

Preg.mo Direttore, abbiamo letto con qualche sorpresa l'articolo sull'esomeprazolo comparso sull'ultimo numero della rivista della SIMG, datato febbraio 2004. Dopo alcune affermazioni di farmacocinetica e farmacodinamica pienamente condivisibili, si legge nelle conclusioni che *"gli IPP di nuova generazione come l'esomeprazolo, offrono alcuni interessanti vantaggi rispetto ai farmaci precedenti, perché consentono di ottenere una soppressione acida gastrica più rapida (osservabile già al primo giorno di trattamento), profonda e protratta nel tempo. ... una maggior efficacia verso la MRGE con o senza esofagite ..."*.

Vorremmo esprimere alcune osservazioni, partendo da un'affermazione "forte", basata su un articolo di Font del 2002: *"l'esomeprazolo è l'isomero S(-) dell'omeprazolo col quale condivide meccanismo d'azione, efficacia clinica e tollerabilità, senza apportare alcun progresso terapeutico"*¹.

Poiché l'esomeprazolo è meno suscettibile al metabolismo epatico e intestinale rispetto alla forma R, alle stesse dosi raggiunge concentrazioni sieriche allo *steady state* superiori dal 70 al 90% rispetto alla forma racemica dell'omeprazolo. In questo caso è stata fatta una scelta industriale assolutamente controcorrente rispetto al solito. Quando un farmaco, soprattutto un isomero, ha una minore metabolizzazione e quindi raggiunge maggiori concentrazioni plasmatiche, usualmente se ne riducono le dosi; in questo caso, invece, sono state aumentate per poter "dimostrare" una supposta maggiore efficacia terapeutica. In prossimità della scadenza brevettale è indubitabile che sia una buona strada per "parare il colpo", da altri punti di vista restano i dubbi.

Gli studi comparativi con esomeprazolo nel trattamento della malattia da reflusso gastro-esofageo (GERD) e dell'eradicazione di *Helicobacter pylori* hanno usato dosi da 2 a 4 volte superiori di esomeprazolo rispetto alle dosi equivalenti dei farmaci di confronto. Nessuno studio ha dimostrato un vantaggio terapeutico intrinseco e *clinicamente rilevante* di esomeprazolo rispetto agli altri inibitori della pompa protonica (IPP) a dosi equivalenti (<http://www.fda.gov/cder/approval/n.htm>).

I fattori che determinano l'efficacia degli IPP sono l'area sottesa alla curva (AUC) dei profarmaci, la loro emivita di attivazione a pH 1 nei canalicoli acidi delle cellule parietali

ed il legame covalente della forma ciclica sulfonamidica con i gruppi SH della cisterna, presente nella pompa protonica. I tre fattori sono simili per i vari IPP e quindi ne deriva una simile potenza ed efficacia antisecretoria. Infatti l'emivita di attivazione a pH 1 varia tra 1 e 5 minuti, l'emivita di eliminazione plasmatica è di 1-2 ore e l'inattivazione delle pompe è sostanzialmente irreversibile. *Interessante notare che entrambi gli isomeri di qualsiasi IPP sono attivati, in modo pH dipendente, attraverso la trasformazione in un'identica forma ciclica sulfonamidica che non è più otticamente attiva.*

Queste basi farmacologiche spiegano le conclusioni di una interessante *review*² secondo cui i differenti IPP hanno un simile rapporto dose-risposta, cioè una simile potenza ed efficacia quando utilizzati allo stesso dosaggio. Negli studi di Richter³ e di Kahrilas⁴ l'esomeprazolo al dosaggio di 40 mg si è dimostrato superiore all'omeprazolo (utilizzato però a 20 mg) nel guarire i pazienti con esofagite erosiva. Del resto numerosi studi in passato hanno dimostrato la superiorità dell'omeprazolo a 40 mg rispetto ai 20 mg nei pazienti con malattia da reflusso.

Anche la supposta superiorità nella eradicazione da *H. pylori* con 7 giorni di esomeprazolo, con i relativi minor costi, deve essere sfatata: la *Consensus Conference Maastricht 2* del 2000 suggerisce la non indispensabilità di alcune settimane di monoterapia successiva al trattamento eradicante, nel caso di ulcera duodenale non complicata, *qualsiasi IPP sia stato assunto per l'eradicazione*. L'esomeprazolo è l'unico IPP che riporta in scheda tecnica uno schema di trattamento dell'ulcera duodenale non complicata, limitato alla terapia strettamente eradicante, per il semplice motivo che la sua scheda tecnica è stata scritta dopo le altre e tutti conosciamo lo scarso interesse delle aziende produttrici (anche per i costi) a modificarle (riteniamo che esomeprazolo sia efficace quanto gli altri IPP, nella prevenzione del danno da FANS, anche se sul "bugiardino" non c'è scritto; ma lì si tratta di una "nota" e dobbiamo applicarla).

Gli IPP sono metabolizzati a livello epatico, da due enzimi del sistema citocromo P 450: mefentoina idrossilasi (CYP2C19) e nifedipina idrossilasi (CYP3A4). Il pantoprazolo è metabolizzato anche da una sulfotransferasi citosolica e questo spiegherebbe la minore interazione con farmaci che utilizzano il CYP per la metabolizzazione.

L'esomeprazolo è metabolizzato principalmente dal CYP2C19, l'omeprazolo principalmente dal CYP3A4. Circa l'1-2% della popolazione è composta da "lenti metabolizzatori" (carenti dell'enzima CYP2C19) e può essere particolarmente predisposta alle interazioni farmacologiche. Come descritto nell'articolo, il CYP2C19 è inibito dall'esomeprazolo che rende esposta tutta la popolazione "metabolizzatori lenti". Trasformare questo *handicap* in un pregio, ci sembra fortemente fuorviante, per la sicurezza dei farmaci e per le loro interazioni.

Omeprazolo e lansoprazolo hanno una maggiore interazione potenziale rispetto a pantoprazolo; esomeprazolo ha un profilo potenzialmente simile all'omeprazolo⁵. Una maggiore interazione con altri farmaci da parte di omeprazolo ed esomeprazolo è evidenziata anche nella *Guida all'uso dei farmaci - 2ª edizione*, pubblicata dal Ministero della Salute (p. 582). In particolare, deve essere posta cautela nell'assunzione contemporanea di omeprazolo ed esomeprazolo con ansiolitici ed ipnotici, warfarin, fenitoina, digossina. In altre parole, quando si prescrive un IPP, ed in particolar modo omeprazolo ed esomeprazolo, dobbiamo fare sempre molta attenzione ai farmaci co-somministrati per possibili interazioni.

Certamente in alcuni *trial* viene dimostrato che con $p < 0,001$ un farmaco è superiore all'altro, ad esempio nella diminuzione della pressione arteriosa, ma questo è solo una "garanzia matematica" di efficacia, diverse e più rilevanti sono le "garanzie cliniche" che non sempre sono dimostrate: la diminuzione di 1 mmHg nella pressione arteriosa sistolica, po-

trà avere anche un p significativo, ma è sicuramente poco rilevante o irrilevante da un punto di vista clinico. Concludendo, i criteri di scelta di un IPP sono quindi basati principalmente sulle indicazioni autorizzate, sulle note, sulle formulazioni disponibili, sul profilo di sicurezza di impiego con l'associazione di altri farmaci e, ultimo ma non meno importante, sui costi.

Cordiali saluti

DAVID COLETTA

Medico di Medicina Generale, SIMG Empoli,
Specialista in Gastroenterologia ed Endoscopia digestiva

SAFFI ETTORE GIUSTINI

Medico di Medicina Generale, Area Farmaco, SIMG

Bibliografia

- 1 Font M. *Che valore hanno gli stereoisomeri?* Osservatorio Farmaceutico 2002;6:299-300.
- 2 Kromer W, Horbach S, Lühmann R. *Relative efficacies of gastric proton pump inhibitors: their clinical and pharmacological basis.* Pharmacology 1999;59:57-77.
- 3 Richter J, Kahrilas P, Hwang C, Marino V, Hameli B. *Esomeprazole is superior to omeprazole for the healing of erosive esophagitis (EE) in GERD patients.* Gastroenterology 2000;118(Suppl.2,part1):A20, abstract 344.
- 4 Kahrilas P, 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 randomised controlled trial.* Aliment Pharmacol Ther 2000;14:1249-58.
- 5 Horn J. *The proton-pump inhibitors: similarities and differences.* Clin Ther 2000;22:266-80.

RISPOSTA DEGLI AUTORI DELL'ARTICOLO "ESOMEPRAZOLO: DALLA FARMACOLOGIA ALLA PRATICA CLINICA" (Rivista SIMG vol. 1, 2004)

Le osservazioni dei lettori Coletta e Giustini, relative ad un nostro recente articolo (Rivista SIMG, febbraio 2004) riguardante lo stato dell'arte sul controllo della secrezione acida gastrica e sull'efficacia clinica del recente inibitore della pompa protonica (IPP) esomeprazolo, sono giustificate dal fatto che il campo è talmente vasto e controverso, gli interessi in gioco talmente ridondanti che spesso anche il lettore attento e "culturalmente attrezzato" si trova in seria difficoltà a trarre conclusioni logiche dalla letteratura corrente.

Certo non aiuta la comparsa di articoli come quello di Maria Font (che non è una specialista di farmaci gastrointestinali) e di Wolfgang Kromer (un ricercatore del Dipartimento di Farmacologia della Byk Gulden) circa l'importanza degli isomeri degli IPP come antisecretori. È certamente vero che "entrambi gli isomeri di qualsiasi IPP sono attiva-

ti, in modo pH dipendente, attraverso la trasformazione in un'identica forma ciclica sulfenamidica che non è più otticamente attiva". Il fatto rilevante però non è questo, e sta a monte, non a valle, della trasformazione del profarmaco in inibitore protonato.

La notevole differenza tra esomeprazolo ed omeprazolo (un miscela al 50% di someprazolo o esomeprazolo e R-omeprazolo) sta nel fatto che esomeprazolo, essendo metabolizzato a livello epatico ad una velocità 10 volte inferiore rispetto a R-omeprazolo, garantisce livelli plasmatici di farmaco più elevati (vedi maggiorazione dell'AUC) con conseguente maggior formazione di sulfenamide ciclica a livello della cellula parietale, di superiore blocco della pompa protonica e quindi di maggiore efficacia clinica. Il vantaggio degli isomeri rispetto agli IPP racemici è in gran parte dipendente da questa proprietà¹. Si po-

trebbe obiettare che il vantaggio rispetto agli altri IPP, anche se significativo, è percentualmente modesto e rilevabile solo attraverso il trattamento di un elevato numero di pazienti. Ciò in parte è vero, ma questo evidenzia ulteriormente l'elevata efficacia clinica degli IPP come anti-secretori e il fatto che solo gli isomeri hanno "una marcia in più" che garantisce una superiore efficacia clinica quantizzabile in una maggior percentuale di pazienti che va incontro a guarigione e in un ridotto numero di pazienti refrattari alla terapia (vedi oltre).

La scadenza del brevetto di omeprazolo e la conseguente "fretta" di immettere nel mercato un nuovo antisecretorio è un mito che dovrebbe essere sfatato una volta per tutte. La stessa azienda che produce omeprazolo e esomeprazolo è attivamente coinvolta nella sperimentazione clinica dei PCAB (*potassium-competitive acid blockers*), antisecretori di nuova concezione che in un futuro non lontano giocheranno probabilmente un ruolo fondamentale nel trattamento dei disordini acido-correlati.

L'inibizione del citocromo CYP2C19 da parte di esomeprazolo non è un "handicap", come asseriscono Coletta e Giustini, ma ha rilevanza terapeutica in quanto genera una riduzione della variabilità interindividuale al farmaco. Da sempre è noto che omeprazolo è un inibitore di tale isoenzima e così è anche per esomeprazolo; ciò tuttavia non significa che i due IPP siano in grado di modificare il metabolismo di una serie di farmaci metabolizzati dal sistema CYP2C19 in maniera così consistente da essere clinicamente rilevante. Ad esempio, esomeprazolo aumenta la concentrazione plasmatica di R-warfarina del 13%, ma non ha effetti su S-warfarina, l'isomero a più alta attività anticoagulante (analoghi incrementi percentuali si hanno per le concentrazioni plasmatiche di fenitoina)². Anche se l'interazione tra farmaci non deve essere ovviamente sottovalutata, dopo il trattamento di oltre 500 milioni di pazienti con omeprazolo non si è individuato nelle potenziali interazioni farmacocinetiche un reale fattore di rischio che abbia determinato una riduzione del profilo di tollerabilità del farmaco. Se così fosse stato, omeprazolo non avrebbe mantenuto lo status di "gold standard" fino all'avvento del più potente esomeprazolo e non sarebbe stato uno dei farmaci più prescritti di tutti i tempi.

Nella lettera di Coletta e Giustini viene inoltre riportato che "nessuno studio ha dimostrato un vantaggio terapeutico intrinseco e clinicamente rilevante di esomeprazolo rispetto agli altri inibitori della pompa a dosi equivalenti".

Gli studi clinici comparativi iniziali dell'esomeprazolo sono stati effettuati confrontando la dose standard di esomeprazolo (40 mg) con le dosi standard dei precedenti IPP (ome- 20, lanso- 30, panto- 40, rabeprazolo 20 mg). Nella metanalisi di Edwards³ si evidenzia che solo l'esomeprazolo è stato significativamente più efficace di omeprazolo 20 mg nel trattamento acuto dell'esofagite da reflusso. Sono poi seguiti studi di grandi dimensioni come i tre studi multicentrici comprendenti oltre 13.000 pazienti⁴⁻⁶ in cui esomeprazolo (40 mg) è risultato più efficace di lansopra-

zolo (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. Quest'ultima osservazione è confermata nell'altro studio randomizzato multicentrico internazionale di 3.170 pazienti con esofagite da reflusso⁷ in cui esomeprazolo (40 mg) si è dimostrato superiore a pantoprazolo (40 mg). Nello studio di Castell⁴ la differenza di guarigione era dell'11% per il grado C e del 17% per il grado D di esofagite, il che vuol dire portare a guarigione precocemente con esomeprazolo 11 e 17 pazienti in più, rispettivamente, ogni 100 pazienti trattati. Questa differenza statistica non è solo una "garanzia matematica" di efficacia, ma è principalmente un "garanzia clinica", proprio l'inverso di quanto sostenuto da Coletta e Giustini. Una garanzia di maggior efficacia clinica è particolarmente utile quando un IPP viene utilizzato in un trattamento empirico senza riscontro endoscopico di gravità della malattia, sapendo oltretutto che l'intensità dei sintomi non correla con la gravità.

Certamente il confronto esomeprazolo-lansoprazolo non è fatto a parità di mg, ma queste sono le formulazioni attuali che abbiamo a disposizione. Esistono altri studi di confronto che non riportano differenze statisticamente significative ma sono condotti su un numero ridotto di pazienti e in forme lievi/moderate di malattia da reflusso.

Per quanto riguarda l'autorizzazione dell'esomeprazolo nel trattamento eradicante l'infezione da *Helicobacter pylori* si rimanda alla lettura dell'articolo.

Alle conclusioni della lettera di Coletta e Giustini, riprese da quelle dell'articolo su "Gli inibitori di pompa protonica" della Rivista SIMG 4/5 2002⁸, si può aggiungere che la scelta di un IPP è basata, tra l'altro, anche sulle prove di efficacia dimostrate in determinate condizioni cliniche della Malattia da Reflusso Gastroesofageo.

MARCELLO TONINI

Ordinario di Farmacologia, Università di Pavia

ENZO UBALDI

Medico di Medicina Generale,

Responsabile Area Gastroenterologica, SIMG

Bibliografia

- 1 Tonini M, De Giorgio R, De Ponti F. Novel therapeutic strategies in acid-related disorders. *Expert Opin Ther Patents* 2003;13:639-49.
- 2 Andersson T, Hassan-Alin M, Hasselgren G, Röhss K. Drug interaction studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole. *Clin Pharmacokinet* 2001;40:523-37.
- 3 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.
- 4 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.
- 5 Vakil N. Review article: esomeprazole, 40 mg once daily, compared with lansoprazole, 30 mg once daily, in healing and symptom resolution of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:21-3.
- 6 Castell DO, Traxler BM, Levine D. Incidence of hiatal hernia and its effect on the treatment of patients with erosive esophagitis. *Gut* 2003;52:A131.
- 7 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:A241.
- 8 Ubaldi E, Tosetti C. Gli Inibitori di Pompa Protonica. *SIMG* 4/5, giugno/luglio 2002.