

Ali so zaviralci protonске črpalke res varna zdravila?

Are proton pump inhibitors safe medicines?

Jurij Hanžel*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2022; 3: 35–45

Ključne besede: zaviralci protonске črpalke, neželeni učinki, varnost zdravil

Keywords: proton pump inhibitors, adverse effects, medicine safety

IZVLEČEK

Zaviralci protonске črpalke so zelo učinkovita zdravila, indicirana za peptično razjedo, dispepsijo, krvavitve iz zgornjih prebavil, preprečevanje krvavitev iz zgornjih prebavil zaradi nesteroidnih protivnetnih zdravil, antiagregacijskih in antikoagulacijskih zdravil, preprečevanje krvavitev pri kritično bolnih, eradicacijo okužbe s *Helicobacter pylori*, gastroezofagealno refluksno bolezen, Barrettov požiralnik, eozinofilni ezofagitis in Zollinger-Ellisonov sindrom. Velikokrat so predpisana za napačno indikacijo ali neustrezno dolgo zdravljenje. Po podatkih opazovalnih študij naj bi povečevali tveganje za kronično ledvično bolezen, demenco, osteoporotične zlome, doma pridobljeno pljučnico, okužbe prebavil in malabsorbcijo železa ter vitamina B₁₂. Te ugotovitve ne zadostujejo za potrditev vzročne zveze, povečanje tveganja je večinoma majhna. Zaviralci protonске črpalke, predpisani za ustrezno indikacijo in ustrezno trajanje zdravljenja, so še vedno varna zdravila, ki bolnikom prinašajo več koristi kot tveganja.

ABSTRACT

Proton pump inhibitors are highly efficient medicines indicated in peptic ulcer disease, dyspepsia, upper gastrointestinal bleeding, preventing gastrointestinal bleeding in at-risk users of nonsteroidal anti-inflammatory medicines, antiplatelet medicines and anticoagulants, preventing gastrointestinal bleeding in the critically ill, eradicating *Helicobacter pylori*, gastroesophageal reflux disease, Barrett's oesophagus, eosinophilic esophagitis and Zollinger-Ellison's syndrome. They are often prescribed for inappropriate indications or for an excessive length of time. Observational studies suggest an increased risk of chronic kidney disease, dementia, osteoporotic fractures, community-acquired pneumonia, enteric infections and malabsorption of iron and vitamin B₁₂. These findings are insufficient to establish a causal relationship with proton pump inhibitors, the associated risk is mostly small. Proton pump inhibitors prescribed for the correct indication and an appropriate duration remain safe medicines with a favourable risk profile.

*asist. dr. Jurij Hanžel, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: jurij.hanzel@kelj.si

UVOD

Zaviralci protonске črpalke (ZPČ) so s svojim prihodom na tržišče leta 1988 korenito spremenili zdravljenje kislinsko pogojenih boleznih prebavil in postali ena najbolj predpisovanih skupin zdravil na svetu. V Sloveniji je bilo leta 2021 izdanih 956 137 receptov za 1 772 008 škatel ZPČ (5,4 % vseh receptov oziroma 9,9 % vseh izdanih škatel zdravil), pantoprazol pa je druga najpogosteje predpisovana učinkovina za paracetamolom. Ker so ZPČ na voljo tudi brez recepta, je dejanska poraba verjetno še večja (1).

Indikacija za zdravljenje z ZPČ so (tabela 1): peptične razjede želodca in dvanajstnika, dispepsija, krvavitve iz zgornjih prebavil, preprečevanje krvavitev iz zgornjih prebavil zaradi nesteroidnih protivnetnih zdravil, antiagregacijskih in antikoagulacijskih zdravil, preprečevanje krvavitev pri kritično bolnih, eradika-

cijo okužbe s *Helicobacter pylori*, gastroezofagealno refluksno bolezen, Barrettov požiralnik, eozinofilni ezofagitis in Zollinger-Ellisonov sindrom. Zaradi izjemne učinkovitosti in odsotnosti resnejših stranskih učinkov se je nabor 'indikacij' za ZPČ postopoma razširil na najrazličnejše slabo opredeljene težave brez prepričljive vzročne povezave z želodčno kislino. Ne glede na specialnost zdravnika, ki je predpisal ZPČ, je delež neustreznih predpisov zaskrbljujoče visok in neredko presega 50 % (2).

Poleg domnevnih neželenih učinkov, ki so znani že dlje časa, so bile v zadnjem času objavljene številne epidemiološke raziskave, ki so zasejale dvom o varnosti ZPČ. V pričujočem prispevku predstavljam možne neželene učinke in jih ob pregledu najnovejših raziskav kritično vrednotim.

Tabela 1. Veljavne indikacije za zdravljenje z zaviralci protonске črpalke s priporočenim odmerkom in trajanjem zdravljenja. Deloma povzeto po (2) in (3)

Indikacija	Odmerek in trajanje zdravljenja
Gastroezofagealna refluksna bolezen Refluksni ezofagitis (LA-A/B) Refluksni ezofagitis (LA-C/D) Neerozivna refluksna bolezen Vzdrževalno zdravljenje	Standardni odmerek 8–12 tednov Dvojni odmerek 8–12 tednov Standardni odmerek 4–8 tednov Najnižji še učinkoviti odmerek (zdravljenje po potrebi, intermitentno zdravljenje ali trajno zdravljenje); hud ezofagitis praviloma zahteva trajno zdravljenje.
Barrettov požiralnik	Dolgotrajno zdravljenje
Eozinofilni ezofagitis	Najnižji še učinkoviti odmerek; dolgotrajno zdravljenje
Eradikacija <i>H. pylori</i>	Standardni odmerek dvakrat dnevno 2 tedna
Ulkusna bolezen brez <i>H. pylori</i>	Standardni odmerek 4-8 tednov
Funkcionalna dispepsija	Standardni ali polovični odmerek 4-8 tednov
Dolgotrajno zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili	Glede na dejavnike tveganja za krvavitve iz prebavil; lahko dolgotrajno zdravljenje
Antiagregacijsko zdravljenje	Glede na dejavnike tveganja za krvavitve iz prebavil; lahko dolgotrajno zdravljenje
Zollinger-Ellisonov sindrom	Visoki odmerki za dolgotrajno zdravljenje
Profilaksa stresnih ulkusov pri kritično bolnih	Glede na dejavnike tveganja samo za čas hospitalizacije v enoti intenzivne terapije

Ugotavljanje vzročnosti v epidemioloških raziskavah

Velika večina podatkov o (ne)varnosti ZPČ izhaja iz opazovalnih epidemioloških raziskav, ki pogosto temeljijo na administrativnih bazah podatkov. Za razliko od randomiziranih kontroliranih raziskav vključujejo večje število preiskovancev, trajajo dlje časa in teoretično omogočajo odkrivanje redkih povezav med spremenljivkami, ki so v randomiziranih raziskavah ostale spregledane.

Pomembna omejitev opazovalnih epidemioloških raziskav je nezmožnost ugotavljanja vzročnosti – pokažejo lahko le, ali med spremenljivkama obstaja povezava. Na prisotnost in moč povezave vplivajo moteče spremenljivke. V konkretnem primeru so to spremenljivke, ki so povezane tako z uporabo ZPČ (neodvisna spremenljivka) kot s potencialnim neželenim učinkom (odvisna spremenljivka), npr. pojavom kronične ledvične bolezni.

Prekomerno prehranjeni bolniki imajo pogosteje gastroezofagealno refluksno bolezen, zaradi katere jim je predpisan ZPČ. Ti bolniki imajo pogosteje tudi sladkorno bolezen tipa 2. Pri ugotovitvi povezave med ZPČ in pojavom kronične ledvične bolezni v nadaljnjih analizah s statističnim modeliranjem upoštevamo še vpliv motečih spremenljivk, kot je na primer prisotnost sladkorne bolezni tipa 2, ki je najverjetnejše vzročno gonilo pojave kronične ledvične bolezni v tej populaciji. Žal ta pristop ne more odpraviti vseh pomanjkljivosti opazovalnih epidemioloških raziskav. Nabor zabeleženih spremenljivk je neizogibno omejen, možno pa je, da na povezavo pomembno vpliva neizmerjena moteča spremenljivka. Večinoma je v bazah podatkov zabeležena le prisotnost določene spremenljivke (npr. sladkorne bolezni tipa 2), pogosto pa manjkajo podatki o njeni stopnji (npr. vrednost glikiranega hemoglobina).

Britanski epidemiolog Austin Bradford Hill je leta 1965 predstavil devet načel za ugotavljanje vzročnosti v opazovalnih epidemioloških raziskavah (4):

1. Moč povezanosti: večja kot je moč povezanosti med dvema spremenljivkama, večja je verjetnost za vzročno zvezo. V praksi mora razmerje obov presegati 2 ali 3, da lahko razmišljamo o vzročni zvezi;
2. Ponovljivost: verjetnost za vzročno zvezo je večja, če je bila povezanost med dvema spremenljivkama dokazana v več raziskavah različnih avtorjev v različnih populacijah;
3. Specifičnost: če je vzrok (npr. uporaba ZPČ) redko prisoten brez posledice (npr. pojav kronične ledvične bolezni) in posledica redko prisotna brez vzroka, je verjetnost vzročne zveze velika;
4. Časovna povezanost: posledica se mora pojaviti po izpostavljenosti vzroku;
5. Biološki gradient, povezava med odmerkom in učinkom: če pogostnost pojava narašča z odmerkom in trajanjem zdravljenja z ZPČ, je verjetnost vzročne zveze velika;
6. Biološka verjetnost: verjetnost za vzročno zvezo je večja, če obstaja patofiziološki mehanizem, ki povezuje vzrok in posledico (npr. uporaba ZPČ vodi v povišanje pH želodca, absorpcija železa pa je slabša pri višjem pH);
7. Skladnost: skladnost med epidemiološkim in védenjem o naravnem poteku in klinični sliki bolezni povečuje verjetnost vzročne zveze;
8. Eksperimentalni dokaz: verjetnost vzročne zveze je velika, če povezanost med pojavoma dokažemo z eksperimentom (oziroma v randomizirani kontrolirani raziskavi, ki je približek eksperimenta);
9. Analogija: verjetnost vzročne zveze je večja, če ima opazovana povezava značilnosti drugih povezav, za katere je bila že ugotovljena vzročnost.

Pri interpretaciji raziskav o neželenih učinkih ZPČ moramo vseskozi razmišljati o navedenih načelih. Kot sledi iz pregleda v nadaljevanju, raziskave le izjemoma zadostijo več kot dvema od načel. Predstavljene omejitve dobro ilustrira raziskava Maja in sodelavcev (5), v kateri so preučevali povezavo med ZPČ in kronično ledvično boleznijo, demenco, pljučnico ter okužbami prebavil. Z univariatno analizo so dokazali povezavo med rabo ZPČ in kronično ledvično boleznijo (razmerje obov 2,33), po korekciji za spol, sta

rost in pridružene bolezni je povezava ostala statistično značilna, vendar s precej nižjim razmerjem obolevnosti, 1,26, kar ne izpolnjuje kriterija moči povezanosti. Dodatno so preverili še druge pogosto predpisane skupine zdravil in ugotovili povezavo med kronično ledvično boleznijo ter rabo statinov, kalcijevih antagonistov in beta-blokatorjev. Načelo specifičnosti tako ni izpolnjeno, povezava z zdravili za srčno-žilne bolezni pa daje slutiti, da so v ozadju povezave neizmerjene moteče spremenljivke.

Splošna umrljivost

Omejitve epidemioloških raziskav dobro prikaže tudi nedavno opravljena ameriška raziskava, ki je proučila povezavo med uporabo ZPČ med splošno umrljivostjo ter smrtnostjo zaradi srčno-žilnih bolezni, raka, bolezni dihal in bolezni prebavil (6). Raziskava je temeljila na dveh velikih prospektivnih kohortnih raziskavah med 71 887 zdravstvenimi delavci iz ZDA. Izhodiščna analiza s korekcijo za pridružene bolezni je pokazala višjo splošno umrljivost pri uporabnikih ZPČ (razmerje ogroženosti 1,19) ter višjo smrtnost zaradi raka (razmerje ogroženosti 1,30), srčno-žilnih bolezni (razmerje ogroženosti 1,13), bolezni dihal (razmerje ogroženosti 1,32) in bolezni prebavil (razmerje ogroženosti 1,50). V poglobljeni analizi so predpostavili, da ZPČ nimajo takojšnjega vpliva na umrljivost (takšen signal bi namreč najverjetneje ugotovili že v kratkotrajnih randomiziranih registracijskih študijah), ampak se ta vpliv izkaže šele z dolgotrajnejšo izpostavljenostjo. S podaljševanjem časovnega intervala (2, 4 oz. 6 let) je bil povezava med ZPČ in izidi vse šibkejša in izgubila statistično značilnost.

Podobno so ugotovili še v dveh raziskavah z 1 930 728 (7) oziroma 440 840 preiskovanci (8). Nobena od raziskav že v izhodišču ni izpolnjevala načela moči povezanosti, s poglobljenimi analizami pa so raziskovalci dokazali, da ni izpolnjeno načelo biološkega gradienta.

Bolezni ledvic

ZPČ so znan sprožilec akutnega intersticijskega nefritisa, nedavne raziskave pa kažejo tudi na povezavo

med zdravljenjem z ZPČ in pojavom kronične ledvične bolezni.

Prvi primer akutnega intersticijskega nefritisa, povzročene z ZPČ je bil opisan leta 1992 (9). Serijam primerov sta sledili dve veliki populacijski raziskavi (10, 11). V raziskavi Blankove in sodelavcev (10) so v kohorti 572 661 bolnikov, ki jim je bil na novo predpisan ZPČ, ugotovili 72 primerov akutnega intersticijskega nefritisa. Pri bolnikih, ki so jemali ZPČ, je bilo tveganje petkrat večje, največje pa pri bolnikih, starejših od 60 let. V kanadsko raziskavo je bilo vključenih 290 592 bolnikov, starejših od 65 let, ki so jemali ZPČ, in enako število kontrol, ugotovljenih je bilo 40 primerov akutnega intersticijskega nefritisa (11). Tveganje za akutno okvaro ledvic je bilo 2,5-krat, za akutni intersticijski nefritis pa trikrat večje pri bolnikih, zdravljenih z ZPČ.

Akutni intersticijski nefritis lahko spregledamo, nadaljnje zdravljenje z učinkovino, ki je sprožila vnetje, pa privede do razvoja kronične ledvične bolezni (9). Povezavo med zdravljenjem z ZPČ in kronično ledvično boleznijo so preučevali v štirih večjih raziskavah (12–15). V raziskavo Lazarusa in sodelavcev (12) je bilo vključenih 10 482 bolnikov z ocenjeno glomerulno filtracijo nad 60 ml/min/1,73 m², ki so jih spremljali 15 let. Diagnozo kronične ledvične bolezni so postavili glede na zavarovalniške podatke o šifriranih diagnozah. V izhodišču je ZPČ prejelo 3 % bolnikov. V primerjavi z bolniki, ki niso jemali ZPČ, so imeli ti višji indeks telesne mase in višjo prevalenco arterijske hipertenzije. Pri bolnikih, zdravljenih z ZPČ, je bilo tveganje za razvoj kronične ledvične bolezni 1,5-krat večje, tudi po korekciji izhodiščnih razlik med skupinama. Absolutno tveganje za razvoj kronične ledvične bolezni je bilo večje za 3,3 %. Svoje ugotovitve so potrdili tudi v večji kohorti z 248 751 bolniki, kjer je bilo tveganje praktično enako. Ugotavljali so nekoliko večje tveganje pri odmerjanju ZPČ dvakrat dnevno, medtem ko pri bolnikih, zdravljenih z antagonisti histaminskih receptorjev H₂, povišanega tveganja niso ugotavljali. Nekoliko manjše tveganje so ugotavljali Arora in sodelavci (1,1-krat večje) (13) ter Xie in sodelavci (1,22-krat večje) (14). Slednji so ugo-

tavljali tudi povečevanje tveganja do dopolnjenega drugega leta zdravljenja, nato pa je tveganje ponovno upadlo. Vpliv uporabe ZPČ na potek kronične ledvične bolezni so ugotavljali v švedski raziskavi, kjer so ugotovili, da je pri bolnikih, zdravljenih z ZPČ, tveganje za podvojitev serumske koncentracije kreatinina 1,26-krat večji kot pri uporabnikih antagonistov histaminskih receptorjev H₂ (14).

Zasnova opazovalnih raziskav ne omogoča sklepanja o vzročni povezavi med zdravljenjem z ZPČ in razvojem kronične ledvične bolezni. Kljub dosledni statistični korekciji izhodiščnih razlik med skupinami v tovrstnih raziskavah ostaja še več možnih virov pristranosti.

Za razliko od opazovalnih raziskav velja izpostaviti randomizirano kontrolirano raziskavo COMPASS med pacienti s stabilno aterosklerotično boleznijo (16). Pacienti so bili randomizirani v šest skupin: prejeli so kombinacijo rivaroksabana in aspirina, aspirin v monoterapiji ali rivaroksaban v monoterapiji, poleg teh zdravil pa so prejeli še ZPČ ali placebo. V raziskavo je bilo vključenih 17 598 pacientov (8791 jih je jemalo pantoprazol 40 mg) z medianim časom sledenja 3 leta in celokupnim trajanjem spremljanja 53 152 pacient-let. Poleg primarnega srčno-žilnega izida so raziskovalci beležili še več varnostnih izidov, ki bi bili lahko povezani z uporabo ZPČ. Kronična ledvična bolezen se pri uporabnikih ZPČ ni pojavljala pogosteje kot pri pacientih, ki teh zdravil niso prejeli. Kljub metodološkim prednostim randomizirane raziskave se moramo zavedati, da je število dogodkov še vedno razmeroma majhno (184 oz. 158 za primer kronične ledvične bolezni), potencialni škodljiv vpliv ZPČ pa bi se teoretično lahko izkazal šele po več kot 3 letih uporabe.

Demenca

Raziskave pri miših so pokazale, da ZPČ pospešujejo nastanek β -amiloida, obenem pa naj bi z delovanjem na protonske črpalke lizosomov preprečevali tudi njegovo razgradnjo (17).

V nemški kohortni raziskavi s 3.327 starostniki so med 18-mesečnim spremljanjem s strukturirano nevrološko oceno ugotovili 431 primerov demence, od tega 260 z Alzheimerjevo boleznijo (18). Bolniki, zdravljeni z ZPČ, so imeli 1,38-krat večje tveganje za katero koli obliko demence in 1,44-krat večje tveganje za Alzheimerjevo bolezen. V razširjeni nemški kohortni raziskavi s 73 679 starostniki, je bilo na podlagi šifriranih diagnoz v zavarovalniški podatkovni bazi ugotovljenih 29 510 primerov demence, so pri uporabnikih ZPČ ugotavljali 1,44-krat večje tveganje za demenco (19). S statističnimi metodami so korigirali razlike med skupinama v starosti, spolu, številu redno predpisanih zdravil, anamnezi možganske kapi, ishemične bolezni srca in sladkorne bolezni. Podobno veliko tveganje so ugotovili tudi v azijski retrospektivni raziskavi, ki je prav tako temeljila na zavarovalniških podatkih (20).

Zgornjim ugotovitvam nasprotuje finska raziskava primerov s kontrolami, v katero so bili vključeni vsi bolniki, ki jim je bila med letoma 2005 in 2011 postavljena diagnoza Alzheimerjeve bolezni po natančno določenem protokolu (70 718), vsakemu izmed njih pa so določili po štiri kontrolne preiskovance istega spola in starosti (21). Uporaba ZPČ v tej raziskavi ni bila povezana z višjim tveganjem za Alzheimerjevo bolezen, prav tako ga niso ugotavljali pri bolnikih, ki jemljejo višje odmerke ZPČ ali pa jih prejemaajo dlje časa. Manjši raziskavi s po približno 10 000 preiskovanci prav tako nista pokazali prepričljive povezave med uporabo ZPČ in demenco (22, 23).

Omenjene raziskave opozarjajo na možno varnostno tveganje pri uporabi ZPČ pri starostnikih. Kljub temu pa ugotovitve finske raziskave z največ in najbolj natančno diagnosticiranimi primeri Alzheimerjeve bolezni vzročno povezanost postavljajo pod vprašaj – tveganje ni bilo odvisno niti od odmerka niti od trajanja zdravljenja z ZPČ. Povečanega tveganja za demenco niso ugotavljali niti v randomizirani raziskavi COMPASS (zasnova podrobneje predstavljena v podpoglavju 'Bolezni ledvic') (16).

Osteoporoza in zlomi

Ob zdravljenju z ZPČ se zviša pH v želodcu in kompenzatorno poveča izločanje gastrina. Po podatkih raziskav na živalih lahko hipergastrinemija povzroči hiperparatiroidizem, ob slabši absorpciji vitamina B₁₂ ob višjem pH pa naraste koncentracija homocisteina, kar bi tudi lahko vplivalo na kostno gostoto (17).

Z metaanalizo 10 raziskav (štiri kohortne, šest raziskav primerov s kontrolami) z 223 210 primeri zlomov so ugotovili nekoliko povišano tveganje za zlome kolka (1,25-krat) in vretenc (1,50-krat), medtem ko razlika pri zlomih zapestja ni bila statistično značilna (24). Tri od štirih vključenih kohortnih raziskav niso dokazale povečanega tveganja za zlome, medtem ko je pet od šestih raziskav primerov s kontrolami ugotovilo povišano tveganje – največ do 1,62-krat. Razlik v tveganju glede na trajanje zdravljenja v metaanalizi niso ugotavljali. V novejši metaanalizi so potrdili povišano tveganje za zlom kolka in vretenc, tudi ob upoštevanju samo kohortnih raziskav, trajanje zdravljenja na tveganje ni vplivalo – povečano tveganje so ugotovili že v prvem letu uporabe, s časom pa se ni spreminjalo (25). V dosedanjih raziskavah niso dokazali prepričljive povezave med zdravljenjem z ZPČ in zmanjšanjem kostne gostote (26, 27).

Predstavljene raziskave ne morejo vrednotiti vzročne povezanosti, tveganje je bilo le blago povečano. Omembe vredno je tudi razhajanje med različnimi tipi raziskav, ki so ga ugotovili v starejši od obeh metaanaliz. Povečanega tveganja za zlome niso ugotavljali niti v randomizirani raziskavi COMPASS (zasnova podrobneje predstavljena v podpoglavju 'Bolezni ledvic') (16).

Okužbe prebavil

Želodčna kislina deluje baktericidno proti zaužitim mikrobom. Ob zdravljenju z ZPČ se spremeni črevesna mikrobiota (28), oba mehanizma pa bi lahko povečala verjetnost za okužbe z bakterijo *Clostridioides difficile* in druge okužbe prebavil.

Povezavo med zdravljenjem z ZPČ in okužbo s *C. difficile* obravnavajo tri metaanalize, ki so pokazale 1,7-krat večje tveganje pri bolnikih, zdravljenih z ZPČ (29–31). Tveganje je bilo še dodatno povečano pri bolnikih, ki so hkrati z ZPČ prejeli antibiotike. Metaanalize so se med seboj razlikovale pri doslednosti glede iskanja primernih študij in strogosti vključitvenih kriterijev. Raziskave so bile večinoma opazovalne, korekcije izhodiščnih razlik med skupinama bolnikov znotraj iste raziskave praviloma niso bile opravljene. Trajanje zdravljenja in odmerki ZPČ sta bila zabeležena v eni sami raziskavi. Ob naštetih metodoloških pomanjkljivostih je o morebitni vzročni povezanosti težko sklepati. V nedavno opravljeni retrospektivni kohortni raziskavi med 18 134 bolniki hospitaliziranimi v enotah intenzivne terapije, ki so še posebno ogroženi za okužbo s *C. difficile*, dodatnega tveganja zaradi ZPČ niso ugotavljali (32). Najpomembnejši dejavnik tveganja za okužbo so bili, pričakovano, antibiotiki. V tej raziskavi so beležili tudi odmerki ZPČ in opravili korekcijo izhodiščnih razlik med bolniki.

O pojavnosti okužb z bakterijami iz rodov *Salmonella* in *Campylobacter* je bilo opravljenih manj raziskav kot za *C. difficile*. V dveh metaanalizah so ugotovili znatno povečano tveganje za okužbe z bakterijami iz obeh rodov, in sicer do šestkratno (33, 34). V obsežni retrospektivni kohortni raziskavi, opravljeni po objavi obeh metaanaliz, z 1 913 925 bolniki in skoraj 7000 primeri okužb s salmonelo in kampilobaktrom so sicer ugotavljali blago povečanje tveganje pri skupini, zdravljeni z ZPČ, vendar pa so bile okužbe pri teh bolnikih pogostejše že pred predpisom zdravila (35). V randomizirani raziskavi COMPASS (zasnova podrobneje predstavljena v podpoglavju 'Bolezni ledvic') so bile okužbe prebavil pogostejše pri uporabnikih ZPČ, medtem ko okužbe s *C. difficile* niso bile statistično značilno pogostejše (kljub numerično 2,26-krat večjemu tveganju), čemur je verjetno botrovalo majhno število dogodkov (9 oz. 4) (16).

Okužbe spodnjih dihal

Zvišan pH v želodcu bi lahko omogočil rast bakterij, mikroaspiracija želodčne vsebine pa bi lahko posledično privedla do pljučnice (17).

Povezavo med uporabo ZPČ in doma pridobljenimi okužbami spodnjih dihal so ugotovili v več opazovalnih raziskavah, 1,5-krat povečano tveganje pa je potrdila tudi metaanaliza (36), medtem ko dve starejši metaanalizi razlik nista ugotovili (37, 38). Po podatkih velike večine raziskav je tveganje za okužbo največje v prvem mesecu ali celo prvem tednu uporabe. Metaanaliza dvojno slepih s placebom kontroliranih randomiziranih raziskav z esomeprazolom, v katere je bilo vključenih več kot 9000 bolnikov, ni pokazala nobene povezave med uporabo ZPČ in okužbami dihal (39).

Na podlagi časovnega intervala med predpisom ZPČ in pojavom okužbe se zdi zelo verjetno, da so bili začetni in nespecifični simptomi okužbe dihal zmotno pripisani gastroezofagealni refluksni bolezni (GERB) (40). Četudi imajo tudi randomizirane raziskave pomanjkljivosti (npr. skrbno izbrana populacija preiskovancev), med zdravljenjem z ZPČ in okužbami spodnjih dihal najverjetneje ni nobene klinično pomembne vzročne povezanosti. Povečanega tveganja za pljučnico niso ugotavljali niti v randomizirani raziskavi COMPASS (zasnova podrobneje predstavljena v podpoglavju 'Bolezni ledvic') (16).

Tumorji prebavil

Zavora protonskih črpalk povzroči kompenzatorno hipergastrinemijo, obenem pa ovira izločanje sluzi iz žlez v fundusu želodca (17). Dolgotrajno zdravljenje z ZPČ ob okužbi z bakterijo *H. pylori* lahko poslabša gastritis in povzroči premik bakterij iz antruma v korpus ter razvoj atrofije, kar je možen patofiziološki mehanizem karcinogeneze v želodcu. V *in vitro* raziskavah so ugotavljali trofični učinek gastrina na celice adenokarcinoma debelega črevesa.

Povezava med dolgotrajno uporabo ZPČ ter raka debelega črevesa in danke ni bila nikoli dokazana (41). V obsežni postmarketinški raziskavi, opravljeni na zahtevo Uprave ZDA za hrano in zdravila, pri uporabnikih ZPČ niso ugotavljali večjega tveganja za tumorje prebavil (42).

Kljub zmerni hipergastrinemiji, povzročeni z ZPČ, ni podatkov o pojavu neuroendokrinih tumorjev (43, 44). Posamezni primeri pojava neuroendokrinih tumorjev pri uporabnikih ZPČ so najverjetneje naključni in neodvisni od ZPČ (44).

Metaanaliza je pokazala, da je vsaj enoletna uporaba ZPČ povezana z 2,45-krat večjim tveganjem (razpon od 1,03-krat do 10,7-krat) za nastanek polipov fundičnih žlez (45). Povečanje tveganja je težko natančno oceniti, saj v vseh raziskavah niso poročali o vseh relevantnih spremenljivkah, kot so okužba s *H. pylori* in trajanje zdravljenja z ZPČ. Polipi fundičnih žlez, povezani z uporabo ZPČ, so klinično nepomembni in ne predstavljajo tveganja za razvoj malignih tumorjev. Pojav displazije v teh polipih je izredno redek, endoskopsko spremljanje ali polipektomija nista potrebna.

Podatki o povezavi med ZPČ in adenokarcinomom želodca so si nasprotujoči (42, 45, 46) – v dveh metaanalizah opazovalnih raziskav je bilo tveganje povečano do 1,5-krat, vendar ni mogoče izključiti možnosti, da so bili ZPČ v izhodišču predpisani zaradi nespecifičnih zgodnjih simptomov raka želodca, prav tako v več raziskavah manjkajo podatki o prisotnosti *H. pylori*.

Od objave metaanaliz je izšlo še nekaj večjih populacijskih raziskav na to temo, ki si bodisi zaradi izvirnih metodoloških pristopov bodisi svojih rezultatov zaslužijo komentar (47–49). Raziskava Seo in sodelavcev (47) je pomembna, saj obravnava populacijo z visoko incidenco raka želodca v Južni Koreji in v analizah do neke mere upošteva okužbo s *H. pylori*. Pri uporabnikih ZPČ so ugotovili 2,37-krat večje tveganje za raka želodca, ki je naraščalo s trajanjem izpostavljenosti tem zdravilom. Rezultati so ostali v grobem nespremenjeni tudi v dodatnih analizah, kjer

so upoštevali različen čas zamika od uvedbe ZPČ do pojava raka. Kot približek za okužbo s *H. pylori* so raziskovalci uporabili predpis eradikacijske terapije. Pričakovano niso imeli vpogleda v uspeh eradikacije in histološko stanje želodčne sluznice pri posameznih pacientih. Raba ZPČ po eradikaciji *H. pylori* je bila povezana s povečanim tveganjem za raka želodca, ki je naraščalo s trajanjem uporabe ZPČ. Zanimivo je, da tveganja za raka želodca ob uporabi ZPČ ni bilo večje kot ob uporabi antagonistov histaminskih receptorjev. V še eno korejsko raziskavo so vključili paciente po opravljeni gastroskopiji in primerjali tveganje za razvoj raka želodca med uporabniki ZPČ in uporabniki antagonistov histaminskih receptorjev (48). Ob upoštevanju prisotnosti *H. pylori* in nekaterih dodatnih spremenljivk razlik v tveganju za pojav raka želodca med obema skupinama niso ugotavljali.

Uporabnike ZPČ in uporabnike antagonistov histaminskih receptorjev (49). Ugotovili so 1,45-krat večje tveganje za raka želodca pri uporabnikih ZPČ v primerjavi z uporabniki antagonistov histaminskih receptorjev. Rezultati so ostali v osnovi nespremenjeni tudi po dodatnih analizah, kjer so upoštevali različen čas zamika od uvedbe ZPČ do pojava raka, tveganje pa se je povečevalo s trajanjem uporabe ZPČ. Omejitve raziskave je neupoštevanje morebitne okužbe s *H. pylori*. Povečanje tveganja za raka želodca v predstavljenih treh raziskavah je še vedno v 'sivem območju' glede Hillovega kriterija moči povezanosti, vsaj deloma pa je bil dokazan obstoj biološkega gradienta med trajanjem zdravljenja in pojavom raka. Za antagoniste histaminskih receptorjev so v dosedanjih raziskavah večinoma privzeli, da niso povezani z rakom želodca in lahko služijo kot dobra primerjalna skupina: neškodljiva glede izida in primerljiva glede indikacije za predpis. Izsledki obeh korejskih raziskav to domnevo postavljata pod vprašaj in s tem v perspektivo postavljata tudi ugotovitve britanske raziskave.

Glede na dobro poznavanje procesov karcinogeneze v želodcu in vloge ZPČ v naravnem poteku okužbe s *H. pylori* je možno, da bi neskladja med raziskavami lahko razrešili z endoskopsko diagnostiko in natančnim histološkim vzorčenjem antruma in korpusa,

česar pa pri raziskavah z več deset tisoč preiskovanci ni možno realno pričakovati. Absolutno tveganje za raka želodca v predstavljenih raziskavah je bilo tudi ob uporabi ZPČ še vedno majhno. Preverjanje smiselnosti indikacije za predpis ZPČ ostaja temelj dobre prakse, pri pacientih s prepričljivo indikacijo za dolgotrajno zdravljenje (npr. z Barrettovim požiralnikom) pa moramo opraviti testiranje za okužbo s *H. pylori*, verjetno pa je smiselno tudi histološko vzorčenje želodčne sluznice za dokaz morebitne atrofije ali intestinalne metaplazije.

Motena absorpcija vitaminov in mineralov

Povišan pH v želodcu lahko zmanjša absorpcijo železa in vitamina B₁₂, medtem ko patofiziološki mehanizem hipomagneziemije ni jasen (17).

Retrospektivna kohortna raziskava (50) in raziskava primerov s kontrolami (51) sta pokazali povečano tveganje za pomanjkanje železa, odvisno od odmerka in trajanja zdravljenja z ZPČ. V raziskavi primerov s kontrolami so ugotavljali v manjši meri povečano tveganje tudi pri zdravljenju z antagonisti histaminskih receptorjev H₂. V podaljšani fazi (12 oziroma 5 let) dveh randomiziranih raziskav, ki sta primerjali učinkovitost ZPČ in antirefluksnih operacij, razlik v zalogah železa med skupinama niso ugotavljali (52). Četudi vzročne povezave ob takšni zasnovi raziskav ni mogoče vrednotiti in ni mogoče izključiti vpliva motečih spremenljivk, je po izključitvi potencialno ogrožajočih vzrokov pomanjkanja železa smiselno pomisliti tudi na vlogo ZPČ.

Podatki o hipovitaminozi B₁₂ ob uporabi ZPČ so si nasprotujoči. Raziskava primerov s kontrolami, v katero je bilo vključenih 25 956 bolnikov s pomanjkanjem vitamina B₁₂ in 184 199 kontrol so ugotovili 1,65-krat povečanje tveganja pri bolnikih, ki so ZPČ uporabljali dlje kot dve leti (53). Tveganje je bilo odvisno od odmerka in trajanja zdravljenja, po ukinitvi ZPČ je upadlo. V že omenjenih randomiziranih raziskavah o učinkovitosti antirefluksnih operacij oziroma ZPČ razlik med skupinama niso ugotavljali (52).

Nasprotujoči so si tudi podatki o hipomagneziemiji. Izsledki metaanalize devetih opazovalnih raziskav kažejo na 1,43-krat povečano tveganje za hipomagneziemijo (54). Kasnejša prospektivna kohortna raziskava z 9 818 bolniki je pokazala klinično nepomembno nižje serumske koncentracije magnezija pri dolgotrajnih uporabnikih ZPČ (razlika 0,01 mmol/l), tveganje je bilo najvišje pri bolnikih, ki so istočasno uporabljali diuretik zanke (55). V raziskavi 414 bolnikov, ki so ZPČ prejeli vsaj 6 mesecev in so jih v povprečju spremljali 5,7 let, so ugotovili 57 primerov hipomagneziemije, pri 44 izmed teh je bil istočasno prisoten vsaj en dodaten vzročni dejavnik za hipomagneziemijo, ki je bila v večini primerov blaga in asimptomatska. Hipomagneziemija je verjetno idiosinkratični učinek ZPČ, na katerega je potrebno pomisliti v odsotnosti drugega jasnega vzroka za to elektrolitsko motnjo.

Uporaba ZPČ pri jetrni cirozi

Spremembe v črevesni mikrobioti, povzročene z uporabo ZPČ, bi lahko pripomogle k večjemu tveganju za bakterijsko translokacijo in večji pojavnosti okužb, predvsem spontanega bakterijskega peritonitisa.

Povečano tveganje za spontani bakterijski peritonitis so ugotovili v meta-analizi z 8204 pacienti (razmerje obetov 2,17) (56), dodatno pa še v sekundarni analizi randomizirane kontrolirane raziskave med 865 bolniki s cirozo in ascitesom (razmerje ogroženosti 1,72) (57). Večina dosedanjih raziskav je bila monocentričnih z razmeroma majhnim številom pacientov, nedavno objavljena raziskava med 76 251 ameriškimi veterani zato predstavlja pomemben korak naprej pri ocenjevanju povezave med ZPČ in zapleti jetrne ciroze (58). ZPČ so bili povezani z zmanjšano smrtnostjo pri bolnikih, hospitaliziranih zaradi nevarikozne krvavitve iz prebavil, medtem ko je bila uporaba ZPČ pri drugih pacientih povezana z malenkost večjo umrljivostjo (razmerje ogroženosti 1,07). Uporaba ZPČ je bila povezana z večjim tveganjem za spontani bakterijski peritonitis (razmerje ogroženosti 1,77) in za dekompenzacijo ciroze (razmerje ogroženosti 1,64). Ob višjem odmerku in daljšem trajanju zdravljenja z

ZPČ je tveganje za zaplete naraščalo, kar podpira možnost vzročne povezave.

Izsledki te raziskave prikazujejo, kako so pravilno predpisani ZPČ (za nevarikozno krvavitev iz zgornjih prebavil) pacientom koristijo, medtem ko so v drugih okoliščinah lahko škodljivi zaradi povečanega tveganja za okužbe. Gastroenterologi moramo biti še posebej pozorni na ustrezno predpisovanje ZPČ z namenom preprečevanja krvavitve iz ulkusov po ligaciji varic požiralnika. Podatki o učinkovitosti ZPČ za to indikacijo sicer niso enoznačni (59, 60), vsekakor pa moramo ob predpisu poudariti, da je ZPČ v tem primeru namenjen kratkotrajnemu zdravljenju za čas celjenja ulkusov po nastavitvi ligatur.

ZAKLJUČEK

Ob svojem odličnem varnostnem profilu so ZPČ pogosto predpisani za napačne indikacije, neustrezno pa je tudi trajanje zdravljenja. Naj bo tveganje za neželene učinke še tako majhno, ni razloga, da bi bolniki dolgotrajno po nepotrebnem prejeli ZPČ. Ključna je kritična presoja indikacije, zaradi katere je bil ZPČ sploh predpisan – v povprečju so ZPČ hospitalno uvedeni v 57 % primerih za neustrezno indikacijo (pregled literature v (2)). Italijansko združenje za gastroenterologijo je objavilo obsežna priporočila o ustrezni rabi ZPČ s temeljitim pregledom literature (3), ameriško združenje za gastroenterologijo pa je oblikovalo priporočila za zmanjševanje neustrezne rabe ZPČ (61). V tabeli 1 predstavljam nekaj pogostih kliničnih situacij s priporočenim odmerkom in trajanjem zdravljenja.

Kljub vsesplošni uporabi ZPČ podatki o njihovih neželenih učinkih slonijo skoraj izključno na opazovalnih raziskavah, ki so neprimerne za ugotavljanje vzročnosti. Ugotovljene stopnje tveganja, povezanega z uporabo ZPČ, so večinoma majhne: verjetno premajhne, da bi lahko izključili vpliv pristranosti v raziskavah (62). Nerealno je pričakovati, da bodo za vse potencialne neželene učinke ZPČ kdaj opravljene dovolj dolgotrajne randomizirane raziskave, ki bi edine omogočile sklepanje o vzročnosti. Za ZPČ, predpisan

za ustrezno indikacijo, v ustreznem odmerku in trajanju lahko še vedno zagotovimo, da je varno zdravilo, za katerega korist zdravljenja presega morebitna tveganja.

Literatura

- ZZZS. Podatki o porabi zdravil. [https://partner.zzzs.si/wps/portal/portal/aizv/zdravila_in_zivila_za_osebne_zdravstvene_namene/podatki_o_porabi_zdravil/ut/p/zl/04_Sj9CPykssy0xPLMnMz0vMAfj08ziTQxdPd2N_Q08LSyCDQ0cjZzZzXz8XQ0sTAz0C7ldFQGDnpEx/] (26. 7. 2022).
- Savarino V, Dulbecco P, de Bortoli N, et al. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal. *Eur J Int Med* 2017; 37:19-24.
- Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, et al. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases – A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Medicine* 2016;14.
- Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med* 1965; 58:295-300.
- Ma C, Shaheen AA, Congly SE, et al. Interpreting Reported Risks Associated With Use of Proton Pump Inhibitors: Residual Confounding in a 10-Year Analysis of National Ambulatory Data. *Gastroenterology* 2020; 158:780-2.
- Lo CH, Ni P, Yan Y, et al. Association of Proton Pump Inhibitor Use With All-cause and Cause-specific Mortality. *Gastroenterology* 2022. [Epub ahead of print]
- Baik SH, Fung KW, McDonald CJ. The Mortality Risk of Proton Pump Inhibitors in 1.9 Million US Seniors: An Extended Cox Survival Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20:671-81.
- He Q, Xia B, Meng W, et al. No Associations Between Regular Use of Proton Pump Inhibitors and Risk of All-Cause and Cause-Specific Mortality: A Population-Based Cohort of 0.44 Million Participants. *Am J Gastroenterol* 2021; 116:2286-91.
- Moledina DG, Perazella MA. PPIs and kidney disease: from AIN to CKD. *J Nephrol* 2016; 29:611-6.
- Blank M-L, Parkin L, Paul C, et al. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. *Kidney Int* 2014; 86:837-44.
- Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. *CMAJ Open* 2015; 166-71.
- Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Int Med* 2016; 176:238-46.
- Arora P, Gupta A, Golzy M, et al. Proton pump inhibitors are associated with increased risk of development of chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2016; 17.
- Xie Y, Bowe B, Li T, et al. Proton Pump Inhibitors and Risk of Incident CKD and Progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27:3153-63.
- Klatte DCF, Gasparini A, Xu H, et al. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Progression of Chronic Kidney Disease. *Gastroenterology* 2017; 153:702-10.
- Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. *Gastroenterology* 2019; 157:682-91.
- Vaezi MF, Yang Y-X, Howden CW. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. *Gastroenterology* 2017; 153:35-48.
- Haenisch B, von Holt K, Wiese B, et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psych Clin Neurosci* 2015; 265:419-28.
- Gomm W, von Holt K, Thomé F, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurol* 2016; 73:410-6.
- Tai S-Y, Chien C-Y, Wu D-C, et al. Risk of dementia from proton pump inhibitor use in an Asian population: A nationwide cohort study in Taiwan. *PLoS One* 2017; 12:e0171006.
- Taipale H, Tolppanen A-M, Tiihonen M, et al. No Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Alzheimer's Disease. *Am J Gastroenterol* 2017; 1802-8.
- Lochhead P, Hagan K, Joshi AD, et al. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Cognitive Function in Women. *Gastroenterology* 2017; 971-9.
- Goldstein FC, Steenland K, Zhao L, et al. Proton Pump Inhibitors and Risk of Mild Cognitive Impairment and Dementia. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65:1969-74.
- Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, et al. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:1209-18.
- Zhou B, Huang Y, Li H, et al. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an updated meta-analysis. *Osteoporosis Int* 2016; 27:339-47.
- Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, et al. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Arch Int Med* 2010; 170:765-71.
- Targownik LE, Lix LM, Leung S, et al. Proton-Pump Inhibitor Use Is Not Associated With Osteoporosis or Accelerated Bone Mineral Density Loss. *Gastroenterology* 2010; 138:896-904.
- Clooney AG, Bernstein CN, Leslie WD, et al. A comparison of the gut microbiome between long-term users and non-users of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43:974-84.
- Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, et al. Risk of Clostridium difficile infection with acid-suppressing drugs and antibiotics: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1011-9.
- Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, et al. Clostridium difficile-associated diarrhoea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. 2012; 107:1001-10.
- Tleyjeh IM, Bin Abdulhak AA, Riaz M, et al. Association between Proton Pump Inhibitor Therapy and Clostridium difficile Infection: A Contemporary Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2012; 7:e50836.
- Faleck DM, Salmasian H, Furuya EY, et al. Proton Pump Inhibitors Do Not Increase Risk for Clostridium difficile Infection in the Intensive Care Unit. *Am J Gastroenterol* 2016; 111:1641-48.
- Bavishi C, DuPont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection: Systematic review: proton pump inhibitors and bacterial diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34:1269-81.
- Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic Review of the Risk of Enteric Infection in Patients Taking Acid Suppression. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:2047-56.
- Brophy S, Jones KH, Rahman MA, et al. Incidence of Campylobacter and Salmonella Infections Following First Prescription for PPI: A Cohort Study Using Routine Data. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:1094-100.
- Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, et al. Risk of Community-Acquired Pneumonia with Outpatient Proton-Pump Inhibitor Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE* 2015; 10:e0128004.
- Sultan N, Nazareno J, Gregor J. Association between proton pump inhibitors and respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2008; 22:761-66.
- Filion KB, Chateau D, Targownik LE, et al. Proton pump inhibitors and the risk of hospitalisation for community-acquired pneumonia: replicated cohort studies with meta-analysis. *Gut* 2014; 63:552-58.

39. Estborn L, Joelsson S. Frequency and time to onset of community-acquired respiratory tract infections in patients receiving esomeprazole: a retrospective analysis of patient-level data in placebo-controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42:607-13.
40. Sarkar M, Hennessy S, Yang Y-X. Proton-Pump Inhibitor Use and the Risk for Community-Acquired Pneumonia. *Ann Int Med* 2008; 149:391-8.
41. Yang YX, Hennessy S, Propert K, et al. Chronic Proton Pump Inhibitor Therapy and the Risk of Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2007; 133:748-54.
42. Schneider JL, Koltisopoulos F, Corley DA. Risk of gastric cancer, gastrointestinal cancers and other cancers: a comparison of treatment with pantoprazole and other proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43:73-82.
43. Brunner G, Athmann C, Schneider A. Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36:37-47.
44. Lundell L, Vieth M, Gibson F, et al. Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42:649-63.
45. Tran-Duy A, Spaetgens B, Hoes AW, et al. Use of Proton Pump Inhibitors and Risks of Fundic Gland Polyps and Gastric Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14:1706-19.
46. Ahn JS. Acid suppressive drugs and gastric cancer: A meta-analysis of observational studies. *World J Gastroenterol* 2013; 19:2560.
47. Seo SI, Park CH, You SC, et al. Association between proton pump inhibitor use and gastric cancer: a population-based cohort study using two different types of nationwide databases in Korea. *Gut* 2021; 70:2066-75.
48. Shin GY, Park JM, Hong J, et al. Use of Proton Pump Inhibitors vs Histamine 2 Receptor Antagonists for the Risk of Gastric Cancer: Population-Based Cohort Study. *Am J Gastroenterol* 2021; 116:1211-19.
49. Abrahami D, McDonald EG, Schnitzer ME, et al. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: population-based cohort study. *Gut* 2022; 71:16-24.
50. Sarzynski E, Puttarajappa C, Xie Y, et al. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Anemia: A Retrospective Cohort Study. *Dig Dis Sci* 2011; 56:2349-53.
51. Lam JR, Schneider JL, Quesenberry CP, et al. Proton Pump Inhibitor and Histamine-2 Receptor Antagonist Use and Iron Deficiency. *Gastroenterology* 2017; 152:821-9.
52. Attwood SE, Ell C, Galmiche JP, et al. Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomised clinical trial conditions: data from the SOPRAN and LOTUS studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41:1162-74.
53. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, et al. Proton Pump Inhibitor and Histamine 2 Receptor Antagonist Use and Vitamin B 12 Deficiency. *JAMA* 2013; 310:2435-42.
54. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Renal Failure* 2015; 37:1237-41.
55. Kieboom BCT, Kieffe-de Jong JC, Eijgelsheim M, et al. Proton Pump Inhibitors and Hypomagnesemia in the General Population: A Population-Based Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2015; 66:775-82.
56. Xu HB, Wang HD, Li CH, et al. Proton pump inhibitor use and risk of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a systematic review and meta-analysis. *Genet Mol Res* 2015; 14:7490-501.
57. Dam G, Vilstrup H, Watson H, et al. Proton pump inhibitors as a risk factor for hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis with ascites. *Hepatology* 2016; 64:1265-72.
58. Mahmud N, Serper M, Taddei TH, et al. The Association Between Proton Pump Inhibitor Exposure and Key Liver-Related Outcomes in Patients With Cirrhosis: A Veterans Affairs Cohort Study. *Gastroenterology* 2022; 163:257-69.
59. Lin L, Cui B, Deng Y, et al. The Efficacy of Proton Pump Inhibitor in Cirrhotics with Variceal Bleeding: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Digestion* 2021; 102:117-27.
60. Kang SH, Yim HJ, Kim SY, et al. Proton Pump Inhibitor Therapy Is Associated With Reduction of Early Bleeding Risk After Prophylactic Endoscopic Variceal Band Ligation: A Retrospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95:e2903.
61. Targownik LE, Fisher DA, Saini SD. AGA Clinical Practice Update on De-Prescribing of Proton Pump Inhibitors: Expert Review. *Gastroenterology* 2022; 162:1334-42.
62. Grimes DA, Schulz KF. False Alarms and Pseudo-Epidemics: The Limitations of Observational Epidemiology. *Obstetrics & Gynecology* 2012; 120:920-7.