

ESOMEPRAZOLO: DALLA FARMACOLOGIA ALLA PRATICA CLINICA

Focus on

MARCELLO TONINI, ENZO UBALDI*

Ordinario di Farmacologia, Università degli Studi di Pavia; * Medico di Medicina Generale, Responsabile Area Gastroenterologica, SIMG

I disturbi acido-correlati del tratto gastrointestinale superiore comprendono varie condizioni patologiche dell'esofago, dello stomaco e del duodeno, quali la malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE), l'ulcera peptica (gastrica e duodenale), la sindrome di Zollinger-Ellison, le ulcere di natura iatrogena e il sanguinamento gastrointestinale indotti prevalentemente da farmaci anti-infiammatori non-steroidi (FANS). La neutralizzazione dell'acidità gastrica con antiacidi e/o la riduzione della secrezione acida ad opera di antagonisti selettivi dei recettori H_2 dell'istamina hanno rappresentato l'approccio terapeutico standard dei vari disturbi acido-correlati prima dell'avvento degli inibitori della pompa protonica gastrica (IPP). L'introduzione degli IPP nella pratica clinica deve essere considerata come una delle più brillanti conquiste nel campo della farmacologia gastrointestinale. Poiché gli IPP possiedono un'efficacia terapeutica largamente superiore a qualsiasi altra opzione farmacologica sia nei trattamenti a breve sia in quelli a lunga durata^{1,2}, essi sono attualmente considerati come farmaci di scelta nella terapia delle patologie acido-correlate.

Dei cinque IPP attualmente in commercio, omeprazolo, pantoprazolo e lansoprazolo rappresentano i composti di prima generazione³, mentre per rabeprazolo e esomeprazolo è maggiormente appropriata, in virtù del loro profilo farmacocinetico e farmacodinamico, la definizione di farmaci di seconda generazione⁴.

Studi clinici indicano che la superiore efficacia di esomeprazolo nel garantire un'azione iniziale rapida seguita da un potente effetto soppressivo dell'acidità gastrica nelle 24 ore si traduce in una migliore risposta terapeutica nella MRGE, nell'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* e nella cicatrizzazione delle lesioni in caso di ulcera peptica dopo una sola settimana di trattamento.

Qui di seguito verranno valutati i profili farmacocinetico, farmacodinamico, metabolico e di efficacia clinica di esomeprazolo al fine di metterne in mostra il carattere innovativo rispetto agli altri IPP.

FARMACOLOGIA DI BASE DEGLI IPP

Gli IPP presenti sul mercato sono cinque: omeprazolo, il suo S-isomero stabile – esomeprazolo –, lansoprazolo, pantoprazolo e rabeprazolo. Poiché sono tutti derivati benzimidazolici, gli IPP hanno una struttura molecolare relativamente simile (Fig. 1). Sono tutti composti racemici (ad eccezione ovviamente di esomeprazolo), formati cioè da miscele al 50% di isomeri R ed S; sono basi deboli con un pKa [logaritmo negativo

della costante di dissociazione: questo valore rappresenta il pH al quale la molecola è ionizzata (protonata) per il 50%] compreso tra 3,8 (pantoprazolo) e 5,0 (rabeprazolo)⁵⁻⁷. La somministrazione avviene generalmente a mezzo di compresse o capsule gastroresistenti (ma esistono formulazioni orodispersibili, gastroresistenti di lansoprazolo, e formulazioni iniettabili di pantoprazolo), che vengono assorbite ai livelli prossimali dell'intestino tenue. Una volta in circolo, gli IPP raggiungono le cellule parietali gastriche, riversandosi poi e concentrandosi negli spazi acidi canalicolari. Il bersaglio naturale degli IPP è rappresentato dall'enzima H^+/K^+ -ATPasi, la cosiddetta pompa protonica gastrica, che è localizzata nella membrana canalicolare delle cellule parietali. Questa pompa enzimatica, che rappresenta la via finale della secrezione acida nello stomaco, secerne HCl e i risultanti ioni H^+ sono scambiati con gli ioni K^+ con relativo dispendio di energia (idrolisi di ATP). L'accumulo di IPP è ristretto allo spazio canalicolare, dove l'estrema acidità del lume del canalicolo secretore (pH = 1,0) favorisce la rapida protonazione degli IPP e la loro conversione nelle molecole inibitrici attive: acido sulfenico e sulfenamidi cicliche⁵. Tutti gli IPP sono quindi "profarmaci" che debbono trasformarsi in composti intermedi protonati prima di legarsi alla pompa protonica. Il legame avviene tramite la costituzione di un ponte disolfuro covalente tra un atomo di zolfo presente nell'intermedio attivo e un atomo di zolfo presente su residui di cisteina nella subunità catalitica *alfa* della pompa. È tale legame covalente che è in grado di inattivare la pompa in maniera stabile (irreversibile). Per tutti gli IPP, il residuo di cisteina determinante per l'effetto farmacologico è il residuo Cis813 (anche se altri residui possono essere coinvolti, quali Cis321 e Cis892), mentre per il pantoprazolo si aggiunge anche il residuo Cis822, che risulta meno esposto sulla superficie canalicolare rispetto agli altri residui⁷. Ciò fa sì che il legame di pantoprazolo sia veramente irreversibile e non ridotto ad esempio da glutazione (almeno *in vitro*) come avviene per gli altri IPP. Tuttavia, almeno in senso funzionale, l'inibizione della secrezione acida è da ritenersi reversibile grazie al *turnover* delle pompe nelle cellule parietali ($t_{1/2} = 50h$), che determina in ultima istanza la durata d'azione degli IPP.

Poiché, come accennato in precedenza, la pompa protonica rappresenta la via finale nella quale convergono tutti gli stimoli prosecretori (sistema parasimpatico, istamina, gastrina), ciò rende conto della superiore efficacia degli IPP nel bloccare la secrezione acida gastrica rispetto ad altri anti-secretori (antagonisti dei recettori H_2 dell'istamina).

ASPETTI DI FARMACOCINETICA

Il profilo farmacocinetico dei singoli IPP dipende dalla dose e dalla via di somministrazione^{2,8}. Gli IPP somministrati come formulazioni orali gastroresistenti vanno incontro ad un rapido assorbimento intestinale che determina un picco di concentrazione plasmatica variabile tra gli 0,5 e i 2,0 mg/l nell'arco delle 2-3,5 ore alle dosi comunemente prescritte (20 o 40 mg). La biodisponibilità orale va dal 40 al 90% con una bassa estrazione epatica di primo passaggio. Poiché gli IPP sono altamente legati alle proteine plasmatiche ($\geq 95\%$), il loro volume di distribuzione è relativamente basso (0,34 l/kg per omeprazolo). Gli IPP sono eliminati rapidamente dal plasma e la loro emivita plasmatica corrisponde a circa 1 h (0,5-2 h). La breve emivita, tuttavia, condiziona solo in parte la loro durata d'azione antisecretoria, che dipende principalmente dal legame irreversibile con le pompe. Come detto precedentemente, gli IPP sono profarmaci che a pH 1,0 vengono attivati entro pochi minuti (da 1,3 per rabeprazolo a 4,6 per pantoprazolo) nel lume canalicolare, e pertanto tutti ampiamente efficaci, almeno potenzialmente, a bloccare le pompe⁶. Tuttavia, nonostante la loro ben documentata efficacia e tollerabilità, gli IPP di prima generazione (omeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo) mostrano alcune limitazioni che li rendono non completamente ideali per il trattamento delle patologie acido-correlate, specialmente nei trattamenti di breve durata nei quali è auspicabile un effetto significativo già al primo giorno di trattamento⁸.

OTTIMIZZAZIONE DELLA TERAPIA: L'AGENTE ANTISECRETORIO IDEALE

È noto che il controllo della sintomatologia nelle patologie acido-correlate (es. nella MRGE) e la guarigione delle erosioni e delle ulcere richiede una profonda soppressione acida gastrica che dovrebbe essere estesa il più a lungo possibile nell'arco delle 24 h^{9,10}. È infatti attraverso il mantenimento giornaliero per almeno 16-20 h del pH al di sopra dei valori 3-4 (valori entro i quali non si ha formazione di pepsina, il maggior componente del reflusso in grado di provocare erosioni della mucosa) che la guarigione avviene entro 4 settimane in più del 90% dei pazienti con MRGE¹⁰. Un agente antisecretorio ideale dovrebbe possedere parametri farmacocinetici, farmacodinamici e di efficacia clinica largamente riproducibili nella stragrande maggioranza dei pazienti, insieme con un'alta biodisponibilità orale, un rapido effetto terapeutico iniziale e poche o assenti interazioni con altri farmaci.

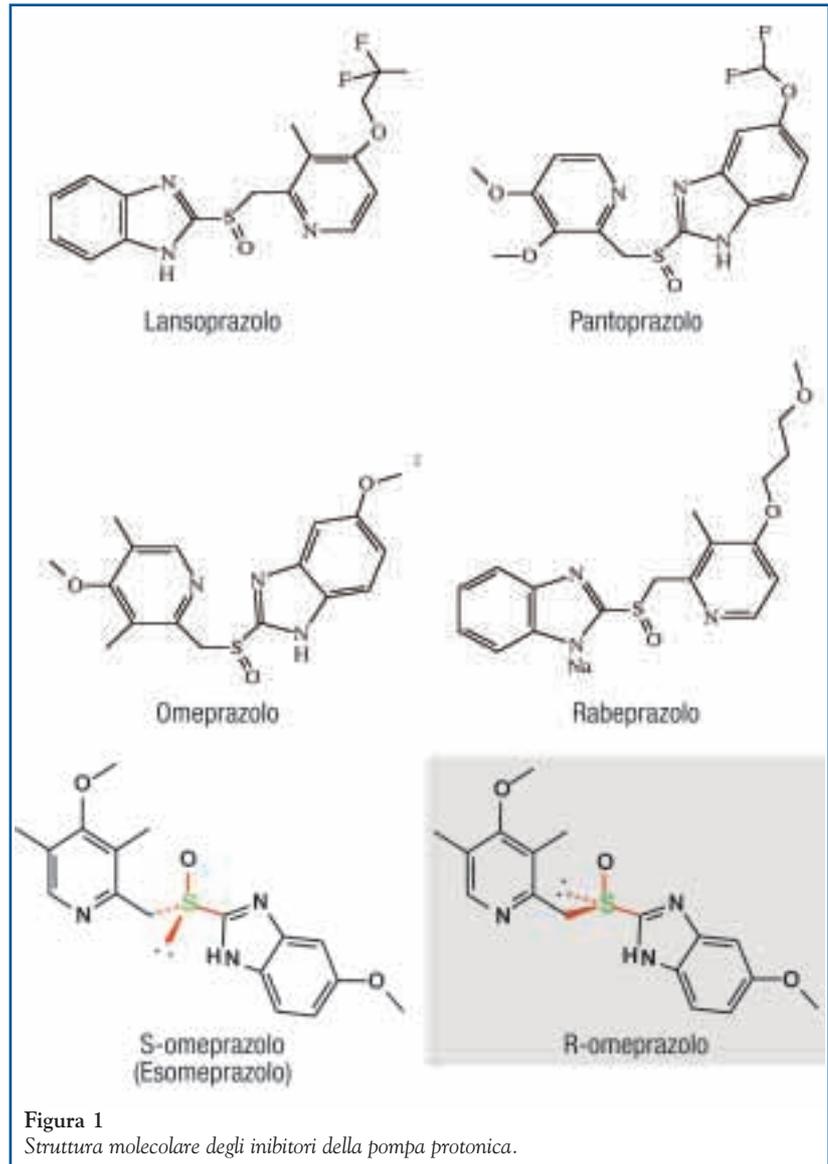


Figura 1
Struttura molecolare degli inibitori della pompa protonica.

ESOMEPRAZOLO: UN IPP DI NUOVA GENERAZIONE

I nuovi IPP, come esomeprazolo, causano una soppressione acida gastrica più profonda e più rapida rispetto ai precedenti IPP e con una variazione interindividuale minore della risposta terapeutica. Ciò è dovuto almeno in parte sia a caratteristiche strutturali sia a caratteristiche biochimiche che ne influenzano il destino metabolico.

Lo sviluppo di esomeprazolo nasce dalla consapevolezza che i singoli isomeri ottici di un composto racemico possono presentare importanti differenze nel profilo farmacologico e di efficacia clinica, poiché gli enzimi (come le pompe protoniche) spesso mostrano preferenze stereochimiche per un singolo isomero¹¹. Esomeprazolo è il risultato di un vasto programma di ricerca volto a sviluppare un farmaco capace di migliorare le prestazioni terapeutiche dei precedenti antisecretori, incluse quelle dell'omeprazolo, l'attuale IPP di riferimento per il trattamento delle patologie acido-correlate¹²⁻¹⁴.

Come tutti gli IPP, l'esomeprazolo è metabolizzato dagli isoenzimi CYP2C19 e CYP3A4 che producono tre metaboliti farmacologicamente inattivi, rispettivamente il 5-idrossi, il

5-O-desmetil (attraverso CYP2C19) e il sulfone (attraverso CYP3A4). In percentuale, il 5-O-desmetil derivato è il più abbondante (50% circa) seguito dal 5-idrossi derivato (25% circa) e dal sulfone (25% circa), che a sua volta va incontro ad ulteriore metabolizzazione attraverso l'isoenzima CYP2C19. Al contrario, l'isomero R è metabolizzato quasi esclusivamente dall'isoenzima CYP2C19 con formazione per il 94% del 5-idrossi metabolita¹⁸. Il metabolismo che porta alla formazione del 5-idrossi derivato è stereoselettivo ed estremamente veloce (circa 10 volte più veloce dell'analogo metabolita che si forma a partire da esomeprazolo), tanto che la *clearance* intrinseca (valutata su microsomi epatici umani) è di due/terzi superiore per l'R-omeprazolo (43 μ l/min) rispetto a esomeprazolo (15 μ l/min)^{15,16}. Poiché la *clearance* metabolica di esomeprazolo è largamente inferiore a quella di R-omeprazolo, i livelli plasmatici di esomeprazolo risultano significativamente più elevati con conseguente aumento di farmaco a disposizione delle pompe sin dalla prima somministrazione (effetto di primo giorno). È stato calcolato che da una stessa dose di omeprazolo e esomeprazolo, nel primo caso solo il 38% del farmaco è disponibile per le pompe, mentre nel secondo caso la percentuale sale al 64%, grazie al più vantaggioso metabolismo epatico di primo passaggio^{17,18}. Il valore di biodisponibilità, che per una dose orale singola di omeprazolo (20 mg) al primo giorno di trattamento si aggira intorno al 40%, diventa nelle stesse condizioni del 68% con esomeprazolo¹⁵. Ma esomeprazolo ha in serbo un'altra caratteristica che sta alla base della sua potenza antisecretoria: esso, specialmente se somministrato a dosi ripetute, si comporta da inibitore dell'isoenzima CYP2C19 e quindi del proprio metabolismo^{19,15}. Questa proprietà, che è posseduta anche da omeprazolo, sarebbe correlata all'isomero S presente per il 50% nella miscela racemica del farmaco. È stato infatti osservato che nei metabolizzatori veloci l'AUC di esomeprazolo (20 mg) aumenta di circa il 100% al quinto giorno di trattamento, fino a quadruplicarsi con la dose di 40 mg²⁰. Con quest'ultima dose la biodisponibilità di esomeprazolo raggiunge il 90%, valore più elevato fra tutti gli IPP, col risultato che più farmaco è dispo-

nibile per il blocco delle pompe (Tab. I, Fig. 2)^{15,18}. Poiché l'inibizione riguarda prevalentemente i metabolizzatori veloci (nei metabolizzatori lenti esiste già una ridotta capacità metabolica del sistema CYP2C19, che può essere solo marginalmente modificata da un'ulteriore inibizione dell'enzima) è come se esomeprazolo trasformasse ogni individuo in metabolizzatore lento^{19,21}, riducendo così la variabilità della risposta interindividuale alla soppressione della secrezione acida gastrica. Una ridotta variabilità dell'effetto soppressivo è stata dimostrata clinicamente per esomeprazolo nei confronti di omeprazolo nella inibizione della secrezione acida gastrica stimolata da pentagastrina¹⁵. La cinetica di esomeprazolo (come quella di omeprazolo) viene definita di tipo non-lineare, poiché non c'è linearità tra la dose assunta e le concentrazioni plasmatiche del farmaco. Ciò si riscontra nell'aumento esponenziale dell'AUC in seguito a inibizione dell'enzima CYP2C19, qualora il trattamento sia protratto. Tuttavia questo tipo di cinetica non porta all'accumulo di esomeprazolo, poiché il tempo di emivita plasmatica del farmaco, anche in presenza di inibizione enzimatica, resta molto breve passando da 0,72 h al primo giorno a 0,96 h al quinto giorno di trattamento con 20 mg per os¹⁵. Ciò significa che

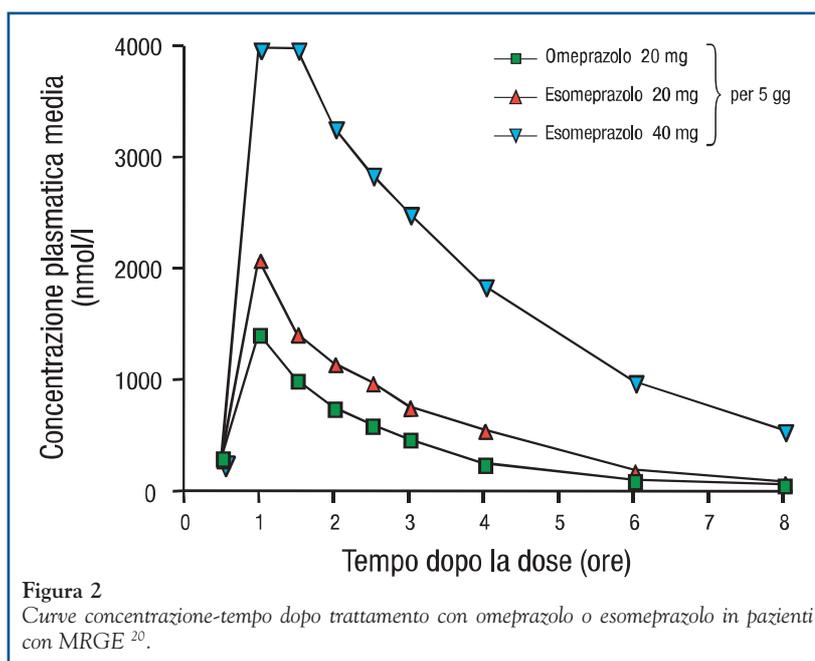


TABELLA I
Profilo farmacocinetico di Esomeprazolo ed Omeprazolo al quinto giorno di trattamento.

FARMACO	DOSE (MG/DIE)	C _{MAX} (MG/L)	AUC (MG/L X H)	T _{1/2} (H)	T _{MAX} (H)	F (%)
Esomeprazolo	40	1,6	3,9	1,2	1,5	88,9
Esomeprazolo	20	0,86-0,93	0,9-1,1	0,9-1,1	0,3-0,5	68
Omeprazolo	20	0,3	0,7	1,1	1,2	40

C_{max}: picco di concentrazione plasmatica; AUC: area sotto la curva concentrazione plasmatica - tempo; t_{1/2}: emivita plasmatica; T_{max}: tempo necessario per il raggiungimento del picco plasmatico; F: biodisponibilità

altre vie metaboliche (es. l'isoenzima CYP3A4) vedono aumentato il proprio ruolo nell'eliminazione plasmatica del farmaco (come accade per omeprazolo)²² e che probabilmente i valori di AUC di esomeprazolo osservati al quinto giorno corrispondono a quelli presenti anche dopo trattamenti più prolungati e quindi allo *steady-state*.

Nonostante il metabolismo di tipo prettamente epatico, non è necessario l'aggiustamento del dosaggio di esomeprazolo nei pazienti anziani e nei pazienti con insufficienza epatica (o renale) di lieve o moderata entità²³.

DALLA FARMACOLOGIA ALL'EFFICACIA CLINICA

Un punto importante da prendere in considerazione riguarda il fatto se i vantaggi correlati a un aspetto biochimico e metabolico più favorevole degli IPP di nuova generazione siano associati a tangibili vantaggi farmacodinamici e di efficacia clinica.

Evidenze derivanti da trial clinici controllati e randomizzati hanno mostrato che dosi equivalenti di IPP hanno una efficacia clinica comparabile nelle patologie acido-correlate, inclusa la MRGE²⁴⁻²⁵. Questo risulta particolarmente vero per le terapie di mantenimento a lungo termine, nelle quali il trattamento giornaliero mira a ridurre la secrezione acida gastrica per la maggior parte delle 24 ore, al fine di garantire la remissione nel lungo periodo. Ovviamente, in queste condizioni un rapido inizio dell'effetto farmacologico, osservabile già al primo giorno di trattamento, è meno importante dell'effetto terapeutico a lungo termine. È da notare tuttavia che esomeprazolo alla dose di 40 mg, la dose che attraverso l'inibizione dell'isoenzima CYP2C19 garantisce i più elevati livelli plasmatici di farmaco e la più alta biodisponibilità tra tutti gli IPP, favorisce la guarigione in una percentuale maggiore di pazienti con esofagite dopo 4 e 8 settimane di trattamento²⁶.

Ciò è particolarmente importante poiché nell'ambito di una classe terapeutica ad alta efficacia, esomeprazolo, in virtù delle sue caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche è un farmaco di nuova generazione che garantisce, attraverso una maggiore efficacia clinica, una riduzione significativa del numero dei pazienti con MRGE refrattari alla terapia, che mediamente si aggira intorno al 15%.

Nella pratica clinica, il miglior controllo del pH si tramuta anche in tempi più brevi di trattamento nelle terapie di eradicazione dell'*H. pylori* e nella cicatrizzazione delle lesioni dell'ulcera peptica dopo una settimana di trattamento con esomeprazolo (come da scheda tecnica)²⁷.

APPLICAZIONI CLINICHE DI ESOMEPRAZOLO

L'esomeprazolo è approvato per il trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) e per l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori* nell'ulcera peptica.

MALATTIA DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO (MRGE)

La malattia da reflusso gastroesofageo è la principale patologia acido-correlata; è molto diffusa nella popolazione generale, si manifesta con diverse espressioni cliniche, tende a recidivare nel tempo, può complicarsi ed incide in modo negativo sulla qualità di vita dei pazienti. La terapia medica della MRGE è basata essenzialmente sulla inibizione della secrezione dell'acido e della pepsina prodotti dallo stomaco che, reflueno in esofago, sono responsabili delle lesioni e dei sintomi della malattia.

Viene di seguito discussa l'efficacia del trattamento con esomeprazolo, un IPP innovativo come precedentemente accennato, nelle diverse condizioni cliniche della MRGE, in riferimento alle indicazioni terapeutiche approvate.

Trattamento a breve termine dell'esofagite da reflusso

L'esofagite, ossia la presenza in esofago di lesioni evidenti all'esame endoscopico, è presente in modo variabile nei pazienti con MRGE e mediamente non supera il 50%.

Convenzionalmente, la gravità delle lesioni viene indicata secondo un sistema di classificazione internazionale che, per tutti gli studi con esomeprazolo, è stata quella di Los Angeles²⁸. Secondo tale classificazione, l'esofagite è divisa in 4 gradi, dal più lieve (grado A) al più grave (grado D) (Tab. II).

Studi clinici

L'omeprazolo, il primo IPP introdotto nel mercato, è da molti anni lo standard di riferimento per la valutazione dell'efficacia nel trattamento della MRGE.

Per questo motivo i primi studi di efficacia dell'esomeprazolo sono stati effettuati nei confronti dell'omeprazolo, rispetto al quale ha dimostrato una guarigione dell'esofagite in un numero significativamente superiore di pazienti (Tab. III). Nello studio di Richter et al.²⁹ e di Kahrilas et al.³⁰, la guarigione dell'esofagite a 4 settimane si è ottenuta rispettivamente nell'81,7 e nel 75,9% dei pazienti con esomeprazolo 40 mg e ad 8 settimane la guarigione si è ottenuta in un numero quasi sovrapponibile di pazienti trattati con esomeprazolo 40 mg/die (93,7 e 94,1%, rispettivamente). Esomeprazolo si è

TABELLA II
Classificazione endoscopica dell'esofagite di Los Angeles²⁸.

Grado A	Una o più lesioni della mucosa (area delimitata di eritema ± essudato) inferiori a 5 mm, localizzate sulle pliche mucose
Grado B	Almeno una lesione della mucosa, maggiore di 5 mm, localizzata sulle pliche ma senza continuità tra gli apici di due pliche mucose
Grado C	Almeno una lesione mucosale continua tra gli apici di due o più pliche, ma non circonferenziale (< 75% della circonferenza esofagea)
Grado D	Lesioni della mucosa circonferenziali (> 75% della circonferenza esofagea)

TABELLA III
Tassi di guarigione dell'esofagite in due ampi studi ^{29 30}: confronto tra esomeprazolo ed omeprazolo.

	ESOMEPRAZOLO 40 MG		OMEPRAZOLO 20 MG	
Guarigione a 4 settimane (%)	81,7	75,9	68,7	64,7
Guarigione a 8 settimane (%)	93,7	94,1	84,2	86,9
	n = 1216 ²⁹	n = 654 ³⁰	n = 1209 ²⁹	n = 650 ³⁰

Tassi di guarigione dell'esofagite: confronto tra esomeprazolo e pantoprazolo ³³.

	ESOMEPRAZOLO 40 MG	PANTOPRAZOLO 40 MG
Guarigione a 4 settimane (%)	80,9	74,5
Guarigione a 8 settimane (%)	95,5	92,1
	n = 1567	n = 1594

inoltre dimostrato superiore a omeprazolo in tutti i gradi di gravità dell'esofagite e nella scomparsa dei sintomi.

In tre studi multicentrici comparativi comprendenti oltre 13.000 pazienti ^{26 31 32}, esomeprazolo (40 mg) è risultato più efficace di lansoprazolo (30 mg) nella guarigione dell'esofagite e nella risoluzione del bruciore retrosternale (con maggiore differenza percentuale di guarigione all'aumentare della gravità iniziale dell'esofagite) ²⁶, attraverso un migliore e precoce controllo della piroisi ³¹, anche in soggetti con ernia jatale (fattore di rischio per MRGE, presente nel 64% dei soggetti) ³². In un altro studio randomizzato multicentrico internazionale di 3.170 pazienti con esofagite da reflusso ³³, esomeprazolo (40 mg) si è dimostrato superiore al pantoprazolo (40 mg) nel guarire l'esofagite a 4 e 8 settimane, oltre ad essere più efficace e più veloce nel risolvere i sintomi. Come negli studi comparativi con il lansoprazolo, anche in questo studio l'efficacia di esomeprazolo è risultata maggiormente significativa nelle forme più gravi di esofagite.

Una metanalisi che ha comparato l'effetto di 4 IPP alla dose standard (esomeprazolo 40 mg, lansoprazolo 30 mg, pantoprazolo 40 mg, rabeprazolo 20 mg) nel trattamento acuto dell'esofagite da reflusso, ha dimostrato che il solo esomeprazolo è stato significativamente più efficace di omeprazolo 20 mg ³⁴ (Fig. 3).

Posologia

Nella scheda tecnica di esomeprazolo è previsto, per il trattamento dell'esofagite erosiva, il dosaggio di 40 mg una volta al giorno per 4 settimane. In caso di non guarigione dell'esofagite, o se persistono i sintomi, è raccomandato il prolungamento del trattamento per altre 4 settimane.

Trattamento a lungo termine (mantenimento) dell'esofagite da reflusso

La MRGE è considerata una malattia cronica con elevata tendenza alla recidiva dopo guarigione, che nei pazienti con eso-

fagite può giungere fino al 90% dopo 6 mesi senza terapia di mantenimento ³⁵ (Fig. 4).

Molti studi hanno dimostrato che gli IPP sono efficaci nel prevenire le recidive fino alla loro scomparsa con una terapia continuativa, e per questo sono considerati farmaci di prima scelta per il mantenimento della guarigione dell'esofagite ³⁶. A tal fine, esomeprazolo è stato approvato per il "trattamento di mantenimento a lungo termine per la prevenzione delle recidive nei pazienti in cui si è ottenuta la cicatrizzazione dell'esofagite".

Studi clinici

L'esomeprazolo si è dimostrato efficace nel prevenire le recidive dopo guarigione endoscopica in pazienti con esofagite. Nello studio di Vakil et al. ³⁷ e in quello di Johnson et al. ³⁸, dopo 6 mesi di trattamento erano in remissione endoscopica il 79 e il 93% dei pazienti, rispettivamente, contro il 29% dei pazienti con placebo in entrambi gli studi. L'assenza del sintomo piroisi è un ottimo indicatore del successo della terapia: il 98% dei pazienti senza piroisi non presenta lesioni endoscopiche durante il trattamento di man-

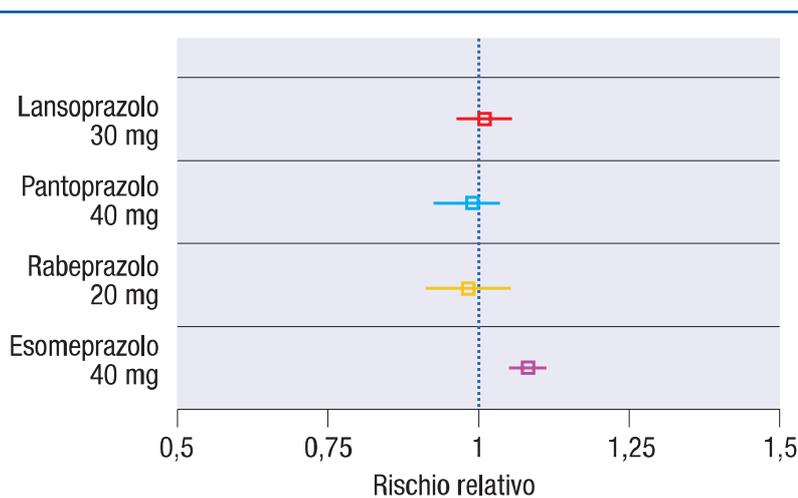


Figura 3
 Efficacia relativa di 4 IPP alla dose standard nella guarigione dell'esofagite erosiva rispetto all'omeprazolo ³⁴.

tenimento con esomeprazolo 20 mg³⁶. La superiorità di esomeprazolo (20 mg) nel mantenere la guarigione endoscopica rispetto a lansoprazolo (15 mg) è stata dimostrata da un ampio studio multicentrico in doppio cieco³⁹. Dopo 6 mesi di trattamento erano in remissione l'83 e il 74% dei pazienti, rispettivamente. L'esomeprazolo ha prodotto lo stesso tasso di remissione indipendentemente dalla gravità iniziale dell'esofagite, mentre l'efficacia di lansoprazolo è progressivamente diminuita con l'aumentare della gravità dell'esofagite.

Posologia

La dose raccomandata di esomeprazolo nel "trattamento di mantenimento a lungo termine per la prevenzione delle recidive nei pazienti in cui si è ottenuta la cicatrizzazione dell'esofagite" è di 20 mg una volta al giorno.

Trattamento a breve termine della MRGE senza esofagite (NERD)

Come detto in precedenza, oltre la metà dei pazienti con MRGE non presenta lesioni endoscopiche (esofagite) e può manifestare sintomi tipici come la pirosi e/o il rigurgito acido (rientrando nella cosiddetta NERD - *Non Erosive Reflux Disease*) o sintomi atipici (dolore toracico, tosse cronica, raucedine, laringite posteriore, asma ecc.). La pirosi (il sintomo più diffuso) e il rigurgito acido hanno una specificità simile, se non superiore, ad altri test diagnostici della MRGE, e per questo può essere iniziata una terapia medica empirica sulla base della loro presenza.

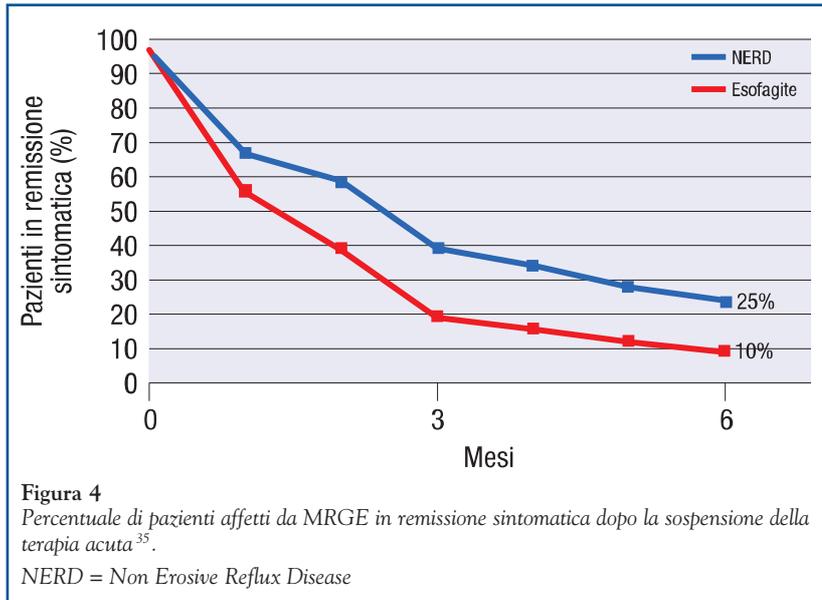
Attualmente viene consigliato di iniziare la terapia empirica con il trattamento più efficace consistente nella dose standard di un IPP; questa strategia ha il vantaggio di risolvere efficacemente i sintomi e ridurre i costi di indagini e consultazioni mediche³⁶.

Studi clinici

I pazienti con NERD generalmente non vanno incontro nel tempo alle complicanze della MRGE (ulcera, emorragia, stenosi, Barrett, adenocarcinoma)⁴⁰. Scopo del trattamento in questi pazienti è pertanto essenzialmente quello di risolvere i sintomi e migliorare la qualità della vita, possibilmente anche attraverso l'insorgenza di una più rapida ed efficace risposta terapeutica.

L'esomeprazolo a 40 mg e 20 mg si è dimostrato 2-3 volte più efficace del placebo nel risolvere la pirosi in pazienti con MRGE senza esofagite sia alla prima presentazione⁴¹ sia nelle forme croniche⁴². Per quanto riguarda l'efficacia e la rapidità d'azione, i sintomi scompaiono dopo 5 giorni di trattamento con esomeprazolo 40 mg contro i 9 giorni richiesti con omeprazolo 20 mg³⁰, mentre la pirosi notturna si allevia dopo il primo giorno di trattamento con esomeprazolo 40 mg e dopo il 2° giorno di trattamento con lansoprazolo 30 mg²⁶.

Queste caratteristiche di efficacia e di rapidità di azione di esomeprazolo si riflettono sulla qualità di vita dei pazienti, come riportato nello studio prospettico di coorte ProGERD⁴³



su 6.215 pazienti. In questo studio, la qualità di vita iniziale dei pazienti con MRGE era bassa e simile a quella di pazienti dopo un evento coronarico acuto; il trattamento con esomeprazolo (20 mg nella NERD, 40 mg nella esofagite), dopo 2 settimane, ha determinato un significativo miglioramento della qualità di vita con punteggi di SF-36 simili a quelli della popolazione generale e con risultati simili in tutti i sottogruppi di malattia (erosiva, non erosiva, esofago di Barrett). Recenti evidenze indicano che la NERD è associata ad alterazioni istologiche esofagee espressioni di danno correlato al reflusso e la terapia con esomeprazolo, in 4 settimane, oltre a risolvere i sintomi, riduce⁴⁴ e talora normalizza⁴⁵ queste alterazioni. Sebbene non sia noto il significato clinico di queste alterazioni, anche la NERD si assocerebbe quindi a esofagite (microscopica) e si può ritenere utile un trattamento di almeno 4 settimane che, oltre a controllare i sintomi, è capace di far regredire l'infiammazione.

Gli IPP, per l'elevata efficacia in tutte le forme di MRGE, hanno anche un valore diagnostico *ex-adjuvantibus* nel trattamento empirico iniziale di un paziente con sospetta MRGE e per questo è stato proposto il loro utilizzo come IPP-Test (alte dosi di IPP, generalmente la dose standard x2/die, per 1-2 settimane) che ha il vantaggio di essere semplice, molto sensibile, economico e ben accetto al paziente⁴⁶. L'esomeprazolo, alla dose di 40 mg die, ha dimostrato avere una elevata sensibilità, dopo una settimana, come test diagnostico nei pazienti con sospetta MRGE⁴⁷.

L'elevato grado di inibizione della secrezione acida gastrica e la rapidità d'azione, unite alla dimostrata efficacia, può fare dell'esomeprazolo il farmaco potenzialmente ideale da impiegare come IPP-Test avendo presente comunque i limiti di questa metodica, originariamente prospettata per la diagnosi di MRGE in presenza di sintomi riferibili a manifestazioni atipiche extraesofagee. Per questo tale metodica dovrà trovare conferme in ulteriori studi clinici.

Trattamento a lungo termine (mantenimento) della NERD

Uno dei principali problemi nella gestione del paziente con NERD è il trattamento a lungo termine in quanto, come vi-

sto³⁵, anche questa forma ha un'elevata tendenza alle recidive (il 75% di questi pazienti ha una recidiva dopo 6 mesi dalla sospensione della terapia acuta). Provato che gli IPP sono i farmaci più efficaci e raccomandati anche nel lungo termine⁴⁸, sono possibili diverse strategie terapeutiche che vanno adattate al singolo paziente.

La terapia del weekend non è efficace ed è sconsigliata³⁶. È stato provato che la terapia intermittente (cicli di 2-4 settimane) è clinicamente efficace e migliora la qualità di vita dei pazienti⁴⁹. Nel trattamento intermittente viene consigliato l'utilizzo di dosi piene di IPP piuttosto che una strategia *step-up*⁴⁹.

In particolari condizioni di frequente recidiva della malattia alla sospensione della terapia, anche nella NERD può essere necessario un trattamento continuativo con IPP per il controllo dei sintomi.

In conclusione si può ribadire che la NERD, pur avendo un rischio minimo di complicanze nel lungo termine, non è una manifestazione minore della MRGE in quanto si associa a sintomi, recidive ed impatto sulla qualità della vita sovrapponibili a quelli associati alla forma erosiva.

Posologia

La dose giornaliera di esomeprazolo per i pazienti con MRGE senza esofagite è di 20 mg/die sia nel trattamento a breve sia in quello a lungo termine.

È evidente che la gestione diagnostico-terapeutica del paziente con MRGE senza esofagite è più complessa ed articolata, alla luce di quanto discusso in precedenza.

Eradicazione dell'*H. pylori*

L'esomeprazolo è autorizzato, in associazione ad antibatterici in un appropriato regime terapeutico:

- per l'eradicazione dell'*H. pylori*;
- per la guarigione dell'ulcera duodenale associata a *H. pylori*;
- per la prevenzione delle recidive delle ulcere peptiche nei pazienti con ulcere associate a *H. pylori*.

Studi clinici

L'efficacia di esomeprazolo, associato a claritromicina ed amoxicillina per una settimana, nel guarire l'ulcera duodenale associata ad infezione da *H. pylori* e nell'eradicare l'*H. pylori* è stata dimostrata in uno studio randomizzato in doppio cieco condotto in 446 pazienti⁵⁰. Una triplice terapia con esomeprazolo 20 mg, amoxicillina 1 g, claritromicina 500 mg somministrati 2 volte al dì per una settimana (EAC) è stata confrontata con una simile triplice a base di omeprazolo 20 mg (OAC); i pazienti trattati con OAC (n = 224) assumevano omeprazolo 20 mg per altre 3 settimane, mentre quelli con EAC (n = 222) assumevano placebo. Entrambi i regimi hanno dato tassi di eradicazione dell'infezione da *H. pylori* di circa il 90% e tassi di guarigione dell'ulcera di oltre il 90% a 4 settimane; a 8-10 settimane i tassi cumulativi di guarigione dell'ulcera duodenale erano del 97% con EAC e del 96% con OAC.

Le conclusioni di questo studio hanno quindi portato allo schema terapeutico di una sola settimana per la guarigione e la cicatrizzazione dell'ulcera duodenale associata ad infezione da *H. pylori* non complicata, senza la necessità di proseguire

con l'IPP fino a 4 settimane; questo è in linea con le raccomandazioni della Consensus di Maastricht-2 del 2000⁵¹. L'efficacia e la tollerabilità nell'eradicare l'*H. pylori* di una triplice terapia con esomeprazolo, metronidazolo e claritromicina è stata dimostrata in uno studio randomizzato controllato⁵². Esomeprazolo 20 mg, metronidazolo 500 mg, claritromicina 250 mg somministrati 2 volte al dì per una settimana hanno dato tassi di eradicazione del 76% (*intention-to-treat*) e dell'80% (per *protocol*).

In uno studio con accertata assenza di resistenza, la stessa triplice ha dato tassi di eradicazione del 90,4% e del 97,4%, con le rispettive precedenti analisi⁵³. Questo schema terapeutico può essere una valida alternativa alla triplice classica soprattutto in soggetti con allergia alla amoxicillina. Studi più recenti riportano l'uso di esomeprazolo associato con moxifloxacina e tinidazolo⁵⁴ o levofloxacina e azitromicina⁵⁵.

Posologia

"20 mg di esomeprazolo con 1 g di amoxicillina e 500 mg di claritromicina, 2 volte al giorno per 7 giorni". Questo schema terapeutico è definito "triplice classica" raccomandata dalla maggior parte delle linee guida come terapia di prima scelta⁵¹.

Nel paragrafo precedente sono state discusse le altre opzioni terapeutiche eradicanti l'infezione da *H. pylori*.

CONCLUSIONI

Sebbene gli IPP di prima generazione siano farmaci di provata efficacia per il trattamento delle patologie acido-correlate, essi mostrano alcune limitazioni di carattere farmacocinetico e farmacodinamico che li rendono non completamente soddisfacenti da un punto di vista clinico. Gli IPP di nuova generazione, come esomeprazolo, offrono alcuni interessanti vantaggi rispetto ai farmaci precedenti, poiché consentono di ottenere una soppressione acida gastrica più rapida (osservabile già al primo giorno di trattamento), profonda e protratta nel tempo.

Dal punto di vista clinico ne consegue una maggior efficacia verso la MRGE con o senza esofagite, che si tramuta in una maggior percentuale di pazienti che va incontro a una guarigione più rapida e, di conseguenza, in un ridotto numero di pazienti refrattari alla terapia. Inoltre, per quanto riguarda la riduzione dei tempi di trattamento, nell'ulcera peptica *H. pylori* positiva l'eradicazione e la cicatrizzazione delle lesioni si ottengono con sola una settimana di terapia.

Bibliografia

- 1 Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. *Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis.* Gastroenterology 1997;112:1798-810.
- 2 Richardson P, Hawkey CJ, Stack WA. *Proton pump inhibitors - Pharmacology and rationale for use in gastrointestinal disorders.* Drugs 1998;56:307-55.
- 3 Tytgat GNJ. *Shortcomings of the first-generation proton pump inhibitors.* Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13:S29-33.
- 4 Robinson M. *New-generation proton pump inhibitors: overcoming the limitations of early-generation agents.* Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13:S43-7.
- 5 Sachs G, Shin JM, Briving C, Wallmark B, Hersey S. *The pharmacology of the gastric acid pump: the H⁺,K⁺ ATPase.* Ann Rev Pharmacol Toxicol 1995;35:277-305.
- 6 Kromer W, Krüger U, Huber R, Hartmann M, Steinijans VW. *Difference in pH-dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological in vitro correlates.* Pharmacology 1998;56:57-70.

- 7 Sachs G. *Improving on PPI-based therapy of GORD*. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13:S35-41.
- 8 Tonini M, De Giorgio R, De Ponti F. *Novel therapeutic strategies in acid-related disorders*. Expert Opin Ther Patents 2003;13:639-49.
- 9 Burget DW, Chiverton SG, Hunt RH. *Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression*. Gastroenterology 1990;99:345-51.
- 10 Bell NJ, Burget D, Howden CW, Wilkinson J, Hunt RH. *Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease*. Digestion 1992;51:59-67.
- 11 Creutzfeldt W. *Chiral switch, a successful way for developing drugs: example of esomeprazole*. Z Gastroenterol 2000;38:893-7.
- 12 Tonini M, Vigneri S, Savarino V, Scarpignato C. *Clinical pharmacology and safety profile of esomeprazole, the first enantiomerically pure proton pump inhibitor*. Digest Liver Dis 2001;33:600-6.
- 13 Kendall MJ. *Review article: esomeprazole - the first proton pump inhibitor to be developed as an isomer*. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:1-4.
- 14 Dent J. *Review article: pharmacology of esomeprazole and comparisons with omeprazole*. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:5-9.
- 15 Andersson T, Hassan-Ali M, Hasselgren G, Röhss K, Weidolf L. *Pharmacokinetic studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole*. Clin Pharmacokinet 2001;40:411-6.
- 16 Åbelö A, Andersson T, Anonsson M, Naudot AK, Skanberg I, Weidolf L. *Stereoselective metabolism of omeprazole by human cytochrome P450 enzymes*. Drug Metabol Dispos 2000;28:966-72.
- 17 Andersson T, Cederberg C, Heggelund A, Lundborg P. *The pharmacokinetics of single and repeated once-daily doses of 10, 20 and 40 mg omeprazole as enteric coated granules*. Drug Invest 1991;3:45-52.
- 18 Hassan-Alin M, Andersson T, Bredberg E, Röhss K. *Pharmacokinetics of esomeprazole after oral and intravenous administration of single and repeated doses to healthy subjects*. Eur J Clin Pharmacol 2000;56:665-70.
- 19 Desta Z, Zhao X, Shin J-G, Flockhart DA. *Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism*. Clin Pharmacokinet 2002;41:913-58.
- 20 Lind T, Rydberg L, Kylebäck A, Jonsson A, Andersson T, Hasselgren G, et al. *Esomeprazole provides improved acid control vs omeprazole in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease*. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:861-7.
- 21 McColl KEL, Kennerley P. *Proton pump inhibitors - Differences emerge in hepatic metabolism*. Digest Liver Dis 2002;34:461-7.
- 22 Zhou Q, Yamamoto I, Fukuda T, Ohno M, Sumida A, Azuma J. *CYP2C19 genotypes and omeprazole metabolism after single and repeated dosing when combined with clarithromycin*. Eur J Clin Pharmacol 1999;55:43-7.
- 23 Scott LJ, Dunn CJ, Mallarkey G, Sharpe M. *Esomeprazole - A review of its use in the management of acid-related disorders*. Drugs 2002;62:1503-38.
- 24 Langman MJ. *Which PPI?* Gut 2001;49:309-10.
- 25 Peterson WL. *Improving the management of GERD - Evidence-based therapeutic strategies*. AGA continuing medical education: Consensus opinion in gastroenterology. AGA Press 2002:1-24.
- 26 Castell DO, Kahrilas PJ, Richter JE, Vakil NB, Johnson DA, Zuckerman S, et al. *Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of esophagitis*. Am J Gastroenterol 2002;97:575-83.
- 27 Veldhuyzen Van Zanten S, Lauritsen K, Delchier JC, Labenz J, De Argila CM, Lind T, et al. *One-week triple therapy with esomeprazole provides effective eradication of Helicobacter pylori in duodenal ulcer disease*. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:1605-11.
- 28 Armstrong D, Bennett JR, Blum AL, Dent J, De Dombal FT, Galmiche J-P, et al. *The endoscopic assessment of esophagitis: a progress report on observer agreement*. Gastroenterology 1996;111:85-92.
- 29 Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, Maton P, Breiter JR, Hwang C, et al. *Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial*. Am J Gastroenterol 2001;96:656-65.
- 30 Kahrilas PJ, Falk G, Johnson DA, Schmitt C, Collins DW, Whipple J, et al. *Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux esophagitis patients: a randomized controlled trial*. Aliment Pharmacol Ther 2000;14:1249-58.
- 31 Vakil N. *Review article: esomeprazole, 40 mg once daily, compared with lansoprazole, 30 mg once daily, in healing and symptom resolution of erosive esophagitis*. Aliment Pharmacol Ther 2003;17(Suppl 1):21-3.
- 32 Castell DO, Traxler BM, Levine D. *Incidence of hiatus hernia and its effect on the treatment of patients with erosive esophagitis*. Gut 2003;52(Suppl 6):A131.
- 33 Labenz J, on behalf of the EXPO Study Group, Keeling N, Eklund S. *A comparison of esomeprazole 40 mg once-daily and pantoprazole 40 mg once-daily for the healing of reflux esophagitis*. Gut 2003;52(Suppl 6):A241.
- 34 Edwards SJ, Lind T, Lundell L. *Systematic review of proton pump inhibitors for the acute treatment of reflux oesophagitis*. Aliment Pharmacol Ther 2001;15:1729-36.
- 35 Carlsson R, Dent J, Watts R, Riley S, Sheikh R, Hatlebakk J, et al. *Gastroesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole*. Eur J Gastroenterol Hepatol 1998;10:119-24.
- 36 Dent J, Brun J, Fendrick AM, Fennerty M, Janssens J. *An evidence-based appraisal of reflux disease management. The Genval Workshop Report*. Gut 1999;44(Suppl 2):S1-16.
- 37 Vakil NB, Shaker R, Johnson DA, Kovacs T, Baerg RD, Hwang C, et al. *The new proton pump inhibitor esomeprazole is effective as a maintenance therapy in GERD patients with healed erosive esophagitis: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety*. Am J Gastroenterol 2001;15:927-35.
- 38 Johnson DA, Benjamin SB, Vakil NB, Goldstein JL, Lamet M, Whipple J, et al. *Esomeprazole once daily for 6 months is effective therapy for maintaining healed erosive esophagitis and for controlling gastroesophageal reflux disease symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety*. Am J Gastroenterol 2001;96:27-34.
- 39 Lauritsen K, Deviere J, Bigard MA, Bayerdorffer E, Mozsik G, Murray F, et al. *Metropole study results. Esomeprazole 20 mg and lansoprazole 15 mg in maintaining healed reflux oesophagitis: Metropole study results*. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:333-41.
- 40 McDougall NI, Johnson BT, Kee F, Collins JS, McFarland RJ, Love AH. *Natural history of reflux esophagitis: a 10 year follow-up of its effect on patient symptomatology and quality of life*. Gut 1996;38:481-6.
- 41 Johnsson F, Hatlebakk JG, Klintonberg AC, Roman J. *Symptom-relieving effect of esomeprazole 40 mg daily in patients with heartburn*. Scand J Gastroenterol 2003;38:347-53.
- 42 Katz PO, Castell DO, Levine D. *Esomeprazole resolves chronic heartburn in patients without erosive esophagitis*. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:875-82.
- 43 Kulig M, Leodolter A, Vieth M, Schulte E, Jaspersen D, Labenz J, et al. *Quality of life in relation to symptoms in patients with gastro-oesophageal reflux disease - an analysis based on the ProGERD initiative*. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:1-10.
- 44 Armstrong D, Vieth M, Fiocca R. *Esomeprazole therapy and oesophageal histology in endoscopy-negative reflux disease - the CHEER study*. Gut 2003;52(Suppl 6):A47.
- 45 Kiesslich R, Neidig J, Kanzler S, Koehler HH, Vieth M, Galle PR. *Minimal change esophagitis: prospective comparison of endoscopic and histological markers between patients with GERD and normal controls by using high-resolution and magnifying endoscopes*. Gastrointestinal Endoscopy 2003;57(5 Suppl 1):M1750 (abs).
- 46 Fass R, Ofman JJ, Gralnek JM, Johnson C, Camargo E, Samplines RE, et al. *Clinical and economic assessment of the omeprazole test in patients with symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease*. Arch Inter Med 1999;139:2161-8.
- 47 Johnsson F, Hatlebakk JG, Klintonberg AC, Roman J, Toth E, Stubberöd A, et al. *One-week esomeprazole treatment: an effective confirmatory test in patients with suspected gastroesophageal reflux disease*. Scand J Gastroenterol 2003;38:354-9.
- 48 Dent J, Taley NJ. *Overview: initial and long-term management of gastro-oesophageal reflux disease*. Aliment Pharmacol Ther 2003;17(Suppl 1):53-7.
- 49 Bardhan KD, Müller-Lissner S, Bigard MA, Bianchi Porro G, Ponce J, Hosie J, et al. *Symptomatic gastro-oesophageal reflux disease: double blind controlled study of intermittent treatment with omeprazole or ranitidine*. Br Med J 1999;318:502-7.
- 50 Tulassay Z, Kryszewski A, Dite P, Kleczkowski D, Rudzinski J, Bartuzi Z, et al. *One week of treatment with esomeprazole-based triple therapy eradicates Helicobacter pylori and heals patients with duodenal ulcer disease*. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13:1457-65.
- 51 Malferteiner P, Megraud R, O'Morain C, et al. *The European Helicobacter pylori Study Group (EHPG). Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection - The Maastricht 2-2000 Consensus Report*. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:167-80.
- 52 Veldhuyzen Van Zanten S, Machado S, Lee J. *One-week triple therapy with esomeprazole, claritromycin and metronidazole provides effective eradication of Helicobacter pylori infection*. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:1381-7.
- 53 Miehke S, Schneider-Brachert W, Bästlein E, Ebert S, Kirsch C, Haferland C, et al. *Esomeprazole-based one-week triple therapy with claritromycin and metronidazole is effective in eradicating Helicobacter pylori in the absence of antimicrobial resistance*. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:1-6.
- 54 Nista EC, Candelli M, Cazzato IA, Fini L, Gabrielli M, Zocco MA, et al. *Moxifloxacin-based treatments: a new chance for H. pylori eradication*. Gut 2003;52(Suppl 6):A205.
- 55 Iacopini F, Crispino P, Consolazio A, Paoluzi OA, Pica R, Rivera M, et al. *Once-daily 1-week triple therapy with levofloxacin and azithromycin for Helicobacter pylori eradication*. Gut 2003;52(Suppl 6):A204.