

역류성 식도염의 새로운 치료법(P-CAB)

이 준 형

인제대학교 일산백병원 가정의학과

연수강좌

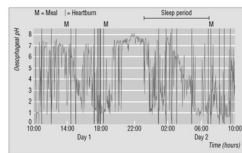
역류성 식도염

- **Gastroesophageal reflux**
 - Backflow of stomach contents in to esophagus
 - Physiologic in nature
- **Gastroesophageal reflux disease (GERD)**
 - symptoms or complications resulting from the reflux of gastric contents into the esophagus or beyond, into the oral cavity(including larynx) or lung
 - ERD(erosive reflux disease)
 - GERD Sx with erosions on endoscopy
 - NERD(non-erosive reflux disease)
 - GERD Sx without erosions
 - Asymptomatic reflux esophagitis

GERD Drugs in Korea

- 우리나라 GERD 청구액
 - 2017년 4700억원(건강보험심사평가원 청구데이터)
- 국내 PPI, 2018년 503개 품목
 - 오메프라졸, 에스오메프라졸, 파도프라졸, 라베프라졸, 덱스라베프라졸, 란소프라졸, 일라프라졸, 에스판토프라졸 등 8개 성분
 - 경구제 491개, 주사제 12개
 - 2017년 100억 이상 11품목
- 국내 P-CAB
 - 레바프라잔(Revaprazan, 레바넥스, 유한) 2007
 - 보노프라잔(Vonoprazan, 보신티정, 다케다) 2015
 - 테고프라잔(tegoprazan, 케이캡정, CJ 헬스케어) 2018
 - 제일약품(JP-1366), 대웅제약(DWP14012) ...

Diagnosis



- **Reflux monitoring**
 - 보행성식도산도(PPI 사용시 비산역류)
 - 임피던스 산도검사
 - 역류 에피소드와 증상이 항상 일치하지 않음
- **Esophageal manometry**
- **Endoscopy**
 - Upper endoscopy is *not required* in the presence of typical GERD symptoms.
 - 다른 기질적인 질환을 배제
 - 역류에 의한 식도 점막의 손상 및 합병증을 직접 관찰

Management of GERD

- **치료가 아닌 관리**
- **목표**
 - 점막 상해에 따른 합병증(출혈, 협착 등) 예방
 - 증상 개선에 의한 삶의 질 향상
- **비약물치료 + 약물치료**

Updated Guidelines 2012 for Gastroesophageal Reflux Disease

- 생활습관 개선은 일부 환자에서 증상의 개선이나 증상 재발의 방지에 도움
- PPI는 미란성 및 비미란성 위식도역류 질환 치료에 가장 효과적인 약물
- 위식도역류질환의 초치료는 1일 1회 PPI 표준용량 최소 4-8주간 투여하는 것이 효과적
- PPI 표준용량 하루 한 번의 초치료에 반응이 없는 경우에는 표준 용량 두 배(아침, 저녁 식 전의 1일 2회 투여)의 양성자펌프억제제가 도움을 줄 수 있음

Updated Guidelines 2012 for Gastroesophageal Reflux Disease

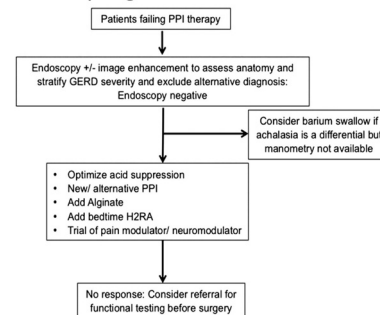
- 위식도역류질환의 증상이 양성자펌프억제제로 조절되지 않는 일부 환자에서 H2 blocker 병용치료가 도움
- PPI 초치료 후에 재발 방지를 위하여 장기간 PPI 유지요법이 권장
- 일부 환자에서 PPI 장기간 유지 요법의 방법으로 필요시 투여법이 사용될 수 있음
- 히스타민수용체길항제는 간헐적인 위식도 역류 증상의 조절에 유용
- 제산제는 간헐적으로 발생하는 위식도역류증상의 조절에 유용

Refractory GERD

- 정의
 - PPI 표준용량을 8주간 투여했음에도 증상이 지속되는 경우 (하루 2배 용량의 PPI 치료에도 증상의 호전이 일부분 혹은 부족한 경우)
- Management Plan
 - 원인에 따른 접근
 - 약물순응도 확인
 - 생활습관개선
 - PPI 증량이나 다른 종류의 PPI로 대체
 - H2 수용체 길항제, 일과성 하부식도조임근 이완(TLESR) 억제제, 소화관 운동촉진제 등의 병용
 - 삼환계 항우울제 또는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 고려

2016 Asia-Pacific consensus on the management of GERD

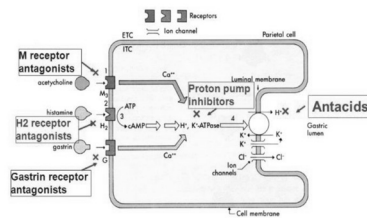
- An update focusing on refractory reflux disease and Barrett's oesophagus



위산분비 억제제

위산분비 억제

- 위산 분비 경로
 - histamine 에 의해 히스타민2 수용체 (histamine2 receptor, H2 Rc)가 활성화 됨
 - acetylcholine 에 의해 무스카린3 수용체 (muscarinic3 receptor, M3 Rc)가 활성화 됨
 - gastrin 에 의해 CCK2 수용체가 활성화 됨
- 세가지 경로의 활성화를 통해서 위산 분비의 최종 단계인 proton pump 가 작동

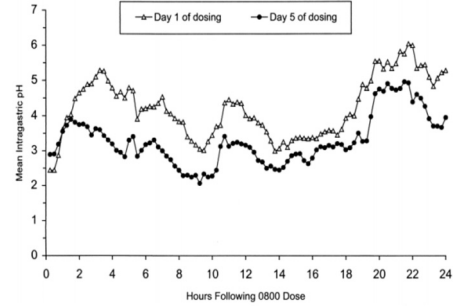


위산분비 억제제

H ₂ RA	• Cimetidine, Ranitidine, Famotidine, Nizatidine, Roxatidine
1 st PPI	• Omeprazole, Lansoprazole, Pantoprazole
2 nd PPI	• Rabeprazole, Esomeprazole, Dexlansoprazole
3 rd PPI	• Ilaprazole
P-Cab	• Revaprazan, Vonoprazan, Tegoprazan

H2 수용체 길항제

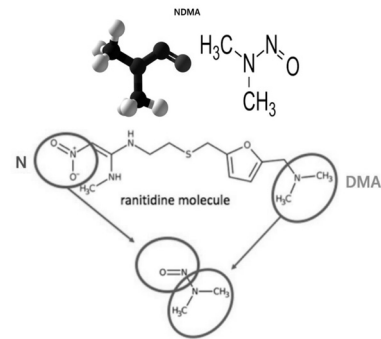
- Rapid tolerance



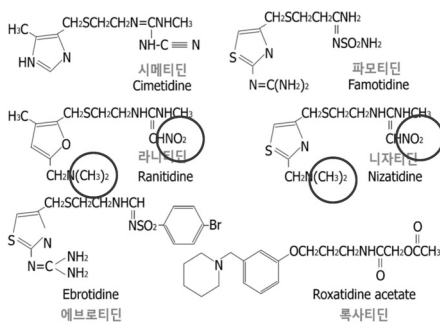
H2 수용체 길항제

- NDMA(N-니트로소디메틸아민)
 - WHO 국제암연구소에서 발암성이 유력한(probable, 인체 발암성증거 제한적 불충분, 동물 발암성 증거 충분) 2A군으로 분류
 - 라니티딘에 포함된 '아질산염' 과 '디메틸아민기' 가 시간이 지남에 따라 자체적으로 분해, 결합해 생성되거나, 제조과정 중 아질산염이 비의도적으로 혼입되어 생성 추정
- 미국 FDA 교체 권고, NIH에서 역학연구 시작
- 한국 FDA 유통 중단

NDMA(N-니트로소디메틸아민)



H2 수용체 길항제



Proton Pump Inhibitors

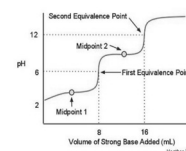
Lansoprazole	Dexlansoprazole	Omeprazole	Esomeprazole Mg ⁺
(R/S)-lansoprazole	(R)-lansoprazole	(R/S)-omeprazole	(S)-omeprazole
Pantoprazole Na	S-Pantoprazole Na	Rabeprazole Na	Ilaprazole
(R/S)-pantoprazole	(S)-pantoprazole	(R/S)-rabeprazole	(R/S)-ilaprazole

Comparison of pharmacokinetics and pharmacodynamics of PPIs

Parameters	Omeprazole 20 mg/day	Pantoprazole 40 mg/day	Lansoprazole 30 mg/day	Rabeprazole 20 mg/day	Esomeprazole 40 mg/day	Ilaprazole 10 mg/day
C_{max} (µg/ml)	0.08 - 0.8	1.1 - 3.3	0.6 - 1.2	0.41	1.6	NA*
T_{max} (h)	1 - 3	2 - 4	1.3 - 2.2	3.1	1.5	3.4 - 3.7
AUC (µg h/ml)	0.2 - 1.2	2 - 5	1.7 - 5	0.8	3.9	1.8 - 2.2
$t_{1/2}$ (h)	0.6 - 1	0.9 - 1.9	0.9 - 1.6	1	1.2	8.1 - 10.1
Metabolism by CYP2C19	++	++	++	+	++	-
Metabolism by CYP3A4	+	+	++	+	+	++
Nonenzymatic metabolism	-	-	-	++	-	+
% Time pH > 4 [†]	49.16	41.94	47.98	50.53	58.43	68.9
Mean 24-h pH [†]	3.54	3.33	3.56	3.70	4.04	4.8

Nicola B. et al. The pharmacokinetics of lansoprazole for gastro-esophageal reflux treatment. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. (2013) 9(10) 1361-1369

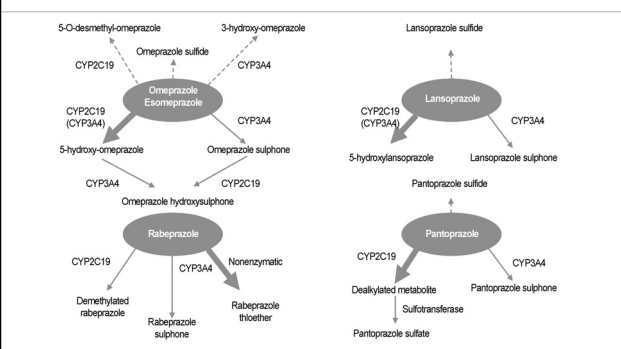
pKa values of PPIs



- PPI는 혈액과 같은 중성 pH에서는 수소화되지 않다가 자체의 pKa보다 낮은 pH를 가진 산성 환경에 들어가면 수소를 얻어 활성화 됨
- PPI를 지속적으로 사용하여 위내 환경이 약산으로 변하면 활성이 떨어질 수 있음

Proton pump inhibitor	pKa1	pKa2
Omeprazole/esomeprazole	4.06	0.79
Lansoprazole	3.83	0.62
Pantoprazole	3.83	0.11
Rabeprazole	4.53	0.62
Ilaprazole	5.10	

Metabolic Pathways of PPIs



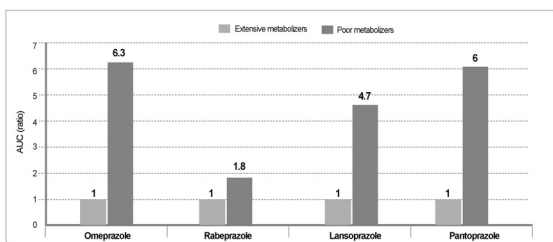
17. Marelli S and Pace F. Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2012;6:423-435

Comparison of pharmacokinetics and pharmacodynamics of PPIs

Parameters	Omeprazole 20 mg/day	Pantoprazole 40 mg/day	Lansoprazole 30 mg/day	Rabeprazole 20 mg/day	Esomeprazole 40 mg/day	Ilaprazole 10 mg/day
C_{max} (µg/ml)	0.08 - 0.8	1.1 - 3.3	0.6 - 1.2	0.41	1.6	NA*
T_{max} (h)	1 - 3	2 - 4	1.3 - 2.2	3.1	1.5	3.4 - 3.7
AUC (µg h/ml)	0.2 - 1.2	2 - 5	1.7 - 5	0.8	3.9	1.8 - 2.2
$t_{1/2}$ (h)	0.6 - 1	0.9 - 1.9	0.9 - 1.6	1	1.2	8.1 - 10.1
Metabolism by CYP2C19	++	++	++	+	++	-
Metabolism by CYP3A4	+	+	++	+	++	++
Nonenzymatic metabolism	-	-	-	++	-	+
% Time pH > 4 [†]	49.16	41.94	47.98	50.53	58.43	68.9
Mean 24-h pH [†]	3.54	3.33	3.56	3.70	4.04	4.8

Nicola B. et al. The pharmacokinetics of lansoprazole for gastro-esophageal reflux treatment. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. (2013) 9(10) 1361-1369

Genetic Variations in CYP2C19 Effect on PPI AUC (Single Dose Studies)



Comparison of the mean values for area under the plasma concentration-time curve after one oral dose of omeprazole, rabeprazole, lansoprazole and pantoprazole in extensive metabolizers versus poor metabolizers.

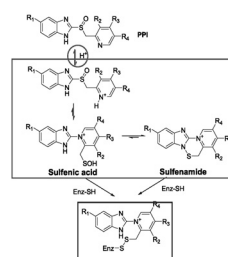
*AUC0 expressed as the ratio of extensive extensive metabolizers (reference value 1.0) : poor metabolizers

Marelli S and Pace F. Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2012;6:423-435

Mechanism of Action : P-CAB vs. PPI

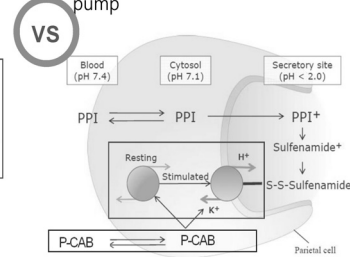
PPI

- Conversion to a reactive form
- Irreversible binding to the external surface of acid pump
- Need to stimulate proton pump



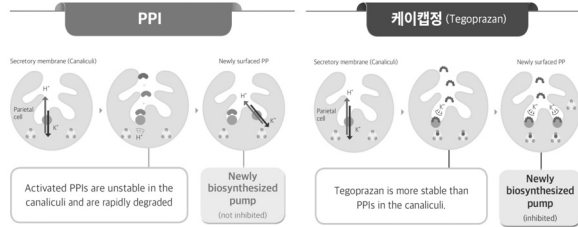
P-CAB

- Binds to K⁺ Binding domain at resting and stimulated
- Reversible binding
- Not need to stimulate proton pump



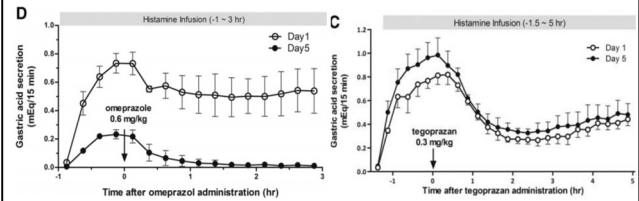
이 준 형. 역류성 식도염의 새로운 치료법(P-CAB)

Mechanism of Action : P-CAB vs. PPI



PPI vs. P-CAB

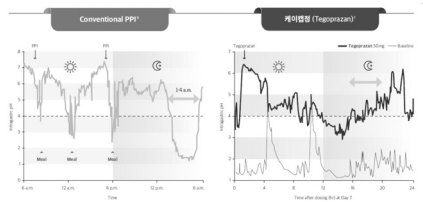
• Onset time



Takahashi N et al. J Pharmacol Exp Ther 364:275-286

PPI vs. P-CAB

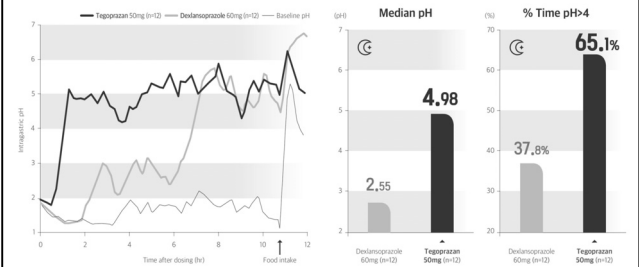
• Nocturnal Acid Breakthrough (NAB)



Ref: Modified illustration from Am J Gastroenterol 1996; 91: 763

PPI vs. P-CAB

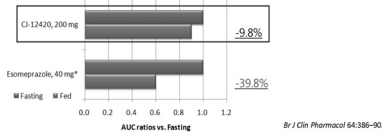
• % time of pH ≥ 4



Study design 건강한 남성 자원자를 대상으로 tegoprazan 50mg과 dexlansoprazole 60mg을 대조(9 a.m.) 후에 시 약학적 특성을 비교 평가하기 위한 무작위, 단회 투여 제형 임상시험

Food Effect

• No food effect on systemic exposures



• No food effect on PD

PD Parameter ¹⁾	Baseline (N = 4)	Fasting condition (N = 4)	Fed condition (N = 4)
Median pH	1.19	5.41	5.71
Time pH > 4 (%)	11.8	74.4	85.7
Inhibition of Integrated Acidity (%)	N/A	93.4	99.3
Inhibition Time Gastric pH ≤ 4 (%)	N/A	71.1	83.2

*Intragastric PD parameters under fasting and fed conditions in healthy volunteers after administration of 200 mg C12420

¹⁾ Arithmetic Mean

PPI vs. P-CAB

• H. Pylori eradication

• Meta-analysis of 10 studies (n=10,644)

- Vonoprazan-based triple therapy : 87.9% in ITT analysis
- PPI-based triple therapy : 72.8% in ITT analysis

Table 1. *Helicobacter pylori* Eradication Rates of Vonoprazan-Based First-Line Triple Therapy

Author	Published year	Study design	Regimen	Duration (day)	No. of patients	ITT (%)	PP effect (%)	Adverse effect (%)
Murakami et al. ¹⁾	2016	Randomised, double blind, multicentre, parallel-group study	VPZ/AMOX/CLR	7	329	92.6*	NA	34.0
			LPZ/AMOX/CLR		321	75.9*		41.1
Sasaki et al. ²⁾	2016	Retrospective propensity score matching study	VPZ/AMOX/CLR	7	175	89.1	91.2	12.0
			LPZ/AMOX/CLR		175	70.9	71.7	17.1
Yamada et al. ³⁾	2016	Retrospective cohort study	VPZ/AMOX/CLR	7	335	85.7	90.3	0
			LPZ/VPZ/AMOX/CLR		1,720	73.2	76.4	0.4
Shinozaki et al. ⁴⁾	2016	Retrospective study	VPZ/AMOX/CLR	7	117	83	85	NA
			LPZ/AMOX/CLR		198	66	69	
			RPZ/AMOX/CLR		138	67	70	
			EPZ/AMOX/CLR		120	83	87	
Schlichte et al. ⁵⁾	2016	Multicenter retrospective study	VPZ/AMOX/CLR	7	368	NA	87.2	5.7
			LPZ/VPZ/AMOX/CLR		1,661	NA	72.4	6.2
Noda et al. ⁶⁾	2016	Prospective and retrospective cohort study	VPZ/AMOX/CLR	7	146	89.7	NA	NA
			OPZ/VPZ/AMOX/CLR		1,365	73.9		
Fukuda et al. ⁷⁾	2016	NA	VPZ/AMOX/CLR	7	1,118	NA	91.4	2

ITT, intention-to-treat; PP, per-protocol; VPZ, vonoprazan; AMOX, amoxicillin; CLR, clarithromycin; NA, not available; LPZ, lansoprazole; RPZ, rabeprazole; EPZ, esomeprazole; OPZ, omeprazole.

*Full analysis set.

Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res. 2017

PPI vs. P-CAB

PPI	P-CAB
<ul style="list-style-type: none"> • 현재 시장점유율 1위 • 입증된 효과 • 오랜 사용과 많은 연구 • 부작용 등 안정성 이슈 • 2세대, 3세대 PPI & 복합제 등으로 단점 극복 	<ul style="list-style-type: none"> • 새로운 기전, 많은 약물 개발 중 • 빠르고 강력한 이론적 효과 • 가역적 결합 • 임상 효과와 부작용에 대한 장기적 연구 필요 • 가이드라인 적용

PPI 언제까지 쓸 것인가?

Risks and Benefits of Long-term Use of PPI- AGA

- 1: GERD 및 산 관련 합병증(부식성 식도염 또는 소화기 협착)을 앓고 있는 환자는 단기 치유 및 장기 증상 조절을 위해 PPI를 사용 한다.
- 2: 단기 PPI에 호전된 합병증이 없는 GERD 환자는 PPI 를 중단하거나减量 한다.
- 3: 바렛식도가 있으면서 증상이 있는 GERD 환자는 장기 간 PPI를 복용 한다.
- 4: 바렛식도를 가진 무증상 환자는 장기 PPI를 고려 한다.
- 5: NSAID 사용에 따른 궤양 관련 출혈의 위험이 높은 환자는 NSAID를 계속 복용하는 경우 PPI를 사용 한다.

Risks and Benefits of Long-term Use of PPI- AGA

- 6: 장기 PPI의 투여량은 주기적으로 재평가되어 가장 낮은 유효 PPI 용량을 처방 한다.
- 7: 장기 PPI 사용자는 감염을 방지하기 위해 정기적으로 Probiotics 를 사용하지 않는다.
- 8: 장기 PPI 사용자는 영양권장량(RDA)이상으로 칼슘, 비타민 B12 또는 마그네슘 섭취를 일상적으로 늘리지 않는다.
- 9: 장기 PPI 사용자는 정기적으로 골밀도, 혈청 크레아티닌, 마그네슘 또는 비타민 B12를 검사하거나 모니터링하지 않는다.
- 10: 특정 PPI 제형을 잠재적인 위험도 차이에 따라 선정하지 않는다.

Deprescribing PPI

