



Proton Pompa İnhibitörleri ve İnfeksiyon Riski

Dr Duru Mıstanođlu Özatađ

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi

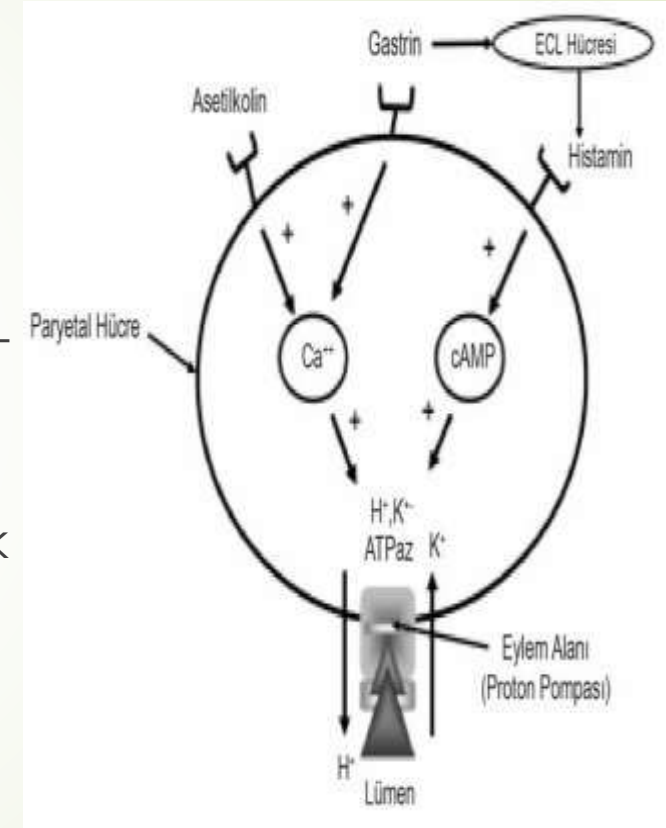
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Proton pompa inhibitörleri (PPI)

- ▶ Proton pompa inhibitörleri (PPI) mide asidinin üretimini azaltarak mide asidi salgısını baskılayan ilaçlardır.
- ▶ Tüm asit-ilişkili hastalıkların tedavisinde hali hazırda en etkili ilaçlardır ve yaygın olarak kullanılmaktadır
- ▶ İlk defa 1988'de tedavi amacıyla kullanılmaya başlanılmış.
- ▶ PPI iyi bilinen etkinlik ve güvenlik profiline sahip olması gastroözofageal reflü hastalığı ve peptik ülser ile ilişkili cerrahi tedavileri büyük ölçüde azalmıştır.
- ▶ PPI lerinin kullanım endikasyonları iyi tanımlanmıştır.
- ▶ Buna rağmen dünyada artan sıklıkla kullanılması ciddi sorgulamalara yol açmaktadır.

PPİ Etki Mekanizması

- Mide mukozasındaki paryetal hücrelerden asit salınımı, asetilkolin, gastrin ve histamin tarafından kontrol edilir.
- Asetilkolin, gastrin veya histaminin reseptörlerine bağlanması sonucu protein kinazlar aktive olur ve protein pompası ($H^+ /K^+ ATPaz$) uyarılır.
- Protein pompası, H^+ iyonunu mide lümenine salgılar, K^+ iyonu ise hücre içine geçer
- PPİ'leri paryetal hücredeki proton pompasında bulunan $H^+ /K^+ -ATPaz$ 'a geri dönüşümsüz bağlanarak mide asidi salınımı baskılar



Mide Paryetal Hücresinde Gastrik Asit Salınımı ve PPİ Etki Mekanizması

Klinik Kullanımda Olan Proton Pompa İnhibitörleri

- Omeprazol
- Lansoprazol
- Pantoprazol
- Rabeprazol
- Esomeprazol
- Dekslansoprazol

PPI Güvenlik ve Yan Etki

- ▶ PPI'lerin etkinliğini destekleyen güçlü kanıtlar ve olumlu güvenlik profili, bu ilaçların birçok tedavi alanında aşırı kullanımına yol açmıştır.
- ▶ PPI'leri hem yatan hastalarda hem de birinci basamak sağlık hizmetlerinde uygunsuz kullanımı mevcuttur.
- ▶ ABD da yapılan çalışmada yatan hastalara yazılan PPI reçetelerinin yalnızca %39'u kılavuzlara uygun olduğu görülmüştür.
- ▶ Düşük riskli hastalarda üst GIS kanamanın profilaksisi, uygun olmayan reçeteler için en yaygın endikasyon iken, kılavuza uygun reçetelerin en sık endikasyonu dispepsinin tedavisidir.

Eid SE., et al. Intern Med. 2010;49:2561-8.

Meli M., et al. Italian Journal of Medicine;6(3): 203-209.

PPI Güvenlik ve Yan Etki

- ▶ PPI'leri genellikle yatarak tedavi olarak başlatılır ve endikasyon dışı nedenlerle hasta taburcu olduktan sonra genellikle uzun süre kullanımına devam edilir.
- ▶ PPI'lerinin gereğinden fazla yazılması ekonomik maliyete ve çoklu ilaç kullanımına neden olur.
- ▶ Etkili ve güvenli kabul edilen PPI'leri özellikle yaşlılarda uygunsuz şekilde reçete edilmektedir.
- ▶ PPI'leri arasında önemli bir fark olmaksızın minör yan etki oranı %1-3 dür. Kısa süreli PPI tedavisi kullanımında yan etkiler nadirdir.
- ▶ Uzun süreli PPI tedavisi kullanımında potansiyel yan etkiler artmaktadır.

Bir Eđitim Aile Sağlığı Merkezine Bařvuran ve Herhangi Bir Nedenle Proton Pompa İnhibitörü Kullanan Hastaların Tedavi Farkındalık Düzeyi

Awareness Level of Patients Using Proton Pump Inhibitor Applying to a Training Family Health Center

© Medine ÇETİN ERDEN¹, © Gülseren PAMUK², © Burak ERDEN³, © Esra Meltem KOÇ²

- PPI tedavisi uygun endikasyonlar ile başlanmış olduğu
- %84,7 hastanın 6 ay ve daha fazla süre ilaç kullanımına devam ettiği
- Hastanın tedavinin devamı açısından tekrar doktor kontrolüne gitmediği
- Hastaların %37'sinin tedaviye 6 aydan fazla ara verdiđi
- %56'sının şikayetlerinin tekrarlaması üzerine ilaç kullanımına tekrar başladığı
- %76,7'si (n=197) PPI'nin herhangi bir yan etkisi olduğunu bilmediđi
- Çalışmada 50 yaş üzeri PPI kullanımı sıklığı daha fazla olduğu (p=0,002)

PPI Kullanma Süresi

- Uzun süreli PPI kullanımının tanımı konusunda net bir fikir birliği yoktur.
- Standart bir tedavi süresinden daha uzun süreli kullanım, uzun süre olarak kabul edilebilir.
- Uzun dönem kullanım klinik çalışmalarda PPI tedavisi endikasyonuna bağlı olarak 4-8 haftadan fazla PPI kullanımı olarak tanımlanabilir.
- Farmakoepidemiolojik çalışmalarda uzun süreli kullanım için olası tanım olarak 6 aydan fazla PPI kullanımı
- Yan etki çalışmaları için tanım; yan etkinin ortaya çıkması için maruziyet süresine göre uyarlanması gerektiği önerilmektedir.

PPI Uzun Süreli (>8 hafta) Kullanım İçin Kesin Endikasyonlar

- Barrett's özofagus
- Klinik olarak anlamlı (LA Sınıflandırma derecesi C/D) eroziv özofajit
- GÖRH kaynaklı özofagus darlıkları
- Zollinger-Ellison sendromu
- Eozinofilik özofajit
- GIS kanama riski yüksek, ASA/NSAİİ kullanan hastalarda koruma amaçlı
- İdiyopatik pulmoner fibrozisin ilerlemesinin önlenmesi

PPI Kısa Süreli (<8 hafta) Kullanım İçin Kesin Endikasyonu Olan Durumlar

- Helicobacter pylori eradikasyonu
- Risk faktörleri olan yoğun bakım hastaları için stres ülseri profilaksisi
- Araştırılmamış GÖRH/dispepsi
- NSAID ile ilişkili mide ve duodenal peptik ülserlerin tedavisi

PPI Uzun Süreli (>8 hafta) Kullanım Endikasyonu Olmayan Durumlar

- Yüksek doz PPI tedavisine yanıt vermeyen eroziv olmayan reflü hastalığı semptomları
- PPI tedavisine yanıt vermeyen fonksiyonel dispepsi
- ASA/NSAİD tedavisi yokluğunda steroid tedavisi
- Mide ve duodenal erozyonları içeren peptik ülser hastalığı dışında, tekrarlayan üst GI kanamanın önlenmesi
- Eroziv özofajit

PPI Kısa Süreli (<8 hafta) Kullanım İçin Kesin Endikasyonu Olmayan Durumlar

- Laringofaringeal semptomların ampirik tedavisi
- Ayırt edilmemiş akut karın ağrısı
- GÖRH/özofajit ile ilişkili olduğuna inanılmayan akut bulantı ve kusma
- Herhangi bir izole alt GI semptomlar

PPI Kullanımına Bağlı Yan Etkiler

- Proton pompa inhibitörleri (PPI'ler), uzun süreli kullanımda çeşitli yan etkilere neden olabilir.
- Bu yan etkiler kişiden kişiye değişebilir ve bazıları hafifken bazıları daha ciddi olabilir.
- Genel olarak iyi tolere edilmekle birlikte uzun süreli kullanımda çeşitli yan etkilere neden olabilir.

Uzun Süre Kullanıma Bağlı Ortaya Çıkabilen Yan Etkiler

1. Neoplaziler
2. **Enfeksiyonlar**
 - a. **Clostridium difficile enfeksiyonu ile ilişkili diyare**
 - b. **Enterik enfeksiyonlar (kolera, shigella ve salmonella)**
 - b. **Mikroskobik kolit**
 - c. **Toplum kaynaklı pnömoniler**
3. Besin maddelerinin sindiriminin ve emiliminin bozulması
 - a. Vitamin-B12
 - b. Demir
 - c. Kalsiyum
 - d. Hipofosfatemi ve hipomagnezemi
4. İlaç etkileşimi ve kullanılan esas ilacın etkisinin azalması
5. Kemik kırıkları
6. Akut interstiyel nefri

PPI Kullanımının Arttırabileceği İnfeksiyonlar

- Clostridium difficile
- Diđer enterik infeksiyonlar
- Çoklu ilaç dirençli organizmaların bağırsaklarda kolonizasyonu
- Pnömoni

Uzun Süreli PPI Kullanımı ve İnfeksiyon Riski Nedenleri

- ▶ Alınan mikroorganizmaların gastrik asitle inaktivasyonu vücudun majör non-spesifik defans mekanizmalarından birisidir
- ▶ Patojenlerin mide ve barsakta kolonize olmasına karşı önemli bir bariyerdir.
- ▶ PPI kullanımı ile gastrik pH'nın 4'ün üzerine çıkması ve mikroorganizmaların gastrik asit ile eliminasyonunun engellenememesi sonucu enterik infeksiyon riski artar
- ▶ Gastrik pH artması ile bakteriyel enfeksiyonlara karşı ilk basamak defans olan nötrofil fonksiyonu ve natürel killer hücre aktivitesi doza bağlı bir tarzda bozulmaktadır
- ▶ PPI'ler bakterisidal aktivite için gerekli nötrofil extrasellüler ve intrasellüler oksijen ara ürünlerinin yapımını bozmaktadır
- ▶ Sonuçta gastrik sıvı, gastrik mukoza ve duodenumda non-H.pylori bakterilerde aşırı büyüme ortaya çıkar ve bu durum bazı infeksiyöz hastalıklarda artışa yol açabilir

Aybay C. ve ark. Gen Pharmacol. 1995;26:1413–1418.

Zedtwitz-Liebenstein K., et al. Crit Care Med. 2002;30:1118–1122.

Clostridium difficile İnfeksiyonu (CDİ)

- C. difficile bakterisi, gastrointestinal sistemde infeksiyonlara neden olan bir bakteridir
- PPI kullanımı, antibiyotik kullanımı olmadığında C. difficile infeksiyonu riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir
- C. difficile infeksiyonları genellikle ishale, karın ağrısına, ateş ve kolon perforasyonu gibi ciddi klinik tablolara sebep olabilir
- C. difficile anaerobik, spor oluşturan bir bakteridir ve bu sporlar aside dirençlidir.
- Sporlu olması hastalığın yayılmasında önemlidir.
- C. difficile'nin vegetatif fazı asit-sensitiftir, fakat hastalık geçişinde önemli değildir.
- Gastrik asit supresif tedavi ile C. difficile ile ilişkili hastalık arasında bağlantı bulunmuştur
- PPI kullanımı C. difficile enfeksiyonu nüksü ile de alakalı bulunmuştur.
- Asit supresif tedavi ile C. difficile enfeksiyonu arasındaki ilişkide hem doz hem de kullanım süresi önemlidir

Leonard J., et al. Am JGastroenterol. 2007;102:2047–2056
Dial MS. Am JGastroenterol. 2009;104:S10–S16
Barletta JF., et al. Mayo Clin Proc. 2013;88(10):1085-90. 54.
Howell MD., et al. Arch Intern Med. 2010; 170: 784-90.

Clostridium difficile İnfeksiyonu (CDİ)

- 2012'de FDA, PPI kullanan ve persistan diyaresi olan hastalarda C. difficile ile ilişkili diyarenin düşünülmesi konusunda uyarı yayınlamış,
- Hastaların mevcut durumlarını tedavi etmek için en düşük doz ve en kısa süreli PPI kullanımı konusunda tavsiyede bulunmuştur
- 2013'te ACG kılavuzunda C. difficile infeksiyonu yönünden riskli hastalarda PPI'lerin dikkatli kullanılması tavsiye edilmektedir

Proton pump inhibitors (PPIs)—drug safety communication: Clostridium difficile-associated diarrhea (CDA)

Katz P, Gerson L, Vela, M. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol. 2013;108:308-328

Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis

Sailajah Janarthanan¹, Ivo Ditah, Douglas G Adler, Murray N Ehrinpreis

OBJECTIVES:	<i>Clostridium difficile</i> -associated diarrhea (CDAD) is a major cause of morbidity and increasing health-care costs among hospitalized patients. Although exposure to antibiotics remains the most documented risk factor for CDAD, attention has recently been directed toward a plausible link with proton pump inhibitors (PPIs). However, the results of studies on the association between CDAD and PPIs remain controversial. We have conducted a meta-analysis to summarize the association between PPIs and CDAD among hospitalized patients.
METHODS:	A systematic search of published literature on studies that investigated the association between PPIs and CDAD from 1990 to 2010 was conducted on Medline and PubMed. The identified articles were reviewed for additional references. The most adjusted risk estimates were extracted by two authors and summarized using random effects meta-analysis. We also conducted a subgroup analysis by study design. Publication bias was evaluated using the Begg and Egger tests. A sensitivity analysis using the Duval and Tweedie "trim-and-fill" method has also been performed.
RESULTS:	Twenty-three studies including close to 300,000 patients met the inclusion criteria. There was a 65% (summary risk estimate 1.69 with a 95% confidence interval (CI) from 1.395 to 1.974; $P < 0.000$) increase in the incidence of CDAD among patients on PPIs. By study design, whether case-control study (17) or cohort study (6), there was still a significant increase in the incidence of CDAD among PPI users. The risk estimates were 2.31 (95% CI from 1.72 to 3.10; $P < 0.001$) and 1.48 (95% CI from 1.25 to 1.75; $P < 0.001$) for cohort and case-control studies, respectively.
CONCLUSION:	There is sufficient evidence to suggest that PPIs increase the incidence of CDAD. Our meta-analysis shows a 65% increase in the incidence of CDAD among PPI users. We recommend that the routine use of PPIs for gastric ulcer prophylaxis should be more prudent. Establishing a guideline for the use of PPI may help in the future with the judicious use of PPIs. Further studies, preferably prospective, are needed to fully explore the association between PPIs and CDAD.

Metaanalizde;

-23 çalışma, 300.000'e yakın hasta kapsamakta

-PPI alan hastalar arasında CDİ görülme sıklığında %65 arttığı görülüyor

Updated meta-analysis of controlled observational studies: proton-pump inhibitors and risk of *Clostridium difficile* infection

F Cao¹, C X Chen¹, M Wang¹, H R Liao¹, M X Wang¹, S Z Hua¹, B Huang², Y Xiong¹, J Y Zhang³, Y L Xu⁴

- ▶ PPI ile CDİ arasındaki ilişkiyi inceleyen tüm kontrollü gözlemsel çalışmalar da dahil olmak üzere Aralık 2016'ya kadar literatür veritabanları araştırılıyor
- ▶ 50 çalışmanın analizine göre PPI kullanımı ile CDİ geliştirme riski arasında, kullanmayanlarla karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir (olasılık oranı: 1,26; %95 güven aralığı: 1,12-1,39).
- ▶ Hastane kaynaklı CDİ ve toplumla ilişkili CDİ'nin göreceli riski 1,29 (1,14-1,44) ve 1,17 (0,74-1,59) idi.
- ▶ Hastane bölümlerine göre sınırlandırıldığında yoğun bakım üniteleri ve genel servislerde hastane kökenli CDİ'lerin göreceli riskleri 1,43 (0,74-2,11) ve 1,29 (1,13-1,45) olarak belirlendi.

Association of Gastric Acid Suppression With Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-analysis

Raseen Tariq¹, Siddharth Singh², Arjun Gupta³, Darrell S Pardi¹, Sahil Khanna¹

Results: Sixteen observational studies were included, together reporting 7703 patients with CDI; among these, 1525 patients (19.8%) developed recurrent CDI. The rate of recurrent CDI in patients with gastric acid suppression was 22.1% (892 of 4038 patients) compared with 17.3% (633 of 3665) in patients without gastric acid suppression, which indicated an increased risk by meta-analysis (odds ratio [OR], 1.52; 95% CI, 1.20-1.94; $P < .001$). There was significant heterogeneity among the studies, with an I² value of 64%. Subgroup analyses of studies adjusting for age and potential confounders confirmed an increased risk of recurrent CDI with use of gastric acid suppressants (OR, 1.38; 95% CI, 1.08-1.76; $P = .02$).

Conclusions and relevance: Meta-analyses of observational studies suggest that patients who receive gastric acid suppressants may be at increased risk for recurrent CDI. These data should be interpreted with caution because they may be confounded owing to the observational design of the individual studies. It may be reasonable to re-evaluate the need for these medications in patients with CDI.

- 16 gözlemsel çalışmanın metanalizinde 7703 CDI hastadan 1525 hastada (%19,8) CDI tekrarladığı
- Gastrik asit baskılanması, tekrarlayan *C. difficile* enfeksiyonu riski ile anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir

Enterik İnfeksiyonlar

- ▶ Uzun süreli PPI kullanımının en sık (%3,7-4,1) bildirilen ve tedavinin kesilmesine yol açan yan etkisi diyaredir.
- ▶ PPI kullanımı ile diyare gelişen çoğu olguda spesifik bir sebep saptanmamıştır.
- ▶ Çoğunlukla akut diyarenin sebebi infeksiyöz olup bu olguların çoğunluğu da Salmonella spp, Campylobacter spp ve C. difficile ile ilişkilidir
- ▶ Hem Campylobacter spp hem de Salmonella spp asit sensitif mikroorganizmalardır. Anti asit tedavi ile bu mikroorganizmalara bağlı diyare arasında ilişki olduğunu gösteren bazı çalışmalar vardır
- ▶ Aside dirençli Shigella spp ve Listeria spp ile düşük asiditeye bağlı artmış intestinal enfeksiyon saptanmamıştır.
- ▶ Asit-sensitif Giardia lamblia ile gastrik enfeksiyon sadece hipoasidite durumunda mümkündür ve uzun süreli PPI tedavisinde bildirilmiş gastrik giardia enfeksiyonu olguları vardır

Use of acid-suppressing drugs and the risk of bacterial gastroenteritis

Luis Alberto García Rodríguez¹, Ana Ruigómez, Julián Panés

Abstract

Background & aims: Gastric acid is a defense mechanism against gastrointestinal infections caused by ingested bacteria. Studies have suggested that the use of acid-suppressing drugs may increase the risk of gastroenteritis (GE).

Methods: Patients aged 20-74 years with an episode of acute bacterial GE (n = 6414) were identified. A control group from the same study population without a diagnosis of GE (n = 50,000) was frequency-matched by age, sex, and calendar year to the case group. Unconditional logistic regression was used to calculate the adjusted relative risk (RR) of GE in patients using proton pump inhibitors (PPIs) or histamine-2 receptor antagonists (H2RAs).

Results: Current use of PPIs was associated with an increased risk of bacterial GE compared with nonuse, regardless of the treatment duration (RR, 2.9; 95% confidence interval [CI], 2.5-3.5), whereas no association was observed with H2RA use (RR, 1.1; 95% CI, 0.9-1.4). Doubling the PPI dose further increased the risk of developing bacterial GE (RR, 5.0; 95% CI, 2.7-9.3). The effect of PPI use did not vary significantly with regard to treatment indication. The increased risk associated with PPI use was similar for both omeprazole (RR, 3.0; 95% CI, 2.5-3.7) and lansoprazole (RR, 2.1; 95% CI, 1.4-3.0), whereas neither cimetidine nor ranitidine showed any increased risk. *Campylobacter* (n = 4124) and *Salmonella* (n = 1885) were the 2 species most frequently responsible for GE episodes in the case group. When analyzed separately, both species reproduced the increased risk associated with PPI use and not H2RA use. *Clostridium* GE cases were rare (n = 31).

Conclusions: This study suggests that gastric acid suppression induced by PPIs but not H2RAs is associated with an increased risk of *Campylobacter* and *Salmonella* GE.

- PPI'nin mide asit baskılaması sonrası gelişen gastroenteritlerde *Campylobacter* ve *Salmonella* etkenlerin artması ile ilişkili bulunmuş.
- H2RA ile bir ilişki saptanmamış.

Çoklu İlaç Dirençli Organizmaların Bağırsaklarda Kolonizasyonu

- ▶ PPI'ler tarafından gastrik asitin azaltılması nedeniyle mide ile bağırsak arasındaki geçişi sağlayan bakterilerin artması
- ▶ Bağırsak mikrobiyotasının bileşiminin doğrudan değiştirilmesi
- ▶ Ortalama tür çeşitliliğinin azalması bulunması
- ▶ PPI'ler, çoklu ilaç dirençli organizmaların bağırsaklarda kolonizasyon riskini artırabilir

Evaluation of the Association Between Gastric Acid Suppression and Risk of Intestinal Colonization With Multidrug-Resistant Microorganisms: A Systematic Review and Meta-analysis

Roel P J Willems¹, Karin van Dijk¹, Johannes C F Ket², Christina M J E Vandenbroucke-Grauls¹

Results: A total of 26 observational studies including 29 382 patients (11 439 [38.9%] acid suppressant users) met the selection criteria. Primary meta-analysis of 12 studies including 22 305 patients that provided adjusted ORs showed that acid suppression increased the odds of intestinal carriage of MDROs of the Enterobacterales order and of vancomycin-resistant enterococci by roughly 75% (OR = 1.74; 95% CI, 1.40-2.16; I² = 68%). The odds were concordant with the secondary pooled analysis of all 26 studies (OR = 1.70; 95% CI, 1.44-1.99; I² = 54%). Heterogeneity was partially explained by variations in study setting and the type of acid suppression.

Conclusions and relevance: Acid suppression is associated with increased odds of MDRO colonization. Notwithstanding the limitations of observational studies, the association is plausible and is strengthened by controlling for confounders. In view of the global increase in antimicrobial resistance, stewardship to reduce unnecessary use of acid suppressants may help to prevent MDRO colonization.

- 22.305 hastayı içeren 12 gözlemsel çalışmanın meta-analizinde,
- Asit baskılanmasının Enterobacterales (geniş spektrumlu beta-laktamazlar, karbapenemazlar veya plazmid aracılı AmpC beta-laktamazları üretenler) çoklu ilaç dirençli mikroorganizmaların
- Vankomisin dirençli enterokokların barsaklarda kolonizasyonu ile ilişkilendirilmiş.

Pnömoni

- Mide asidi normalde ağız yoluyla alınan bakterilerin akciğerlere ulaşmasını engeller
- PPI'lerin midede hipoklorhidri kaynaklı bakteri kolonizasyonunu arttırdığı
- Akciğer mikroaspirasyon olaylarına yol açtığı veya potansiyel olarak solunum florasını değiştirerek pulmoner enfeksiyonlara yol açtığı düşünülmektedir.

Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia

Monika Sarkar¹, Sean Hennessy, Yu-Xiao Yang

Abstract

Background: Recent studies suggest that proton-pump inhibitors (PPIs) may increase the risk for community-acquired pneumonia (CAP).

Objective: To examine the association between PPI use and CAP in adults followed in general practices in the United Kingdom.

Design: Nested case-control study.

Setting: The General Practice Research Database (1987 to 2002) in the United Kingdom.

Participants: Patients age 18 years or older with at least 6 months of initial pneumonia-free follow-up in the database. Case patients (n = 80 066) were defined as those who received an incident diagnosis of CAP. Control participants (n = 799 881) were selected by using incidence density sampling, matching on practice site, calendar period, and follow-up duration.

Measurements: Use of PPIs within 30 days before the index date. Adjusted odds ratios (ORs) were estimated by using conditional logistic regression, adjusting for potential confounders.

Results: Overall, current PPI use was not associated with an increased risk for CAP (adjusted OR, 1.02 [95% CI, 0.97 to 1.08]) or risk for CAP that required hospitalization (adjusted OR, 1.01 [CI, 0.91 to 1.12]). There was a strong increase in risk for CAP associated with current use of PPI therapy that was started within the previous 2 days (adjusted OR, 6.53 [CI, 3.95 to 10.80]), 7 days (adjusted OR, 3.79 [CI, 2.66 to 5.42]), and 14 days (adjusted OR, 3.21 [CI, 2.46 to 4.18]), but there was no statistically significant association for longer-term current PPI therapy. A separate matched case-control analysis, which included the 3 strongest confounders as additional matching factors, yielded similar results as the primary analysis (adjusted OR, 0.96 [CI, 0.91 to 1.02]).

Limitations: Adherence to PPI prescription was assumed to be 100%. No radiographic evidence was available to corroborate a diagnosis of CAP.

-PPI'ın 80.000 hastadan oluşan vaka kontrollü bir çalışmada tanı öncesi 30 gün içinde başlanan PPI tedavisinin toplum kökenli pnömoni riskini artırdığı saptanmış

Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis

Chun-Sick Eom^{1†}, Christie Y Jeon, Ju-Won Lim, Eun-Geol Cho, Sang Min Park, Kang-Sook Lee

Abstract

Background: Observational studies and randomized controlled trials have yielded inconsistent findings about the association between the use of acid-suppressive drugs and the risk of pneumonia. We performed a systematic review and meta-analysis to summarize this association.

Methods: We searched three electronic databases (MEDLINE [PubMed], Embase and the Cochrane Library) from inception to Aug. 28, 2009. Two evaluators independently extracted data. Because of heterogeneity, we used random-effects meta-analysis to obtain pooled estimates of effect.

Results: We identified 31 studies: five case-control studies, three cohort studies and 23 randomized controlled trials. A meta-analysis of the eight observational studies showed that the overall risk of pneumonia was higher among people using proton pump inhibitors (adjusted odds ratio [OR] 1.27, 95% confidence interval [CI] 1.11-1.46, I(2) 90.5%) and histamine(2) receptor antagonists (adjusted OR 1.22, 95% CI 1.09-1.36, I(2) 0.0%). In the randomized controlled trials, use of histamine(2) receptor antagonists was associated with an elevated risk of hospital-acquired pneumonia (relative risk 1.22, 95% CI 1.01-1.48, I(2) 30.6%).

Interpretation: Use of a proton pump inhibitor or histamine(2) receptor antagonist may be associated with an increased risk of both community- and hospital-acquired pneumonia. Given these potential adverse effects, clinicians should use caution in prescribing acid-suppressive drugs for patients at risk.

-Bu meta-analiz çalışmasında ise asit baskılayıcı ilaçların kullanımı ile hem toplum kökenli hem de hastane kökenli pnömoni riskinde artış olduğu belirtilmiştir

Covid 19

- Kesitsel bir çalışmada Covid 19 olarak takip edilen hastalarda karın ağrısı, mide yanması, reflü semptomlarının olduğu ve PPI ve H2RA kullanımı olduğu saptanmış (86602 hastanın 53130'unda).
- Ağır klinik tablosuyla seyreden Covid 19 hastalarında son 30 gün içinde PPI alan hastaların fazla olması nedeniyle yüksek risk altında olduğunu sonucuna varılmış ancak SARS-CoV-2 enfeksiyonuna duyarlılıkta bir artış göstermemiştir.
- PPI kullanımının artan COVID-19 riskiyle ilişkili olup olmadığı açıklanamamıştır

AGA Clinical Practice Update on De-Prescribing of Proton Pump Inhibitors: Expert Review

Laura E Targownik¹, Deborah A Fisher², Sameer D Saini³

- *PPI alan bütün hastalar devam eden kullanım endikasyonları ve bu endikasyonun belgelenmesi düzenli aralıklarla gözden geçirilmelidir.*
- Kronik PPI kullanımı için kesin endikasyonu olmayan tüm hastalar PPI kesilmesi veya doz azaltılması süreci için değerlendirilmelidir.
- Günde 2 kez kronik PPI kullanan birçok hasta için günde 1 kez PPI kullanımına geçilmesi düşünülmelidir.
- Anamnezinde ciddi eroziv özafajit, özafagus ülseri veya peptik striktür gibi komplike GERD olan hastalarda PPI kesilmesi düşünülmemelidir.
- Bilinen Barret özafagus, eozinofilik özafajit veya idyopatik pulmoner fibrozis olan hastalarda PPI kesilmesi veya doz azaltılması süreci için düşünülmemelidir.

AGA Clinical Practice Update on De-Prescribing of Proton Pump Inhibitors: Expert Review

Laura E Targownik¹, Deborah A Fisher², Sameer D Saini³

- ▶ PPI kullanıcıları PPI kesilmesi veya doz azaltılması sürecinden önce kanıta dayalı stratejiler kullanarak üst GIS kanama riski açısından değerlendirilmelidir.
- ▶ Üst GIS kanama açısından yüksek riskli hastalar PPI kesilmesi veya doz azaltılması düşünülmemelidir.
- ▶ Uzun süre PPI tedavisi kullanan hastalar bu tedavileri bıraktığında rebound asit hipersekresyonu nedeniyle üst GIS semptomlarının geçici olarak gelişebileceği söylenmelidir.
- ▶ PPI kesilmesi veya doz azaltılması sürecinden dozun azaltılması veya aniden kesilmesi düşünülebilir.
- ▶ *PPI tedavisini bırakma kararı ppi ile ilişkili olumsuz olaylar nedeniyle değil, PPI kullanımına yönelik endikasyonun bulunmamasına dayanmalıdır.*

Sonuç

- Proton pompa inhibitörleri dünyada en çok kullanılan ilaçlar içerisinde
- Çalışmalar göz önüne alındığında PPI kullanımıyla gastrointestinal enfeksiyonlar ve pnömoniyi arttırdığı
- Enfeksiyon riskini azaltmak için, bu ilaçların dikkatli bir şekilde kullanılması
- Uzun dönem PPI almakta olan hastalarda yan etkiler açısından da takip edilmesi
- Gerektiğinde doktor kontrolünde alınması önemlidir.



Teşekkür Ederim