Χρόνια χρήση PPIs: Ανεπιθύμητες ενέργειες - Θα πρέπει να προσέχουμε;

Αναστασία Κουρίκου
Ακαδημαϊκή Υπότροφος
Β΄Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική
ΓΝΑ Ιπποκράτειο

Εισαγωγή

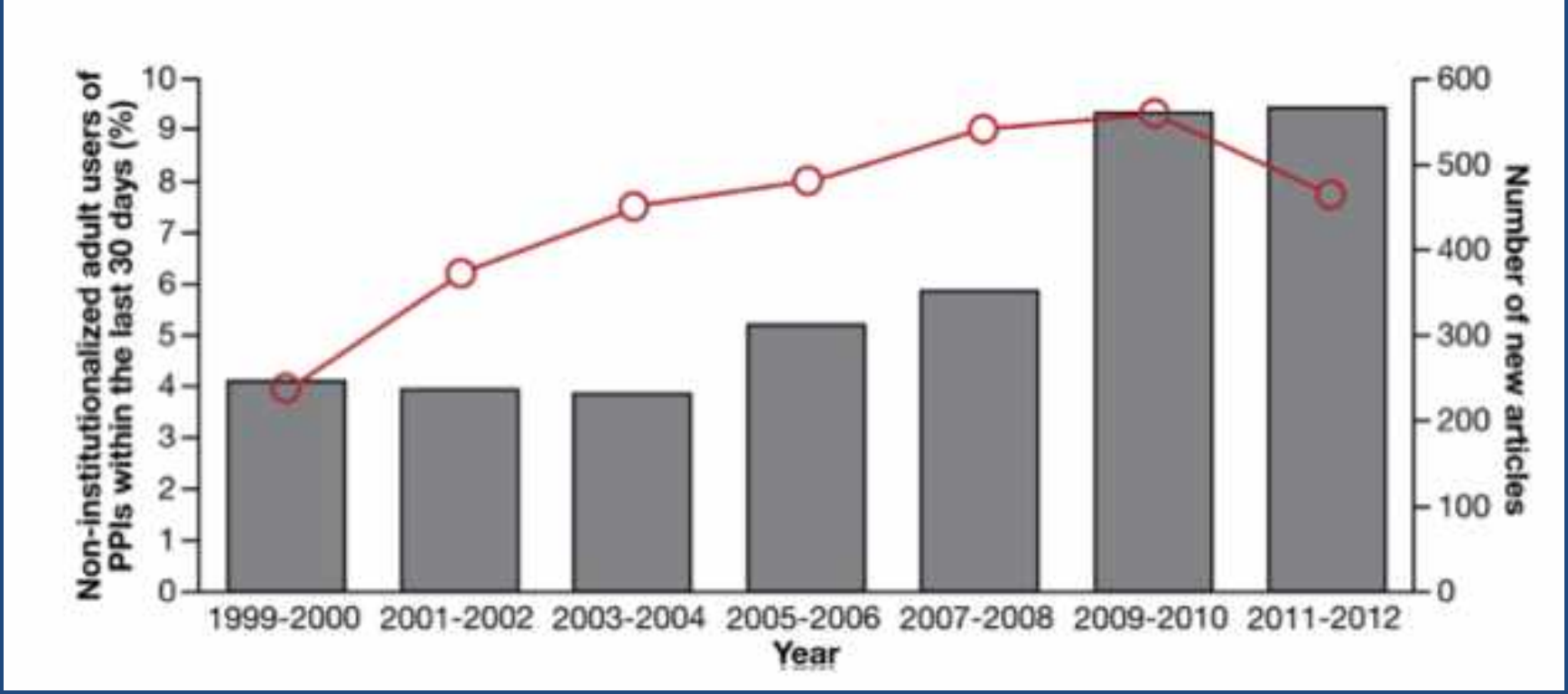
- Τα PPIs είναι από τα πιο κοινά χρησιμοποιούμενα φάρμακα στον κόσμο
- Αποτελεσματικά στη θεραπεία νόσων που σχετίζονται με την έκκριση οξέος στο στόμαχο
- Ικανοποιήθηκαν ανάγκες, όπως επούλωση και η πρόληψη του πεπτικού έλκους, και βοήθησαν στη βελτιστοποίηση της αντιμετώπισης της ΓΟΠΝ

Ενδείξεις χορήγησης PPIs

- Πεπτικό έλκος
- Σύνδρομο Zollinger-Ellison
- Προφύλαξη από stress έλκη
- Γαστροπροστασία μετά από προφύλαξη ΜΣΑΦ ή ασπιρίνη
- Εκρίζωση Helicobacter Pylori
- Αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού
- ΓΟΠΝ
- Οισοφαγίτιδα, οισοφάγος Barrett, πεπτικές στενώσεις
- Λειτουργική και αδιερεύνητη δυσπεψία
- Ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα
- Παγκρεατική ανεπάρκεια

Malfertheiner P et al. Nature Reviews/Gastroenterology & Hepatology 2017

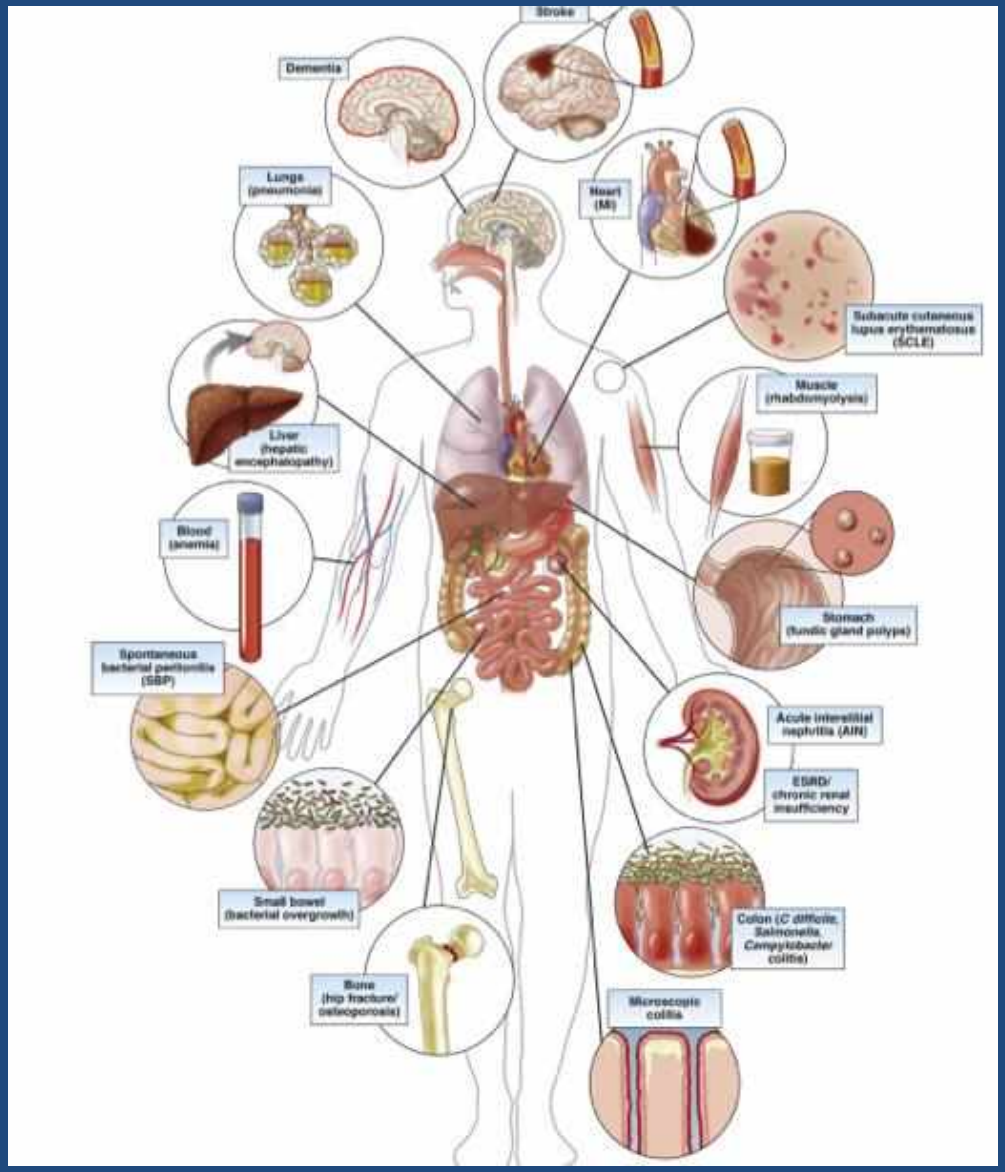
PPIs και χρήση



Η χρήση των PPIs στην Αμερική σε ενήλικες εκτός ιδρυμάτων διπλασιάστηκε από 3,9% το 1999 σε 7,8% το 2012. Την ίδια περίοδο διπλασιάστηκε ο αριθμός των μελετών που αναφέρονται στις ΑΕ των PPIs

Freedberg DE, et al. Gastroenterology 2017;152:706-715

Ανεπιθύμητες ενέργειες των PPIs

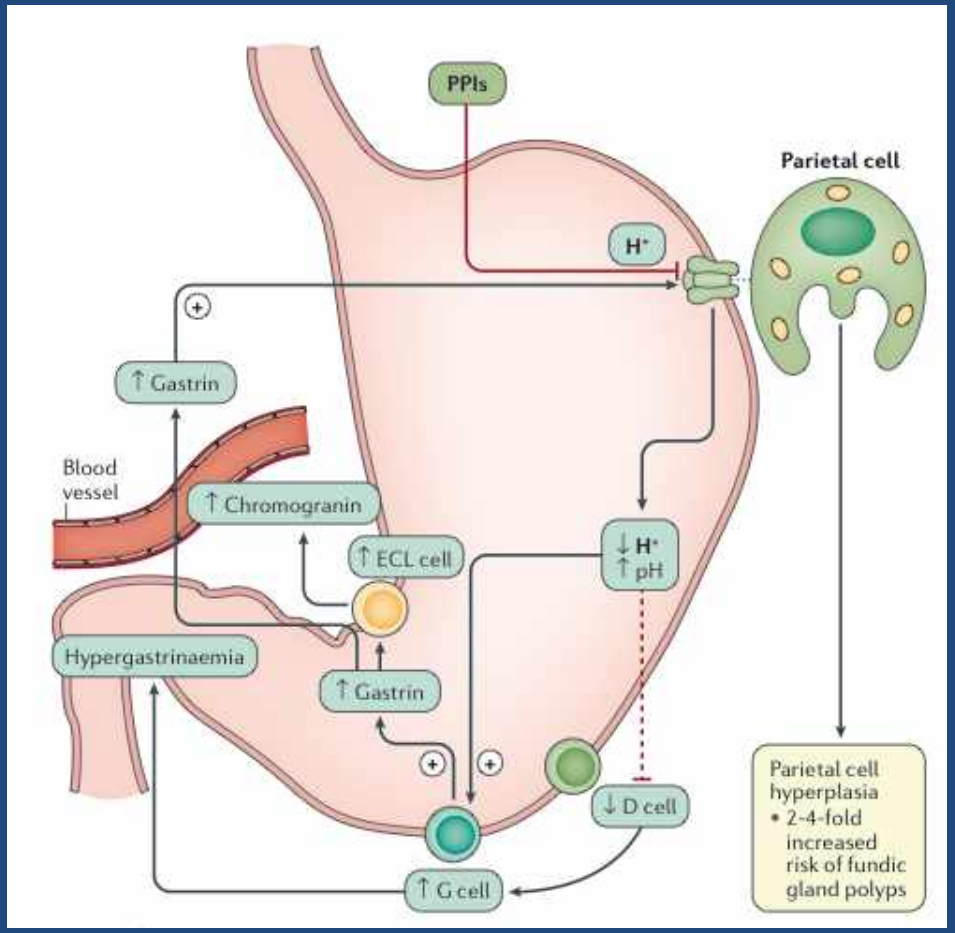


Vaezi MF et al. Gastroenterology 2017;153:35–48

Ένας μεγάλος αριθμός ΑΕ που μπορεί να σχετίζονται με PPIs αναφέρεται στη βιβλιογραφία

- Νεφρική βλάβη
- Άνοια, ΑΕΕ
- Οστικά κατάγματα
- Κυστικούς πολύποδες στομάχου
- Έμφραγμα μυοκαρδίου
- Small Bacterial Overgrowth
- Αυτόματη μικροβιακή περιτονίτιδα
- Εντερικές λοιμώξεις
- Λοίμωξη από CL Dificille
- Πνευμονία
- Ανεπάρκεια μικροστοιχείων
- Κακοήθειες ΓΕΣ
- Θνησιμότητα
- Αναφορές για: Κατάθλιψη, ΗΚΚ, χοληδοχολιθίαση,απόρριψη οδοντικών εμφυτευμάτων, ελλάτωση σπερματοζωαρίων στο σπερμοδιάγραμμα κ.α

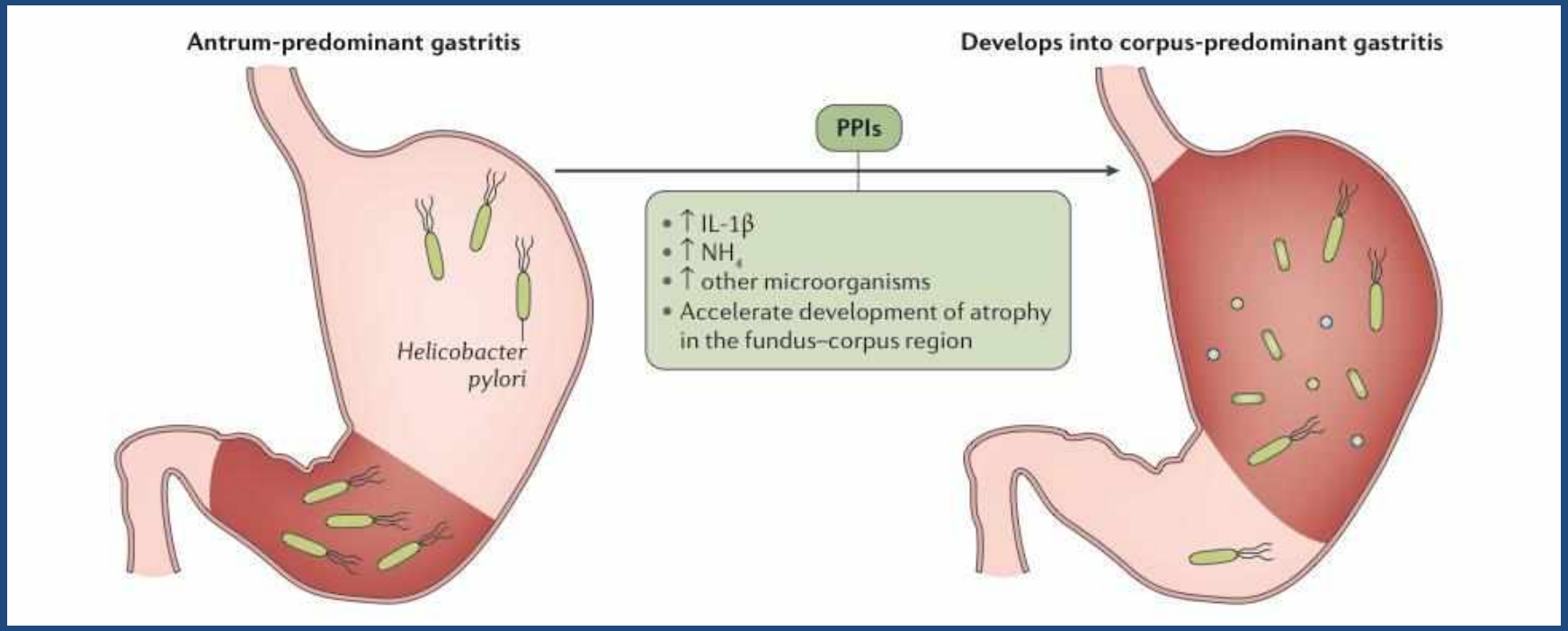
PPIs και στόμαχος



- Αχλωρυδρία, αντιδραστική υπεργαστριναιμία και αύξηση χρωμογρανίνης Α
- Υπερπλασία τοιχωματικών κυττάρων και εμφάνιση κυστικών πολυπόδων 2-4 φορές πιο συχνά από το γενικό πληθυσμό (καλοήθης κατάσταση)
- Υπερπλασία εντεροχρωμαφαινικών κυττάρων (νευροενδοκρικνείς όγκοι;)

Malfertheiner P et al. Nature Reviews/Gastroenterology & Hepatology 2017

PPIs και *H. pylori* γαστρίτιδα



Η μακροχρόνια χρήση PPIs σε ασθενείς *με Hp* λοίμωξη οδηγεί σε γαστρίτιδα σώματος και ατροφία

European Maastricht V/Florence consensus: Σύσταση θεραπείας της *H. pylori* λοίμωξης σε ασθενείς που χρειάζονται χρόνια θεραπεία με PPIs

Malfertheiner P et al. Nature Reviews/Gastroenterology & Hepatology 2017

PPIs και νεφρική βλάβη

Table 4. Studies evaluating the association between PPI use and chronic kidney disease

Authors	Paper	Type	Number of patients	Pooled studies	Results	Conclusion
Lazarus and colleagues[30]	PPI use and risk of chronic kidney disease	Prospective, cohort study	11,656	NA	**AKI** HR 1.72 CI 1.28–2.3 $p < 0.001$ **CKD** HR 1.45 CI 1.11–1.9 $p = 0.006$	PPI use but not H2RA use was an independent risk factor for AKI and CKD
Klatte and colleagues[34]	Association between proton pump inhibitor use and risk of progression of chronic kidney disease	Observational, cohort study	114,883	NA	**SCr Doubling** HR 1.26 CI 1.05–1.51 **>30% Decline in GFR** HR 1.26 CI 1.16–1.36	PPI use was associated with higher risk of CKD progression than H2RA use
Arora[35]	Proton pump inhibitors are associated with increased risk of development of chronic kidney disease	Retrospective case-control study	99,269	NA	**CKD** HR 1.1 CI 1.05–1.16 $p < 0.0001$ Mortality HR 1.76 CI 1.68–1.84 $p < 0.0001$	PPI use is associated with increased odds of developing CKD and death
Xie and colleagues[31]	Long-term kidney outcomes among users of proton pump inhibitors without intervening acute kidney injury	Retrospective, cohort study	144,032	NA	**CKD** HR 1.29 CI 1.22–1.36	Proton pump inhibitor use is associated with CKD in patients without prior AKI.
Xie and colleagues[36]	Proton pump inhibitors and risk of incident CKD and progression to ESRD	Retrospective, cohort study	193,591	NA	**CKD** HR 1.28 CI 1.23–1.34 CKD prog/ESRD HR 1.47 CI 1.38–1.57	PPI exposure is associated with an increased risk of incident CKD, CKD progression, and ESRD.
Wijarnpreecha and colleagues[37]	Associations of proton-pump inhibitors and H2 receptor antagonists with chronic kidney disease: a meta-analysis	Meta-Analysis	536,902	5	**CKD or ESRD** RR 1.33 CI 1.18–1.51	There is an increased risk of CKD and ESRD in patients using PPIs

AKI, acute kidney injury; CI, confidence interval; CKD, Chronic kidney disease; ESRD, End stage renal disease; GFR, glomerular filtration rate; HR, Hazard ratio; PPI, proton pump inhibitor; RR, relative risk; Scr, Serum Creatinine

- Ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση οδηγώντας σε επαναλαμβανόμενα επεισόδια οξείας διάμεσης νεφρίτιδας
- Μεγάλες κοόρτες που δείχνουν ↑ κίνδυνο CKD
- Robust statistical methods, relevant limitations
- Αναδρομικές μελέτες με ενδογενείς περιορισμούς
- Substantial bias➔ επιλογή των ασθενών, συγχορήγηση φαρμάκων, καρδιαγγειακή συνοσηρρότητα, χρήση ΜΣΑΦ
- Association of CKD with PPIs (HR <2.0) is of low magnitude

PPIs και νεφρική βλάβη

- Φαρμακοεπαγρύπνηση, ιδίως στους ηλικιωμένους
- Σε ασθενείς με νέα εμφάνιση οξείας νεφρικής βλάβης λόγω οξείας διάμεσης νεφρίτιδας, η πρώιμη διακοπή του PPI μπορεί να αναστρέψει τη νεφρική λειτουργία
- Monitoring νεφρικής λειτουργίας τους πρώτους μήνες σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (ασθενείς >60 ετών)

PPIs και άνοια

Πιθανοί μηχανισμοί

- Έλλειψη B12 λόγω ελαττωμένης γαστρικής οξύτητας
- Εναπόθεση β-αμυλοειδούς

Μελέτες

- Αμφιλεγόμενα δεδομένα, μέτριο ή ακόμη και ελαττωμένο κίνδυνο

- Μεγάλη προοπτική μελέτη παρατήρησης (Γερμανία, δεδομένα ασφαλειών υγείας)

Ασθενείς χωρίς άνοια στο baseline, ηλικίας >75 έτη, (N=73.679)

Οι ασθενείς με τακτική χρήση PPIs είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης άνοιας σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς PPIs (hazard ratio, 1.44 [95% CI, 1.36-1.52]; P < .001)

- Μεγάλη, case-control study σε ασθενείς (μέση ηλικία 80 έτη), PPIs συσχετίστηκαν με ελαττωμένο κίνδυνο άνοιας

- Confounding factors: χαρακτηριστικά ασθενών, συνοσηρρότητες (κατάθλιψη, ΑΕΕ), πολυφαρμακία η πιθανή εξήγηση των διαφορετικών αποτελεσμάτων

Gomm, W. *et al. JAMA Neurol.*2016
Booker, A.et al. *Int. Psychogeriatr 2016*

PPIs - κατάγματα και οστοπόρωση

Table 2 | **Association between long-term PPI intake and osteoporotic changes and risk of fractures***

Reference	End point of the study and results	Type of study
Yang *et al.*[110]	• Risk of hip fractures • OR 1.44 (95% CI 1.30–1.59): older patients (>65 years); duration of PPI intake >1 year • Dose- and time-dependent effects: adjusted OR 2.65 (95% CI 1.8–3.90)	Observational, case–control study
Vestergaard *et al.*[109]	• Risk of hip fractures • OR 1.45 (95% CI 1.28–1.65) for PPI intake within the last year • OR 0.69 (95% CI 0.57–0.84) for H_2 receptor antagonist intake within the last year	Observational, case–control study
Targownik *et al.*[111]	• Risk of hip fractures • OR 1.62 (95% CI 1.02–2.58); only in patients on PPIs >6 years • No risk for patients on PPIs <6 years	Observational, case–control study
Ye *et al.*[112]	• Risk of hip fractures • OR 1.24 (95% CI 1.15–1.34)	Meta-analysis, seven observational studies
Ngamruengphong *et al.*[113]	• Risk of hip fractures • OR 1.25 (95% CI 1.14–1.37)	Meta-analysis, ten observational studies
Corley *et al.*[114]	• Risk of hip fractures • OR 1.30 (95% CI 1.21–1.39): on PPIs and H_2 receptor antagonists; only in the presence of other risk factors (that is, pre-existing osteoporosis or chronic steroid therapy)	Observational, case–control study
Kaye & Jick[115]	• Risk of hip fractures • No risk in the absence of other risk factors	Observational, case–control study
Targownik *et al.*[116]	• Risk of osteoporotic changes and bone mineral density loss • No effect of PPIs on bone mineral density	Observational, case–control study
Chen *et al.*[117]	• Risk of osteoporosis • HR 1.5 (95% CI 1.39–1.62) for osteoporosis • No risk of fractures	Observational, case–control study

*Authors' bias of most important studies investigating the association between PPI intake and risk of fractures and osteoporotic changes based on study design, enrolled patients and robustness of data. HR, hazard ratio; OR, odds ratio; PPI, proton-pump inhibitor.

- Μελέτες παρατήρησης, αναδρομικές (important limitation)
  Δεν υπάρχουν προοπτικές μελέτες
- Δύο μεταναλύσεις (10 μελετών,8 μελετών αντίστοιχα) έδωσαν οριακά ↑κίνδυνο (OR:1.25) σε ηλικιωμένους με μακροχρόνια PPI αγωγή
- Μεγάλη Case control study έδωσε οριακά ↑κίνδυνο (OR:1.3) σε ασθενείς που είχαν τουλάχιστον έναν άλλο παράγοντα κινδύνου (προϋπάρχουσα οστεοπόρωση, χρόνια λήψη κορτικοειδών)
- Ετερογένεια μεταξύ των μελετών ως προς το αν επηρεάζει η δόση ή η διάρκεια χορήγησης

Malfertheiner P et al. Nature Reviews/Gastroenterology & Hepatology 2017

PPIs - κατάγματα και οστοπόρωση

- Ανοιχτή η συζήτηση για πιθανή συσχέτιση μεταξύ PPI και αυξημένου κινδύνου οστεοπόρωσης και επιτάχυνσης απώλειας οστικής πυκνότητας

- hip fractures in older patients on long-term PPI therapy might occur independently from the occurrence of osteoporotic changes
  (Targownik, L. E.,Gastroenterology 2010)

- PPI users had lower BMD at baseline than PPI non-users, but PPI use over 10 years did not appear to be associated with accelerated BMD loss. The reasons for discordant findings between PPI use at baseline and during follow-up require further study
  Targownik LE AJG 2012

- increased risk of osteoporosis in patients with GERD taking PPIs Chen, C. H. Osteoporos Int 2016

- Δεν υπάρχουν δεδομένα να υποστηρίξουν την σε ρουτίνα μέτρηση οστικής πυκνότητας

PPIS και έμφραγμα μυοκαρδίου

- PPIs εμποδίζουν την ενεργοποίηση της κλοπιδογρέλης (Cytochrome 450 P2C19)-ex vivo αναλύσεις

- Retrospectine studies:

Όλα τα PPIs (class-specific effect) ↑ CV συμβάματα σε ασθενείς με clopidogrel

- FDA 2009: εναντίον της συγχορήγησης clopidogrel+PPI (ιδίως την ομεπραζόλη)

- Προοπτικές μελέτης : όχι αλληλεπίδραση

- FDA Μάρτιος 2016: αποφευχθεί ταυτόχρονη χορήγηση κλοπιδογρέλης και ομεπραζόλης, υπογραμμίζοντας ότι η σύσταση ισχύει μόνο για την ομεπραζόλη

COGENT stydy

Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη (N=3761)

3761 ασθενείς με διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

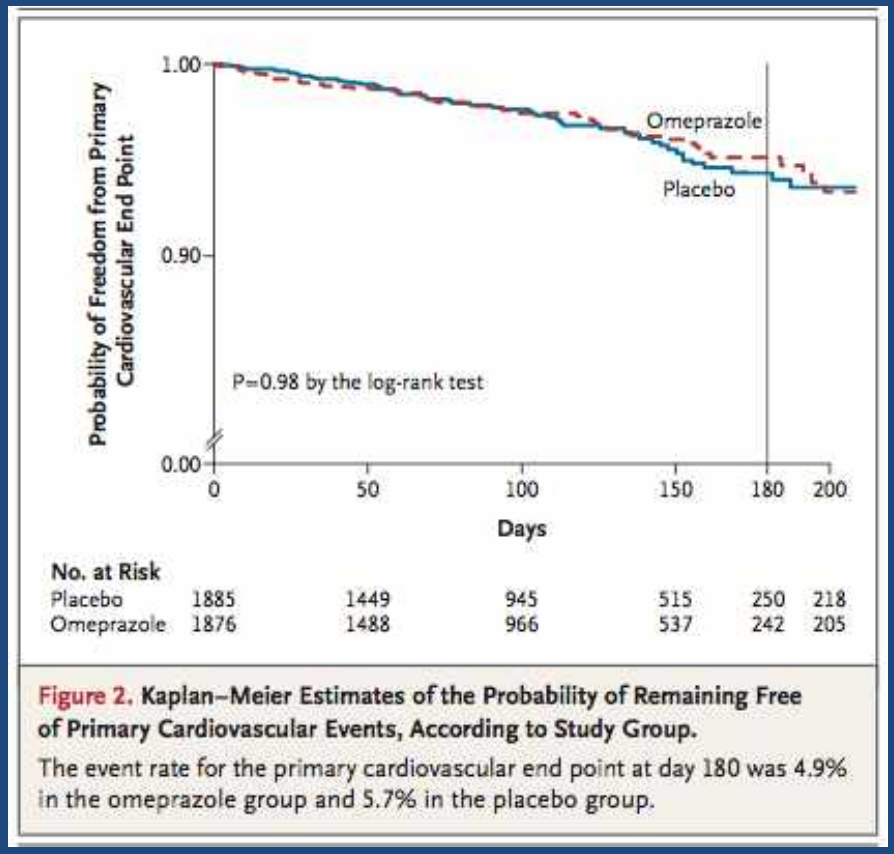


Figure 2. Kaplan–Meier Estimates of the Probability of Remaining Free of Primary Cardiovascular Events, According to Study Group.

The event rate for the primary cardiovascular end point at day 180 was 4.9% in the omeprazole group and 5.7% in the placebo group.

Δεν υπήρχε διαφορά στα καρδιαγγειακά συμβάματα (4,9% vs 5,7%)

Bhatt DL, et al. N Engl J Med 2010

PPIS και έμφραγμα μυοκαρδίου

Πιθανολογείται ότι τα PPI αυξάνουν τον κίνδυνο για ΕΜ με διαφορετικό μηχανισμό, ότι απευθείας μπλοκάρουν τη συνθετάση του αγγειακού ΝΟ προκαλώντας αγγειοσύσπαση

Μελέτη για την ανάδειξη κινδύνου ΕΜ από τη χρήση PPI στο γενικό πληθυσμό ''Proton Pump Inhibitor Usage and the Risk of Myocardial Infarction in the General Population.''

Ανάρσυρση δεδομένων από ασθενείς με χαμηλό baseline κίνδυνο για ΕΜ ανέδειξαν έναν αυξημένο σχετικό κίνδυνο 9-16% για ΕΜ μετά από 4 χρόνια χρήσης PPIs

Τα ευρήματα αυτά μπορούν να εξηγηθούν από υπολειπόμενες διαφορές μεταξύ χρηστών PPIs και μη-χρηστών, παρά από τη χρήση των PPIs.

Shah NH et al. PloS One 2015

PPIs και λοιμώξεις
Small intestinal bacterial overgrowth

- PPIs τροποποιούν το ενδοαυλικό περιβάλλον και τη βακτηριακή χλωρίδα
- Aspirates: 8-fold relative risk

  Breath test: 2-fold relative risk

Οι περισσότερες μελέτες βασίστηκαν στα breath test, εκ των οποίων οι περισσότερες δεν ανέδειξαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση

- Η εκτίμηση της SIBO και της κλινικής της συσχέτισης θα πρέπει να γίνει με μελέτες που Θα χρησιμοποιούν next-generation sequencing analysis των μεταβολικών προϊόντων των μικροοργανισμών που αποικίζουν το λεπτό έντερο

- Η συμπτωματική SIOB κατά τη διάρκεια λήψης των PPIs αντιμετωπίζεται σε εξατομικευμένη βάση

Lo WK et al. Gastroenterol Hepatol 2013

PPIs και εντερικές λοιμώξεις

- Leonard, J., et al. *Am. J. Gastroenterol.* 2007

Συστηματικές ανασκοπήσεις κυρίως μελετών παρατήρησης και αναδρομικών μελετών με ουσιαστική ετερογένεια

3-fold risk για σαλμονέλλα και campylobacter

- Bavishi, C., et al. Systematic review:. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **34,** 2011

Campylobacter jejuni diarrhoea has been reported with an odds ratio of 2.9–11.7 from four studies

- Hassing, et al. *Eur. J. Epidemiol.* 2016

prospective Dutch population-based cohort study with 14,926 individuals aged >45 years and a 24-year follow-up, PPI intake was associated with an increased risk (OR 1.94, 95% CI 1.15–3.25) of bacterial gastroenteritis

- Bavishi, C., et al *Aliment. Pharmacol. Ther.* **34,** 2011)

Strong acid inhibition might also facilitate traveller's diarrhoea induced by common enteropathogens (such as toxigenic *Escherichia coli* or *Shigella* spp)

Μολονότι ο αυξημένος κίνδυνος εντερικών λοιμώξεων έχει εδραιωδεί, το μέγεθος του κινδύνου είναι ετερογενές και υπολογίζεται στο 2-3 fold

PPIs και αυτόματη μικροβιακή περιτονίδα

- Xu, H. B. *et al. Genet. Mol. Res* 2015

Συστηματική ανασκόπηση (12 άρθρα, 5 abstracts)

OR 2,17 (95% CI 1,46-3,23)

- Terg, R. *et al. J. Hepatol* 2015

Προοπτική πολυκεντρική μελέτη

PPIs δεν αυξάνουν την επίπτωση της αυτόματης μικροβιακής περιτονίτιδας στην κίρρωση

- Dam, G., et al. *Hepatology* 2016

Post-hoc ανάλυση διαφορετικών θεραπευτικών δοκιμών σε διεθνή κοόρτη ασθενών

OR 1,72 (95% CI 1.10–2.69) για SBP

Αυξημένος κίνδυνος εγκεφαλοπάθειας

Η συσχέτιση μεταξύ SBP και PPIs είναι αμφιλεγόμενη

Δεν υπάρχουν στοιχεία για πρόληψη κιρσορραγίας με τη χρόνια λήψη PPI

PPIs και λοίμωξη Cl Difficile

- 1,81 αύξηση κινδύνου για Cl Difficile
- Μελέτες παρατήρησης, μονοκεντρικές και αναδρομικές, χωρίς προσαρμογή για συνοσηρρότητες και χωρίς αναφορές στη διάρκεια έκθεσης των PPIs ή στη λήψη αντιβιοτικών. Η CDI παραμένει αρκετά σπάνια. Βάσει αυτών των ευρημάτων δεν μπορεί να υποστηριχθεί η σχέση αιτίου-αποτελέσματος

- Ο κίνδυνος που σχετίζεται με τα PPIs είναι μέτριος σε σύγκριση με παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου όπως τα αντιβιοτικά

- Συγχορήγηση PPI με αντιβιοτικά έχει επιπρόσθετο κίνδυνο

Kwok, C. S. *et al. Am. J. Gastroenterol.* 2012
Arriola, V. *et al. Infect.* 2016.
Dubberke ER, et al. Clin Infect Dis 2007
Kandel, C. E., et al. *BMC Infect. Dis.* 2016

PPIs και μικροσκοπική κολίτιδα

Συσχέτιση σε case reports

Αναδρομική ανάλυση 95 περιπτώσεων μικροσκοπικής κολίτιδας, η έκθεση στο PPI αναγνωρίστηκε ως παράγοντας κινδύνου. (Keszthelyi, D. *et al. Aliment. Pharmacol. Ther 2010)*

Ο κίνδυνος είναι χαμηλός, αλλά θα πρέπει να θυμόμαστε το PPI ως σπάνια αιτία διάρροιας.

- Ο κίνδυνος μικροσκοπικής κολίτιδας είναι στατιστικά σημαντικός στη συγχορήγηση PPI και ΜΣΑΦ (Verhaegh, B. P. *et al Aliment. Pharmacol. Ther 2016)*

Malfertheiner P et al. Nature Reviews/Gastroenterology & Hepatology 2017

PPIs και πνευμονία κοινότητας (CAP)

- Αναδρομική μελέτη ανέδειξε αρχικά μια συσχέτιση μεταξύ ασθενών με ΓΟΠΝ (Laheij RJ, et al. JAMA 2004)

- Η συσχέτιση δεν επιβεβαιώθηκε σε μελέτη μεταξύ ασθενών που ελάμβαναν ΜΣΑΦ (Filion KB, et al.Gut 2014)

- Κατοπινές μελέτες δεν ανέδειξαν συσχέτιση μεταξύ PPI χρήσης και CAP (Othman F, et al. BMJ 2016, Sarkar M, et al. Ann Intern Med 2008)

Για την πνευμονία, η χρήση των PPI πιθανά ήταν ένας surrogate για την υποκείμενη ΓΟΠΝ, που είναι προδιαθεσικός παράγοντας.

PPIs και πνευμονία κοινότητας

- Παρουσία πιθανά protopathic bias (ανάστροφης υπαιτιότητας) στις μελέτες συσχέτισης PPIs και CAP (οι ασθενείς έλαβαν PPI για να θεραπεύσουν πρώιμα άτυπα συμπτώματα πνευμονίας που θεωρήθηκαν ότι σχετίζονταν με το οξύ)

- Ο αυξημένος κίνδυνος ήταν πιο έντονος σε ασθενείς που ξεκίνησαν τα PPIs 14-30 μέρες πριν, ενώ ο κίνδυνος μειωνόταν ή εξαλλείφονταν σε αυτούς που τα ξεκίνησαν πιο παλιά.

  Sarkar M, et al. Ann Intern Med 2008

PPIs και ανεπάρκεια μικροστοιχείων Ca, Fe, Mg, B12

Ca: Η βιοδιαθεσιμότητα ποικίλλει, αντικρουόμενα δεδομένα

Fe:Σε ασθενείς με Zollinger-Ellison, 6 χρόνια λήψη PPIs δεν συσχετίστηκε με ελαττωμένες αποθήκες σιδήρου ούτε με έλλειψη σιδήρου

Mg:Διάφορες μελέτες παρατήρησης ανέφεραν μέτρια θετική συσχέτιση μεταξύ χρήσης PPI και υπομαγνησιαιμία (RR 1.43, 95% CI 1.08-1.88)

Μεγάλες cross-sectional trials: PPI-συσχετιζόμενη υπομαγνησιαιμία μπορεί να συμβεί, ειδικά σε ασθενείς με ΧΝΑ υπό διουρητική αγωγή

Σε ασθενείς χωρίς ΧΝΑ και χωρίς συνυπάρχουσα χρήση διουρητικών, δεν έχει αποδειχθεί συσχέτιση

Monitoring υψηλού κινδύνου/συμπωματικούς

B12:Οι περισσότερες μελέτες δίνουν 2-4 fold αυξημένο κίνδυνο

O'Connell MB, et al. American Journal of Medicine 2005.
Ivanovich P, et al. Ann Intern Med 1967
Stewart CA, et al. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 1998
den Elzen WP, et al. Aliment Pharmacol Ther 2008
Sumukadas, D.,et al.. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2012.

PPIs και καρκίνος γαστρεντερικού

Γαστρικός καρκίνος

- Οι ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια PPI, ακόμη και μετά από εκρίζωση του *H.Pylori* έχουν 2,4 αυξημένο κίνδυνο για γαστρικό καρκίνο *Cheung et al, Gut 2018*

- Παρόμοια εικόνα δίνει μια πρόσφατη μετανάλυση (N =926386) για διπλάσιο κίνδυνο *Wan Q-Y et al Gut 2019*

Ορθοκολικός καρκίνος

Αναδρομικές πληθυσμιακές μελέτες δεν επιβεβαίωσαν ότι τα PPIs αυξάνουν τον κίνδυνο, ακόμη και σε ασθενείς που ελάμβαναν 7 χρόνια PPI (5Robertson DJ, et al. Gastroenterology 2007)

PPIs και θάνατος

- Maggio, M. *et al JAMA Intern. Med. 2013*

Υψηλές δόσεις PPIs: δείκτης υψηλής νοσηρρότητας και θνητότητας
Άμεση αιτιότητα δεν έχει εδραιωθεί

- Leontiadis, G. I. *Mayo Clin. Proc 2007*

Μετανάλυση 20 τυχαιοποιημένων μελετών: καμία διαφορά στη θνητότητα

- *Xie Y et al. Gastroenterology 2017*

Βετεράνοι Αμερικής

Table 3 Duration of exposure to PPI and risk of death among new users of PPI (n=1 66 098)

Duration (days)	≤30	31–90	91–180	181–360	361–720
N (%)	24 748 (14.90)	39 345 (23.69)	29 334 (17.66)	33 907 (20.41)	38 764 (23.34)
HR (95% CI)	1	1.05 (1.02 to 1.08)	1.17 (1.13 to 1.20)	1.31 (1.27 to 1.34)	1.51 (1.47 to 1.56)

Οι χρήστες PPIS στο χρόνο είχαν 1,5 φορά μεγαλύτερη πιθανότητα θανάτου από αυτούς που δεν έπαιρναν PPIs

Ποιότητα των στοιχείων για δυνητικές ανεπιθύμητες ενέργειες των PPIs

Table 1. Summary of Evidence for Potential PPI-Associated Adverse Effects

Potential adverse effect	Types of studies	Threats to validity	Overall quality of evidence
Kidney disease	• Observational only	• Modest effect size • Residual confounding would bias towards harm • Absence of dose-response effect	Very low
Dementia	• Observational only	• Modest effect size • Residual confounding would bias towards harm	Very low
Bone fracture	• Observational only	• Inconsistent results • Modest effect size • Residual confounding would bias towards harm	Low or very low
Myocardial infarction	• Observational • RCT	• Results differ between RCTs and observational studies • Secondary analysis of RCT data • Modest effect size • Residual confounding would bias towards harm	Very low
Small intestinal bacterial overgrowth	• Observational • Crossover	• Sparse data • Residual confounding would bias towards harm • Protopathic bias	Low
Spontaneous bacterial peritonitis	• Observational only	• Modest effect size • Residual confounding would bias towards harm	Very low
Clostridium difficile infection	• Observational only	• Modest effect size • Residual confounding would bias towards harm	Low
Pneumonia	• Observational • RCT	• Results differ between RCTs and observational studies • Secondary analysis of RCT data • Modest effect size • Absence of dose-response effect • Residual confounding would bias towards harm • Protopathic bias	Very low
Micronutrient deficiencies	• Observational only	• Inconsistent results • Modest effect size • Absence of dose-response effect • Residual confounding would bias towards harm	Low or very low
Gastrointestinal malignancies	• Observational • RCT	• Results differ between RCTs and observational studies • RCTs use surrogate outcomes • Modest effect size • Residual confounding would bias towards harm • Confounding by indication and protopathic bias	Very low

NOTE. Assessments regarding the quality of evidence are based on the methodology of the GRADE Working Group (see inset).[77]

Μελέτες παρατήρησης

Επιδημιολογικές μελέτες συχνά trigger false alarms

Αναφερόμενες συχετίσεις μπορεί να υπόκεινται σε σφάλμα λόγω σχεδιασμού και confoudings

Χρήζουν επαλήθευσης από προοπτικές μελέτες

Freedberg DE et al. Gastroenterology 2017;152:706–715

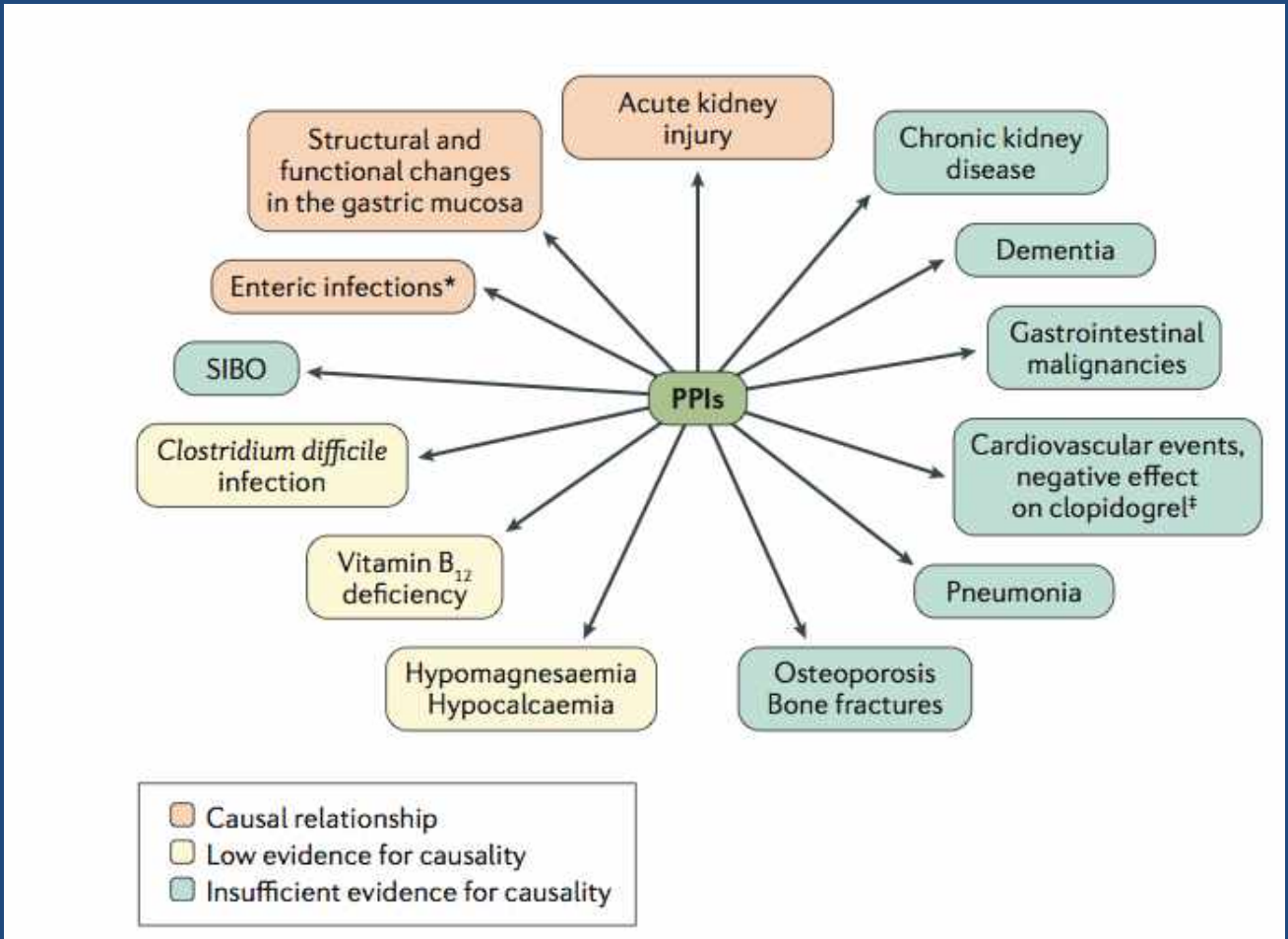
Evidence levels για τη συσχέτιση PPIs και ανεπιθύμητων ενεργειών

Complications associated with PPI use	Level of evidence*	Key findings
Structural or functional abnormalities	2a	Increased risk of fundic gland polyps
	2a	Increase in parietal cell mass
	2b	Hypergastrinaemia, hyperchromograninaemia
	1c	Enterochromaffin-like cell hyperplasia
Effects on *Helicobacter pylori* gastritis	1c	Shift from antrum-predominant to corpus-predominant gastritis, exaggerated increase in gastrin
Gastrointestinal infection	2a	Increased risk of *Clostridium difficile* infection (OR 1.5–1.8)
	2a/b	For other pathogenic bacteria, >2–4-fold increased risk
Pneumonia	2a/2b/2c	Conflicting data, all from retrospective studies
	2a/2b	In large retrospective RCT and cohort studies, increased risk not confirmed
AIN	2b	Considerable (fivefold increased) risk of AIN, re-exposure to be avoided
CKD	2b	Low risk of development of CKD
Hypomagnesaemia	3b	Consider PPIs as a cause of hypomagnesaemia in patients with CKD on diuretic therapy
Hypocalcaemia	4	No population-based or controlled studies
Fractures and osteoporosis	2a	• PPI dose and duration dependency in older patients (aged >65 years) • Low risk in patients without any other risk factors
Myopathies	4	• Possibly idiosyncratic reaction • The underlying mechanisms leading to rhabdomyolysis with PPI use are unclear but are possibly related to interactions with concomitantly administered drugs such as HMG-CoA reductase inhibitors (statins).
Reduced clopidogrel activation with increased cardiovascular risks	1c	No increase of risk in randomized clinical trials
	2a	Slightly increased risk in retrospective cohort studies.
Dementia	3b	Increased risk (OR 1.6) with high bias

*Interpretation: 1a, systematic review of a randomized controlled trial (RCT) of good methodological quality and with homogeneity; 1b, individual RCT with narrow 95% CI; 1c, individual RCT with risk of bias; 2a, systematic review of cohort studies (with homogeneity); 2b, individual cohort study (including low-quality RCT, for example, <80% follow-up); 2c, non-controlled cohort studies or ecological studies; 3a, systematic review of case–control studies (with homogeneity); 3b, individual case–control study; 4, case series or poor-quality cohort or case–control studies. AIN, acute interstitial nephritis; CKD, chronic kidney disease; HMG-CoA, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A; OR, odds ratio; PPI, proton-pump inhibitor.

Malfertheiner P et al. Nature Reviews/Gastroenterology & Hepatology 2017

PPIs και ανεπιθύμητες ενέργειες με αποδεδειγμένη και μη αποδεδειγμένη αιτιολογία



Το σχήμα δείχνει τις ΑΕ που συνδέονται με τη χρήση PPI, βάσει στοιχείων που υποστηρίζουν αιτιολόγηση

Malfertheiner P et al. Nature Reviews/Gastroenterology & Hepatology 2017

Κίνδυνος για ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με μακροχρόνια χρήση PPIs

Potential Adverse Effect	Relative Risk	Reference for Risk Estimate	Reference for Incidence Estimate	Absolute Excess Risk
Chronic kidney disease[a]	10% to 20% increase	Lazarus et al[48]	Lazarus et al[48]	0.1% to 0.3% per patient/y
Dementia[b]	4% to 80% increase	Haenisch et al[90]	Haenisch et al[90]	.07% to 1.5% per patient/y
Bone fracture[c]	30% to 4-fold increase	Yang et al[27]	Yang et al[27]	0.1% to 0.5% per patient/y
Myocardial infarction	No association in RCTs	—	—	—
Small intestinal bacterial overgrowth	2-fold to 8-fold increase	Lo et al[91]	None available	Unable to calculate
Campylobacter or *Salmonella* infection	2-fold to 6-fold increase	Bavishi et al[26]	Crim et al[92]	.03% to 0.2% per patient/y
Spontaneous bacterial peritonitis[d]	50% to 3-fold increase	Xu et al[93]	Fernandez et al[94]	3% to 16% per patient/y
Clostridium difficile infection[e]	No risk to 3-fold increase	Furuya et al[95]	Lessa et al[96]	0% to .09% per patient/y
Pneumonia	No association in RCTs	—	—	—
Micronutrient deficiencies[f]	60% to 70% increase	Lam et al[97]	Bailey et al[98]	0.3% to 0.4% per patient/y
Gastrointestinal malignancies	No association in RCTs	—	—	—

Vaezi MF et al. Gastroenterology 2017;153:35–48

Θα πρέπει να προσέχουμε;

Best Practice Recommendation (AGA)

Αυτό που έχει μεγαλύτερη σημασία είναι να δίνουμε το φάρμακο για τη σωστή ένδειξη και με τον τρόπο που υποδεικνύουν οι οδηγίες

Best Practice Advice 1: Patients with GERD and acid-related complications (i.e., erosive esophagitis or peptic stricture) should take a PPI for short-term healing and for long-term symptom control.

Rationale: PPIs are highly effective in healing esophagitis and for GERD symptom control, and this benefit is likely to outweigh PPI-related risks. There is no evidence for or against PPIs in asymptomatic patients with healed esophagitis or for PPIs beyond 12 months.

Best Practice Advice 2: Patients with uncomplicated GERD who respond to short-term PPIs should subsequently attempt to stop or reduce them. Patients who cannot reduce PPIs should consider ambulatory esophageal pH/impedance monitoring before committing to lifelong PPIs to help distinguish GERD from a functional syndrome. The best candidates for this strategy may be patients with predominantly atypical symptoms or those who lack an obvious predisposition to GERD (eg, central obesity, large hiatal hernia).

Rationale: Short-term PPIs are highly effective for uncomplicated GERD. Most patients with uncomplicated GERD respond to short-term PPIs and are subsequently able to reduce PPIs to less than daily dosing. Because patients who cannot reduce PPIs face lifelong therapy, we would consider testing for an acid-related disorder in this situation. However, there is no high-quality evidence on which to base this recommendation.

Best Practice Advice 3: Patients with Barrett's esophagus and symptomatic GERD should take a long-term PPI.

Rationale: PPIs have a clear symptomatic benefit and a possible benefit in slowing progression of Barrett's. There is likely to be a net benefit for long-term PPIs in these patients.

Best Practice Advice 4: Asymptomatic patients with Barrett's esophagus should consider a long-term PPI.

Rationale: The evidence that PPIs slow progression of Barrett's is low in quality but the evidence of PPI adverse effects is also low in quality. Because there is no high quality evidence on either side of this question, this is a weak recommendation and this decision should be individualized with patients.

Best Practice Advice 5: Patients at high risk for ulcer-related bleeding from NSAIDs should take a PPI if they continue to take NSAIDs.

Rationale: PPIs are highly effective in preventing ulcer-related bleeding in appropriately selected patients who take NSAIDs, and this benefit is likely to outweigh PPI-related risks.

Best Practice Advice 6: The dose of long-term PPIs should be periodically reevaluated so that the lowest effective PPI dose can be prescribed to manage the condition.

Rationale: Long-term PPI users often receive PPIs at doses higher than necessary to manage their condition. Since PPI reduction is often successful, it is logical to periodically reevaluate PPI dosing so that the minimum necessary dose is prescribed.

Best Practice Advice 7: Long-term PPI users should not routinely use probiotics to prevent infection.

Rationale: There is no evidence for or against probiotics to prevent infections in long-term users of PPIs.

Best Practice Advice 8: Long-term PPI users should not routinely raise their intake of calcium, vitamin B12 or magnesium beyond the Recommended Dietary Allowance (RDA).

Rationale: There is no evidence for or against use of vitamins or supplements beyond the RDA in long-term users of PPIs. Many adults fall below the RDA in several vitamins or minerals and, in these adults, it is reasonable to raise intake to meet the RDA regardless of PPI use.

Best Practice Advice 9: Long-term PPI users should not routinely screen or monitor bone mineral density, serum creatinine, magnesium, or vitamin B12.

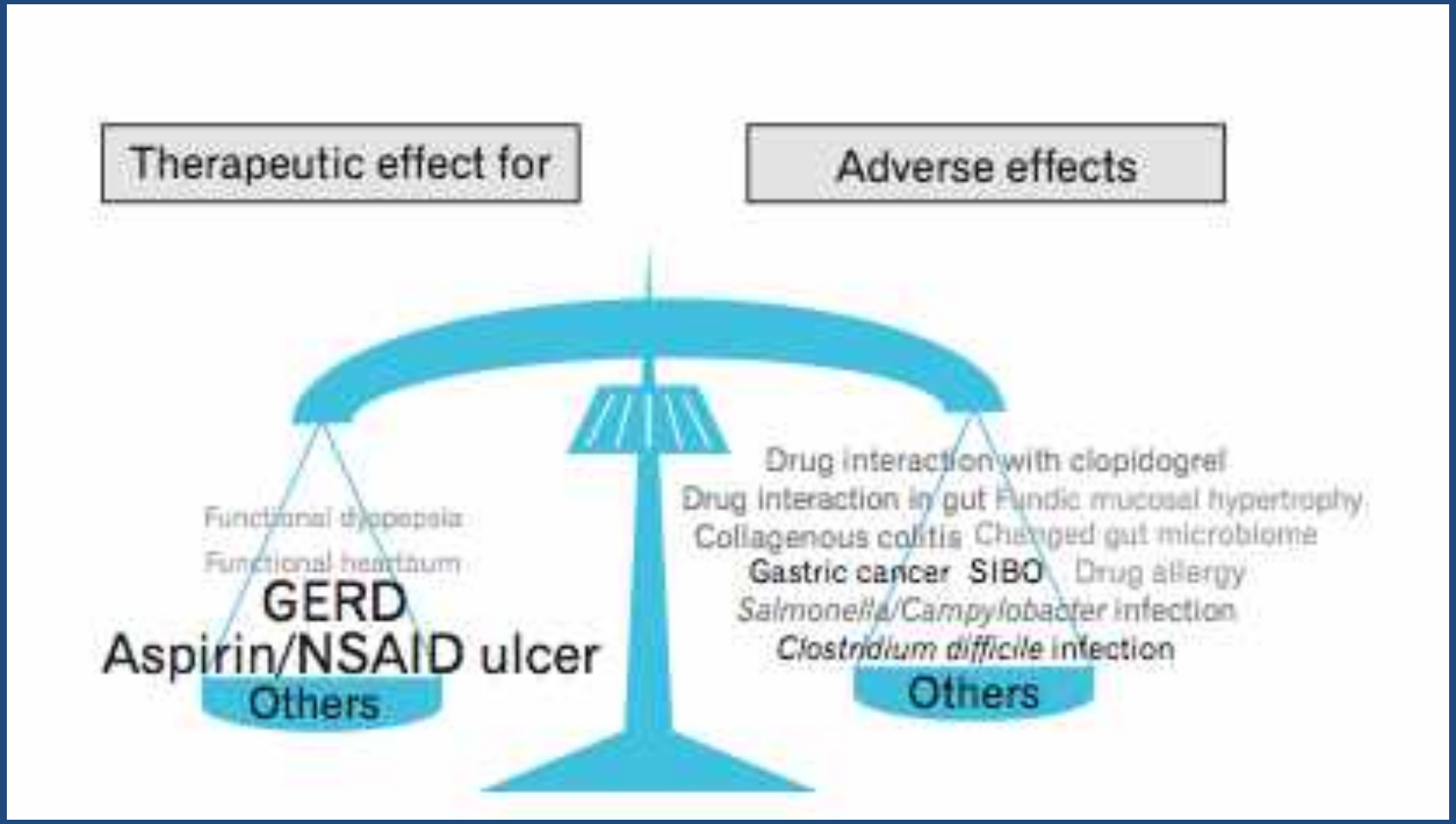
Rationale: There is no evidence for or against dedicated testing for patients taking long-term PPIs. Such screening (eg, for iron or vitamin B12 deficiency) can be offered but is of no proven benefit.

Best Practice Advice 10: Specific PPI formulations should not be selected based on potential risks.

Rationale: There is no convincing evidence to rank PPI formulations by risk.

Freedberg DE et al. Gastroenterology 2017;152:706–715

Εξισορρόπηση των πλεονεκτημάτων και των πιθανών κινδύνων από τη μακροχρόνια χρήση



Kinoshita Y et al. *J Neurogastroenterol Motil 2018*

Μέτρα περιορισμού των δυνητικών κινδύνων από τη χρόνια χρήση των PPIs

- Μείωση της δόσης στο κατώτερο δυνατό
- Περιοδική επανεκτίμηση των ασθενών για να εξασφαλίσουμε ότι λαμβάνουν την κατώτερη δυνατή δόση που επαρκεί για την αντιμετώπιση της κατάστασης τους
- Σε ασθενείς με ΓΟΠΝ εξακρίβωση ότι είναι σχετιζόμενη με το οξύ
- Περιορισμένη βιβλιογραφία για τη χρήση σκευασμάτων υποκατάστασης ή προβιοτικών προκειμένου να μειωθούν οι κίνδυνοι ανεπιθύπητων ενεργειών
- Δεν συστήνεται σε ρουτίνα η μέτρηση οστικής πυκνότητας, η η παρακολούθηση επιπέδων βιταμινών και ιχνοστοιχείων

Freedberg DE et al. Gastroenterology 2017;152:706–715

Συστάσεις για αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών

Πρόβλημα	Διαχείρηση
Χρόνια χρήση PPI	• Ελαχιστοποίηση δόσης και διάρκειας • Εκρίζωση *H Pylori*
Οξεία διάμεση νεφρίτιδα	• Η έγκαιρη διακοπή του φαρμάκου οδηγεί σε αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας • Αποφυγή επανέκθεσης στο PPI
Χρόνια νεφρική νόσος	• Διερεύνηση πρώτα άλλων αιτιών • Διακοποπή του PPI σε εξατομικευμένες περιπτώσεις
Υπομαγνησαιμία, υπασβαιστιαιμία	• Το PPI πιθανό αίτιο σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και διουρητικά • Παρακολούθηση στις ομάδες υψηλού κινδύνου, έγκαιρη χορήγηση θεραπείας υποκατάστασης
Οστεοπόρωση, κατάγματα	• Ελαχιστοποίηση δόσης στους ηλικιωμένους • Χορήγηση βιταμίνης D σε περίπτωση ανεπάρκειας
Μυοπάθειες	• Αποκλεισμός άλλων αιτιών • Μετά από επεισόδιο ραβδομυόλυσης πιθανά σχετιζόμενο με PPI, να μην επαναχορηγηθεί με στατίνη
Καρδιαγγειακός κίνδυνος	Σε ασθενείς υπό κλοπιδογρέλη όχι συνταγογράφηση ομεπραζόλης

Malfertheiner P et al. Nature Reviews/Gastroenterology & Hepatology 2017

Συμπεράσματα

- Οι καλύτερες στρατηγικές περιορισμού των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χρόνια χρήση των PPIs είναι η αποφυγή συνταγογράφησης αυτών χωρίς ένδειξη και η χορήγηση όταν υπάρχει ένδειξη στην ελάχιστη δυνατή δόση

- Παρά τον μεγάλο αριθμό των μελετών, η συνολική ποιότητα των στοιχείων για τις ανεπιθύμητες ενέργειες των PPIs είναι χαμηλή έως πολύ χαμηλή

- Όταν συνταγογραφούνται κατάλληλα τα PPIs, τα ωφέλη πιθανόν υπερκαλύπτουν τους κινδύνους. Όταν δεν συνταγογραφούνται κατάλληλα, μέτριοι κίνδυνοι γίνονται σημαντικοί γιατί δεν υπάρχει δυνητικό όφελος

- Δεν υπάρχουν έως τώρα επαρκή δεδομένα που να προτείνουν συγκεκριμένες στρατηγικές για αποφυγή των ανεπιθύμητων ενεργειών

- Οι κλινικές μελέτες πρέπει να συμπεριλάβουν προοπτικές, population- based μελέτες σε ασθενείς με χρόνια χρήση PPIs, που να εισάγουν ασθενείς τη στιγμή που εκτείθενται για πρώτη φορά στο PPI

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ!!!