

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Inibitori dell'acidità gastrica competitivi del potassio nel trattamento della malattia da reflusso gastro-esofageo

La malattia da reflusso gastro-esofageo (GERD) è principalmente un disturbo funzionale, ma la sua patogenesi è multi-fattoriale. Sebbene la secrezione gastrica di acido sia generalmente normale nei pazienti con GERD, il trattamento con inibitori della pompa protonica (PPI) è diventato lo *standard* di cura, nonostante la crescente consapevolezza dei loro limiti, dovuti soprattutto al fatto che la loro attività può variare da paziente a paziente, a causa della proteina CYP2C19, caratterizzata da un polimorfismo genetico coinvolto nel metabolismo. Questo articolo (1) tratta degli inibitori dell'acidità competitivi del potassio (P-CAB), nuova classe di farmaci anti-secretori sviluppata per superare i limiti dei PPI.

Efficacia dei PPI	Situazioni cliniche correlate a GERD
Spesso efficaci (consistente sollievo dai sintomi)	Dolore toracico non cardiaco Cardiopatie aritmiche Disturbi del sonno Erosioni dentarie
Raramente efficaci (necessari farmaci aggiuntivi)	Asma Tosse cronica Sintomi laringei Globo

I P-CAB superano molte limitazioni dei PPI:

- non vengono metabolizzati principalmente dal citocromo CYP2C19;
 - provocano un aumento molto più rapido del pH intra-gastrico, pur mantenendo simili effetti anti-secretori;
 - hanno una durata che dipende dall'emivita, ma può essere prolungata con formulazioni a rilascio prolungato.
- Rispetto ai PPI, i P-CAB offrono sollievo più rapido della pirosi gastrica, guarigione più veloce e più affidabile dei casi gravi di esofagite erosiva e miglior controllo della secrezione acida notturna, con analogo profilo di sicurezza nel breve termine.

Recentemente è stato sviluppato il vonoprazan (TAK-438), potente derivato pirrolico della categoria dei P-CAB, attivo per via orale, commercializzato in Giappone dal 2015. Essendo stato utilizzato anche in Cina, Taiwan e altri Paesi orientali, ormai sono disponibili considerevoli dati clinici.

Ancora più recentemente è stato sviluppato il tegoprazan, derivato benzimidazolico, approvato nel 2018 in Corea del Sud.

I particolari effetti anti-secretori del vonoprazan e del tegoprazan potrebbero essere significativamente utili nel trattamento a lungo termine dei pazienti con esofago di Barrett.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Principali differenze nel meccanismo d'azione		
	CAB-P	PPI
Azione sull'enzima H ⁺ K ⁺ -ATPasi	Diretta (dopo protonazione)	Richiede trasformazione nella forma attiva, sulfenamide
Concentrazione nello spazio acido parietale rispetto al plasma	100.000 volte superiore	1000 volte superiore
Legame a H ⁺ -K ⁺ -ATPasi	Competitivo	Covalente
Collegamento alla pompa protonica	Reversibile	Irreversibile
Durata dell'effetto	Correlata all'emivita del farmaco nel plasma	Correlata all'emivita del complesso enzima-sulfenamide
Effetto completo	Dalla prima dose	Dopo dosi ripetute
Attività anti-secretoaria	Indipendente dal pasto	Dipendente dal pasto
Influenza del polimorfismo genetico su PK	No	Sì

I P-CAB superano chiaramente alcuni inconvenienti e limitazioni dei PPI. Nei disturbi correlati all'acidità, la guarigione della mucosa è direttamente correlata a grado e durata della soppressione acida e alla durata del trattamento.

Considerando le difficoltà incontrate dai PPI attualmente disponibili nel raggiungimento di un controllo sintomatico efficace, in particolare notturno, questa nuova classe di farmaci, che ottiene una soppressione acida rapida, potente e prolungata (notte compresa), promette di affrontare alcune esigenze cliniche non soddisfatte nella GERD (ad es. rapida guarigione della grave esofagite da reflusso e della pirosi gastrica). I benefici della maggiore soppressione acida con P-CAB si possono anche estendere all'eradicazione dell'*Helicobacter Pylori*, dove il controllo del pH intra-gastrico, specialmente notturno, è cruciale e dove un P-CAB come il vonoprazan può fornire una terapia ottimale per il trattamento di prima linea.

Sia vonoprazan che tegoprazan saranno presto valutati in Europa e Nord America, dove la scelta degli agenti anti-secretori rimane limitata. Solo dopo un ampio uso in tutto il mondo, la valutazione critica permetterà di determinarne efficacia, sicurezza e superiorità rispetto ai trattamenti attualmente disponibili.

Editoriale di Scarpignato e Hunt (2)

Il primo P-CAB commercializzato (revaprazan), disponibile in Corea del Sud e India, ha raggiunto in Italia tassi di guarigione dell'ulcera duodenale e gastrica non significativamente differenti da quelli dell'omeprazolo. Tuttavia, vonoprazan, immesso sul mercato giapponese dal 2015, si è rivelato superiore ai PPI attualmente disponibili per la guarigione dell'esofagite erosiva grave e per l'eradicazione dell'infezione da *Helicobacter Pylori*. La sicurezza di vonoprazan a breve termine è eccellente e paragonabile a quella dei PPI.

Han e coll (3) hanno recentemente descritto l'effetto del tegoprazan, un nuovo P-CAB, e l'hanno confrontato con esomeprazolo in volontari sani di sesso maschile. La soppressione acida del tegoprazan (valutata come tempo di mantenimento del pH) era significativamente maggiore di quella dell'esomeprazolo nei giorni 1 e 7, mostrando un effetto anti-secretoario significativamente più rapido e prolungato. Il pH intra-gastrico medio nelle 24 ore era

Aggiornamenti Scientifici FADOI

maggiore e gli episodi di *nocturnal acid breakthrough* (NAB) erano minimi con la dose di 100 mg e assenti con la dose di 200 mg somministrata una volta al giorno. Pertanto, tegoprazan (come così come fexuprazan, un altro P-CAB in fase di sviluppo attivo) promette di emulare l'efficacia e di avere benefici superiori a quelli osservati con vonoprazan nel trattamento delle malattie acido-correlate.

Alcune caratteristiche dei P-CAB vs esomeprazolo					
	Revaprazan (200 mg/die)	Vonoprazan (40 mg/die)	Tegoprazan (200 mg/die)	Fexuprazan (160 mg/die)	Esomeprazolo (40 mg/die)
Classe chimica	Pirimidina	Sulfonilpirrolo	Benzimidazolo	Pirrolo	Benzimidazolo
pKa	8.68	9.06	5.1	8.40	4.06
Emivita (h)	2.4 ± 0.2	6.1 ± 1.1	7.1 ± 2.2	7.5 ± 0.8	0.86 (0.69-1.37)
NAB*	Sì	No	No	No	Sì

*presenza di pH intra-gastrico < 4 durante il periodo notturno per almeno 60 minuti continui

Bibliografia

1. Scarpignato C, Hunt RH. The potential role of potassium-competitive acid blockers in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Curr Opin Gastroenterol* [2019, 35: 344–55](#).
2. Scarpignato C, Hunt RH. Editorial: Potassium-competitive acid blockers for acid-related diseases-tegoprazan, a new kid on the block. *Aliment Pharmacol Ther* [2019, 50: 960-2](#).
3. Han S, Choi HY, Kim YH, et al. Randomised clinical trial: safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single and multiple oral doses of tegoprazan (CJ-12420), a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther* [2019, 50: 751-9](#).