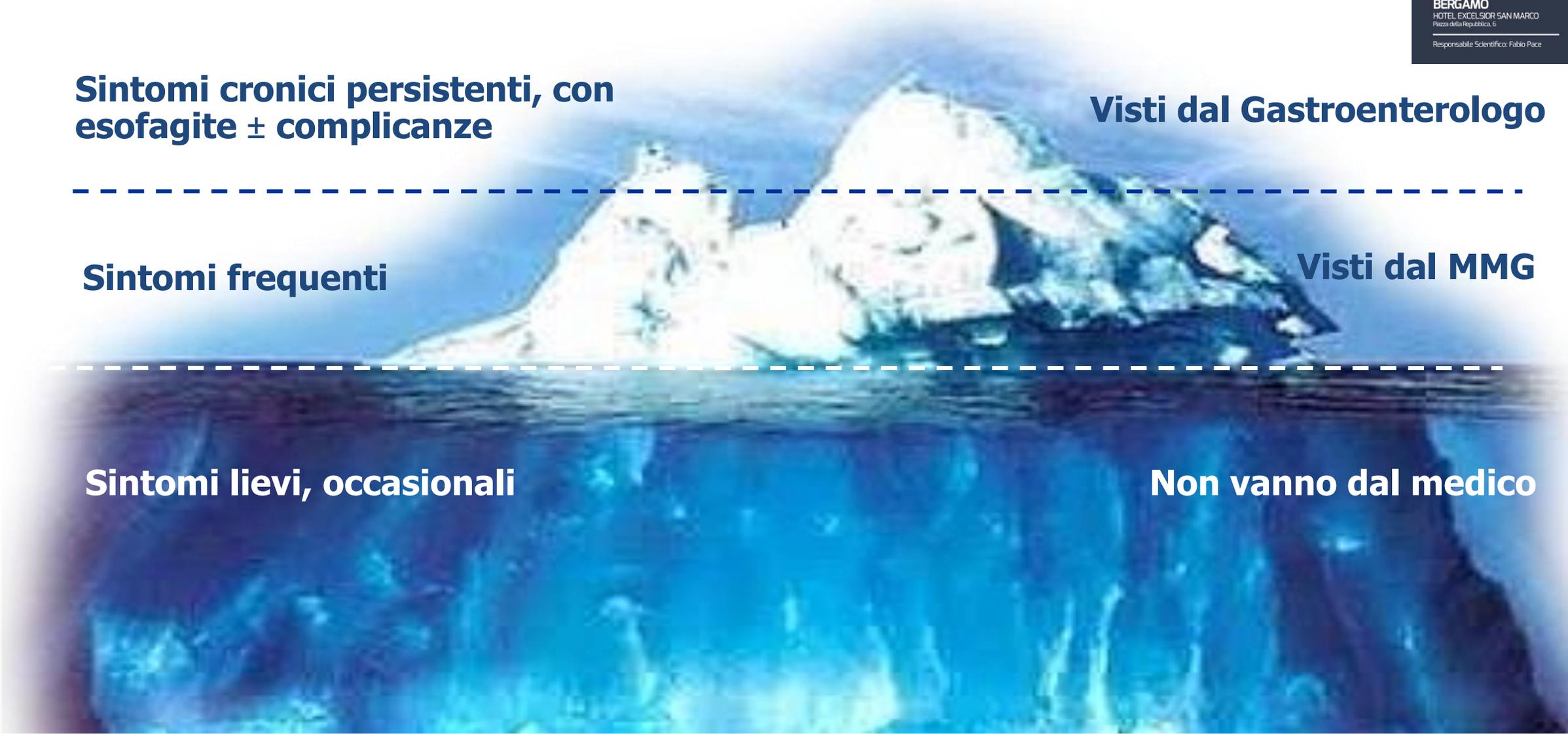
Visti dal Gastroenterologo

Sintomi frequenti

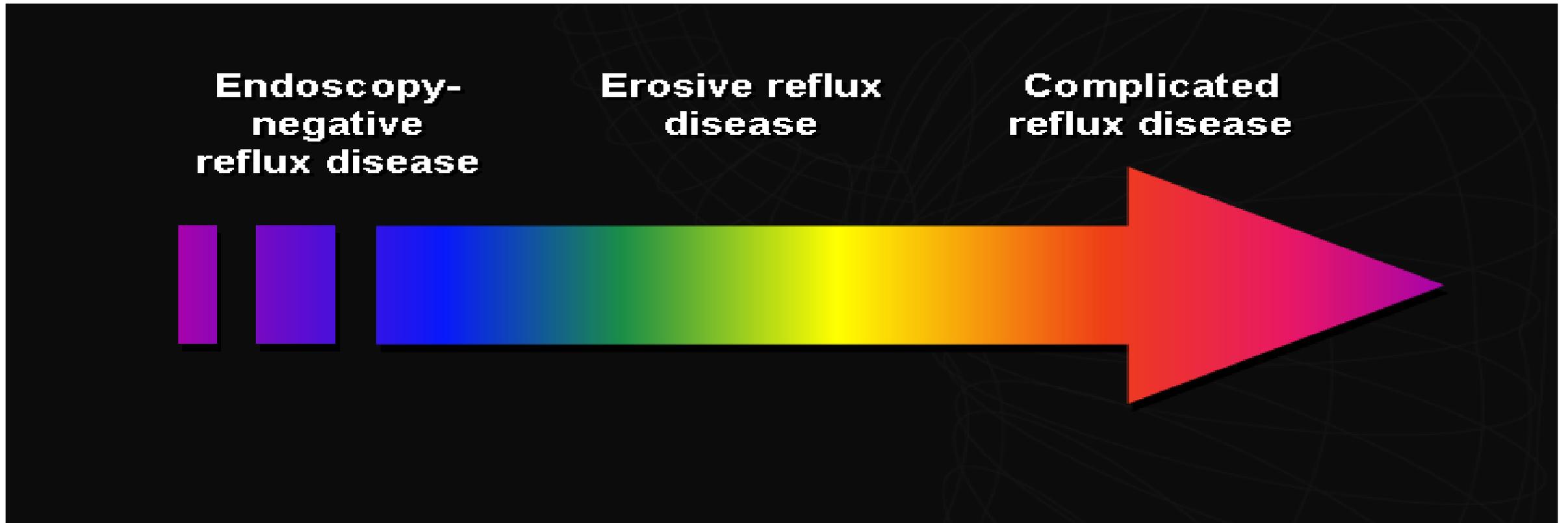
Visti dal MMG

Sintomi lievi, occasionali

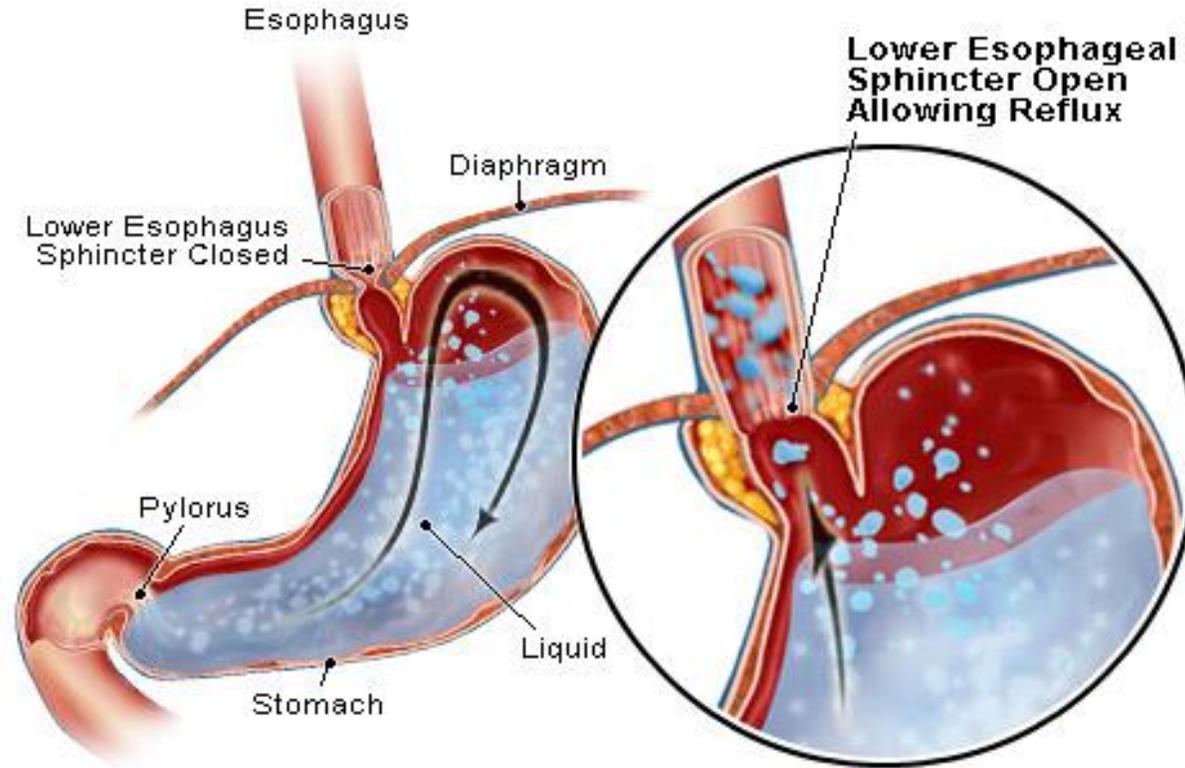
Non vanno dal medico



Spettro clinico di MRGE: malattia come *continuum* unico



Genesi del reflusso gastro-esofageo



Reflusso fisiologico vs patologico

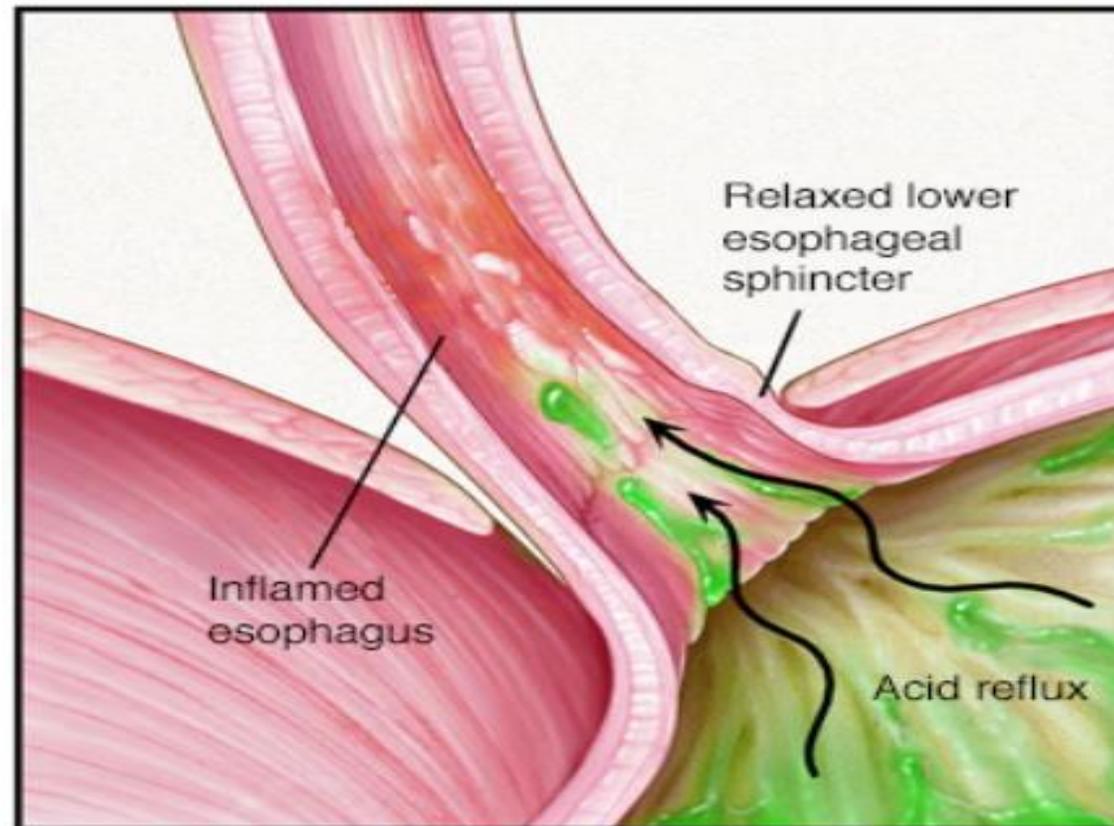
- Reflusso fisiologico

- Post-prandiale
- Di breve durata
- Spesso asintomatico
- Mai sintomi notturni
- Legato a TLSEER

- Reflusso patologico

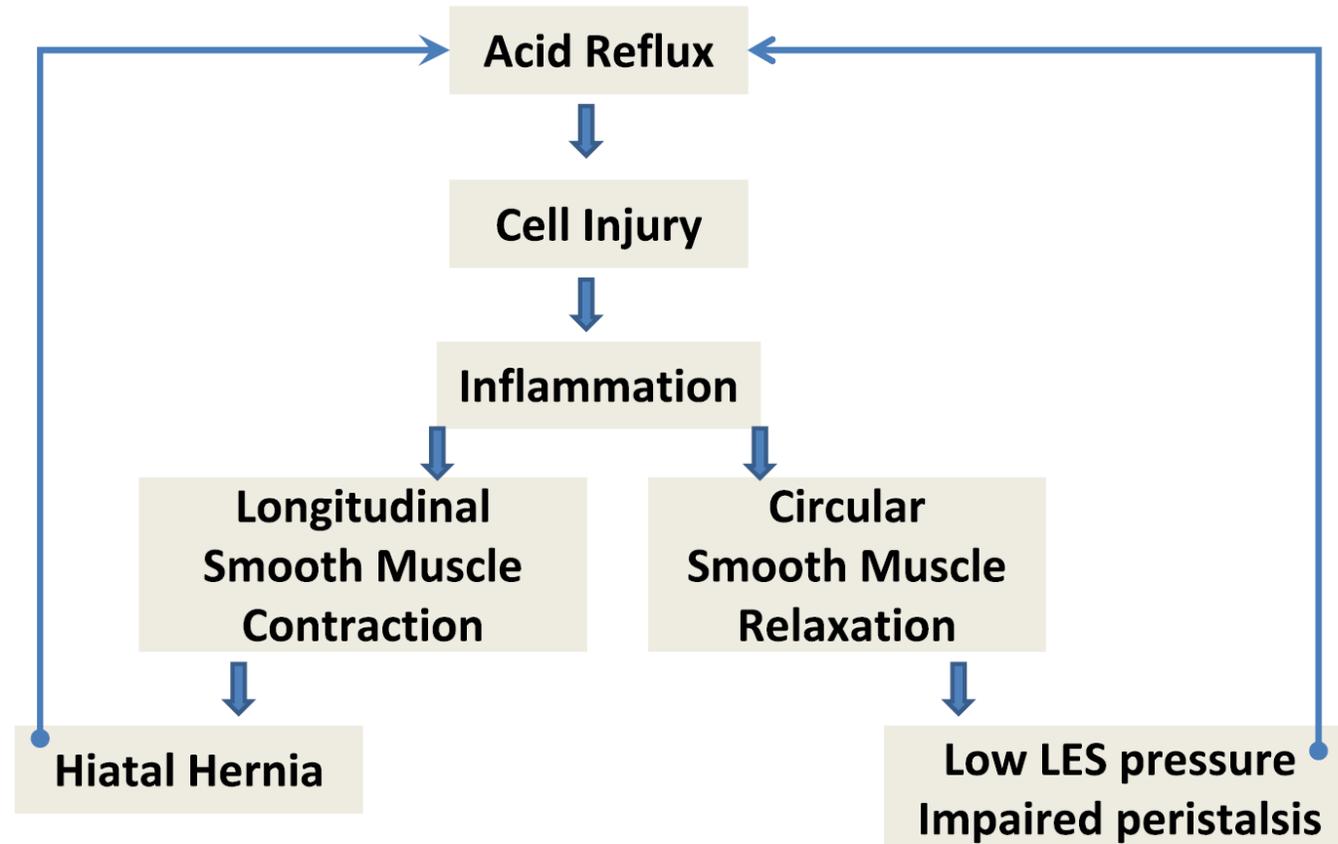
- Prolungato, sintomatico
- Spesso con danno mucosale
- Sintomi tipici e/o atipici, anche notturni
- TLSEER + Ridotto tono LES

Dal reflusso all'inflammatione



Circolo vizioso reflusso-infiammazione-reflusso

Esophageal Cycle of Necrosis



Fattori della difesa esofagea

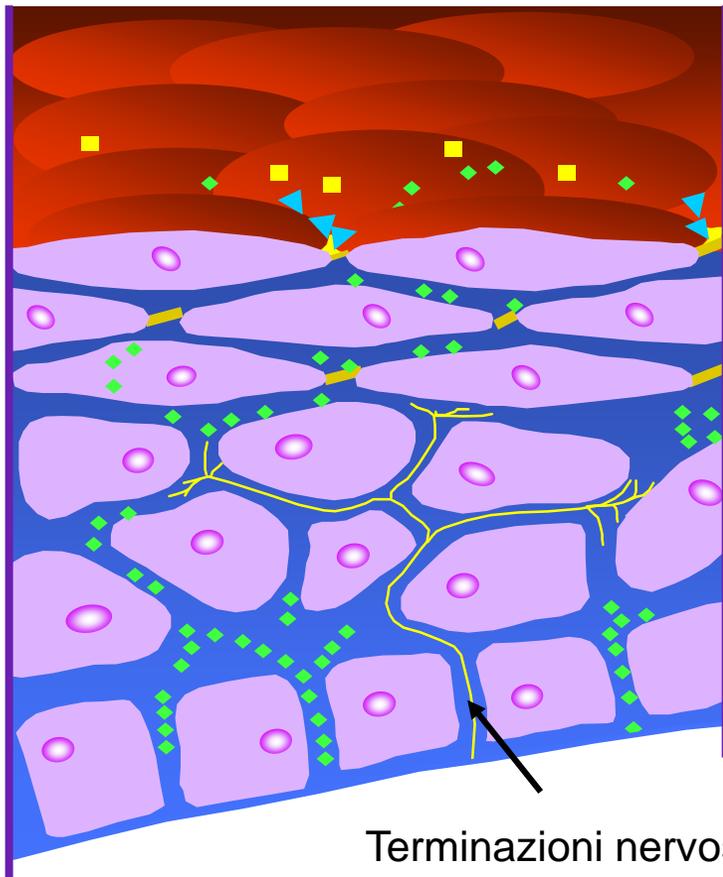
- 1 Luminal acid clearance
 - 2 Mucus layer
 - 3 Multilayered squamous epithelium
 - 4 Acid transport mechanisms
 - 5 Continuous blood flow
 - 6 Cytokine-transmitted regeneration processes
-

La barriera epiteliale mucosa è il target finale dell'azione acido-peptica

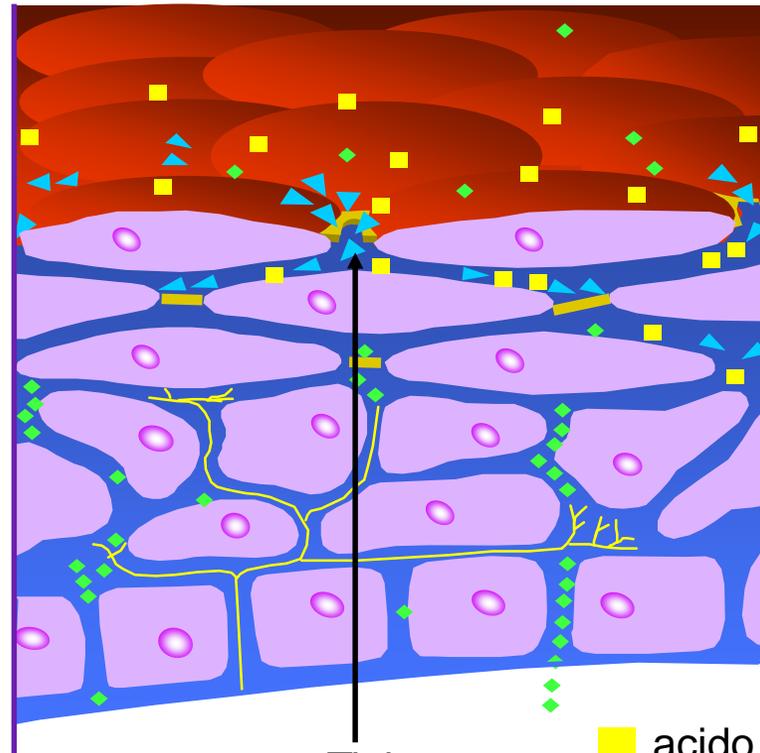
L'azione dell'acido (e pepsina) indebolisce le tight junctions

Ciò comporta un allargamento degli spazi intercellulari

E questo favorisce retrodiffusione degli H⁺, pepsina, bile...

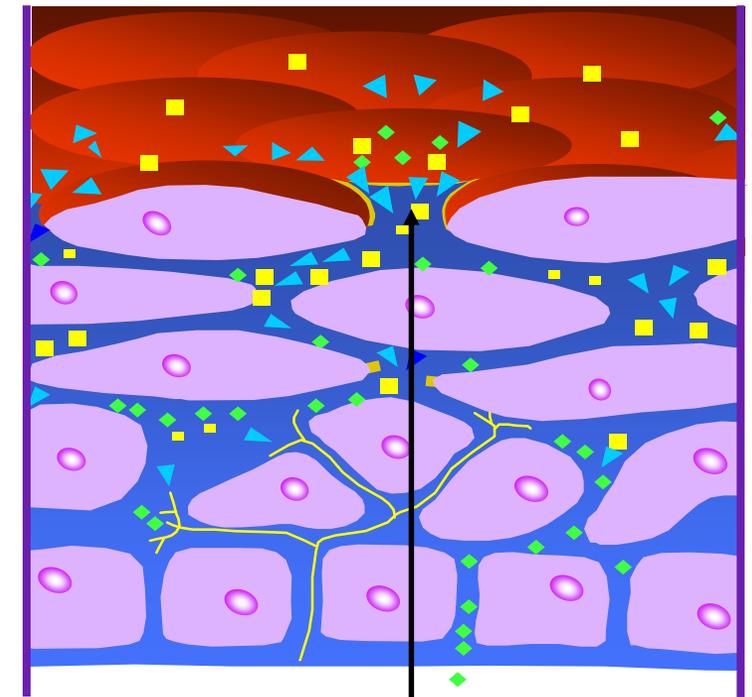


Terminazioni nervose



Tight junctions normali

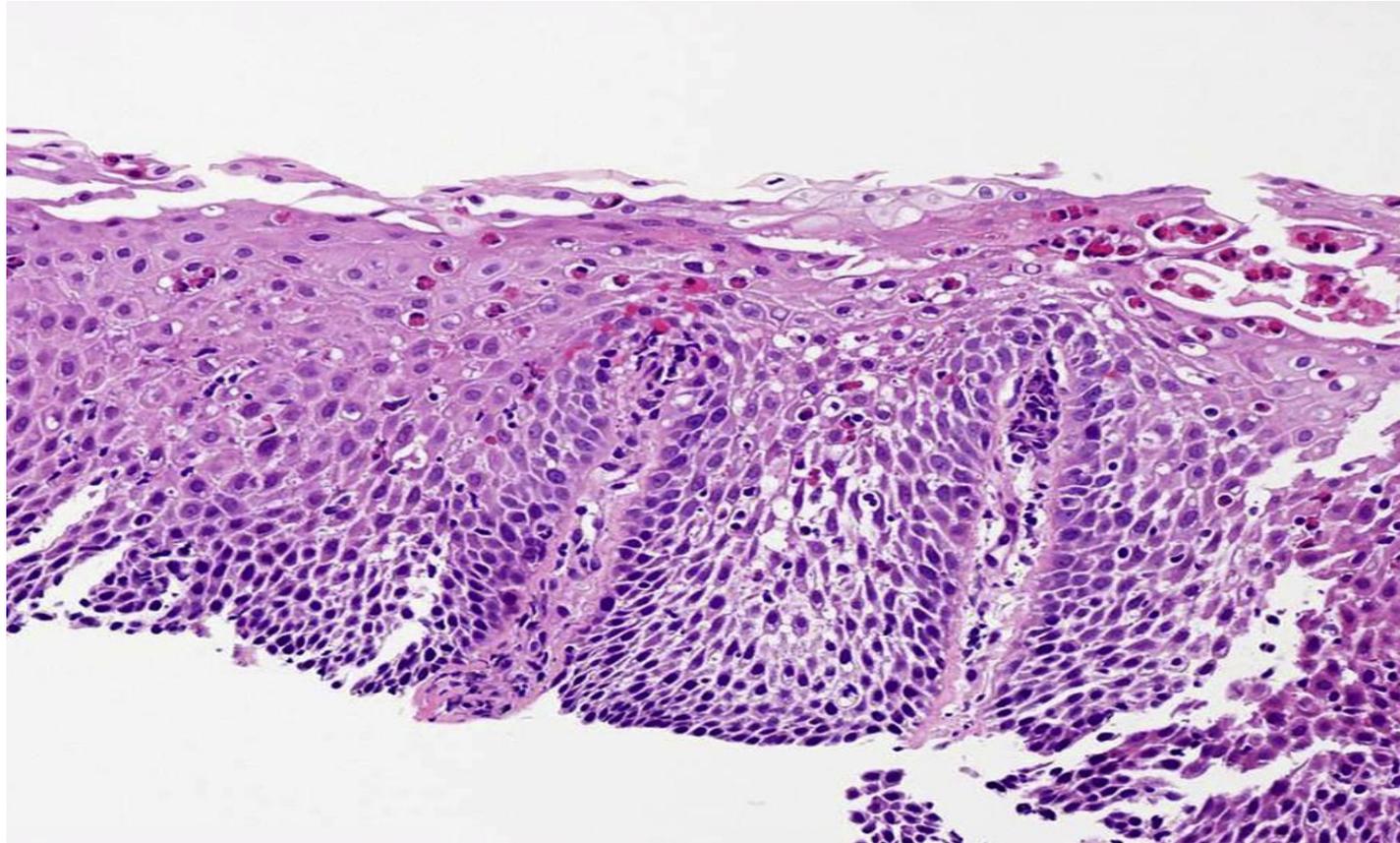
- acido
- ▲ pepsina
- ◆ bicarbonato



Spazi intercellulari allargati

5

Allargamento degli spazi intercellulari alla microscopia ottica nel NERD per effetto degli H⁺



Blevins et al. *Clin Gastro Hep* 2018;16:608–617

top
ten

in gastroenterologia

10^a EDIZIONE

8 e 9 MARZO 2019

BERGAMO

HOTEL EXCELSIOR SAN MARCO

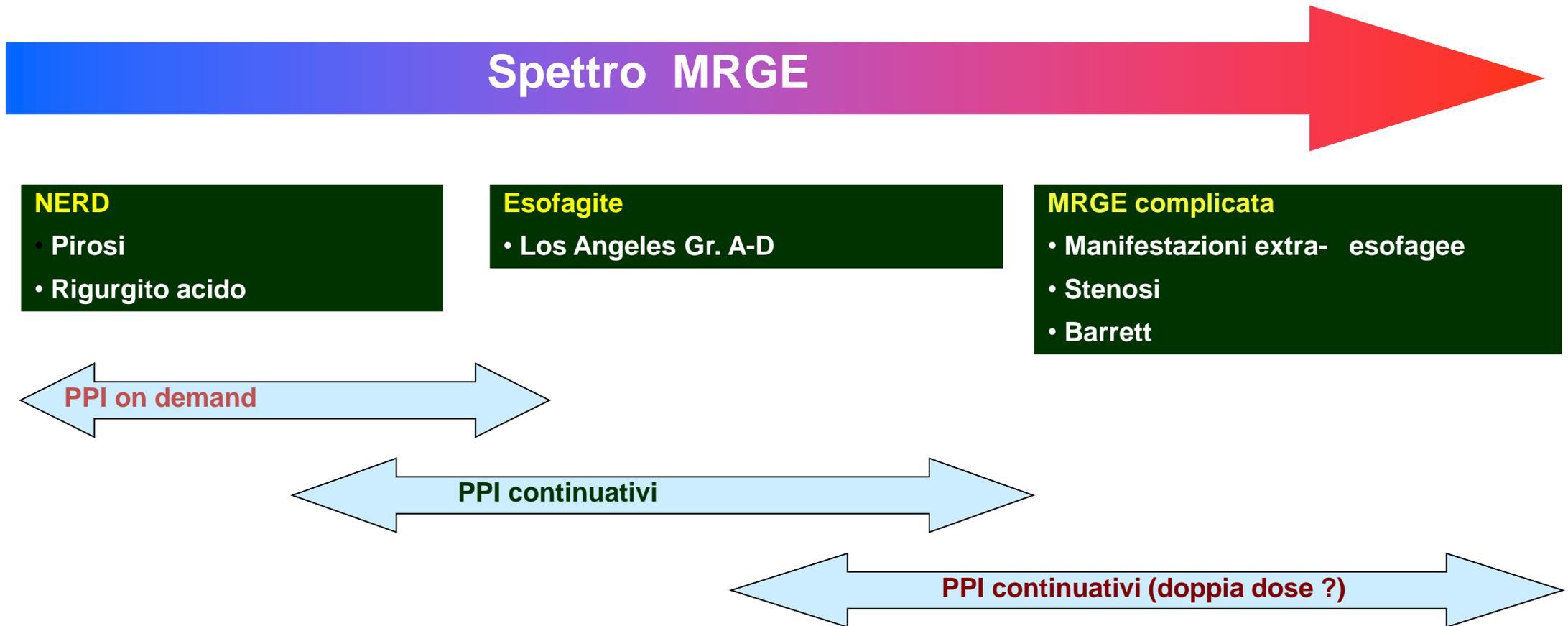
Piazza della Repubblica, 6

Responsabile Scientifico: Fabio Pace

Terapie disponibili per la MRGE (a.D. 2019)

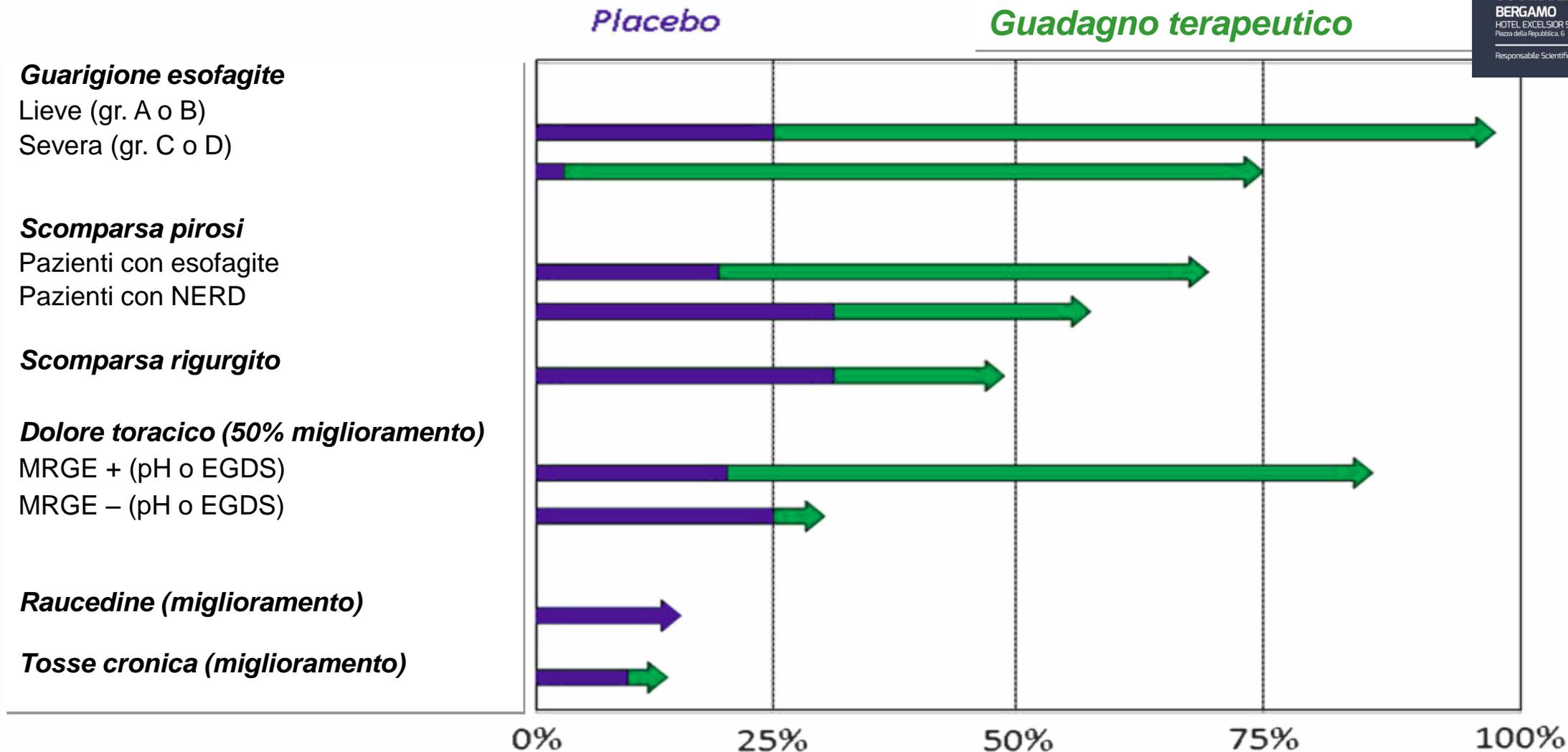
Tipo di terapia	Sottotipo	Efficacia/ sicurezza
Modificazioni stile di vita	Innalzare testata del letto	+
	Calo ponderale	+
Medica	Antiacidi	+
	Procinetici	+
	Protettori mucosali	++
	H2-RA	++
	PPI	++++
Chirurgica	Funduplicatio (open, laparo)	+++
	Linx (anello magnetico)	+
Endoscopica	TIF (Transoral incisionless fundoplication)	++
	ARMS (anti-reflux mucosectomy)	+
	Stretta	+

Strategie terapeutiche con PPI nella MRGE



NNT dei PPI nell'esofagite: 1.7

Efficacia degli IPP nelle varie possibili manifestazioni di MRGE (dati dei RCT)



Protettori di mucosa esofagea

- *Anatomically the esophagus is ideally placed to be amenable to topical therapies, although, with the exception of therapies for eosinophilic esophagitis, it has been a rarely employed strategy in esophageal disease.*
- *This is perhaps due to problems of rapid esophageal transit and uncertainties about adherence of the ingested drug to the mucosa.*

Protettori di mucosa esofagea

- Alginato
- Condroitinsolfato + Acido Jaluronico (\pm Al)
- Alginato + Acido Jaluronico (Non RCT)
- Polaprezinc \pm Alginato (Non RCT)

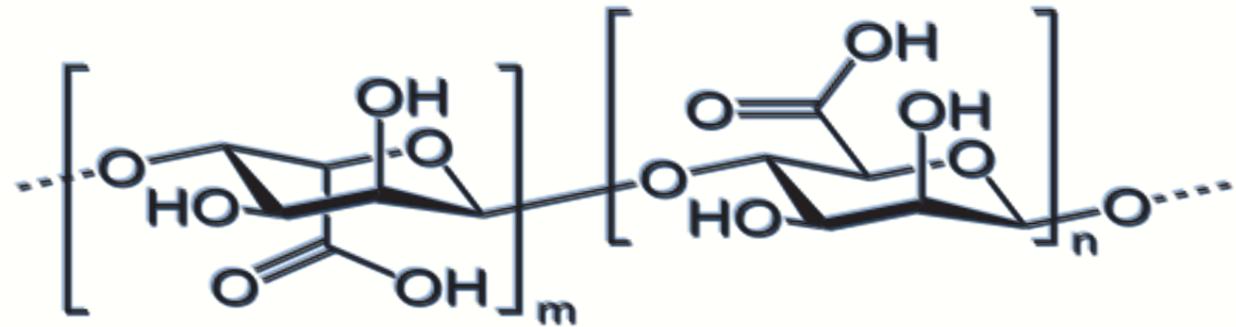
Protettori di mucosa esofagea

- Alginato
- Condroitinsolfato + Acido Jaluronico (\pm Al)
- Alginato + Acido Jaluronico (Non RCT)
- Polaprezinc \pm Alginato (Non RCT)

Alginato: sale dell'acido alginico, un polisaccaride che si ricava da alghe brune del genere **Fucacea** che crescono nelle zone costiere dell'Oceano Atlantico (cd. Alga Norvegese)



Ascophyllum nodosum



Acido alginico

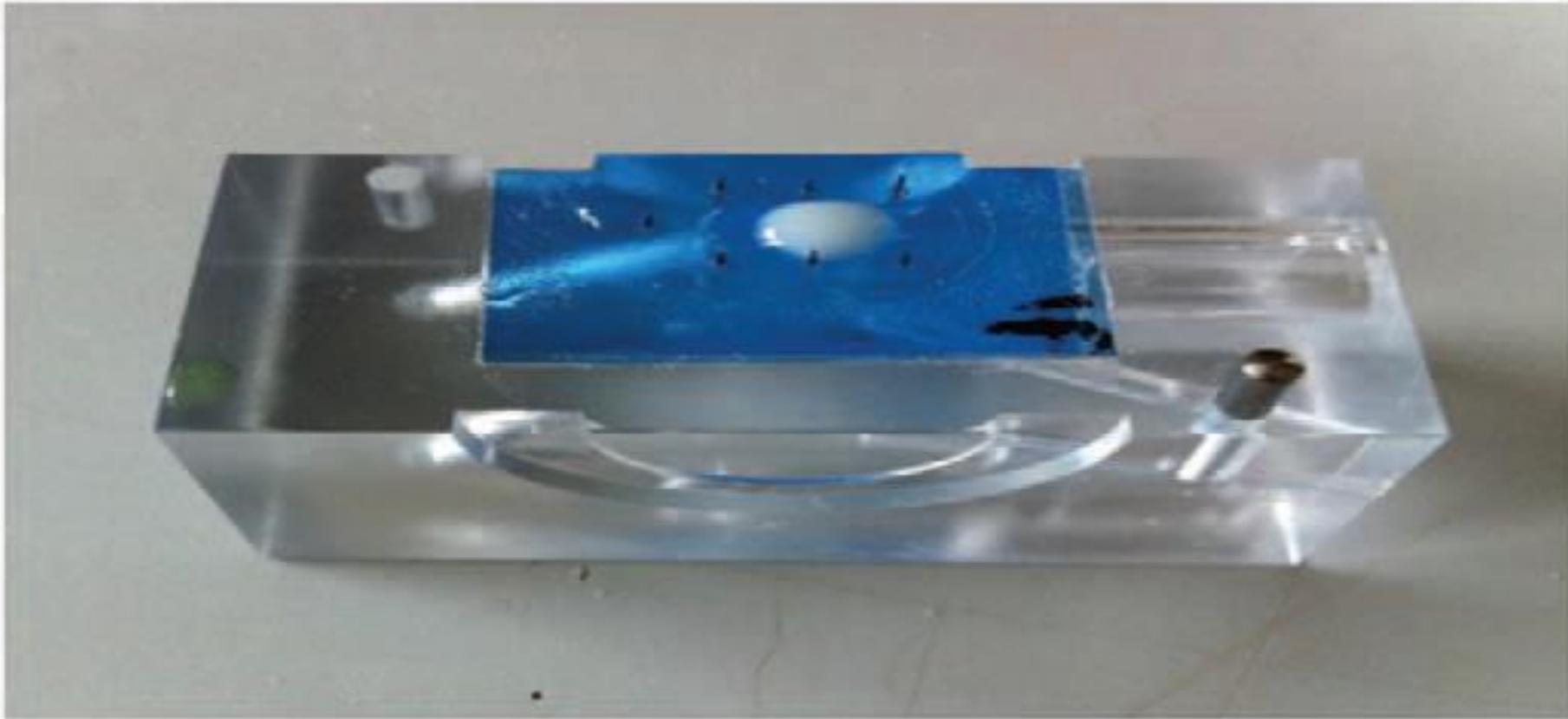
Alginati: tutti uguali ?



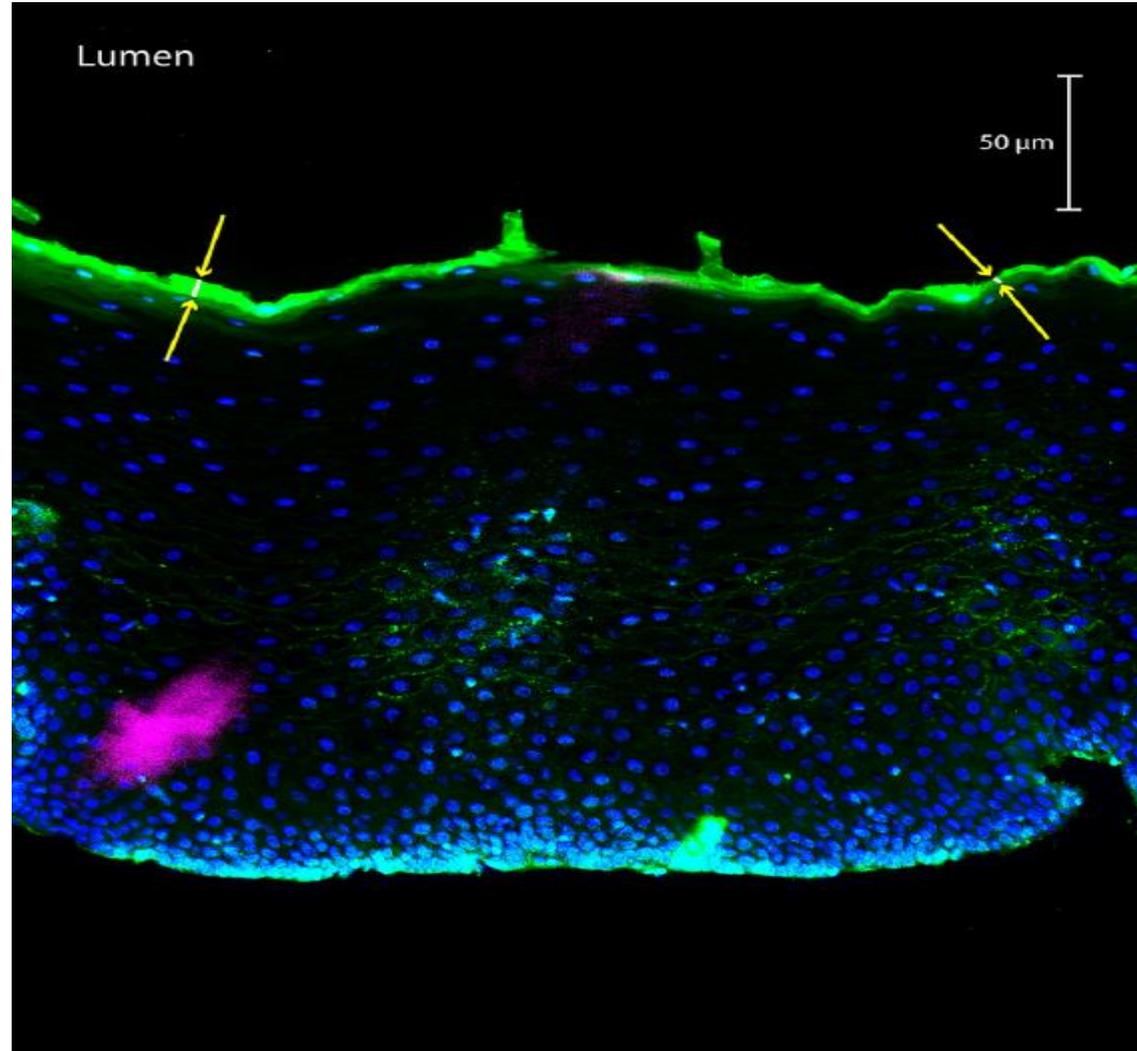
Alginato: uno e trino

- Tre meccanismi anti-reflusso:
 - 1) Protezione mucosale
 - 2) Effetto “rafting” (zattera anti-reflusso)
 - 3) Azione sulla tasca acida

Effetto protettivo dell'alginato valutato mediante studio della resistenza mucosale *in vitro* (Ussing chambers)

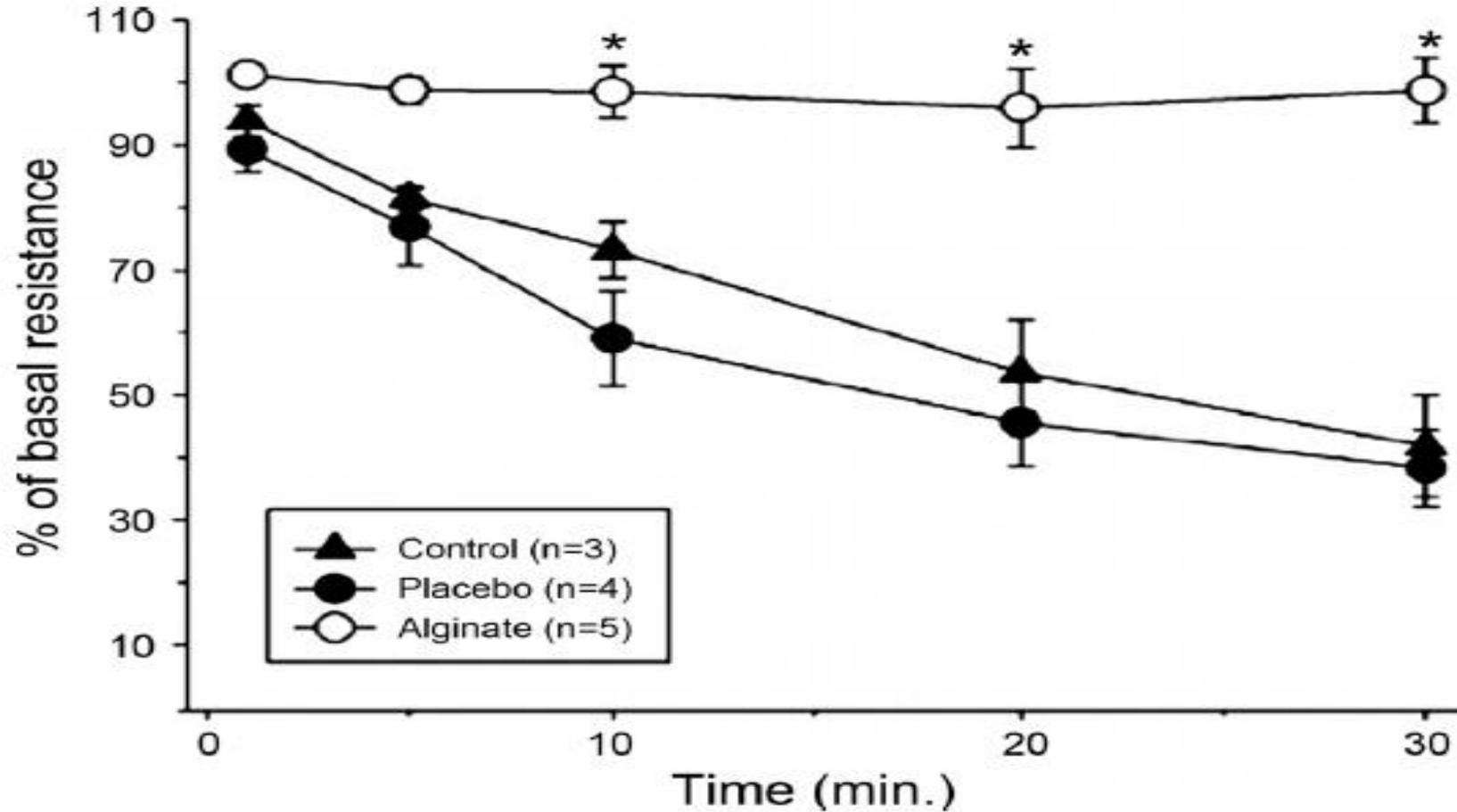


Aderenza alginato-mucosa, effetto protettivo dopo applicazione di soluzioni acido-biliari



Woodland et al, *Am J Physiol Gastrointest Liver* 2015;308: G975–G980

Effetto protettivo dell'alginato valutato mediante studio della resistenza elettrica trans-epiteliale



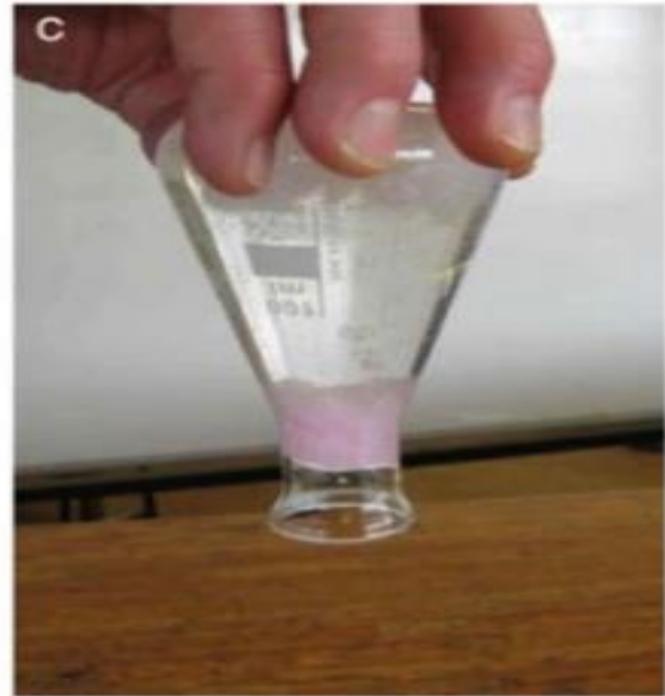
Dimostrazione dell'effetto "rafting" dell'alginato in vivo



A
0.1 N HCl Solution +
10 ml of Liquid Gaviscon®



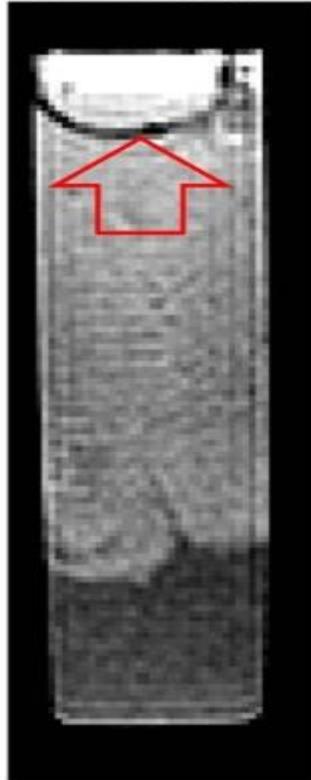
B
Development of CO₂



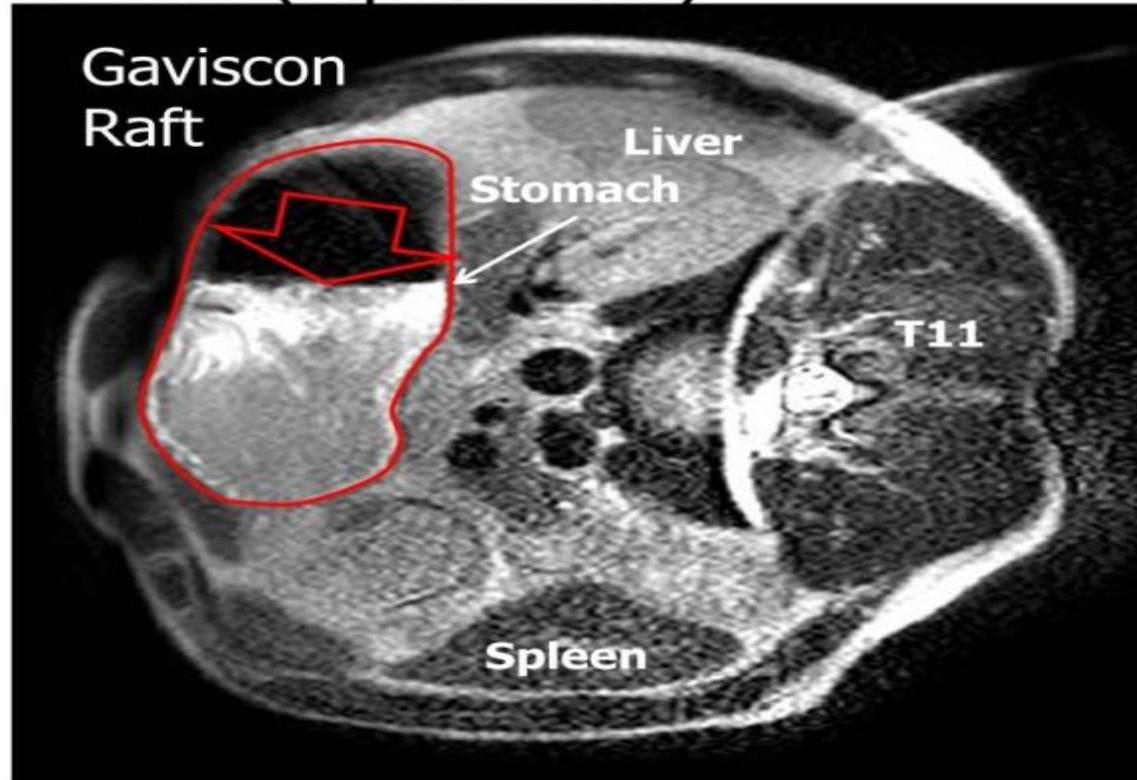
C
Formation of a Viscous Plug

Dimostrazione della “zattera” dopo ingestione di un pasto liquido + Alginato

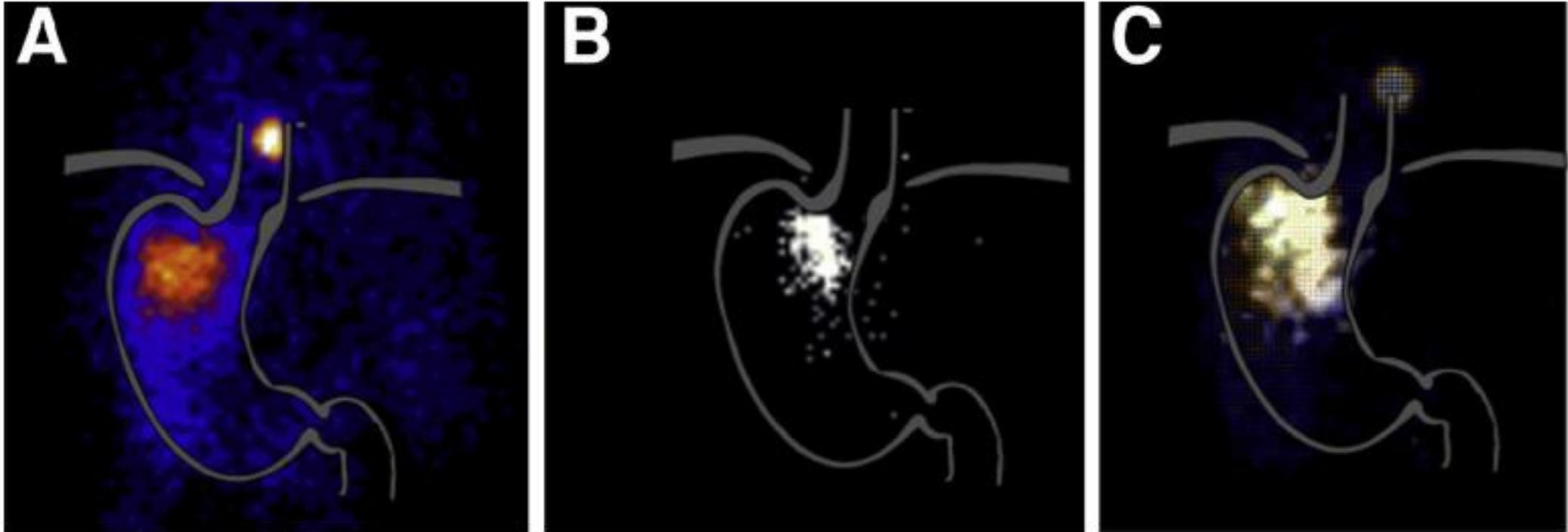
A
in vitro



B
in vivo (liquid meal)

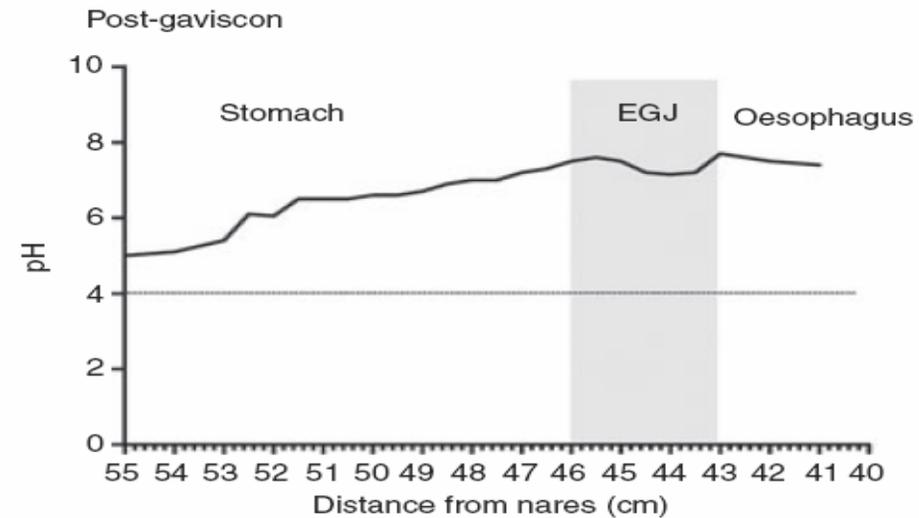
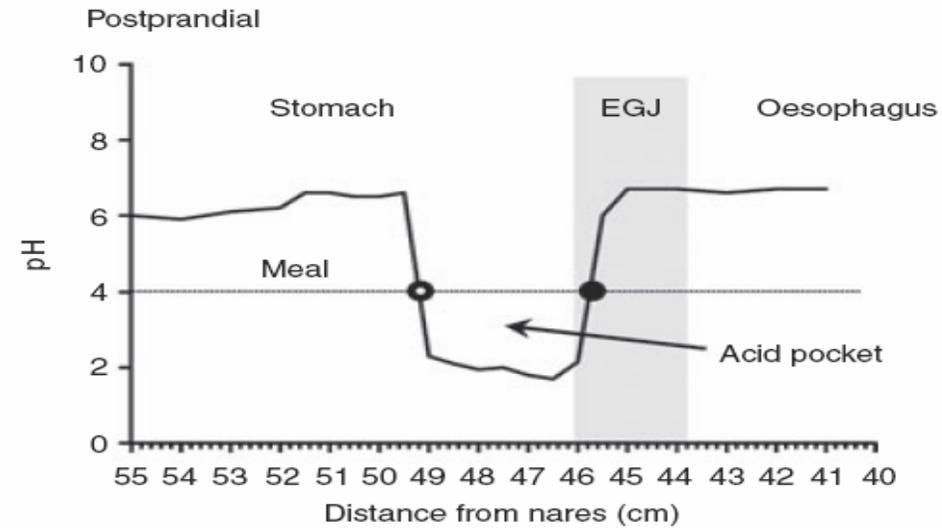


Azione dell'alginato sulla tasca acida (immagine scintigrafica)



Il composto formato da alginato e antiacido si posiziona in corrispondenza della tasca acida (C) riducendone l'acidità

Effetto di Alginato sull'*acid pocket* post-prandiale



Effetto di alginato (10 ml x 4) come terapia add-on nei *inadequate-responders* agli IPP

A multicentre, randomized, placebo-controlled, 7-day double-blind trial

Table 2 | Baseline and post-treatment mean HRDQ reflux scores (ITT population)

	Gaviscon [®] Advance N = 66	Placebo N = 70	LS mean (95% CI)	P value
Baseline HRDQ reflux score*, mean (s.d.)	9.5 (6.0)	10.5 (6.0)		
Post-treatment HRDQ reflux score, mean (s.d.)	4.5 (4.9)	7.0 (6.0)		0.01
Change from baseline, mean (s.d.)†	-5.0 (4.7)	-3.5 (5.5)	-1.6 (-3.1 to -0.1)	0.03
Baseline HRDQ heartburn score, mean (s.d.)	5.1 (3.2)	6.0 (3.6)		
Post-treatment HRDQ heartburn score, mean (s.d.)	2.3 (2.7)	4.0 (3.9)		<0.01
Change from baseline, mean (s.d.)	2.8 (2.6)	2.0 (3.3)	-1.0 (-1.9 to -0.1)	0.02
Baseline HRDQ regurgitation score, mean (s.d.)	4.4 (3.2)	4.5 (3.3)		
Post-treatment HRDQ regurgitation score, mean (s.d.)	2.2 (2.6)	3.0 (2.9)		0.09
Change from baseline, mean (s.d.)	-2.2 (2.5)	-1.5 (2.7)	-0.6 (-1.3 to 0.13)	0.11
Baseline HRDQ dyspepsia score, mean (s.d.)	4.4 (3.6)	4.1 (3.5)		
Post-treatment HRDQ dyspepsia score, mean (s.d.)	2.7 (3.6)	2.9 (3.1)		0.83
Change from baseline, mean (s.d.)	-1.7 (3.0)	-1.2 (3.2)	-0.33 (-1.3 to 0.6)	0.48

HRDQ= Heartburn Reflux Dyspepsia Questionnaire

Raccomandazioni sull'uso di alginato nella MRGE (Società Rumena di Neuro-Gastroenterologia)

Statement	Experts agreement	Level of evidence	Grade of evidence	Grade of recommendation
Alginate-antacid is superior over placebo in the treatment of GERD symptoms	100%	1b	Moderate	A
Alginate-antacid combination can be used to manage mild symptoms of reflux, especially in NERD patients	100%	2b	Low	B
Alginate-antacid combination is more effective than antacids for the treatment of symptoms in NERD patients	100%	2b	Low	B
Alginate-antacid combination is as effective as Omeprazole 20 mg/day in patients with mild GERD symptoms, especially in NERD patients	83.3%	2b	Low	B
Alginate-antacid combination may be used in pregnant women with heartburn	100%	3b	Very low	B
Alginate-antacid combination may be used to treat persistent reflux symptoms despite acid suppressant therapy	83.3%	2b	Very low	B

GERD: gastroesophageal reflux disease, NERD: Non-erosive reflux disease

Protettori di mucosa esofagea

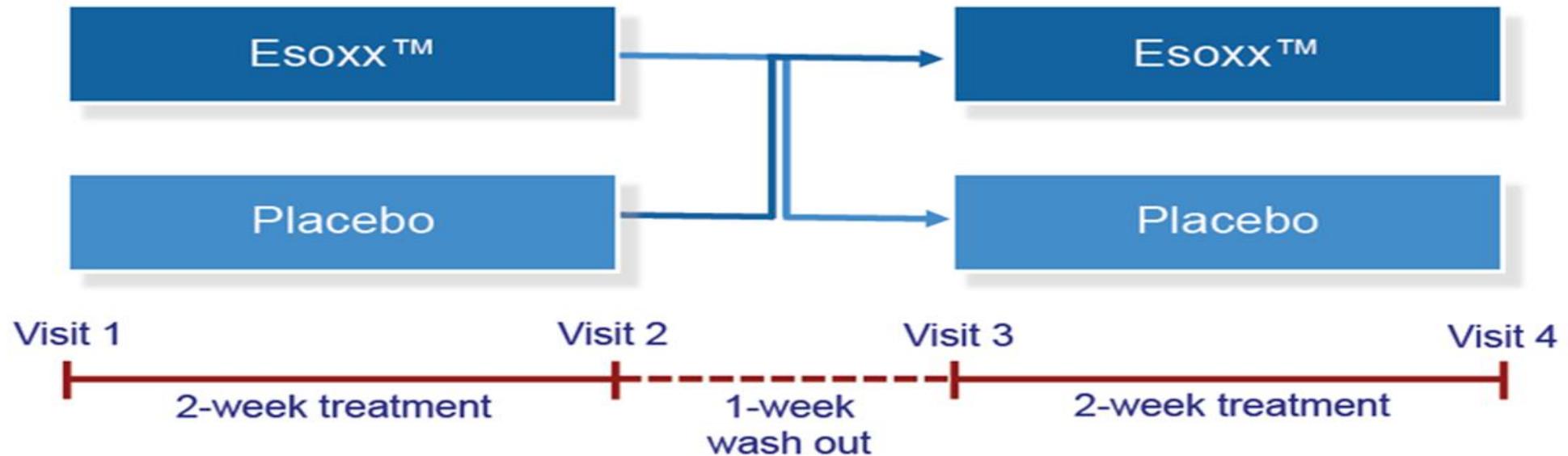
- Alginato
- **Condroitinsolfato + Acido Jaluronico (\pm Al)**
- Alginato + Acido Jaluronico (Non RCT)
- Polaprezinc \pm Alginato (Non RCT)

Acido ialuronico (HA) + condroitinsolfato (CS): un protettore della mucosa esofagea



L'associazione HA+ CS costituisce un "device" (di classe III), cioè un dispositivo che esercita il suo effetto favorevole mediante azione meccanica

Effetto di HA+CS sul miglioramento dei sintomi in pazienti con MRGE: un RCT con disegno cross-over

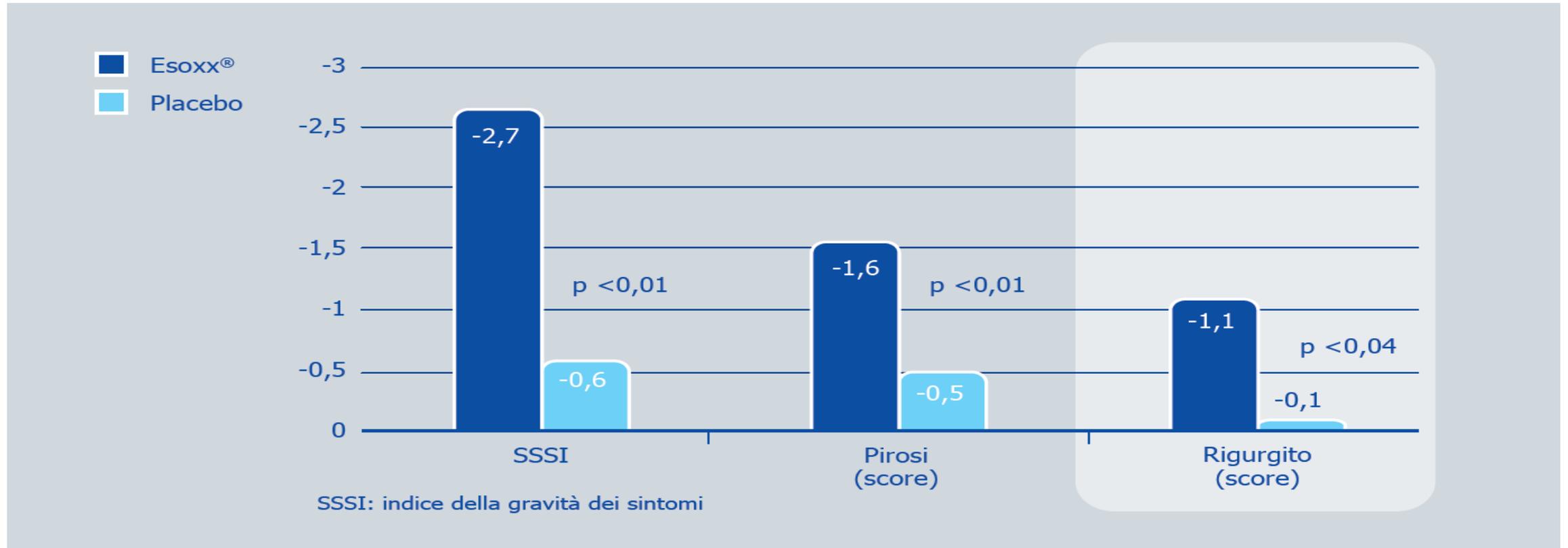


Entry Criteria: Patients with long-standing (>4 years) reflux disease and GERD-related symptoms, severe enough to require PPI therapy (with or without concomitant antacids)

Regimen: One sachet (20 ml) t.i.d. between meals and a double dose before bedtime as *add-on* medication

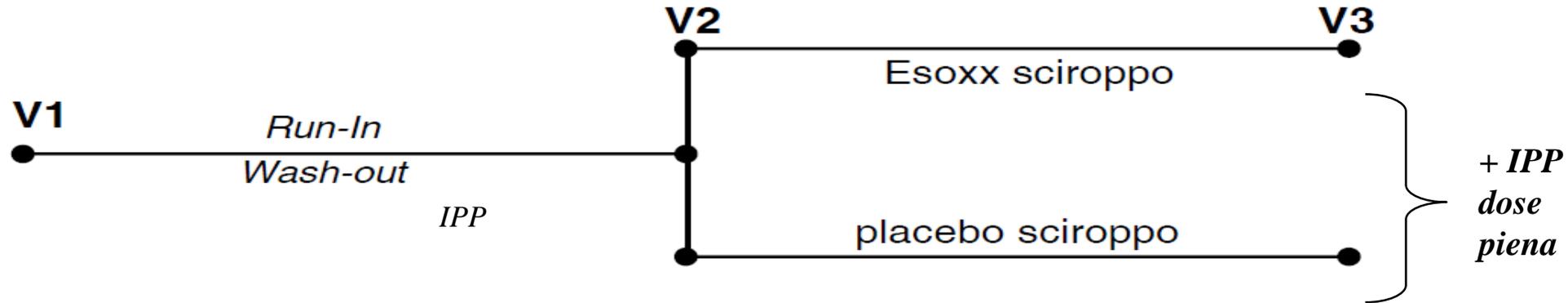
[Palmieri *et al.*, Trends Med 2009; 9: 219-225]

Effetto di HA+CS su vari sintomi di MRGE



[Palmieri *et al.*, Trends Med 2009; 9: 219-225]

Effetto di HA+CS, come terapia “*add-on*” di 14 gg, in pazienti con NERD resistente agli IPP



Number of patients (total and in each arm):

	Randomised	Safety	ITT	mITT	PP	Completed
Total	154	147	154	147	120	136
HA+CS	76	76	76	76	63	71
Placebo	78	71	78	71	57	65

Effetto di HA+CS, come terapia “*add-on*” di 14 gg, in pazienti con NERD resistente agli IPP

A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial

	Trial End-points	Esoxx™	Placebo	p value
Primary	No of Patients with TSS Reduction of at least 3 points	52.6%	32.1%	0.01
Secondary	No of Patients with 50% Reduction of TSS	38.2%	23.1%	0.042
	No of Patients with TSS reduction @ final visit	78.9%	56.4%	0.003
	Change (± SD) in TSS after Treatment	-3.1±3.1	-1.5±3.0	0.002

TSS = Total Symptom (Heartburn, Retrosternal Pain, Regurgitation, Acid Taste) Score

A significant improvement of HRQL (SF-36 questionnaire) was observed after Esoxx™ treatment!

Conclusioni

- La barriera epiteliale mucosa rappresenta un fondamentale fattore patogenetico nella MRGE
- Teoricamente, la terapia rivolta al potenziamento della funzione difensiva mucosale dovrebbe costituire il primo step (prevenzione del passaggio da reflusso fisiologico a NERD)
- Esistono solo due protettori mucosali di provata efficacia (evidenza da RCT): l'alginato di sodio, che ha un'azione tripla (raft, protezione e tasca acida) e l'associazione tra acido ialuronico e condroitinsolfato
- Attenzione alle imitazioni !

1

L'iceberg della MRGE

**Sintomi cronici persistenti, con
esofagite ± complicanze**

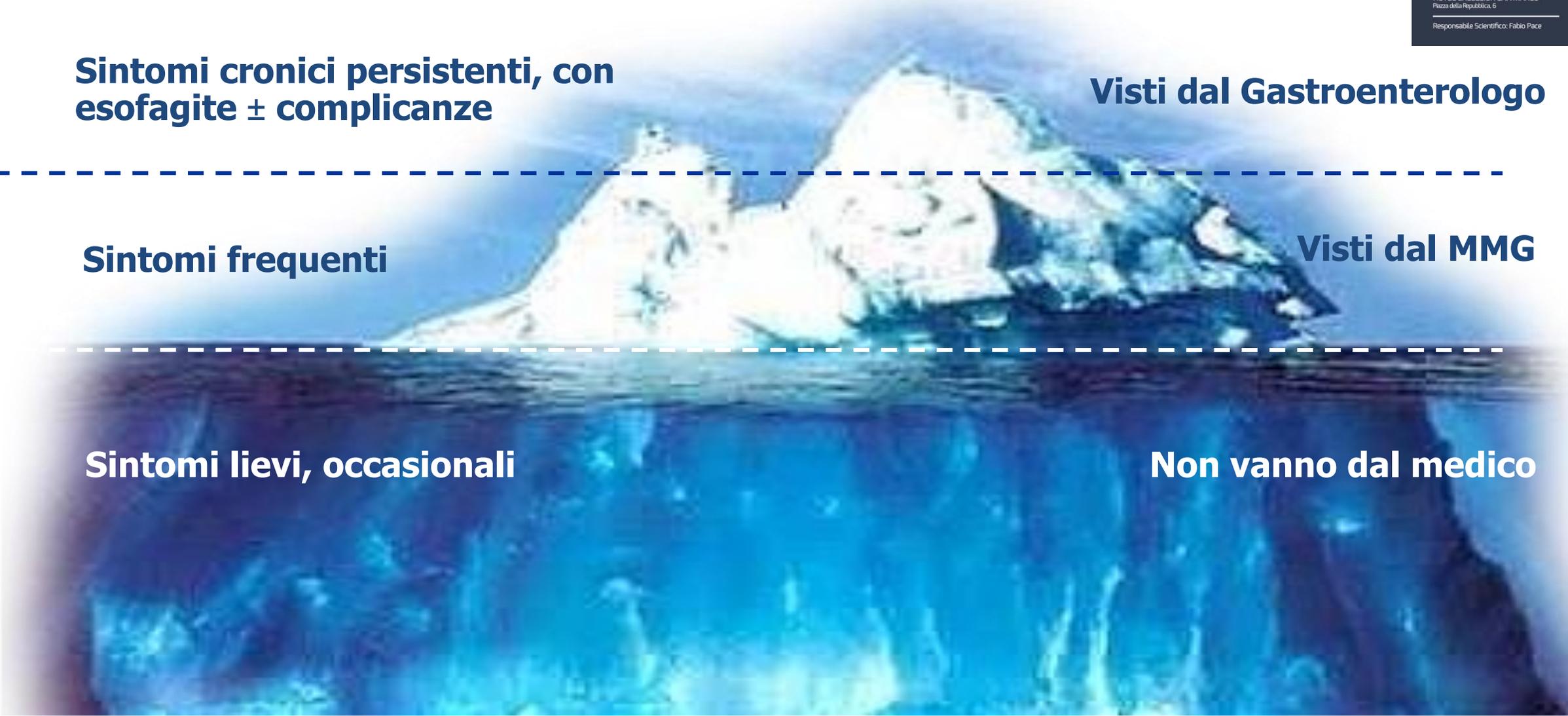
Visti dal Gastroenterologo

Sintomi frequenti

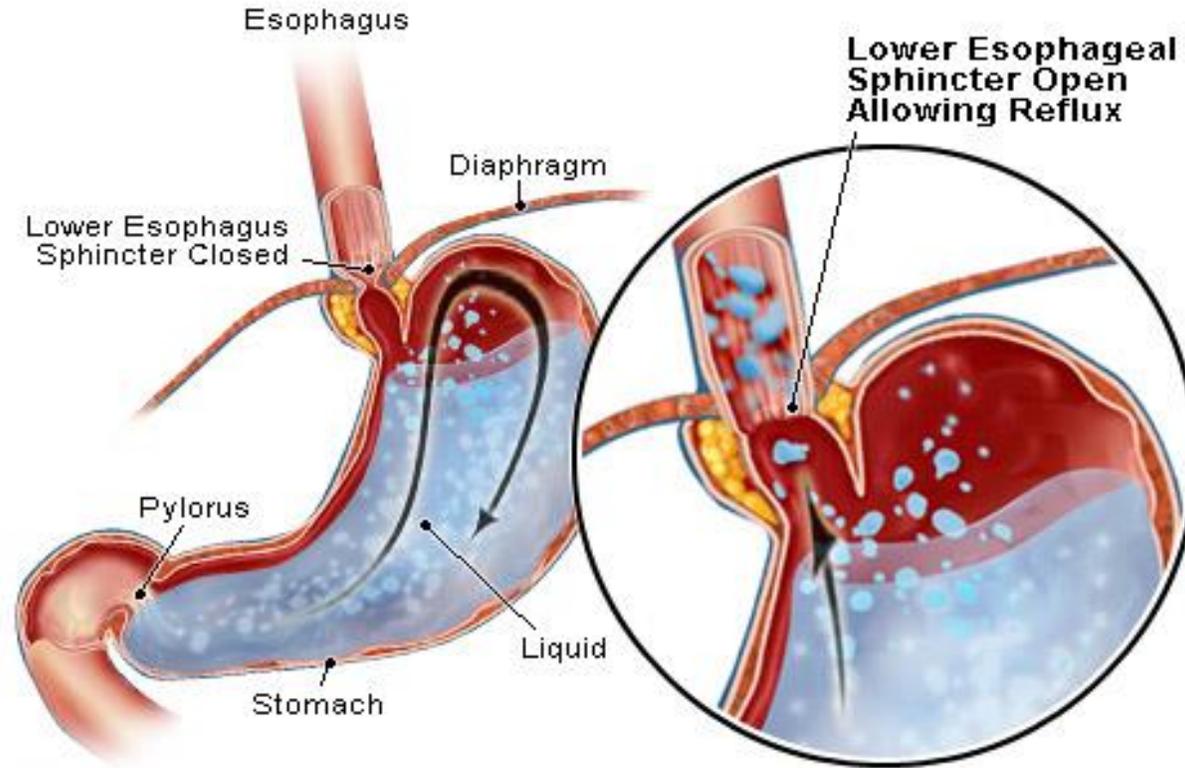
Visti dal MMG

Sintomi lievi, occasionali

Non vanno dal medico

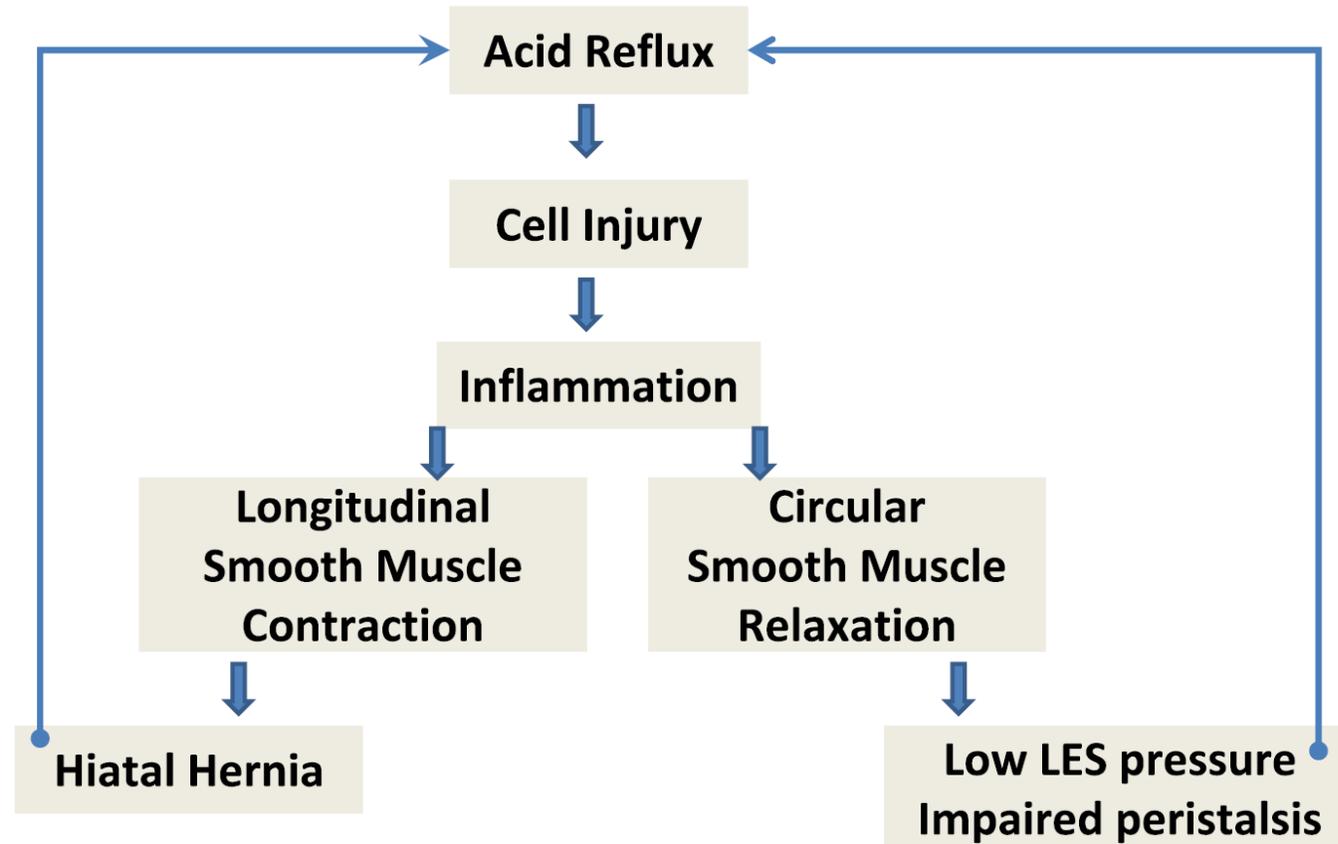


Genesi del reflusso gastro-esofageo



Circolo vizioso reflusso-infiammazione-reflusso

Esophageal Cycle of Necrosis

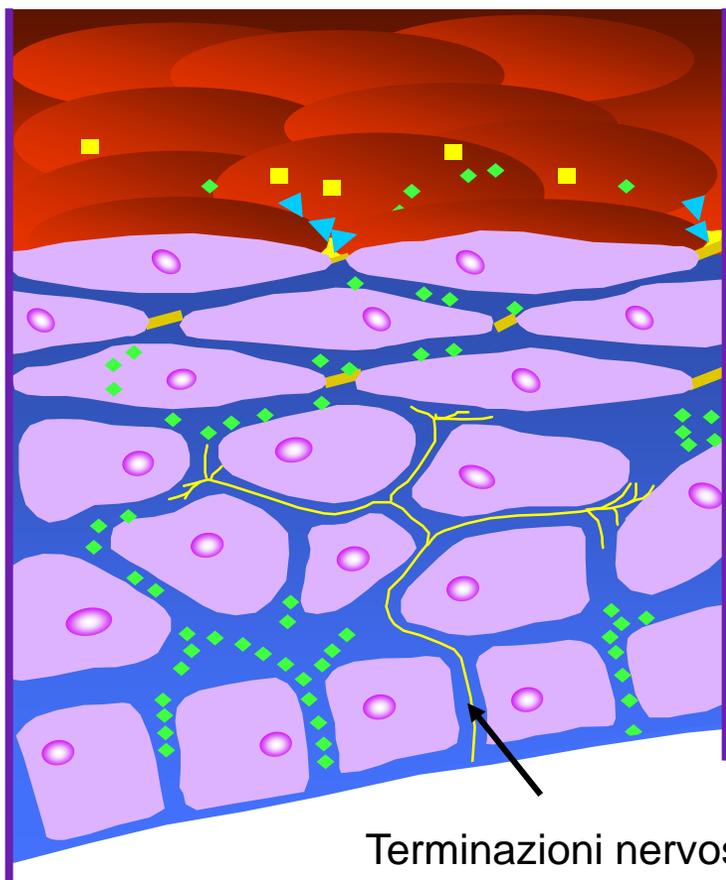


La barriera epiteliale mucosa è il target finale dell'azione acido-peptica

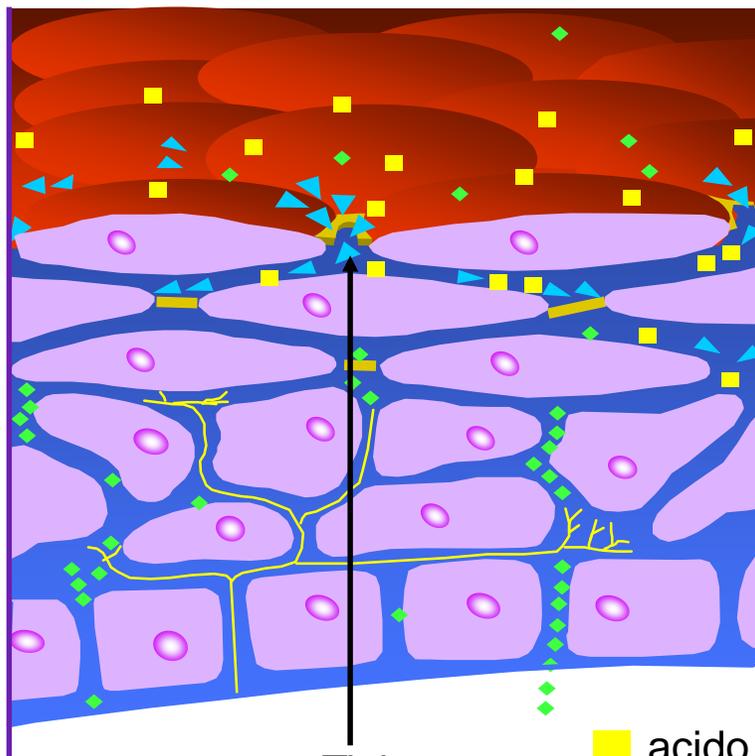
L'azione dell'acido (e pepsina) indebolisce le tight junctions

Ciò comporta un allargamento degli spazi intercellulari

E questo favorisce retrodiffusione degli H⁺, pepsina, bile...

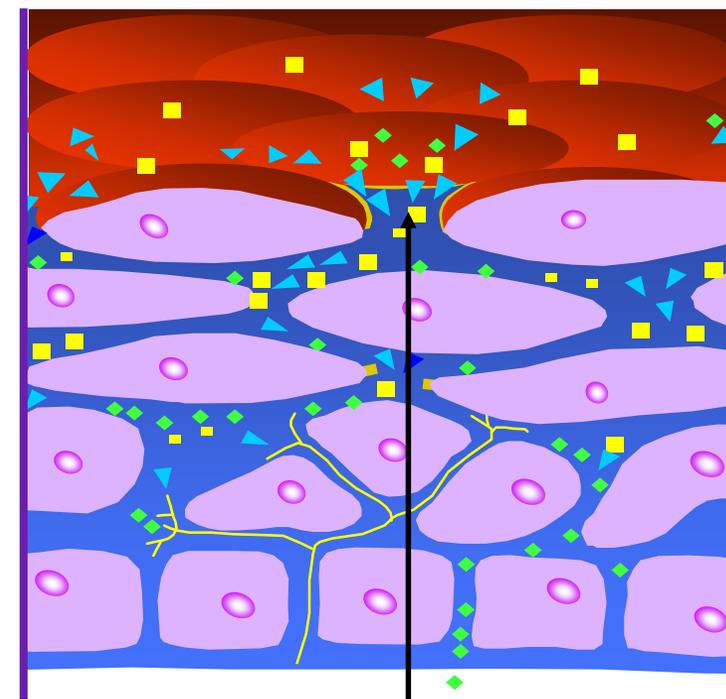


Terminazioni nervose



Tight junctions normali

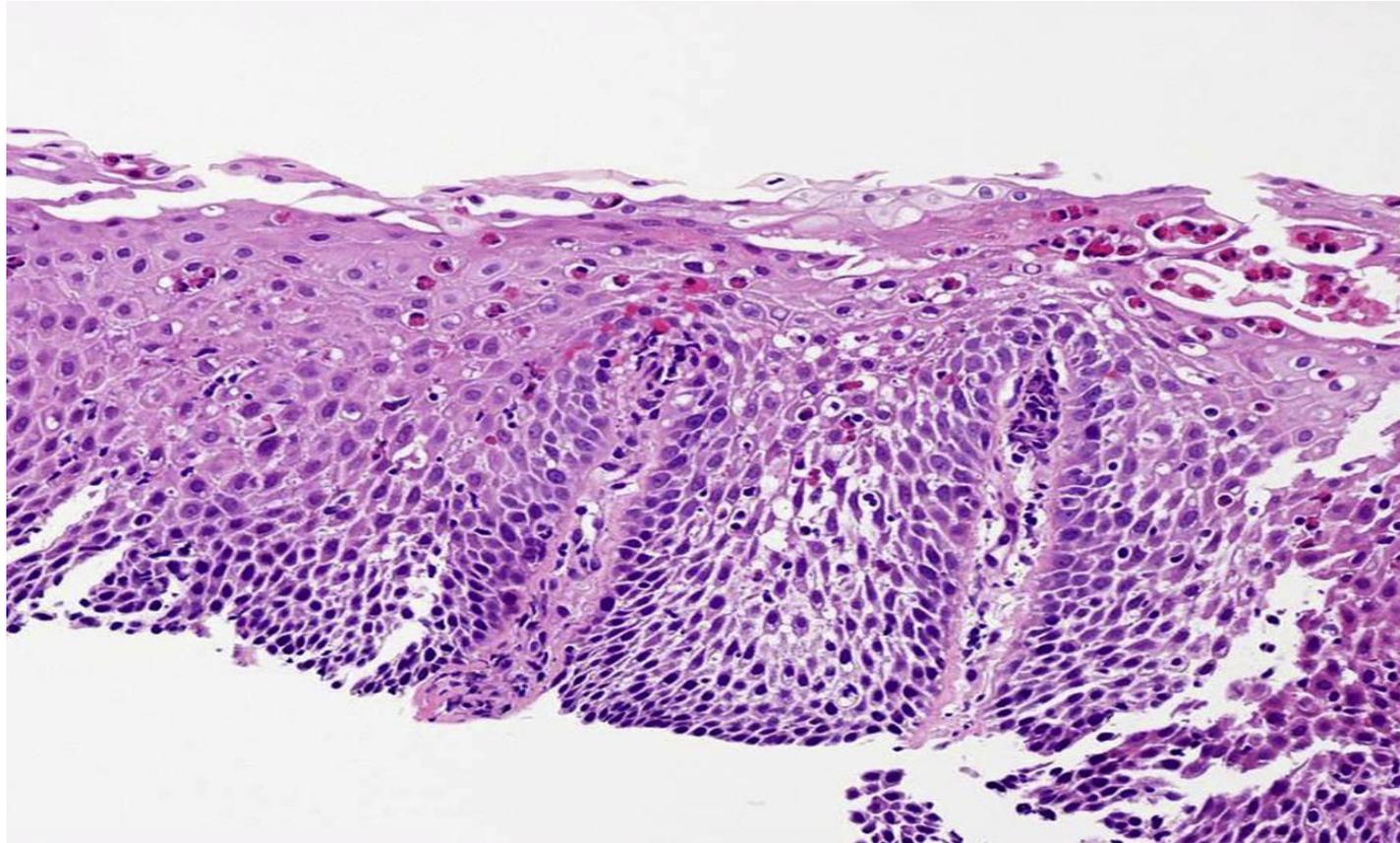
- acido
- ▲ pepsina
- ◆ bicarbonato



Spazi intercellulari allargati

5

Allargamento degli spazi intercellulari alla microscopia ottica nel NERD per effetto degli H⁺

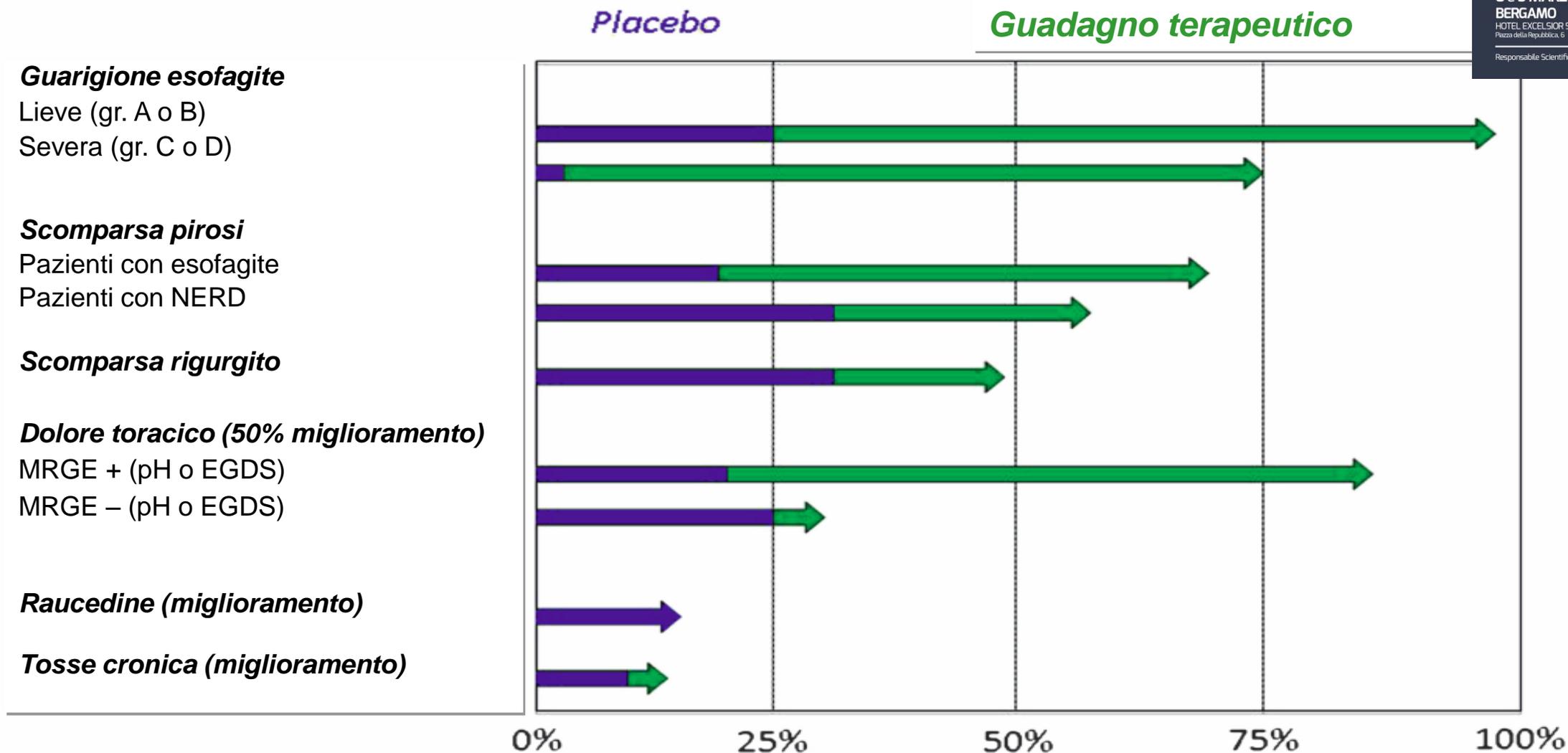


Blevins et al. *Clin Gastro Hep* 2018;16:608–617

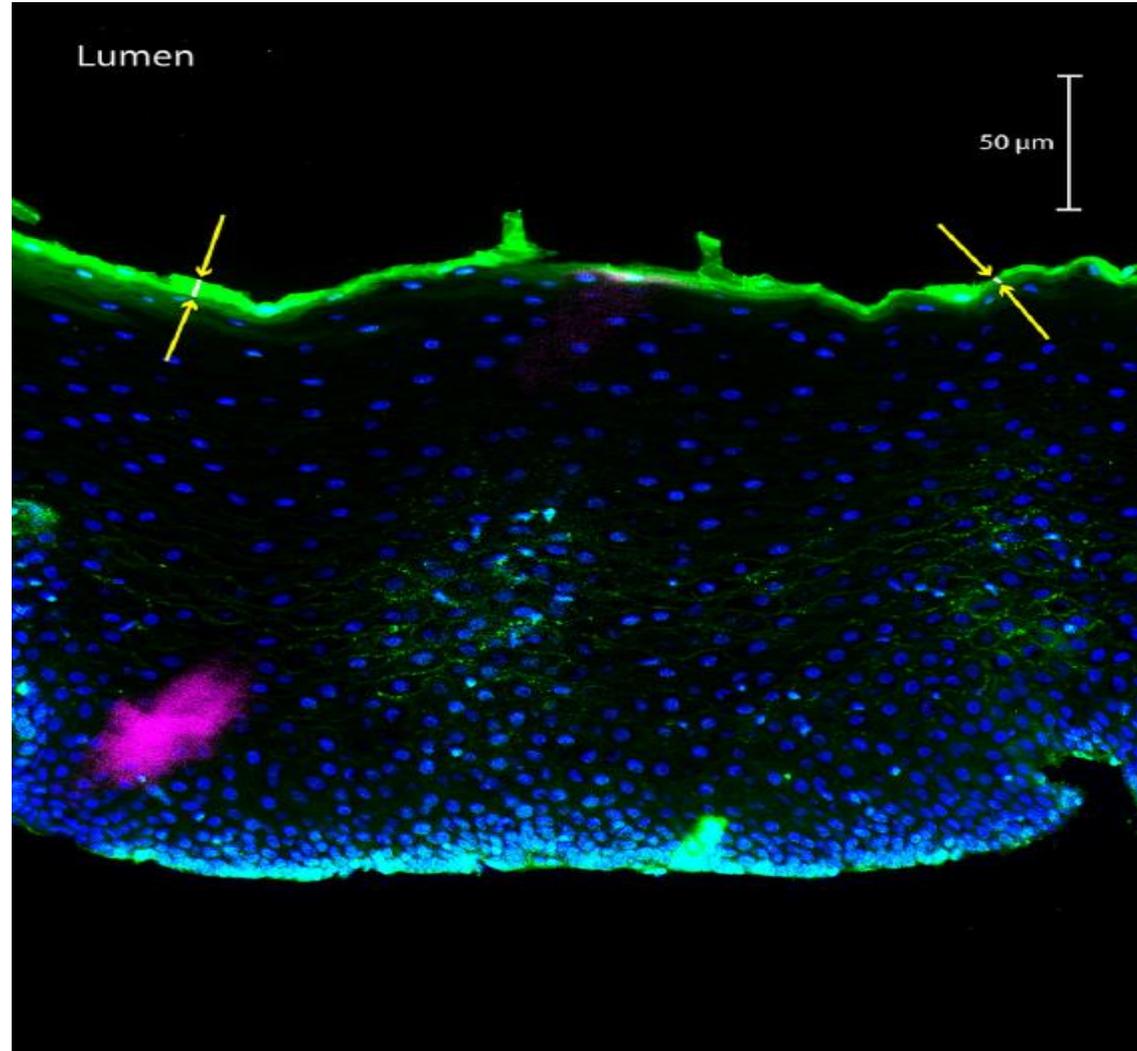
Terapie disponibili per la MRGE (a.D. 2019)

Tipo di terapia	Sottotipo	Efficacia/ sicurezza
Modificazioni stile di vita	Innalzare testata del letto	+
	Calo ponderale	+
Medica	Antiacidi	+
	Procinetici	+
	Protettori mucosali	++
	H2-RA	++
	PPI	+++++
Chirurgica	Fundoplicatio	+++
	Linx (anello magnetico)	+
Endoscopica	TIF	++
	ARMS	+
	Stretta	+

Efficacia degli IPP nelle varie possibili manifestazioni di MRGE (dati dei RCT)

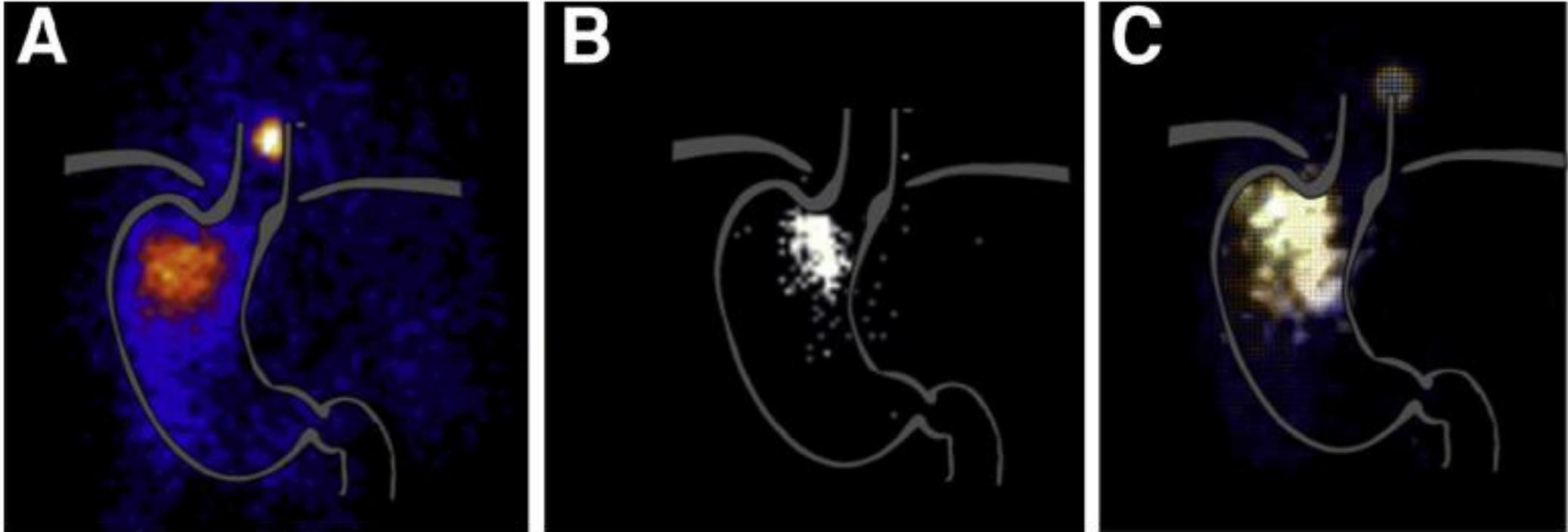


Aderenza alginato-mucosa, effetto protettivo dopo applicazione di soluzioni acido-biliari



Woodland et al, *Am J Physiol Gastrointest Liver* 2015;308: G975–G980

Azione dell'alginato sulla tasca acida (immagine scintigrafica)



Il composto formato da alginato e antiacido si posiziona in corrispondenza della tasca acida (C) riducendone l'acidità

Effetto di HA+CS, come terapia “*add-on*” di 14 gg, in pazienti con NERD resistente agli IPP

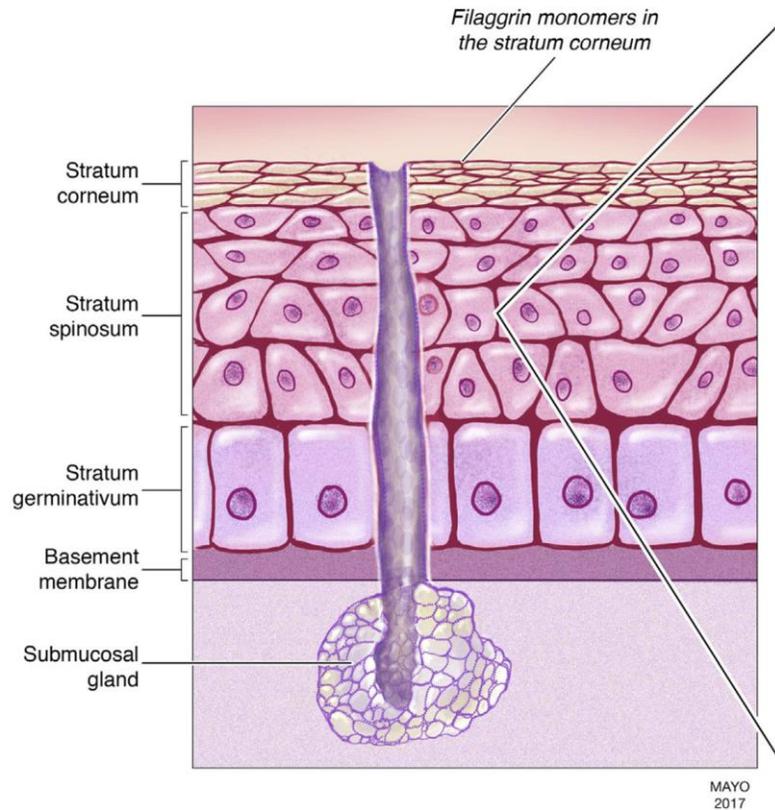
A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial

	Trial End-points	Esoxx™	Placebo	p value
Primary	No of Patients with TSS Reduction of at least 3 points	52.6%	32.1%	0.01
Secondary	No of Patients with 50% Reduction of TSS	38.2%	23.1%	0.042
	No of Patients with TSS reduction @ final visit	78.9%	56.4%	0.003
	Change (± SD) in TSS after Treatment	-3.1±3.1	-1.5±3.0	0.002

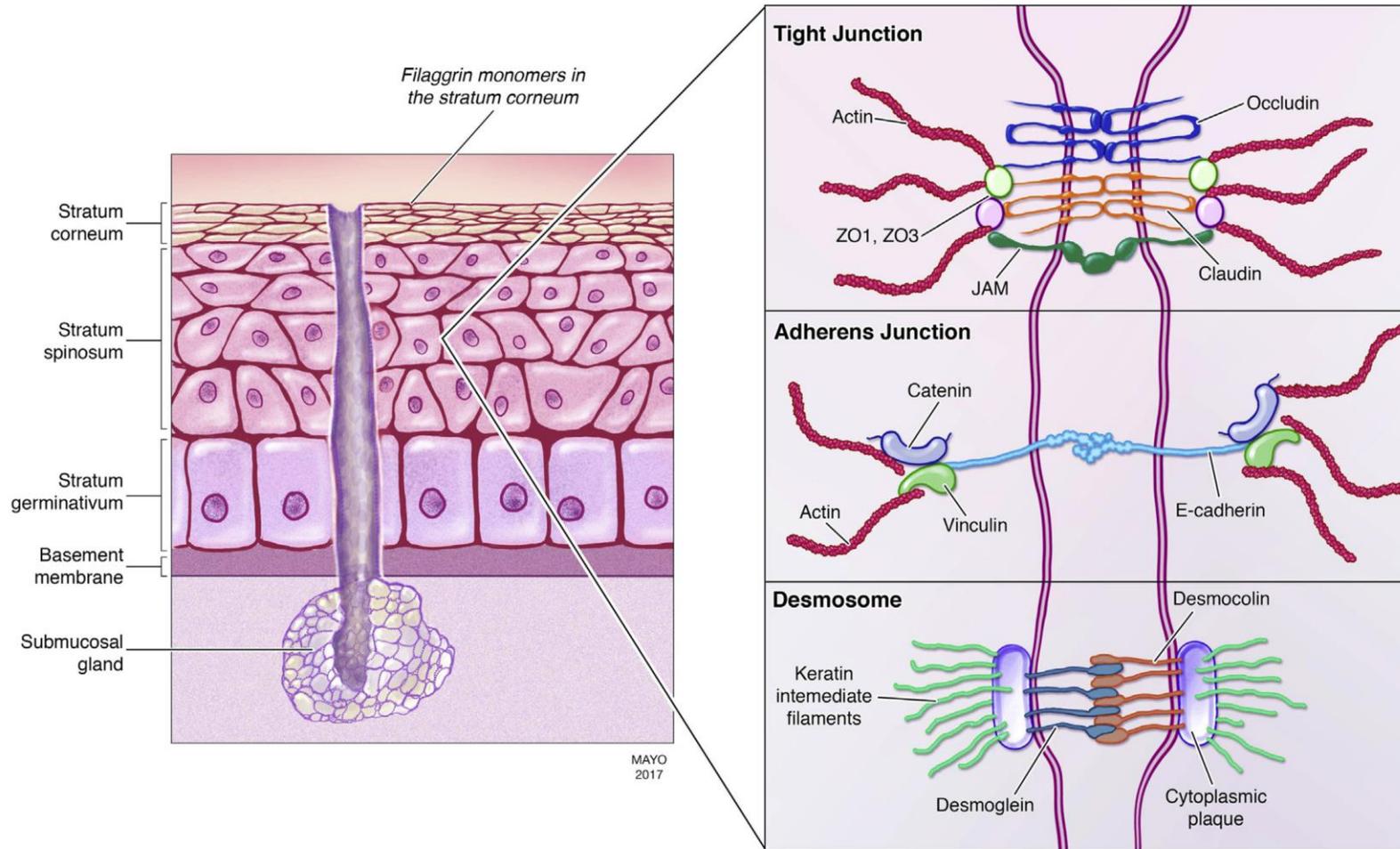
TSS = Total Symptom (Heartburn, Retrosternal Pain, Regurgitation, Acid Taste) Score

A significant improvement of HRQL (SF-36 questionnaire) was observed after Esoxx™ treatment!

Struttura dell'epitelio squamoso esofageo



Struttura dell'epitelio squamoso esofageo



Difesa epiteliale esofagea contro l'acido

