

*Újdonságok a reumatológia,
immunológia és fizioterápia területén*

Egy gasztroenterológus információi reumatológusok, immunológusok számára

Rosztóczy András

***SZTE I.sz. Belgyógyászati Klinika
Szeged, 2018. január 26.***

A PPI kezelés célja

Savfüggő kórképek terápiája és szövődményeik megelőzése

■ Gastroduodenalis fekélyek, eróziók

- NSAID →
- Helicobacter pylori →
- Stresszfekély →

■ Gastro-esophagealis Reflux Betegség

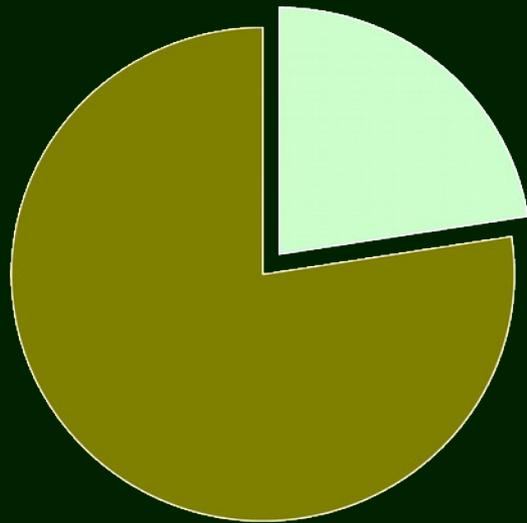
- Erozív esophagitis →
- (Barrett nyelőcső)
- (NERD)

**V
É
R
Z
É
S**



GERD

EPIDEMIOLOGIA



legalább hetente 1x típusos
refluxos tünet
(gyomorégés, savas felbőfögés)

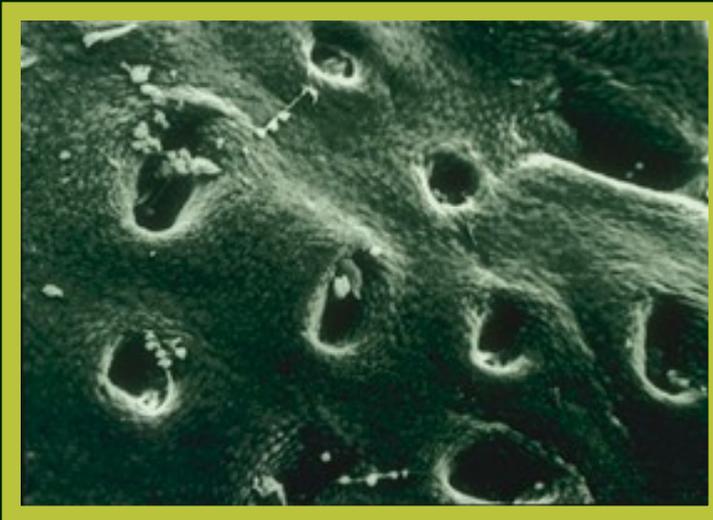
22.5%
(1494/6632)

2200+4432 felnőtt kérdőíves vizsgálata

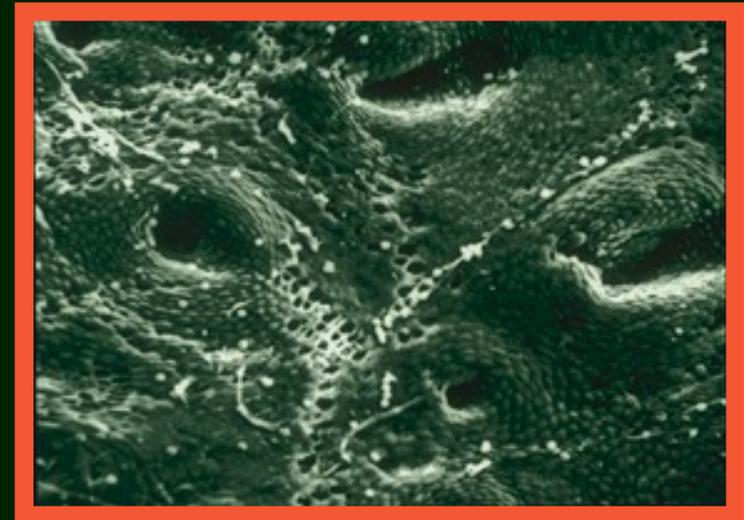
... és ez csak a tüneteket okozó „symptomaticus” kórforma

NSAID-gastropathia

A gyomor nyálkahártya scanning elektronmicroscopos képe



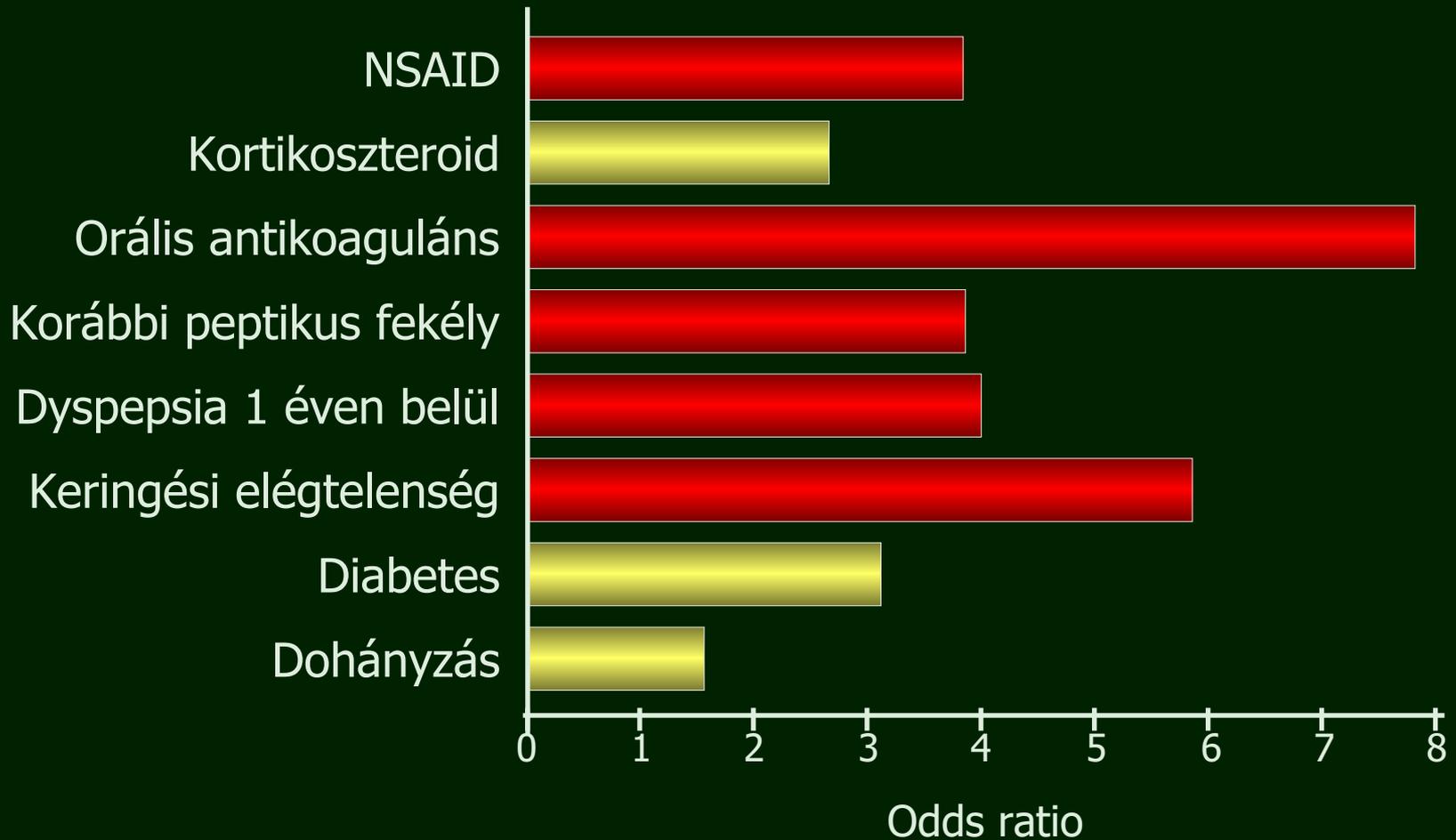
ASA bevétele előtt



ASA után 15 perccel



A fekélyvérzés jelentős rizikótényezői



„Veszedelmes” gyógyszer kombinációk

Kettős kombinációk:

- NSAID + ASA
- NSAID + K-vitamin antagonistá antikoaguláns
- NSAID + steroid
- NSAID + NOAC

Hármas kombinációk:

- A fenti szerek bármely hármas kombinációja

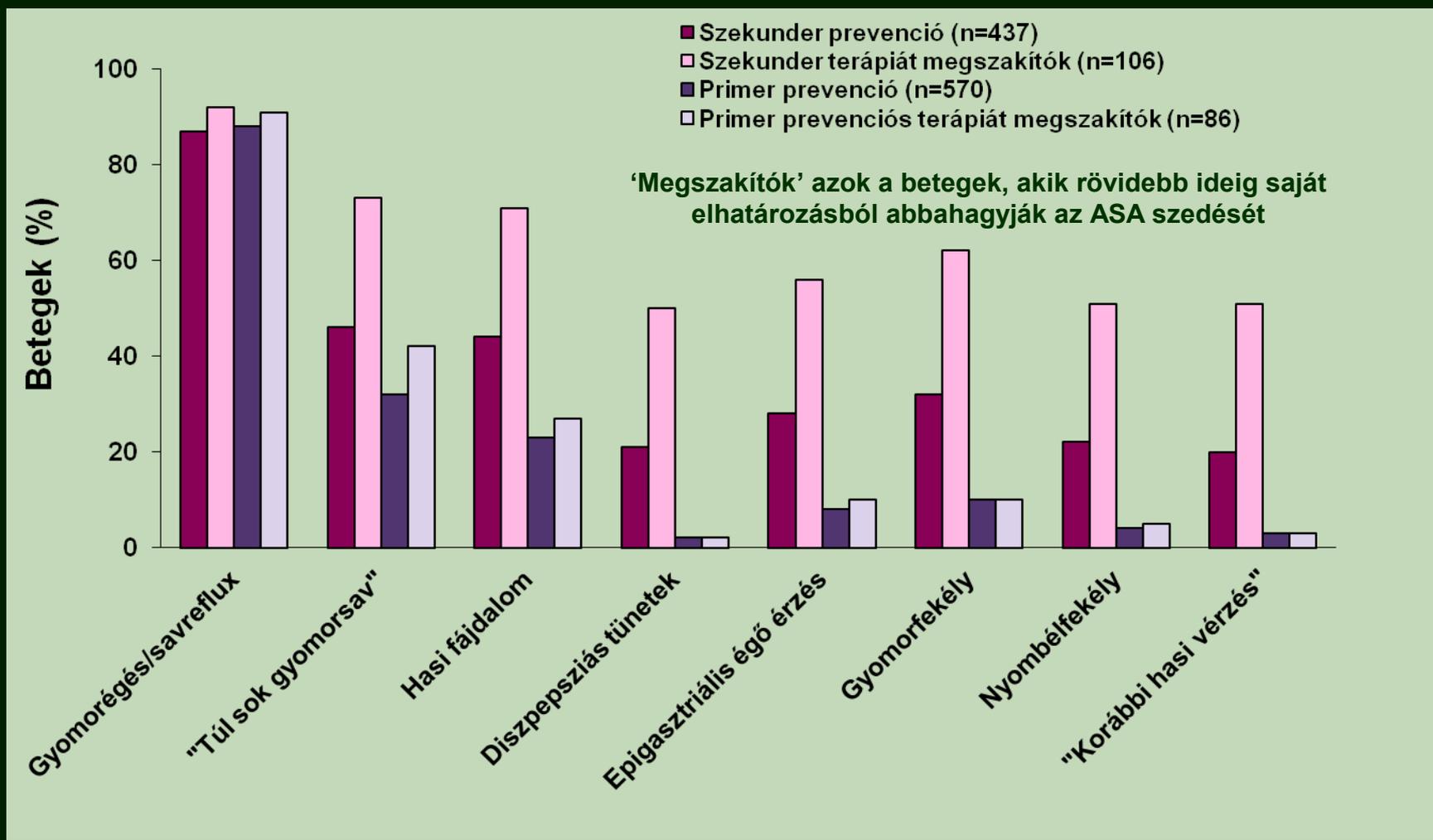
A fekély kialakulásának kockázata

KIS DÓZISÚ ASA MELLETT IS MAGAS

	Esetszám	Kontroll	RR (95% CI)
ASA dózis (/nap)			
nincs	935	8608	–
75 mg	112	529	2.9 (2.2, 3.7)
150 mg	44	234	2.6 (1.8, 3.9)
300 mg	34	144	3.0 (1.9, 4.6)
>300 mg	4	10	3.8 (1.0, 14.4)
ASA kezelés időtartama			
nincs	935	8608	–
1–30 nap	11	56	2.4 (1.2, 4.8)
31–180 nap	37	145	3.3 (2.2, 5.1)
181–365 nap	22	123	2.8 (1.7, 4.7)
>365 nap	124	593	2.8 (2.2, 3.5)

GI panaszok előfordulása

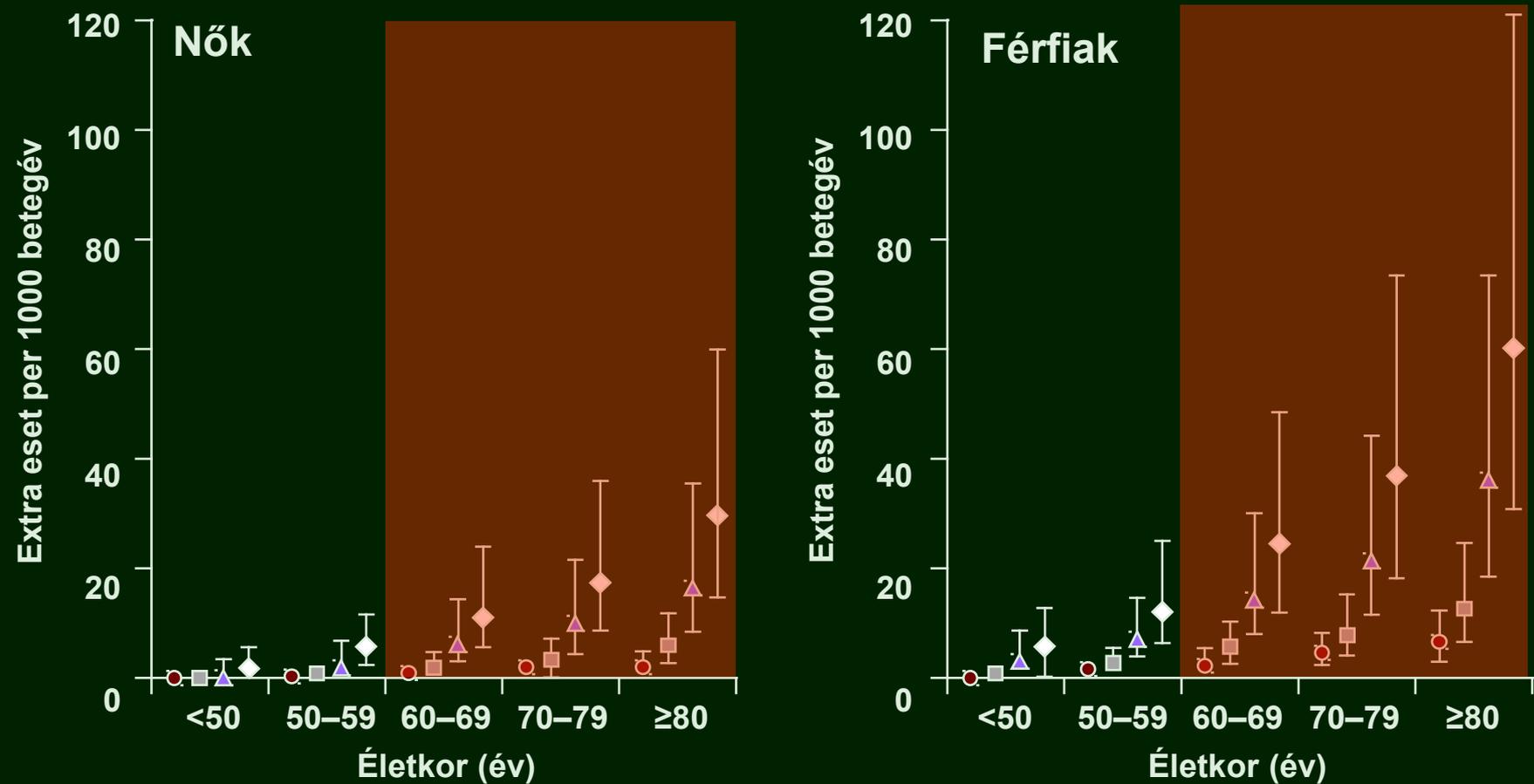
MAGAS CV KOCKÁZAT + ASA TERÁPIA



Kis dózisú ASA terápia

FELSŐ GI MELLÉKHATÁSOK ÉS ÉLETKOR

○ Nincs ■ Fájdalom ▲ Szövődménymentes fekély ◆ Szövődményes fekély



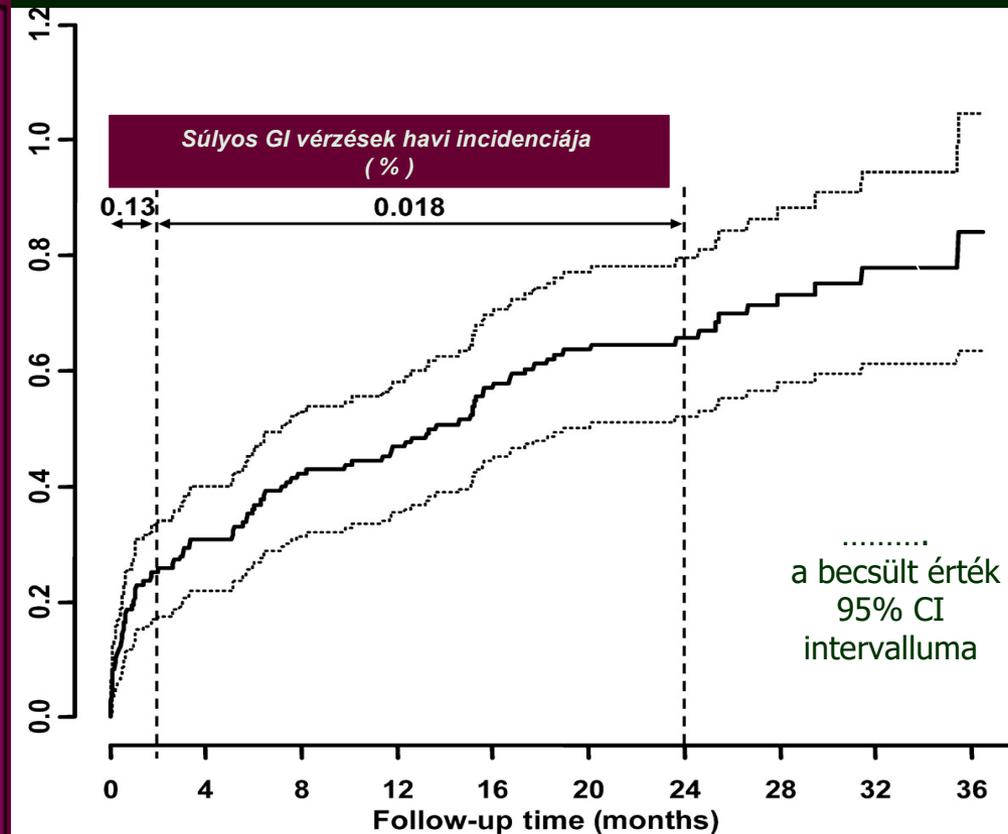
A felső GI tünetek rontják az ASA adherenciát

Betegek	Esélyhányados (95% CI)*	P value
Összes beteg (n=340)	0.84 (0.70, 1.00)	0.05
ASA terápia szempontjából új betegek(n=256)	0.76 (0.57, 1.00)	0.05

- 32 vizsgálat, 144 800 ASA terápiában részesülő beteg összesített adatai alapján
- Rossz adherencia (<75% gyógyszerbevételi arány): 10-50%
- A terápia saját kezdeményezésű megszakítása: 30%
 - 50%-ban a megszakítás oka mellékhatás (GI tüneteket beleértve)

A súlyos GI vérzések kialakulásának kockázata folyamatosan fennmarad ASA kezelés mellett (VALIANT vizsgálat)

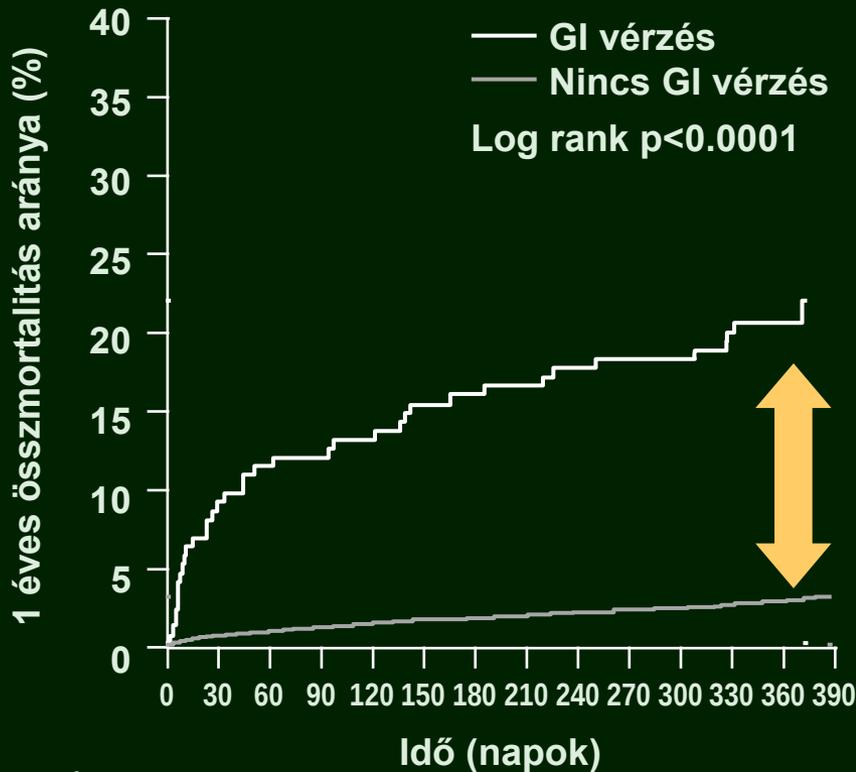
GI vérzések kumulatív incidenciája



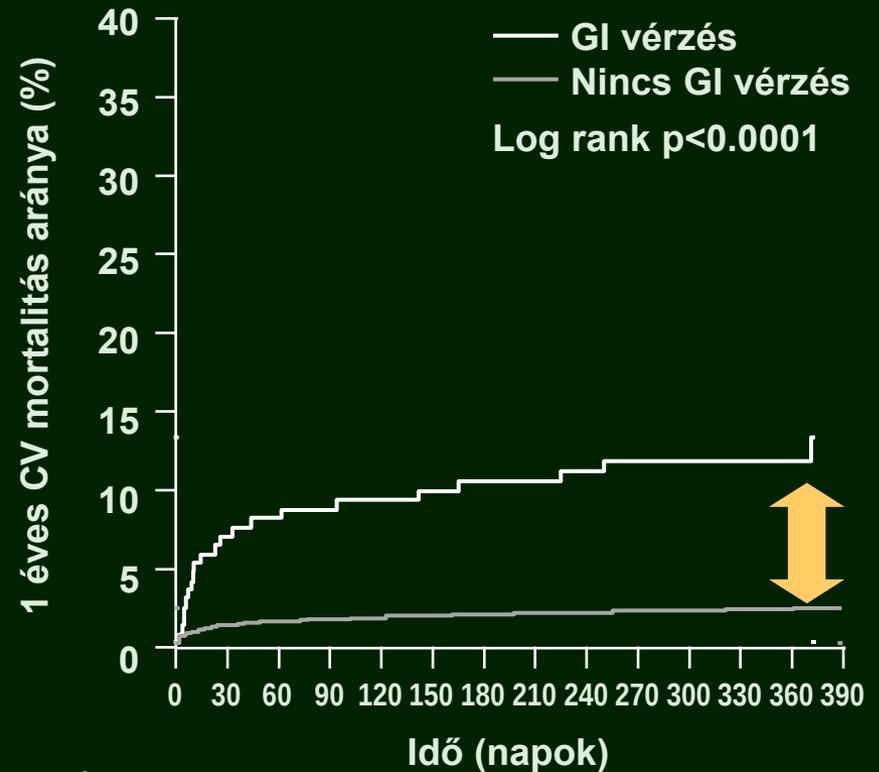
Idő (hónap)

Az össz- és a kardiovaszkuláris mortalitás GI VÉRZÉS ESETÉN ACS UTÁN

Összmortalitás 1 év alatt



Kardiovaszkuláris mortalitás 1 év alatt

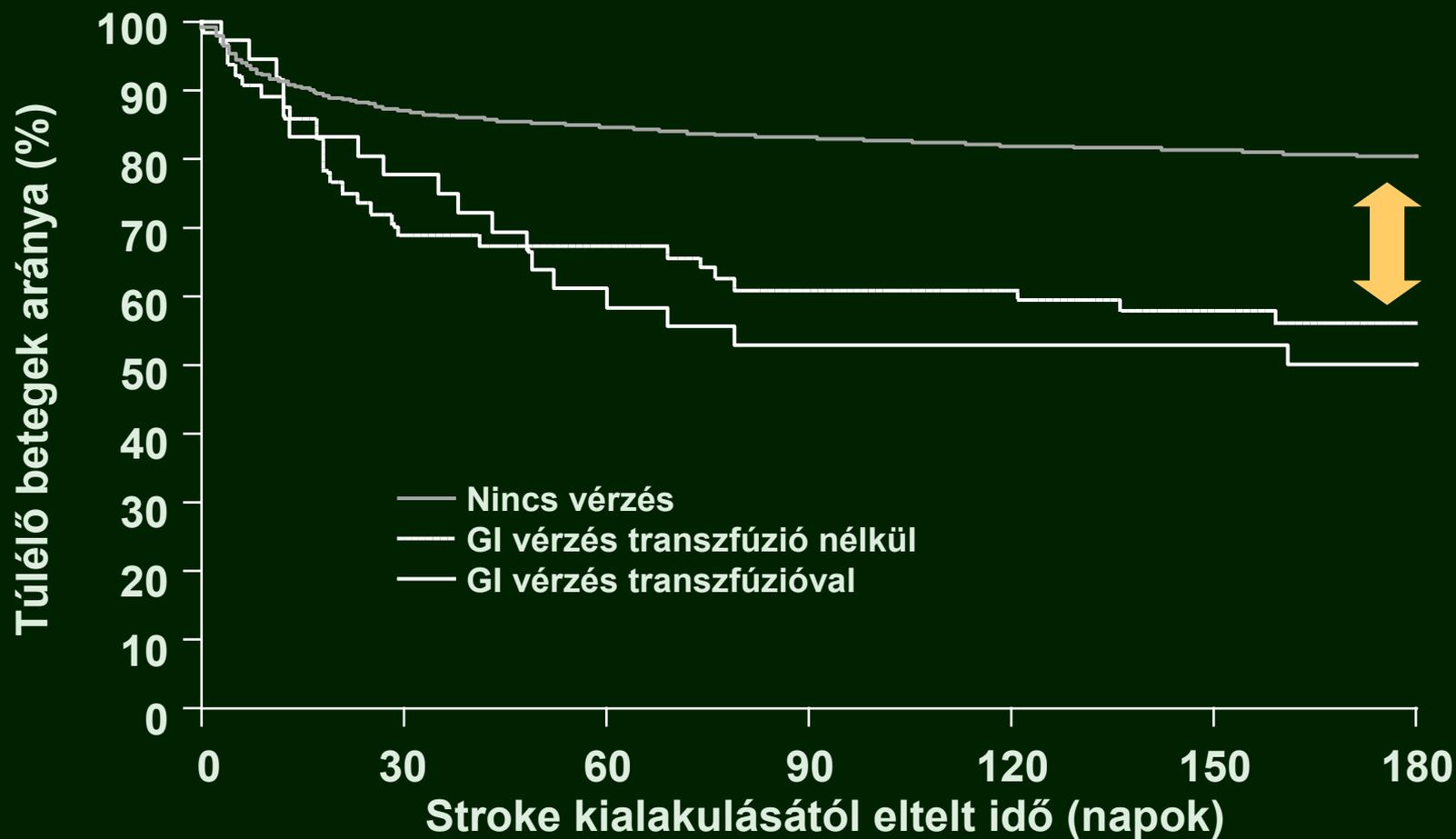


Betegszám	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390
GI vérzés	178	154	147	142	116									
GI vérzés nincs	13641	13047	12945	12862	9577									

Betegszám	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390
GI vérzés	178	154	148	143	118									
GI vérzés nélkül	13641	13049	12955	12880	9596									

GI vérzés és mortalitás

ISCHAEMIAS STROKE-OT KÖVETŐEN



A GI kockázat csökkentése

KIS DÓZISÚ ASA TERÁPIÁBAN RÉSZESÜLŐ BETEGEKNÉL

Antitrombotikus kezelés szükséges



GI kockázat felmérése



Fekély szövődmény kórelőzményben/
Fekély előzmény (nem vérző)



H. pylori teszt és
fertőzés esetén
eradicatorio

GI vérzés

Kettős TAG kezelés

Egyidejű antikoaguláns kezelés

Nem

Igen

+ További legalább 1 az alábbi
kockázati tényezőkből:

→ PPI

Életkor ≥ 60 év

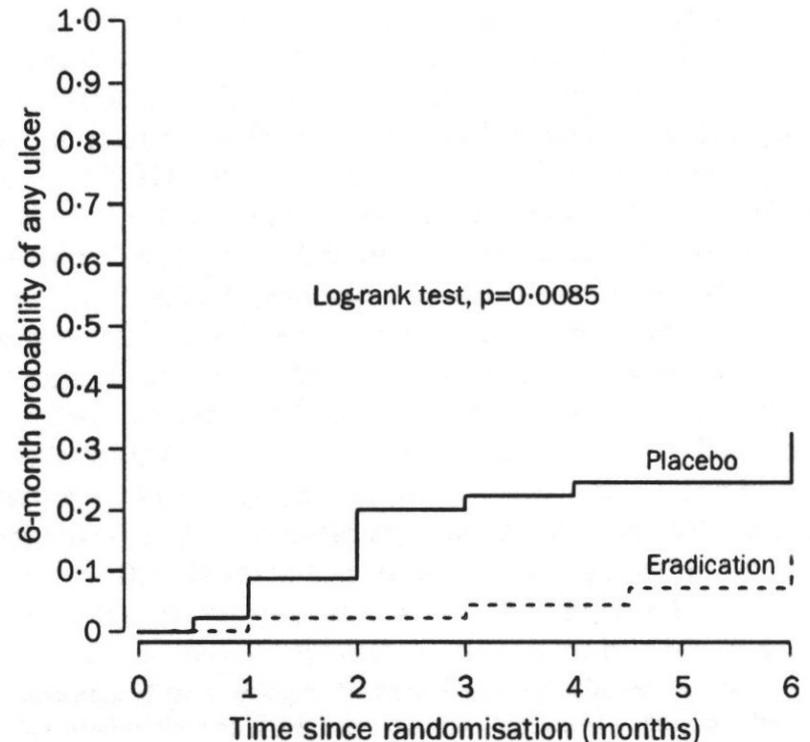
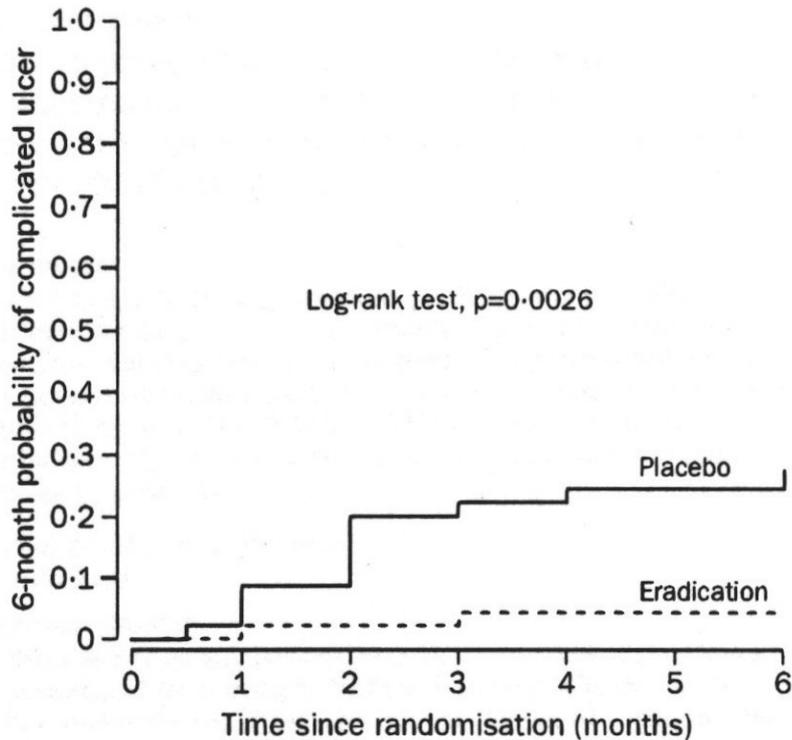
Kortikoszteroid használat

Diszpepszia vagy GERD tünetek

Helicobacter pylori eradikáció

HP PREVALENCIA MAGYARORSZÁGON: >50% (50 ÉV FELETT)

Hosszútávú NSAID kezelés előtt elvégzett Helicobacter pylori eradikáció csökkenti fekélybetegség kialakulásának valószínűségét



H. pylori – Maastricht V.

INDIKÁCIÓ

A *Helicobacter pylori* gastritis fertőző betegség!

	Ajánlás
■ DU/GU (aktív, inaktív és szövődményes fekély)	1A
■ MALT-lymphoma	1A
■ Atrophiás gastritis	1A
■ Gyomorrákos betegek közvetlen rokonai	1A
■ Gyomorrák műtéti eltávolítása után	1A

H. pylori – Maastricht V.

INDIKÁCIÓ

Javasolt:

Ajánlás

- „Uninvestigated” dyspepsia 1A
 - „Test-and-treat” stratégia non-invazív teszttel
- GERD 1A
 - Az eradikáció nem befolyásolja a GERD lefolyását
- Tartós NSAID kezelés kezdetén 1A
 - Egymástól független pathogenetikai faktorai a fekélyképződésnek
 - A tartós NSAID/kisdózisú ASA kezeltekben a sikeres eradikáció megelőzheti a fekély- vagy vérzés kialakulását
 - PPI terápia fontossága

H. pylori – Maastricht V.

INDIKÁCIÓ

Extragastricus manifesztáció:

- Vashiányos anaemia
- Idiopathias thrombocytopenias purpura
- B12-vitamin hiány

Ajánlás

1A

1A

3B

Nincs összefüggés:

- Cardiovascularis betegségek, neurológiai betegségek
 - Alzheimer-kór, Parkinson-betegség
- Allergia, urticaria, asthma bronchiale
- Kövérség

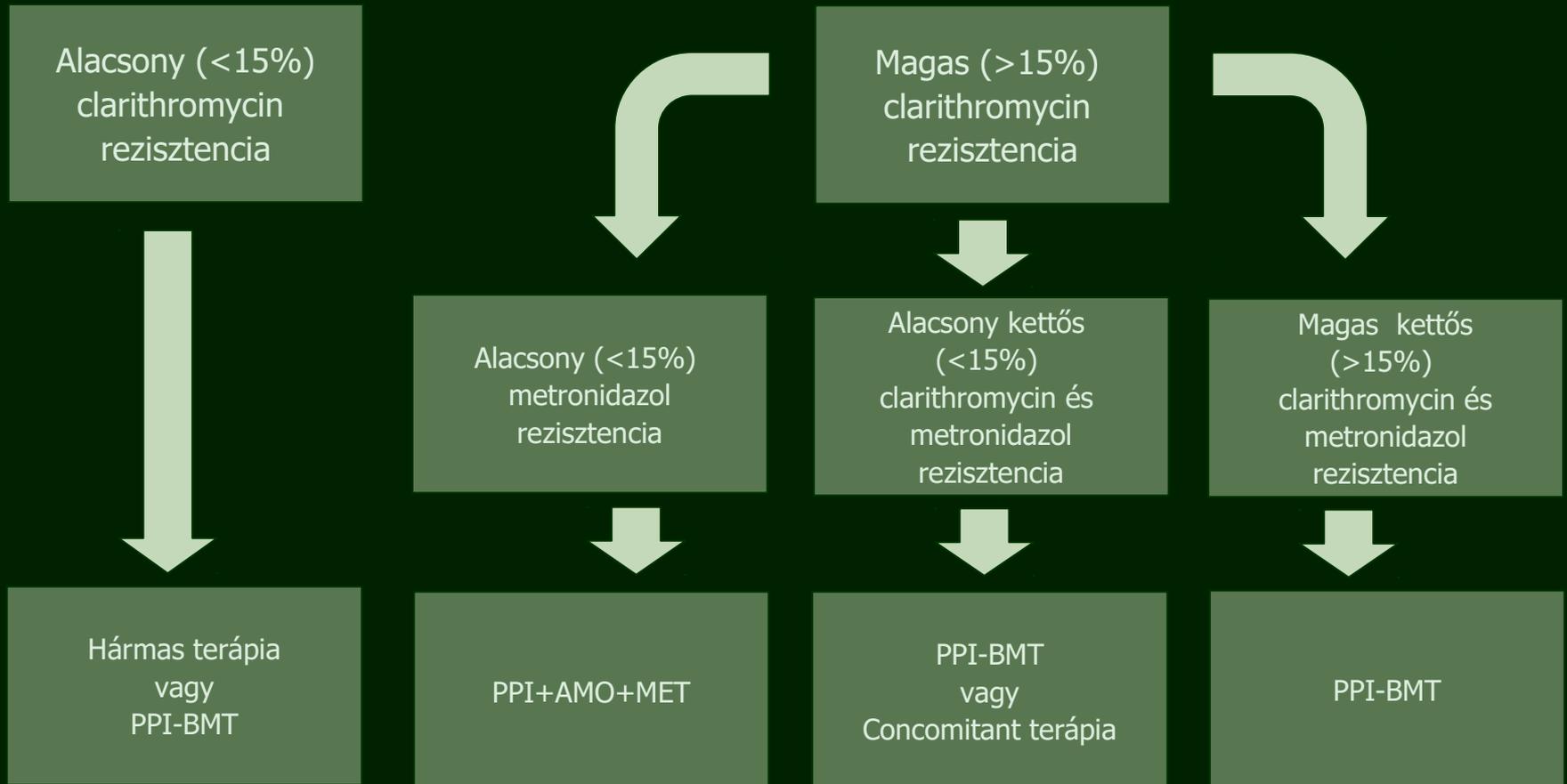
H. pylori – Maastricht V.

DIAGNOSZTIKA

- | | |
|---|---------------|
| ■ UBT és a széklet Hp antigén teszt pontossága egyforma | Ajánlás
2B |
| – Hp diagnosztikában és kezelés után is | |
| ■ Szerológia | 2B |
| – Nem javasolt az eradikációs kezelés sikerességének lemérésére | |
| ■ PPI kezelést 2 hétre fel kell függeszteni | |
| – UBT, SAT, szövettani vizsgálat, gyors urease teszt, tenyésztés | |
| – Ál-negativitás: 10-40% | |
| – Gastricus pH növelésével a baktériumok száma csökken | |
| – H ₂ - blokkoló: minimálisan csökkentheti a UBT szenzitivitását | |
| – Antacid: nem befolyásolja | |
| – Antibiotikum- és bizmutkezelés: 4 hét | |
| ■ Biopszia | 2B |
| – Két minta az antrumból (pylorustól 3 cm-rel, kis- és nagygörbületen),
két minta a corpus közepső harmadából | |
| ■ Tenyésztés | 2B |
| – első eradikációs sikertelenséget követően levofloxacint tartalmazó
kezelés tervezésekor, illetve második eradikációs vonal sikertelensége után | |

H. pylori – Maastricht V.

ELSŐVONALBELI KEZELÉS



Hármas terápia: PPI, amoxicillin, clarithromycin

PPI-BMT (= Bizmut tartalmú négyes kombináció): PPI, bizmut, metronidazol, tetraciklin

Concomitant: PPI, amoxicillin, clarithromycin, metronidazol

H. pylori – Maastricht V.

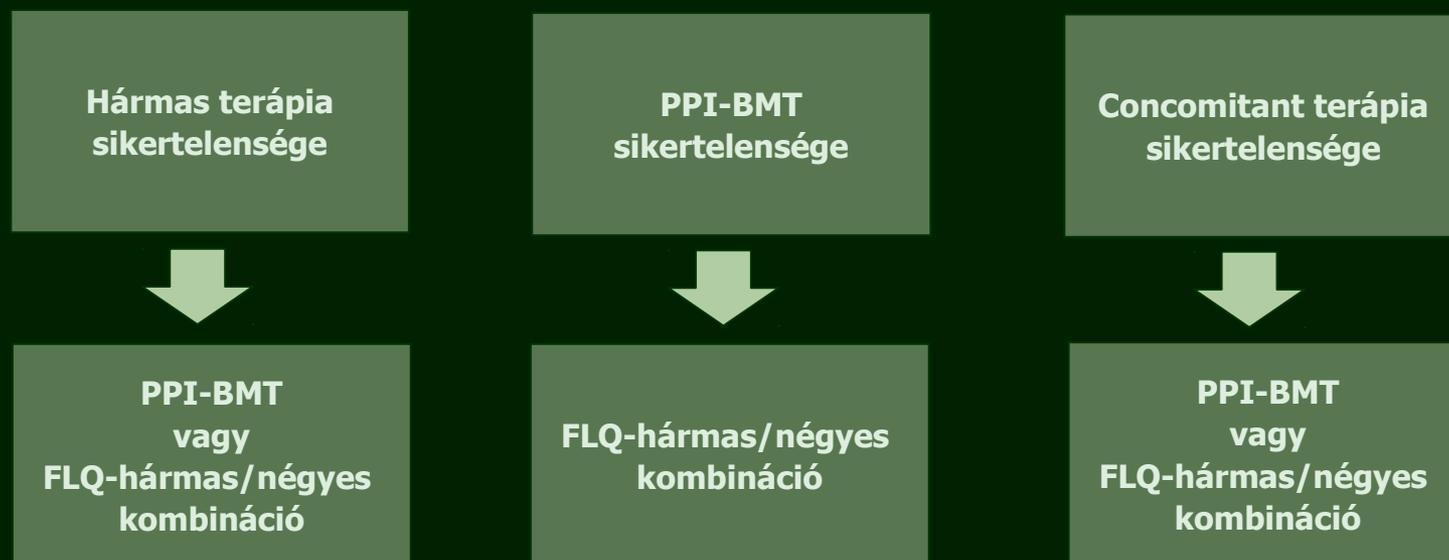
ELSŐVONALBELI KEZELÉS

- A nem bizmuttartalmú négyes kezelések:
 - **LEGHATÉKONYABB:**
 - **Concomitant:**
PPI+amoxicillin+clarithromycin+metronidazol
 - **GYENGÉBBEK**
 - **Sequential:**
napig PPI+amoxicillin, 5 napig PPI+clarithromycin, metronidazol
 - **Hybrid (sequential-concomitant):**
7 napig PPI+amoxicillin, 7 napig concomitant
- Kezelés időtartama nőtt: 14 nap

Magyarországon patikai forgalomban levő bizmut készítmény:
Ulcamed (bismuth-citrat) 120 mg (56x)
adagolás: 4x1 tbl 2 hétig

H. pylori – Maastricht V.

MÁSODVONALBELI KEZELÉS



Hármas terápia: PPI, amoxicillin, clarithromycin

PPI-BMT: Bizmuttartalmú négyes kombináció: PPI, bizmut, tetraciklin, metronidazol

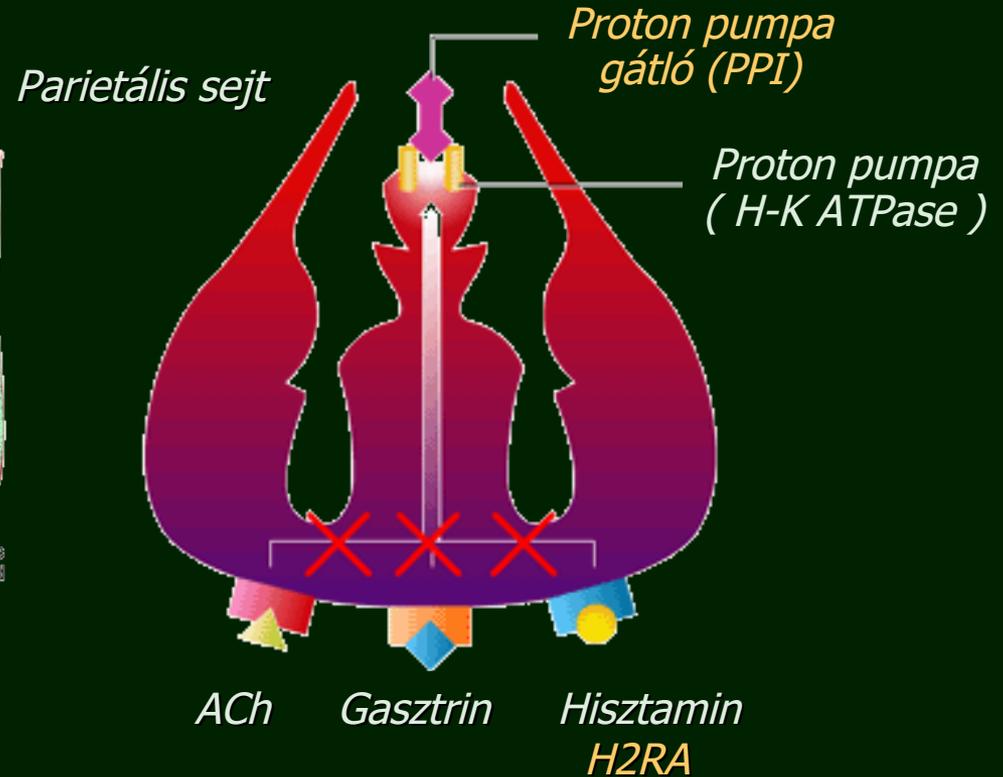
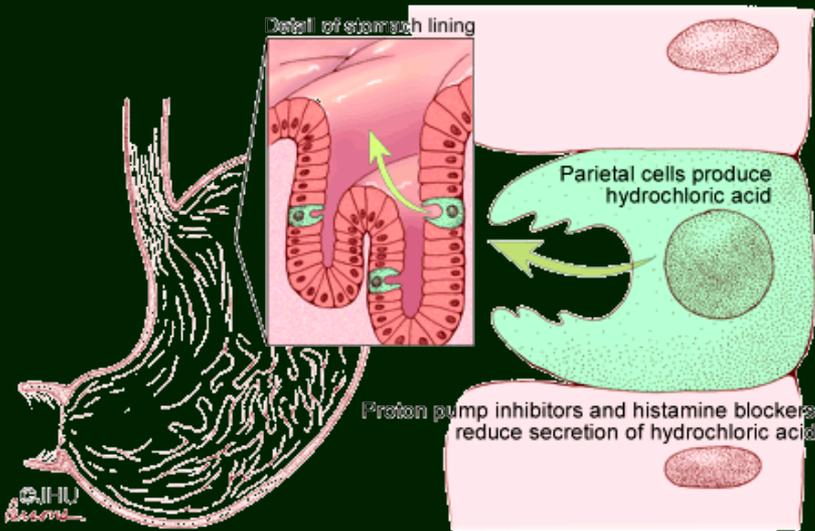
Concomitant: PPI, amoxicillin, clarithromycin, metronidazol

FLQ-hármas kombináció: PPI, amoxicillin, levofloxacin

FLQ-négyes kombináció: PPI, bizmut, amoxicillin, levofloxacin

A gyomorvédelem lehetősége

SAVSZEKRÉCIÓ GÁTLÁS



PPI $\xrightarrow[\text{+}]{\text{protonáció}}$ aktív szulfonamid
proton pumpa szabad ciszteinje



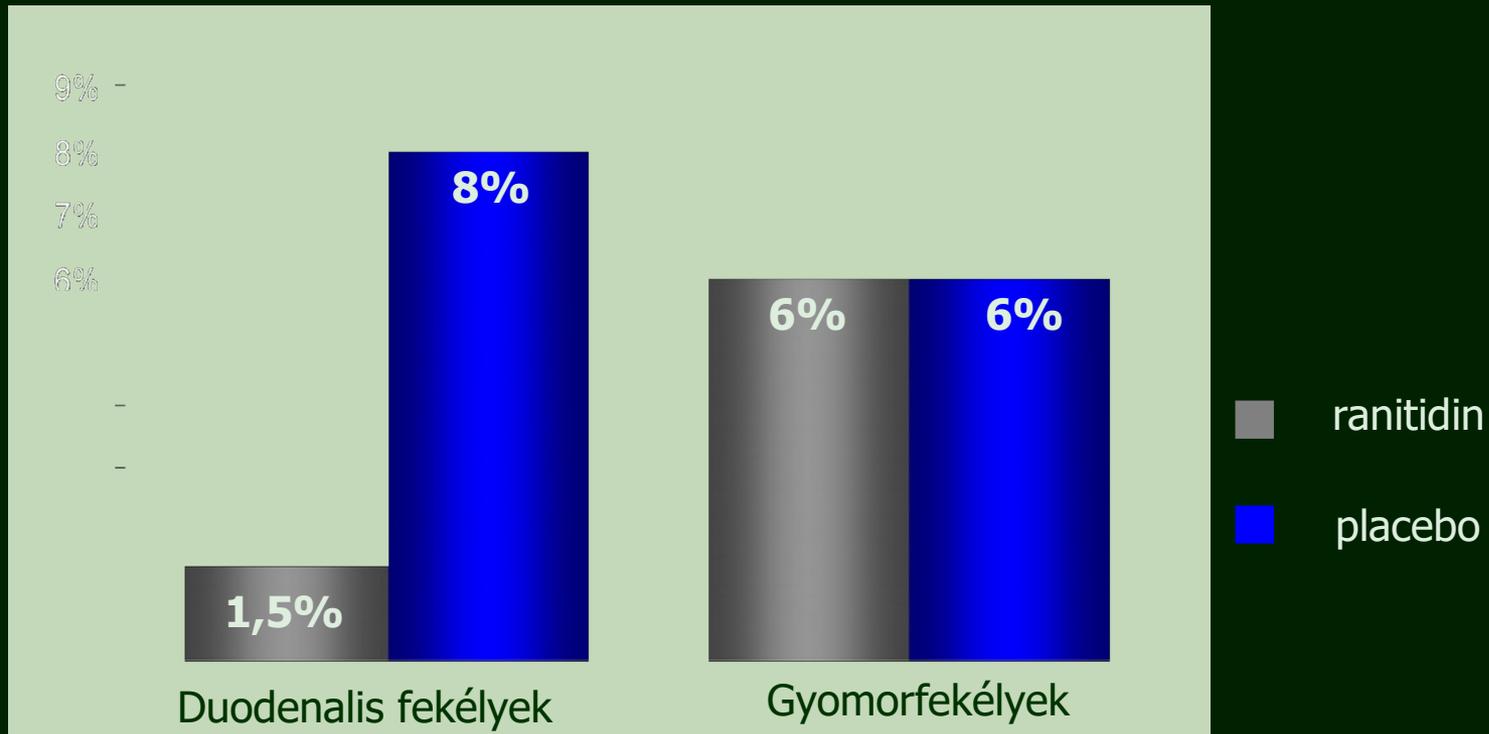
Irreverzibilis
kötődés



Gátolt proton
pumpa

H2-receptor blokkolók

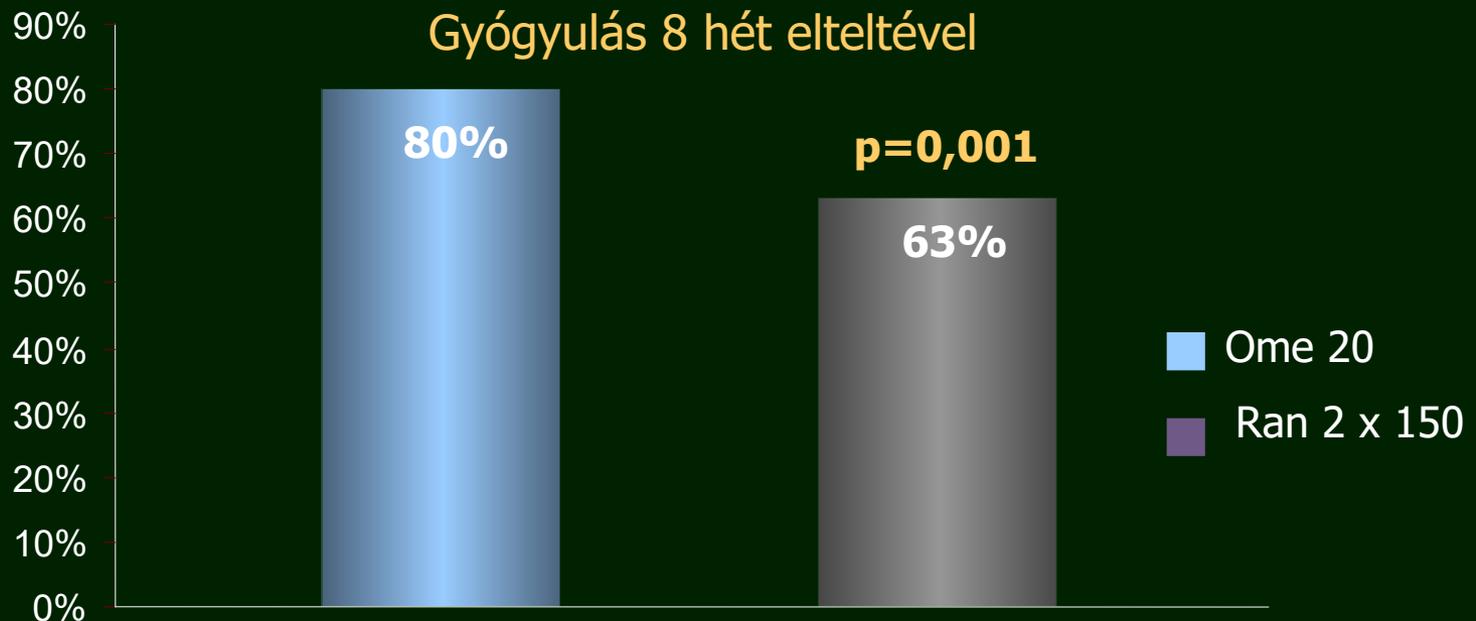
*2x150 mg Ranitidin vs. Placebo
297 RA és OA beteg, 8 hét NSAID kezelés*



ASTRONAUT study

Omeprazol vs. ranitidin

541 tartósan NSAID-ot szedő fekélybeteg 4-8 hétig,
majd 432 beteg - omeprazol 1x20 mg vs. ranitidin 2x150mg 6 hónapig



Fenntartó periódus: OME - 72% vs. RAN - 59% maradt remisszióban !

Kis dózisú ASA + PPI = kevesebb UGI vérzés

- 2049 felső GI vérzéses esemény; 20 000 kontroll („The Health Improvement Network” UK családorvos adatbázis)
- PPI alkalmazása >30 nap esetén az ASA kezelésben részesülő és más rizikócsoportok esetén csökkentette a felső GI vérzés kockázatát

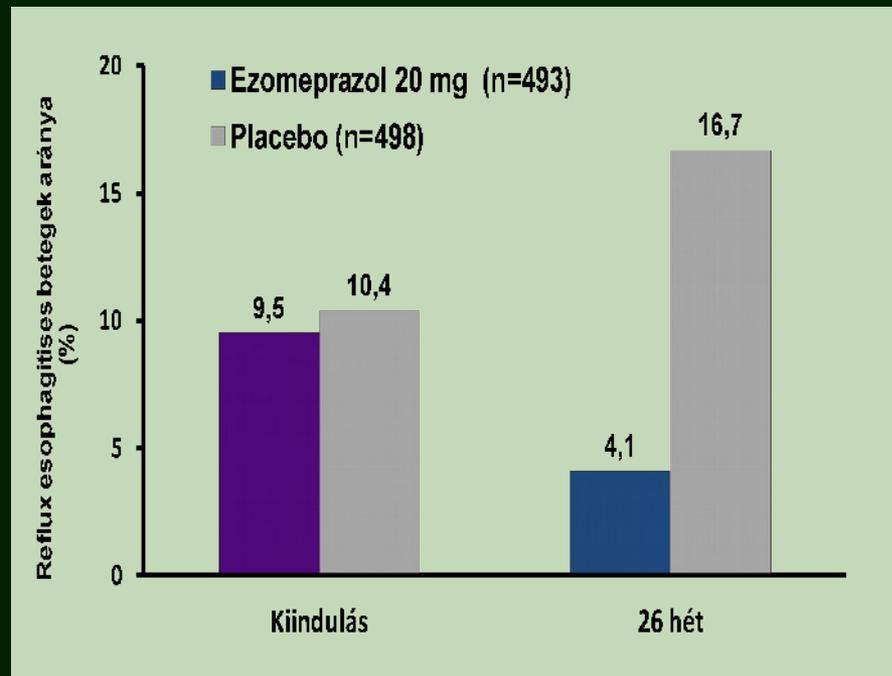
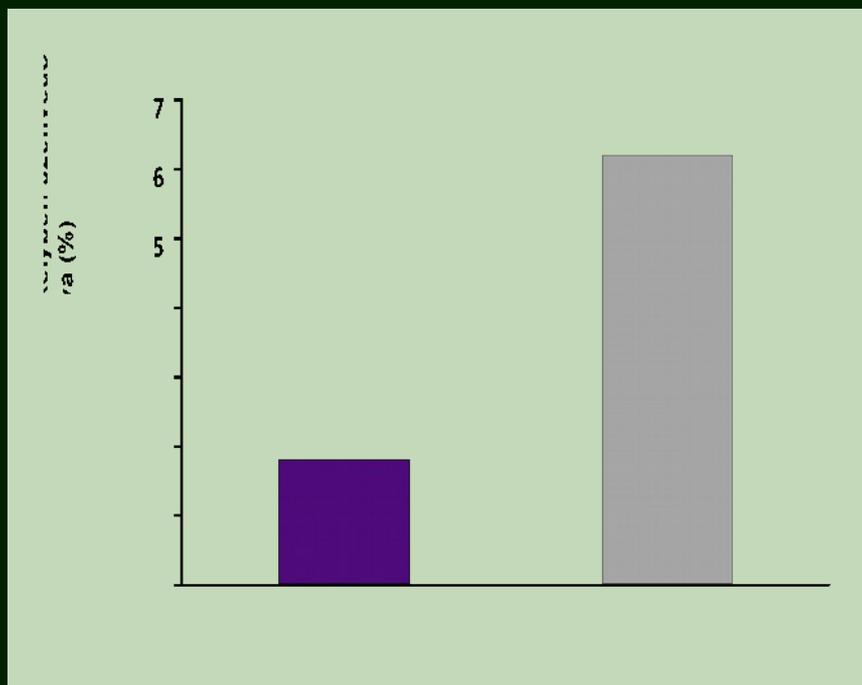
<i>Betegek</i>	<i>Kockázati arány (95% CI)</i>
Összes beteg	0.80 (0.68, 0.95)
Kis dózisú ASA terápia	0.58 (0.42, 0.80)
Kettős TAG terápia	0.21 (0.05, 0.87)
NSAID terápia	0.48 (0.30, 0.77)
Coxib terápia	0.50 (0.19, 1.33)
Kortikoszteroid terápia	0.67 (0.33, 1.36)
Warfarin terápia	0.48 (0.22, 1.04)

ASTERIX vizsgálat

- Multicentrikus, kettős-vak, placebo-kontrollált vizsgálat
- Betegek:
n=991, életkor \geq 60 év, kis dózisú (75–325 mg/day) ASA
 - Randomizáltan 1x20 mg ESO naponta vagy placebo 26 hétig
 - *Helicobacter pylori*-negatív szűréssel (¹³C-urea kilégzési teszttel igazolva)
- Elsődleges végpont: gyomor- és/vagy nyombélfekély incidencia
 - Endoszkópia kiinduláskor, illetve 8 és 26 hét után

ASTERIX vizsgálat

FEKÉLY ÉS EROSIV ESOPHAGITIS INCIDENCIA



OBERON vizsgálat

Multicentrikus, kettős-vak, placebo-kontrollált, randomizált, parallel-csoportos vizsgálat

n = 2426

Kis dózisú ASA + ezomeprazol 40 mg

R

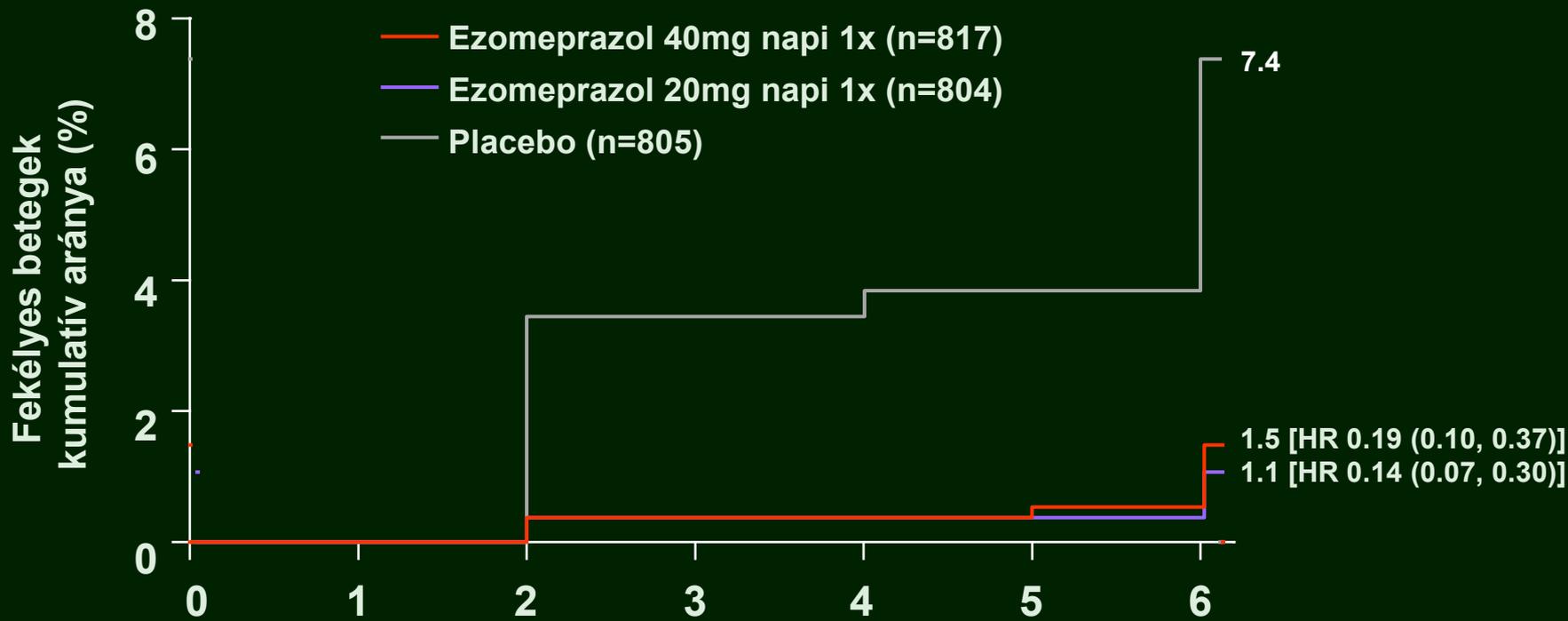
Kis dózisú ASA + ezomeprazol 20 mg

Kis dózisú ASA + placebo



OBERON vizsgálat

FEKÉLY INCIDENCIA 6 HÓNAP UTÁN PPI MELLETT



Betegszám

E40	817
E20	804
Placebo	805

795
776
740

Hónapok

709
693
620

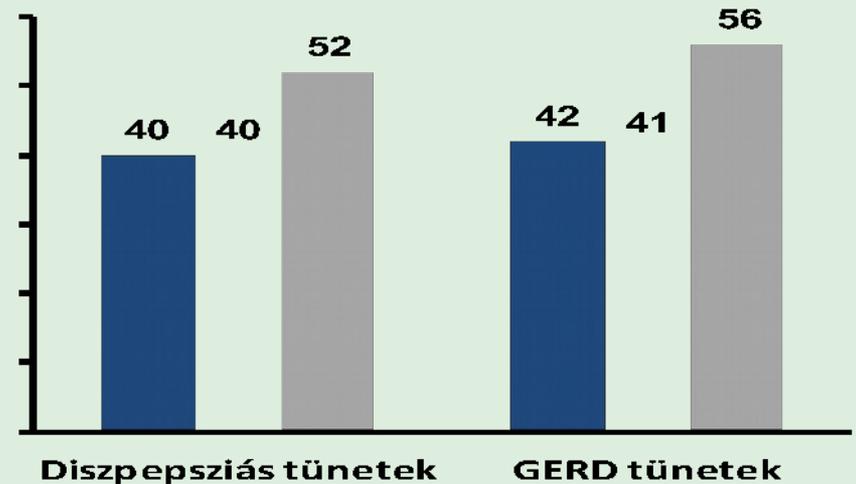
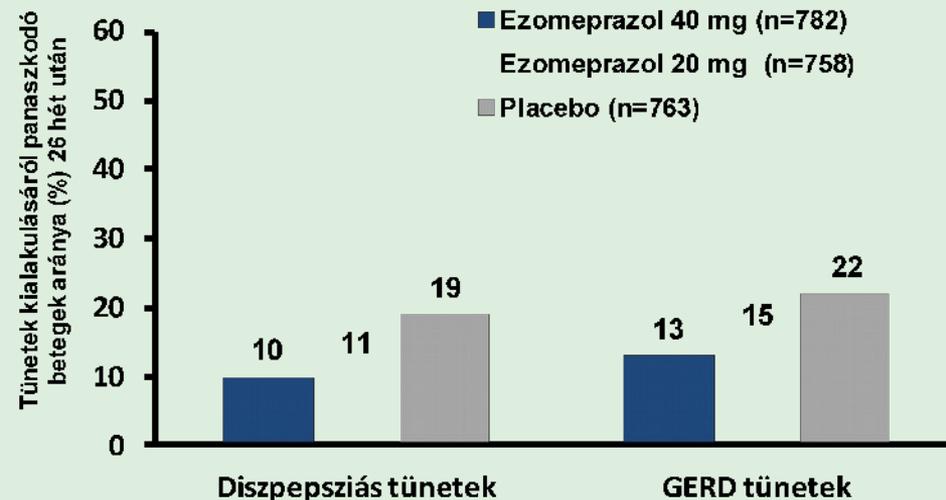
OBERON vizsgálat

FELSŐ GI TÜNETEK CSÖKKENÉSE

Az ezomeprazol csoportban szignifikánsan kevesebb beteg számolt be GI tünetekről a vizsgálat végén

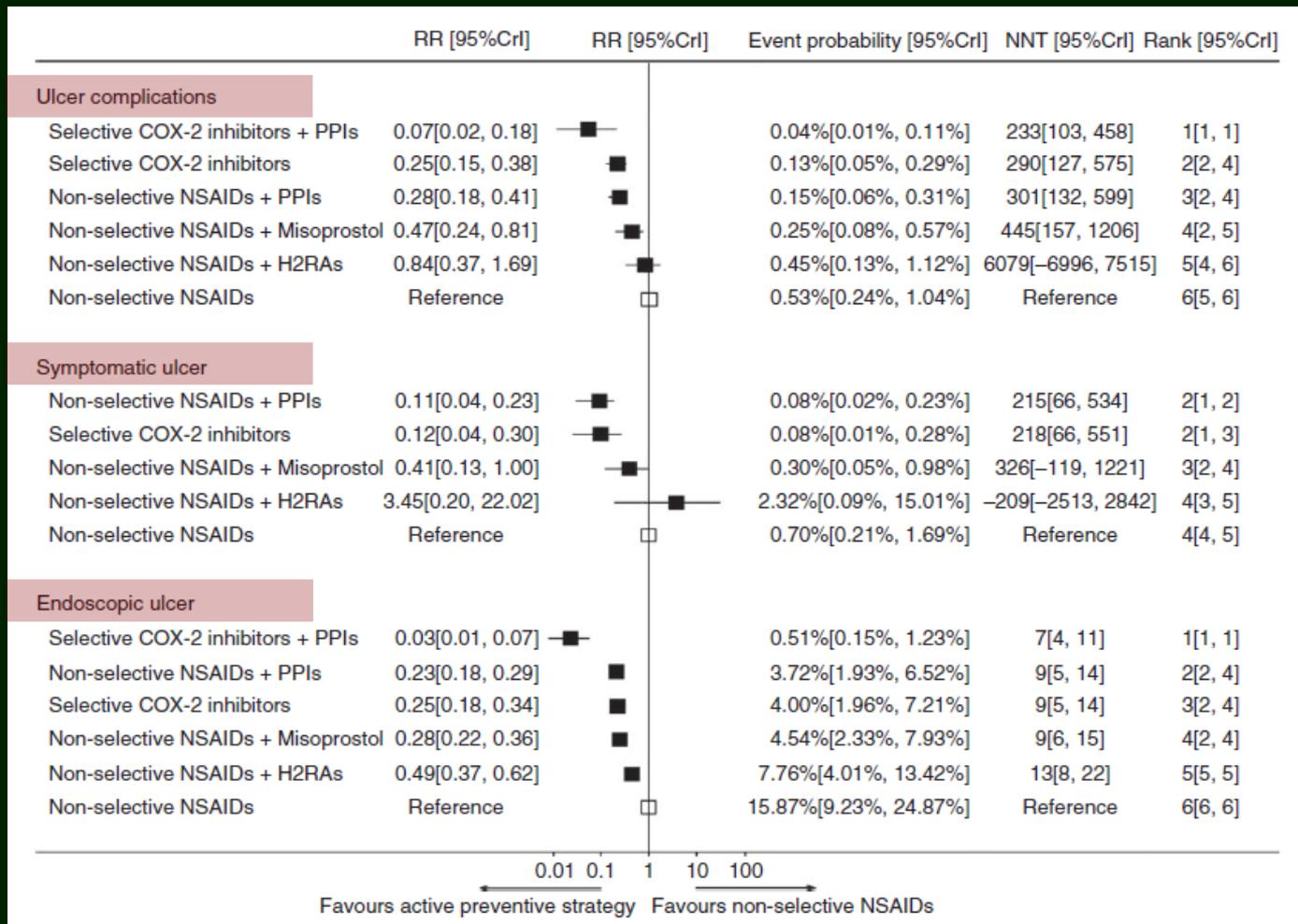
**Kiinduláskor
panaszmentes betegek**

**Kiinduláskor felső GI panaszokról
beszámoló betegek**



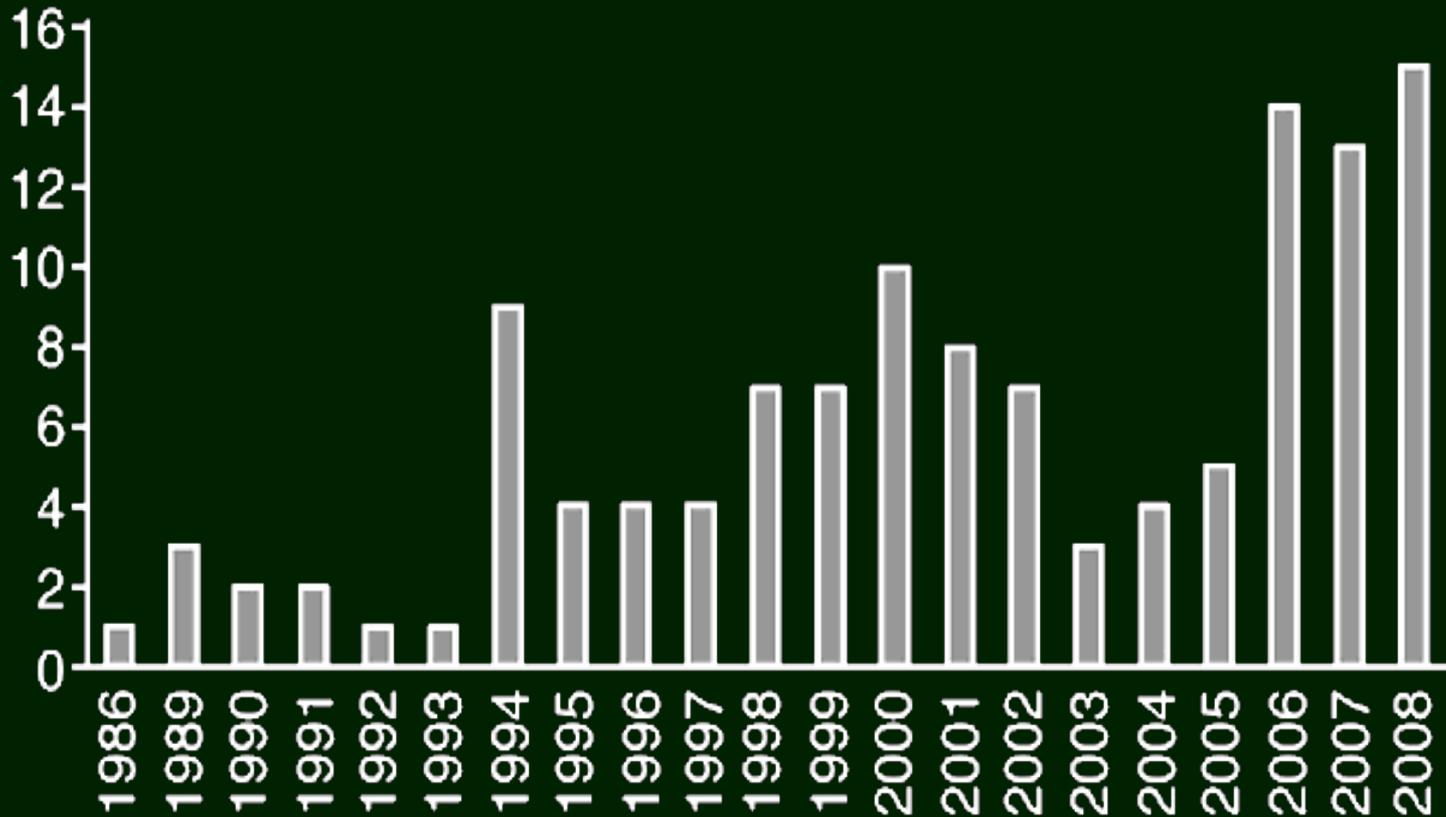
NSAID kezelés GI szövődményei

METAANALÍZIS



PPI biztonságosság

MEGJELENT KÖZLEMÉNYEK SZÁMA ÉVENTE (1986 – 2015)



2009: 64

2010: 84

2011: 80

2012: 72

2013: 82

2014: 88

2015: 90

PPI fogyasztás Magyarországon

A02BC Proton Pumpa Inhibitorok	2009	2015
IMS *		

* *IMS: az ország összes patikai forgalma;
a patikák által megvásárolt PPI (doboz)*

PPI fogyasztás Magyarországon

2009-ben (doboz):

- 1. < 100 ezer*
- 2. 100 - 500 ezer*
- 3. 500 ezer – 1 millió*
- 4. 1 millió – 2 millió*
- 5. > 2 millió*

2015-ben 2009-hez képest:

- 1. negyede*
- 2. fele*
- 3. ugyanannyi*
- 4. duplája*
- 5. négyszerese*

PPI fogyasztás Magyarországon

A02BC Proton Pumpa Inhibitorok	2009	2015
IMS *	4.410.291	

* *IMS: az ország összes patikai forgalma;
a patikák által megvásárolt PPI (doboz)*

PPI fogyasztás Magyarországon

A02BC Proton Pumpa Inhibitorok	2009	2015
IMS *	4.410.291	9.353.728

* *IMS: az ország összes patikai forgalma;
a patikák által megvásárolt PPI (doboz)*

A PPI terápia következményei

■ BIOLÓGIAI:

– A GYOMOR pH ÉRTÉK 4 FÖLÉ EMELKEDIK

- Bakteriális kolonizáció lehetősége a gyomorban és a vékonybélben (az elfogyasztott étel általában nem steril)!

– TÁPCSATORNA

- enterális fertőzések (CDAD)
- vékonybél kontamináció szindróma (SIBO)

– MIKROASPIRÁCIÓ

- Pneumónia

– MEGVÁLTOZIK EGYES ANYAGOK FELSZÍVÓDÁSA

– A colon K^+ - H^+ ATPase-ra is hat.

– PPI immunrendszert befolyásoló hatása?

■ FARMAKOLÓGIAI:

– GYÓGYSZERINTERAKCIÓK – CYP 2C19

PPI és bélflóra ?

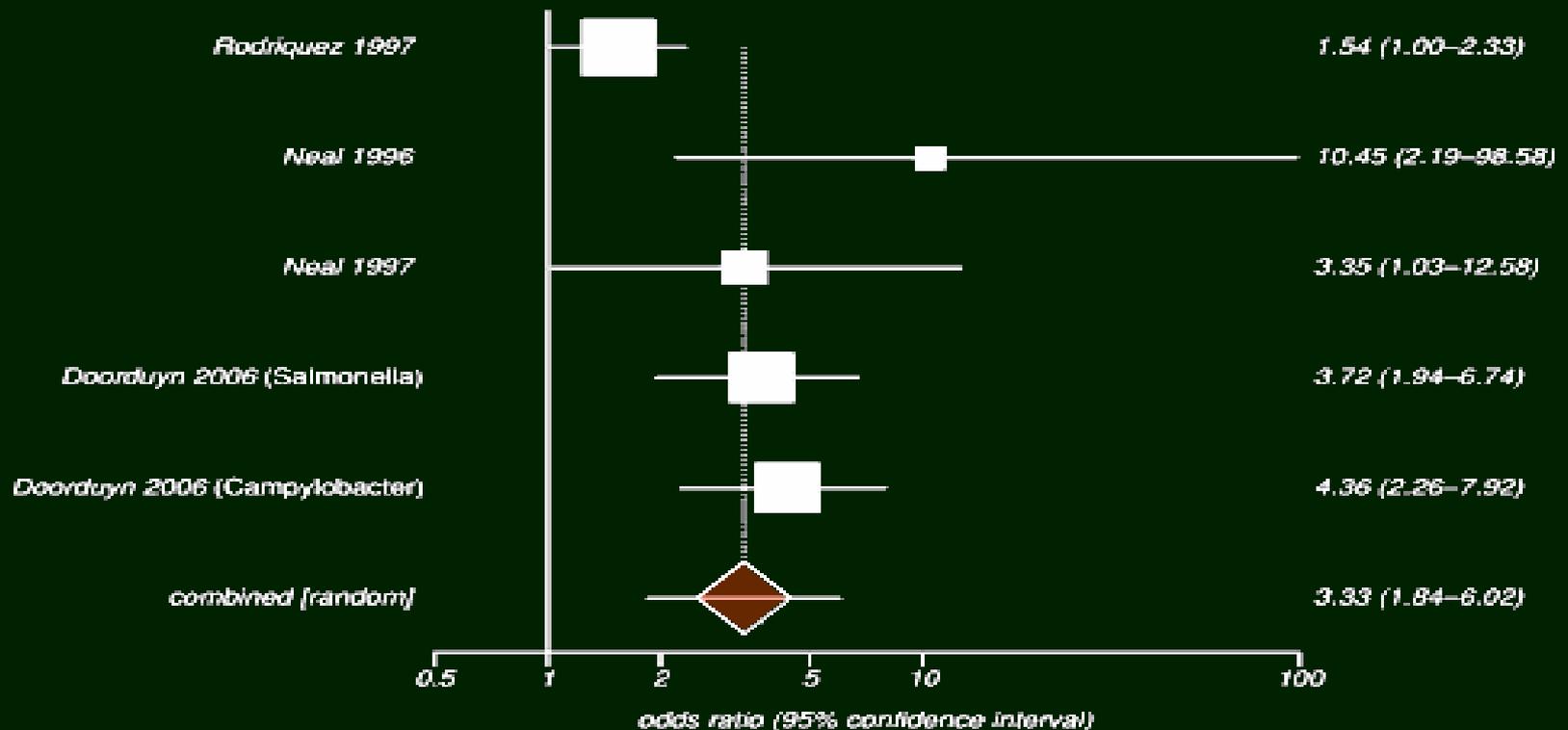
Mennyire gondolja reálisnak azt, hogy az elhúzódó PPI kezelés diszбактерiózist okozhat?

1. Igen, végtére is a hatásából következnek.
2. Nem, nincs számottevő mellékhatása a PPI-oknak.
3. Igen, de csak I. generációs szerek (OME, LAN, PAN) esetében.
4. Igen, de csak II. generációs szerek (ESO, RAB, PAN-Mg) esetében.
5. Igen, de csak ha H2RA-t is kap egyidejűleg a beteg.

PPI mellékhatások

ENTERÁLIS FERTŐZÉSEK

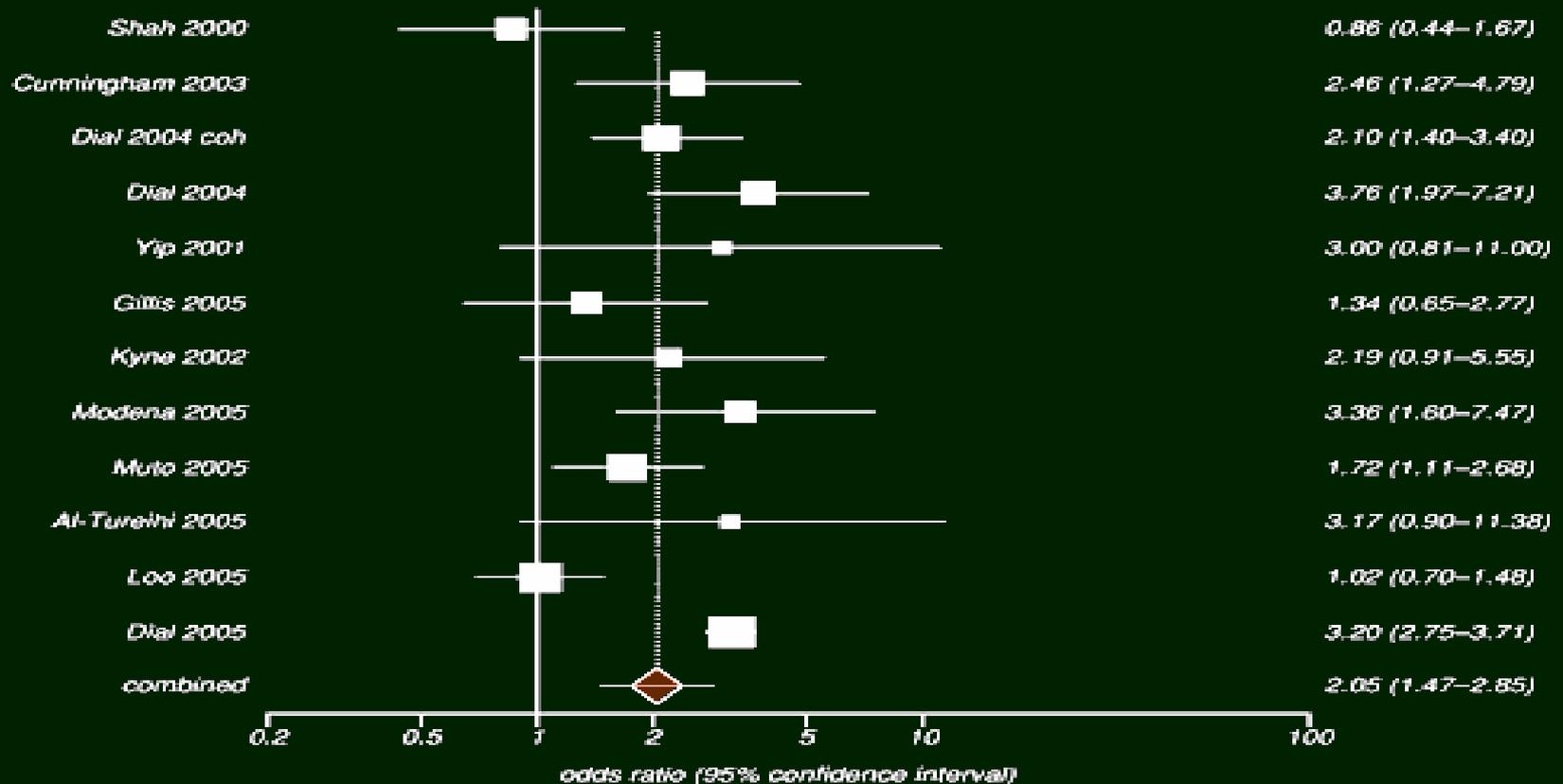
Odds ratio meta-analysis plot [random effects]



PPI mellékhatások

C. DIFFICILE OKOZTA HASMENÉSEK

Summary meta-analysis plot [random effects]



Control at higher risk

PPI at higher risk

PPI mellékhatások

VÉKONYBÉL BAKTERIÁLIS KONTAMINÁCIÓ (SIBO) KOCKÁZAT

- Glukóz-hidrogén kilégzési teszt (GHBT)
- 200 PPI kezelt reflux-beteg: 50% pozitív
- 50 normál kontroll személy: 6% pozitív
OR:16; (95%CI:4,8-53); $p < 0,001$
- Mean time of peak: 62 ± 37 min vs. 58 ± 24 min (NS)
- PPI kezelés időtartama: 2-12 hónap vs. >13hónap: OR: 11 (95%CI:5,5-21,8) $p < 0,001$
- PPI kezelés mellett a SIBO eradikáció sikeressége is alacsonyabb (PPI kezelt:87% vs. Nem PPI kezelt:91%)

PPI és felszívódás ?

Okozhat-e felszívódási zavart a PPI terápia?

1. Igen, az elhúzódó kezelés a celiakia esetében tapasztalhatóhoz hasonló hiányállapotot eredményez.
2. Igen, különösen a kalcium felszívódás tekintetében, így idős nőknek nem javasolt PPI-t adni az osteoporotikus csonttörések fokozott kockázata miatt.
3. Igen, de csak az omeprazol.
4. Elvben igen, de a gyakorlatban nincs kellő súlyú bizonyíték (prospektív RCT).
5. Nem, még a kérdés felvetése is butaság.

PPI és felszívódási zavarok

- A gyomor savszekréciójának gátlása folytán számos anyag (pl. Ca, Fe, Mg, B₁₂) felszívódását befolyásolják a PPI-k.
- **Potenciális klinikai végpontok:**
 - Osteoporosis, csonttörések
 - Vashiányos anemia
 - Hypomagnesaemia
 - B₁₂ vitamin hiány

PPI – Ca felszívódás

OSTEOPOROSIS, CSONTTÖRÉSEK

- 130.487 postmenopausalis nő (50-79év)
 - 7.8 éves (=1.005.126 betegév) prospektív követés
 - A PPI kezelt csoportban nem volt magasabb a csípőcsont törések száma, ugyanakkor az egyéb törések (kar, csigolya) száma kismértékben emelkedett (HR 1.26-1.47). H2RA-k esetében kevésbé volt kifejezett ez a tendencia.
- 
- A PPI kezelt csoportban a csontdenzitometriás adatok szerint a csípőcsontban csökkent a Ca tartalom, míg az egyéb területeken nem változott.

PPI – Ca felszívódás

OSTEOPOROSIS, CSONTTÖRÉSEK

- 33.752 combnyaktöréssel beteg és 130.471 kontroll.
- Retrospektív "case control" vizsgálat.
- PPI és H2RA kezelés egyaránt növelte a rizikót azokban az esetekben, amikor legalább egy további combnyaktörésre hajlamosító rizikótényező jelen volt.

PPI – Ca felszívódás

OSTEOPOROSIS, CSONTTÖRÉSEK

- Nem volt különbség a PPI szedés mértékében az osteoporosisos (n=2193) és a kontroll (n=5527) csoportok között.
- A >0.5 standard dózisú hosszútávú PPI kezelés nem volt hatással a csont ásványi anyag tartalmára (n=2549).

Characteristics	Hip			Spine		
	Cases (n = 2193)	Controls (n = 5527)	P	Cases (n = 3956)	Controls (n = 10,257)	P
Demographics						
Age, y, mean ± SD	71.3 ± 12.2	70.3 ± 12.0		67.8 ± 10.9	67.1 ± 10.7	
Female, %	90.7	91.0		92.6	92.8	
Proton-pump inhibitor use, %						
No standard doses dispensed	76.7	74.7	.070	79.1	74.8	<.001
1–750 Standard doses dispensed	17.3	17.4	>.2	16.2	18.1	.010
751–1500 Standard doses dispensed	3.7	4.0	>.2	2.7	3.9	<.001
>1500 Standard doses dispensed	2.2	3.9	<.001	2.0	3.3	<.001

PPI – Ca felszívódás

OSTEOPOROSIS, CSONTTÖRÉSEK

- *10 vizsgálat (4 cohort, 6 case-control) metaanalízise*
- *Mind retrospektív*
- *Rendező elv:*
 - *PPI szedés – rövidtávú (akár 1 tbl!) / hosszútávú*
 - *PPI dózis*
 - *Csonttörések*
- ***PROBLÉMA:***
 - *A PPI terápia alapfilozófiája – a magasabb kockázatú betegek kapják!*
- *Ennek ellenére minor (OR 1.2-1.3) különbségek*
- *Logikailag nehezen magyarázható eredmények:*
 - *hosszabb távú PPI terápia nem növeli a rizikót*

PPI – Ca felszívódás

LEHET KÜLÖNBSÉG A MOLEKULÁK KÖZT?

- Beválogatás: 2013.04.01 – 2013.07.01
- Kosovo (Pristina) – lakosság: 1.8M (ország), 0.5M (agglomeratio), 0.2M (város)
- Single center!
- 250 (5x50) egyén, igen szigorú kritériumok alapján
 - Participants eligible for the study were **regularly active, individuals, aged 18–65 years, and taking PPIs as gastroprotective long-term maintenance therapy in association with long-term use of NSAIDs**. The control group consisted of healthy participants or participants with diseases and treatments not mentioned in the exclusion criteria. Regular activity was defined as an individual's self-identification to participate independently in activities.
 - The **exclusion criteria** were the use of calcium and vitamin D supplements and contraceptives within the last 6 months, the use of acid-suppressing agents (PPIs, H2 receptor antagonists, and antacids), estrogen therapy, bisphosphonates, and glucocorticoids within the last year, and concomitant use of diuretics, anticoagulants, or anticonvulsants.
 - Individuals were also not included in the study if they had diseases that may affect bone metabolism, or had had confirmed malabsorption diseases or neoplastic diseases during the previous 5 years. Similarly, individuals were not included if they self-reported previous fractures, or had a history of renal diseases, thyroid diseases, and cardiovascular diseases. Pregnant or breastfeeding women and women planning a pregnancy were also not included.
- 1x20 OME, 1x20 ESO, 1x30 LAN, 1x40 PAN, illetve NO-PPI
- Kor, nem, BMI, dohányzás, menopausa, denzitometriás eredmény alapján homológ csoportok
- Drop out 20%/csoport egyformán ...

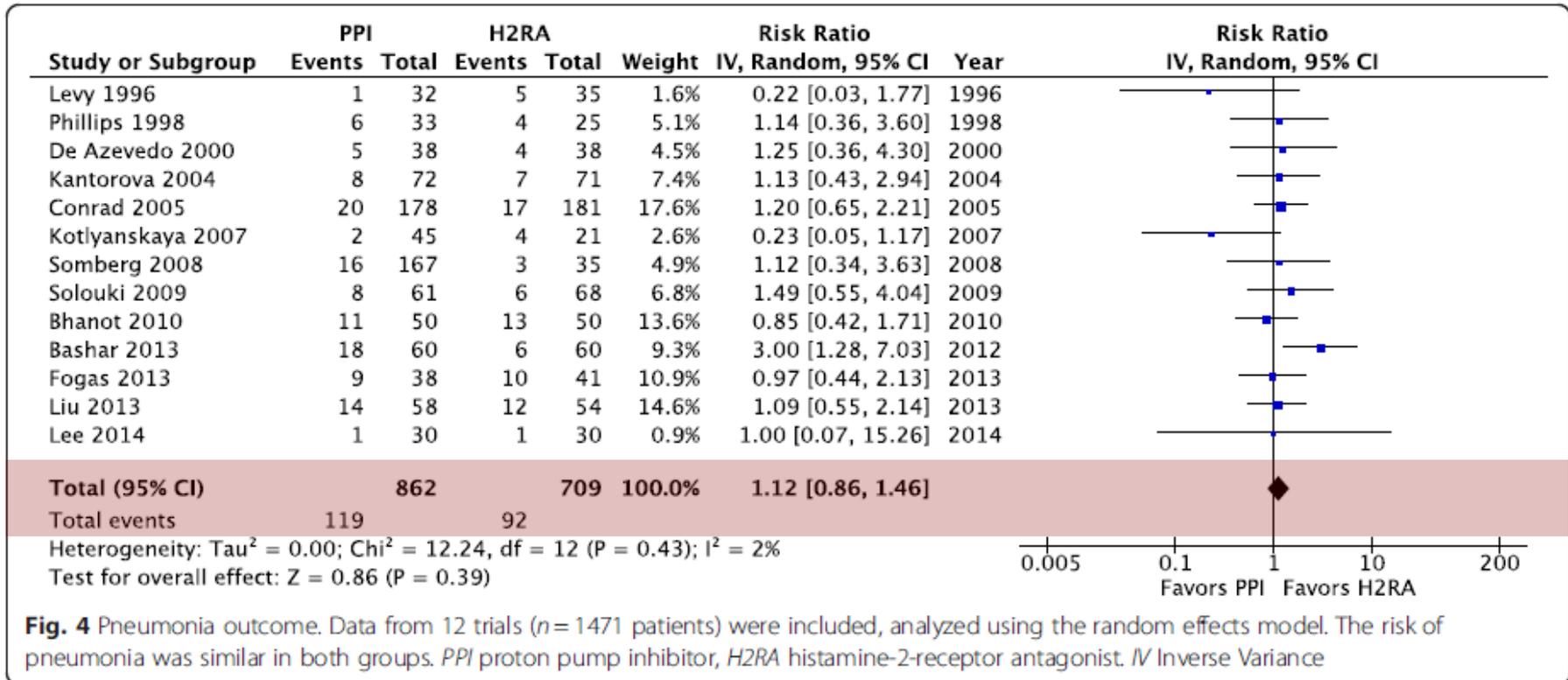
PPI és pneumonia ?

Kell-e tartani a PPI terápia mellékhatásaként kialakuló pneumóniától, vesekárosdástól és demenciától?

1. Igen, mindig
2. Igen, de csak immunszupprimált betegekben.
3. Igen, de csak idősekben.
4. Nem.
5. Nem tudom, de biztos ami biztos inkább H2RA-t adok.

PPI mellékhatások

PNEUMONIA KOCKÁZAT (ICU)



Ugyanakkor a vérzéses kockázat a H2RA kezeltekben 2-3x magasabb! (OR 0.48 – 0.39 PPI javára)

PPI és vesekárosodás

- 1992: első esetriportok, akut interstitialis nephritis és akut vesekárosodás kialakulásáról. Mechanizmus: ???

Table 3 | Multivariate logistic regression models of the association between PPI use and the odds of chronic renal outcomes in new users of acid suppression therapy (H2 blockers [referent] and PPIs) where the last eGFR before the first occurrence of AKI, ESRD, death, or end of follow-up was used to define outcomes (N = 144,032)

	No. (%) of events ^a		Univariate OR ^b (95% CI)	Multivariate OR ^{b,c} (95% CI)
	H2 blockers	PPIs		
eGFR <60 ml/min per 1.73 m ²	2041 (11.07)	17,463 (13.90)	1.30 (1.24–1.36)	1.26 (1.19–1.32)
>30% decrease in eGFR	1342 (7.28)	11,493 (9.15)	1.28 (1.21–1.36)	1.24 (1.17–1.31)
>50% decrease in eGFR	292 (1.58)	2272 (2.21)	1.40 (1.24–1.58)	1.34 (1.19–1.52)

Table 2 | Survival models of the association between PPI use and risk of chronic renal outcomes among new users of acid suppression therapy (H2 blockers [referent] and PPIs) in which cohort participants were censored at the time of AKI occurrence (N = 144,032)

	Incident rate ^a (95% CI)		Univariate hazard ratio ^b (95% CI)	Multivariate hazard ratio ^{b,c} (95% CI)
	H2 blockers	PPI		
Incident eGFR <60 ml/min per 1.73 m ²	42.88 (41.38–44.41)	53.66 (53.00–54.33)	1.24 (1.19–1.28)	1.19 (1.15–1.24)
Incident chronic kidney disease	18.82 (17.86–19.81)	24.75 (24.31–25.19)	1.32 (1.25–1.39)	1.26 (1.20–1.33)
>30% decrease in eGFR	22.75 (21.70–23.84)	28.42 (27.95–28.89)	1.25 (1.19–1.31)	1.22 (1.16–1.28)
ESRD or >50% decrease in eGFR	3.32 (2.94–3.75)	4.46 (4.28–4.64)	1.34 (1.18–1.53)	1.30 (1.15–1.48)

PPI és vesekárosodás

ELTÉRŐ RIZIKÓJÚ CSOPORTOK

Table 1 | Demographic and health characteristics of overall cohort of new users of acid suppression therapy and those without intervening AKI by type of acid suppressant

Variables	Overall (N = 144,032)	H2 blockers (N = 18,436)	PPIs (N = 125,596)	No AKI (N = 118,793)		Standardized difference
				H2 blockers (N = 16,101)	PPIs (N = 102,692)	
Body mass index, no. (%)						
Underweight	2335 (1.62)	334 (1.81)	2001 (1.59)	265 (1.65)	1386 (1.35)	-0.02
Normal weight	30,825 (21.40)	4038 (21.90)	26,787 (21.33)	3486 (21.65)	21,145 (20.59)	-0.03
Overweight	52,381 (36.37)	6688 (36.28)	45,693 (36.38)	5936 (36.87)	38,219 (37.22)	0.007
Obese	58,491 (40.61)	7376 (40.01)	51,115 (40.70)	6414 (39.84)	41,942 (40.84)	0.02
Diabetes mellitus, no. (%)	49,839 (34.60)	5856 (31.76)	43,983 (35.02)	4758 (29.55)	32,695 (31.84)	0.05
Chronic lung disease, no. (%)	45,315 (31.46)	5155 (27.96)	40,160 (31.98)	4183 (25.98)	29,527 (28.75)	0.06
Peripheral artery disease, no. (%)	8549 (5.94)	989 (5.36)	7560 (6.02)	690 (4.29)	4755 (4.63)	0.02
Cardiovascular disease, no. (%)	49,806 (34.58)	5588 (30.31)	44,218 (35.21)	4457 (27.68)	32,057 (31.22)	0.08
Cerebrovascular disease, no. (%)	1162 (0.81)	134 (0.73)	1028 (0.82)	88 (0.55)	624 (0.61)	0.008
Dementia, no. (%)	13,651 (9.48)	1622 (8.80)	12,029 (9.58)	1285 (7.98)	8474 (8.25)	0.01
Hyperlipidemia, no. (%)	107,060 (74.33)	13,251 (71.88)	93,809 (74.69)	11,518 (71.54)	76,493 (74.49)	-0.001
Hepatitis C, no. (%)	8210 (5.70)	990 (5.37)	7220 (5.75)	813 (5.05)	5042 (4.91)	-0.006
HIV, no. (%)	363 (0.25)	45 (0.24)	318 (0.25)	35 (0.22)	192 (0.19)	-0.007
Cancer, no. (%)	16,465 (11.43)	2104 (11.41)	14,361 (11.43)	1602 (9.95)	9981 (9.72)	-0.008
GERD, no. (%)	45,314 (31.46)	4808 (26.08)	40,506 (32.25)	4359 (27.07)	35,377 (34.45)	-0.06
Upper GI tract bleeding, no. (%)	3176 (2.21)	155 (0.84)	3021 (2.41)	119 (0.74)	2067 (2.01)	0.11
Ulcer disease, no. (%)	9894 (6.87)	785 (4.26)	9109 (7.25)	680 (4.22)	6901 (6.72)	0.11
<i>Helicobacter pylori</i> infection, no. (%)	1306 (0.91)	25 (0.14)	1281 (1.02)	22 (0.14)	1018 (0.99)	0.11
Barrett's esophagus, no. (%)	1112 (0.77)	12 (0.07)	1100 (0.88)	7 (0.04)	909 (0.89)	0.13
Achalasia, no. (%)	65 (0.05)	0 (0.00)	65 (0.05)	0 (0.00)	51 (0.05)	0.03
Stricture, no. (%)	856 (0.59)	30 (0.16)	826 (0.66)	21 (0.13)	664 (0.65)	0.08
Esophageal adenocarcinoma, no. (%)	75 (0.05)	1 (0.01)	74 (0.06)	0 (0.00)	46 (0.04)	0.03

PPI és vesekárosodás

ELTÉRŐ RIZIKÓJÚ CSOPORTOK

Association of Proton Pump Inhibitor Use with subsequent Risk of Acute Kidney Injury

Model	Odds Ratio (95% confidence interval), p value		
	No acid suppressive medications	Proton Pump Inhibitors	Histamine Receptor Antagonists
Unadjusted			
	Ref.	1.28 1.17–1.41 p<0.001	1.10 0.91–1.30 p=0.31
Adjusted			
Model 1. Demographics	Ref.	1.20 1.08–1.31 p<0.001	1.03 0.85–1.22 p=0.78
Model 2. Model 1+ cardiovascular comorbidities	Ref.	1.14 1.03–1.25 p=0.01	0.98 0.82–1.17 p=0.86
Model 3. Model 2 + possible clinical indications for PPI use	Ref.	1.10 1.00–1.21 p=0.05	0.98 0.81–1.17 p=0.80
Model 4. Model 3 + severity of illness	Ref.	1.04 0.94–1.15 p=0.46	0.94 0.78–1.14 p=0.57
Model 5. Model 4 + outpatient medication use	Ref.	1.02 0.91–1.13 p=0.73	0.94 0.78–1.15 p=0.59

Model 1. Adjusted for age, sex, race (n=15,044)

Model 2 Adjusted for model 1 plus admission intensive care unit type, history of diabetes, congestive heart failure, cardiac arrhythmia, hypertension or pulmonary circulation. (n=15,024)

Model 3. Adjusted for model 2 plus history liver disease, peptic ulcer disease, alcohol abuse, weight loss, obesity and metastatic cancer (n=15,024)

Model 4. Adjusted for model 3 plus admission systolic blood pressure, diastolic blood pressure, heart rate, glucose, white blood cell count, hemoglobin, and platelet count. (n=13,305)

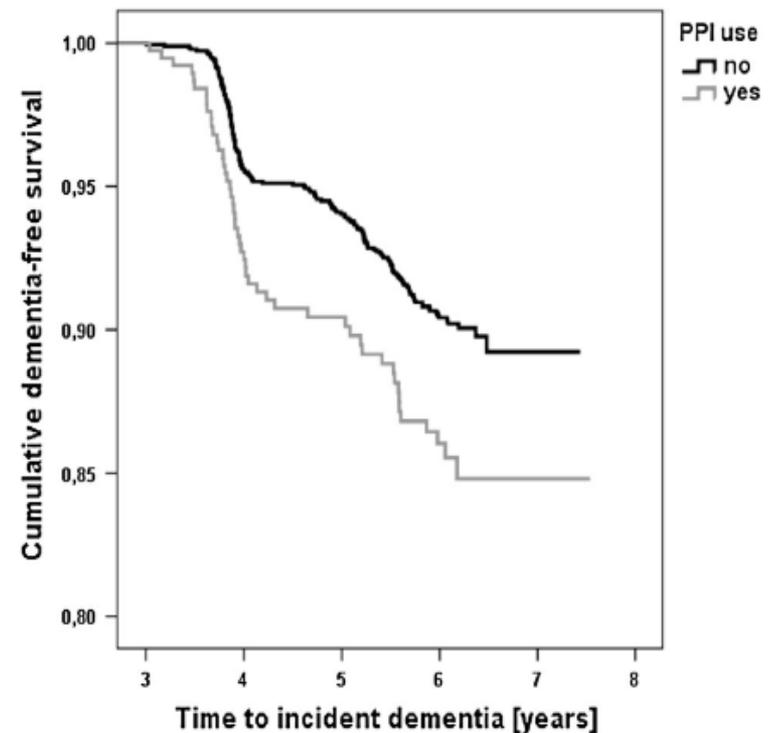
Model 5. Adjusted for model 4 plus use of diuretics, ace inhibitor, angiotensin receptor blocker, and statins. (n=13,209)

PPI és demencia

Table 3 PPI users and nonusers for Cox regression without time-dependent covariates

	Analysis any dementia		Analysis Alzheimer's disease	
	Demented	Non-demented	Demented	Non-demented
Number of patients				
PPI use	50	371	34	371
No PPI use	165	2,147	117	2,147
Hazard ratio (95 % CI); <i>p</i> value	1.57 (1.14–2.15); 0.006		1.51 (1.03–2.21); 0.04	

PPI use: baseline–follow-up 2; observation period incident dementia: follow-up 3–follow-up 4



PPI és demencia

Table 1 Sample characteristics of PPI users and nonusers for Cox regression with time-dependent covariates (baseline–follow-up 4)

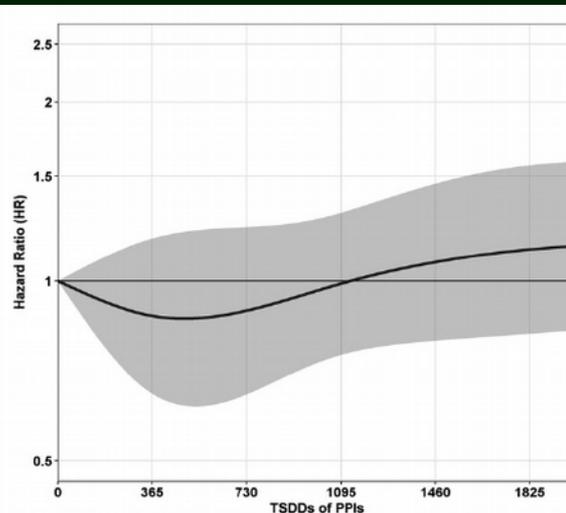
	Analysis any dementia ^a		<i>p</i> value ^b	Analysis Alzheimer's disease ^a		<i>p</i> value ^b
	No use	Use		No use	Use	
PPI use ^c	2,363 (76.8 %)	713 (23.2 %)		2,238 (76.9 %)	673 (23.1 %)	
Age ^d	79.7 (3.6)	79.6 (3.4)	0.51	79.6 (3.6)	79.6 (3.4)	1.00
Sex ^e	1,512 (64.0 %)	490 (68.7 %)	0.02	1,440 (64.3 %)	465 (69.1 %)	0.02
Education						
Low	1,467 (62.1 %)	436 (61.2 %)	0.89	1,385 (61.9 %)	414 (61.5 %)	0.99
Middle	642 (27.2 %)	197 (27.6 %)		609 (27.2 %)	185 (27.5 %)	
High	254 (10.7 %)	80 (11.2 %)		244 (10.9 %)	74 (11.0 %)	
ApoE4	511 (21.6 %)	129 (18.1 %)	0.04	473 (21.1 %)	125 (18.6 %)	0.15
Depression ^f	482 (20.4 %)	204 (28.6 %)	<0.001	434 (19.4 %)	191 (28.4 %)	<0.001
Diabetes	795 (33.6 %)	281 (39.4 %)	0.005	750 (33.5 %)	262 (38.9 %)	0.01
Stroke	268 (11.3 %)	99 (13.9 %)	0.07	225 (10.1 %)	82 (12.2 %)	0.12
Ischemic heart disease	1,204 (51.0 %)	419 (58.8 %)	<0.001	1,126 (50.3 %)	394 (58.5 %)	<0.001
Polypharmacy ^g	1,634 (69.1 %)	659 (92.4 %)	<0.001	1,538 (68.7 %)	621 (92.3 %)	<0.001
Mortality ^h	509 (21.5 %)	139 (19.5 %)	0.24	460 (20.6 %)	118 (17.5 %)	0.09

PPI és demencia

- Prospektív vizsgálat (n=3484 demencia mentes egyén, 2 évenkénti demencia szűrés, követési idő: 7.5 év)
- Sem az összes demencia eset sem az Alzheimer kór nem mutatott összefüggést a PPI szedéssel, vagy annak időtartamával (p=0.66, p=0.77)
- Total standardized daily doses (TSDD):
365 (HR 0.87, 95% CI 0.65-1.18), 1,095 (HR 0.99, CI 0.75-1.30),
1,825 (HR 1.13, CI 0.82-1.56)

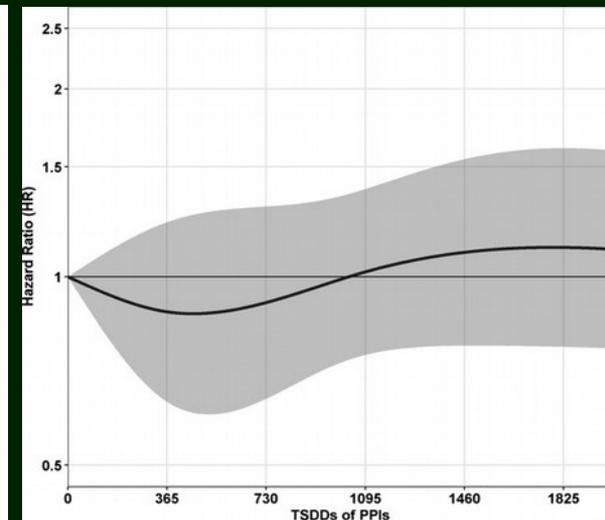
Table 1. Participant Characteristics According to Proton Pump Inhibitor (PPI) Use Before Study Entry

Characteristic	No PPI Use, n = 3,082	PPI Use, n = 402
Age, median (IQR)	74 (70, 80)	75 (70, 81)
Female, n (%)	1,809 (58.7)	260 (64.7)
White, n (%)	2,782 (90.3)	354 (88.3)
Education, years, median (IQR)	14 (12, 16)	16 (12, 18)
Obese (BMI ≥ 30.0 kg/m ²), n (%)	766 (25.4)	106 (27.5)
Current smoker, n (%)	158 (5.1)	6 (1.5)
Fair to poor self-rated health, n (%)	453 (14.7)	79 (19.7)
Regular exercise, n (%) ^a	2,226 (72.4)	259 (64.9)
Treated hypertension, n (%) ^b	1,831 (59.4)	308 (76.6)
Treated diabetes mellitus, n (%) ^c	250 (8.1)	41 (10.2)
Stroke, n (%) ^d	183 (5.9)	40 (10.0)
Coronary heart disease, n (%) ^e	539 (17.5)	93 (23.1)
Depression, n (%) ^f	276 (9.1)	54 (14.0)
Slow gait speed (<0.6 m/s), n (%)	265 (8.6)	48 (12.2)
Difficulty with ≥ 1 ADLs, n (%)	639 (20.8)	123 (30.9)
Hospital admission within 2 years, n (%)	500 (16.2)	111 (27.6)
Charlson comorbidity score, n (%)		
0	2,113 (68.6)	216 (53.7)
1	510 (16.5)	82 (20.4)
≥ 2	459 (14.9)	104 (25.9)
Use of any nonsteroidal antiinflammatory drugs ^g	2,243 (72.8)	307 (76.4)
Use of any anticholinergic medications ^g	2,367 (76.8)	337 (83.8)
≥ 1 APOE $\epsilon 4$ alleles	700 (25.8)	80 (24.0)



All-cause dementia HR (95% CI) comparing given level of PPI exposure to no exposure (0 TSDDs)

Adjustment	365 TSDDs	730 TSDDs	1095 TSDDs	1460 TSDDs	1825 TSDDs
Minimal	1.04 (0.77, 1.39)	1.11 (0.81, 1.52)	1.19 (0.91, 1.56)	1.26 (0.94, 1.70)	1.31 (0.95, 1.81)
Primary	0.87 (0.65, 1.18)	0.89 (0.65, 1.23)	0.99 (0.75, 1.30)	1.08 (0.80, 1.46)	1.13 (0.82, 1.56)



Alzheimer's Disease HR (95% CI) comparing given level of PPI exposure to no exposure (0 TSDDs)

Adjustment	365 TSDDs	730 TSDDs	1095 TSDDs	1460 TSDDs	1825 TSDDs
Minimal	1.01 (0.73, 1.39)	1.08 (0.77, 1.52)	1.18 (0.88, 1.59)	1.25 (0.89, 1.75)	1.26 (0.88, 1.81)
Primary	0.88 (0.63, 1.22)	0.91 (0.64, 1.30)	1.02 (0.75, 1.38)	1.09 (0.78, 1.54)	1.11 (0.77, 1.61)

Clopidogrel + PPI ?

Ad-e clopidogrel mellé PPI-t?

1. Igen, mindig adok legalább alap (de inkább dupla) dózist
2. Igen, de csak ha fennáll a PPI kezelés indikációja és annyit amennyi ezalapján szükséges.
3. Igen, de csak pantoprazolt.
4. Nem, mert megölném vele a beteget. Mindenkinek H2RA-t adok a clopidogrel mellé.
5. Nem és H2RA-t se, mert mindkettő kontraindikált.

PPI – Clopidogrel interakció

FARMAKOLÓGIAI HÁTTÉR, KLINIKAI MEGKÖZELÍTÉS

FARMAKOLÓGIAI HÁTTÉR:

1. Clopidogrel egy inaktív "prodrug" – a máj CYP2C19 enzimrendszere kell az aktív metabolit kialakításához.
2. A proton pumpa gátló szerek többsége (OME, LAN, RAB, ESO) bizonyítottan ugyanezen az enzimrendszeren metabolizálódik.
3. Ez az enzimrendszer azonban számos egyéb farmakon metabolizmusában is részt vesz.

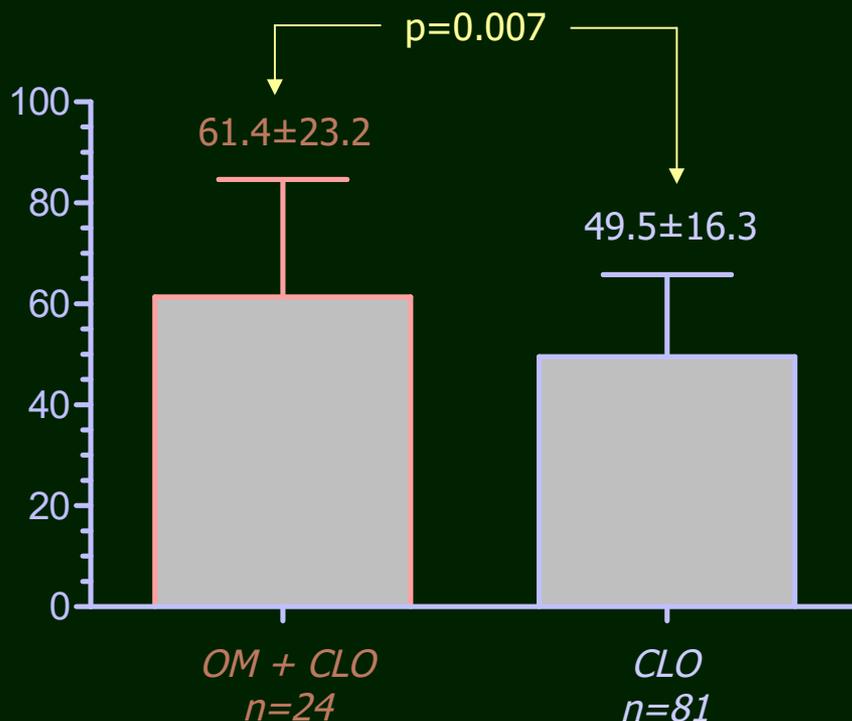
KLINIKAI MEGKÖZELÍTÉS:

1. Ex vivo vizsgálatok
2. Retrospektív – többnyire case control - vizsgálatok
3. Prospektív, randomizált vizsgálatok

PPI – Clopidogrel interakció

AZ ELSŐ EX VIVO BIZONYÍTÉK

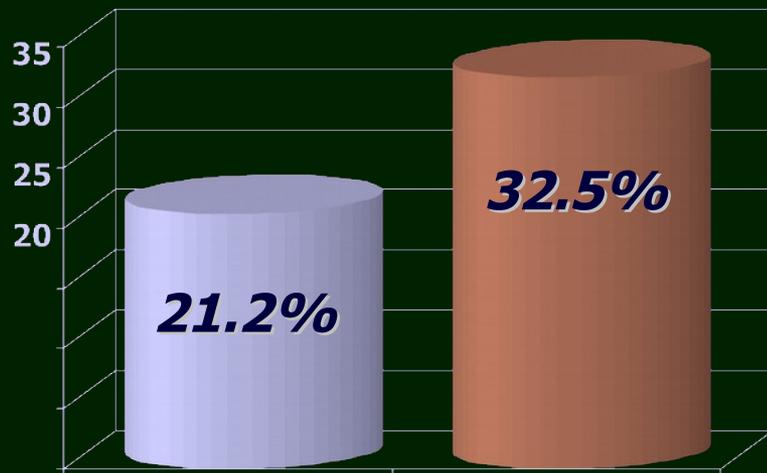
- Clopidogrel – thrombocyta P2Y₁₂ receptorán keresztül gátolja az ADP mediált thrombocyta aktivációt.
- A gátlás hatékonyságát a vasodilator stimulated phosphoprotein (VASP) foszforiláltsági szintje adja.



PPI – Clopidogrel interakció

AHA Scientific Sessions, 2008. november 12-18., New Orleans

PCI + stent beültetés utáni első évben a clopidogrel mellett PPI-t is szedő betegcsoportban jelentősen magasabbnak találták a cardiovascularis morbiditási és mortalitási adatokat.



OR 1.79

KRITIKA:

- Retrospektív vizsgálatok
- A PPI szedő betegek CV kockázata szignifikánsan magasabb volt.
- Nincs adat az OTC szerekről.

Aubert RE. et al. Circulation, 2008; 118: S815. Abstract 3998.

Dunn SP. et al. Circulation, 2008; 118: S815. Abstract 3999.

PPI - Clopidogrel

RETROSPEKTÍV VIZSGÁLATOK = ALMÁT KÖRTÉVEL ...

n=18.139

	Clopidogrel with PPI use		Clopidogrel without PPI use		P value
	No. of patients	%	No. of patients	%	
All patients	5,734	31.6	12,405	68.4	
Male gender	3,356	58.5	8,296	66.9	<0.01
Mean age	68.6 (s.d. 12.2)		66.1 (s.d. 12.4)		<0.01
Use of co-medication					
Diuretics	2,174	37.9	3,178	25.6	<0.01
Statins	4,886	85.2	10,578	85.3	0.91
β-Adrenergic antagonists	4,464	77.9	9,311	75.1	<0.01
ACE-inhibitors	3,798	66.2	7,686	62.0	<0.01
Aspirin	4,444	77.5	9,889	79.7	<0.01
Anti-coagulants	720	12.6	1,119	9.0	<0.01
Steroids	503	8.8	430	3.5	<0.01
NSAIDs	472	8.2	491	4.0	<0.01
SSRIs	334	5.8	336	2.7	<0.01
COX-2 inhibitors	69	1.2	68	0.6	<0.01
Diclofenac/misoprostol	80	1.4	88	0.7	<0.01
Comorbidities					
History of heart failure	536	9.4	758	6.1	<0.01
History of myocardial infarction	2,001	34.9	4,163	33.6	0.08
History of angina pectoris (unstable)	2,220	38.7	4,167	33.6	<0.01
COPD	380	6.6	445	3.6	<0.01
Renal failure	151	2.6	169	1.4	<0.01
History of cerebrovascular disease	203	3.5	370	3.0	<0.05
Diabetes with complications	350	6.1	484	3.9	<0.01
History of PUD	46	0.8	13	0.1	<0.01
History of PUB	54	0.9	26	0.2	<0.01

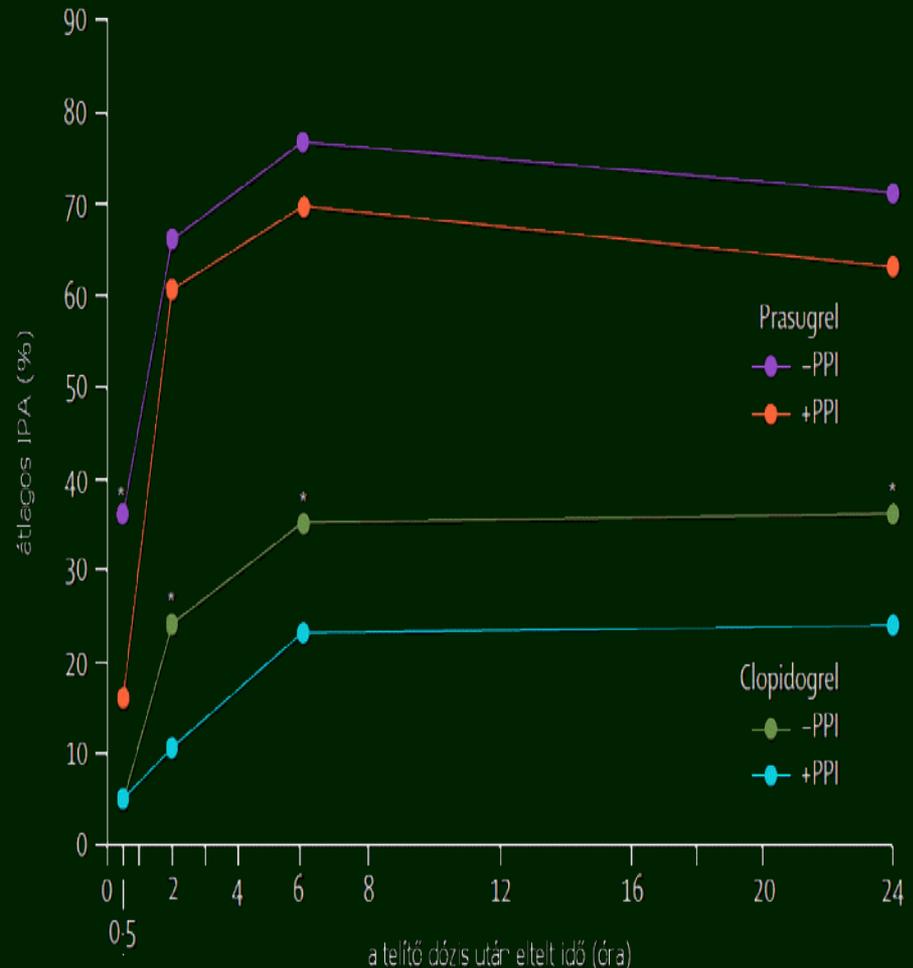
PPI - Clopidogrel / Prasugrel

PROSPEKTÍV, RANDOMIZÁLT VIZSGÁLAT (TRITON-TIMI 38)

■ PPI egyidejű adása szignifiánsan csökkenti a clopidogrel ex vivo mért thrombocyta aggregáció gátló hatását (n=99).

■ Prasugrel esetében a hatáscsökkenés nem éri el a szignifikancia határát (n=102).

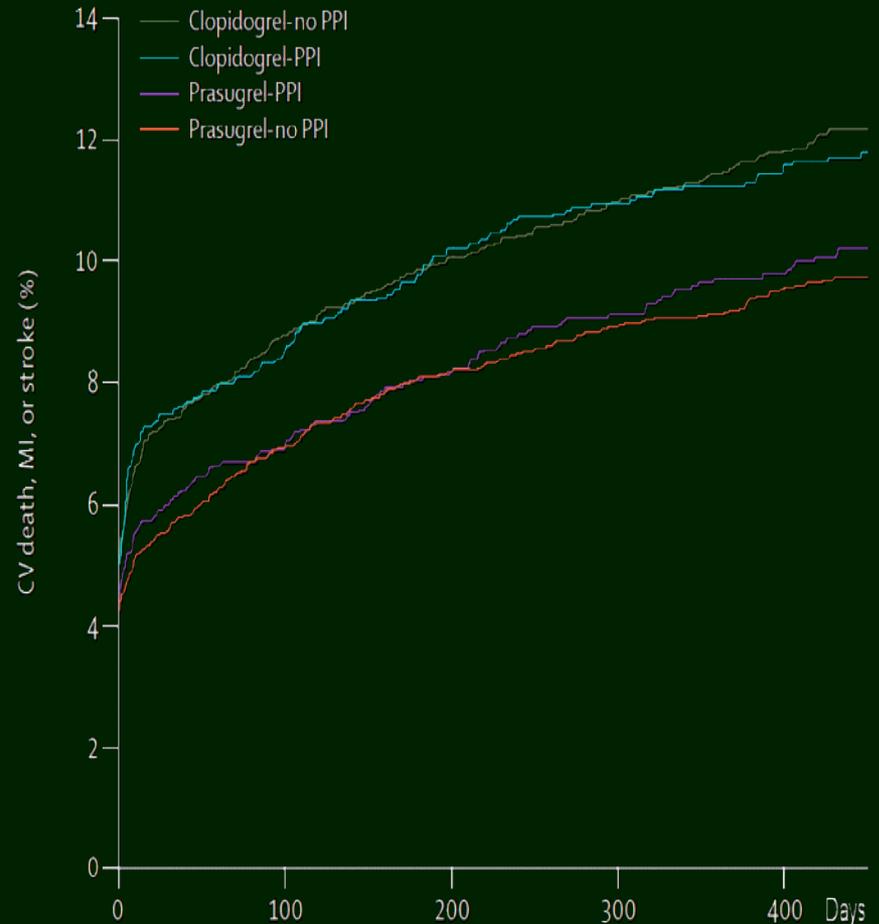
- CLO (n=71)
- CLO+PPI (n=28)
- PRA (n=77)
- PRA+PPI (n=25)



PPI - Clopidogrel / Prasugrel

PROSPEKTÍV, RANDOMIZÁLT VIZSGÁLAT (TRITON-TIMI 38)

- PPI egyidejű adása nem emeli a cardiovascularis morbiditást és mortalitást clopidogrellel vagy prasugrellel kezelt betegekben.
- A prasugrel viszont szignifikáns túlélési előnyt biztosít a clopidogrellel szemben ...
 - CLO (n=4538)
 - CLO+PPI (n=2257)
 - PRA (n=4541)
 - PRA+PPI (n=2272)

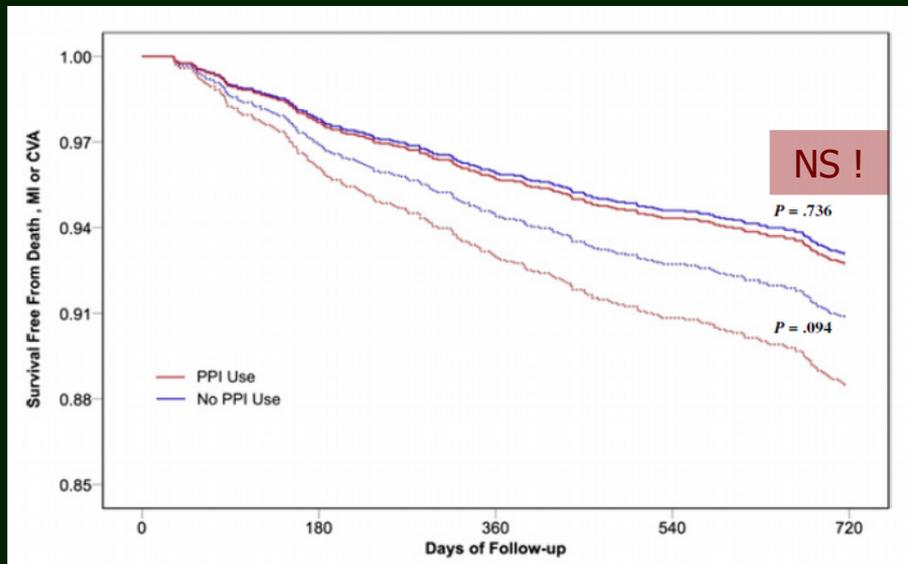


PPI - Clopidogrel

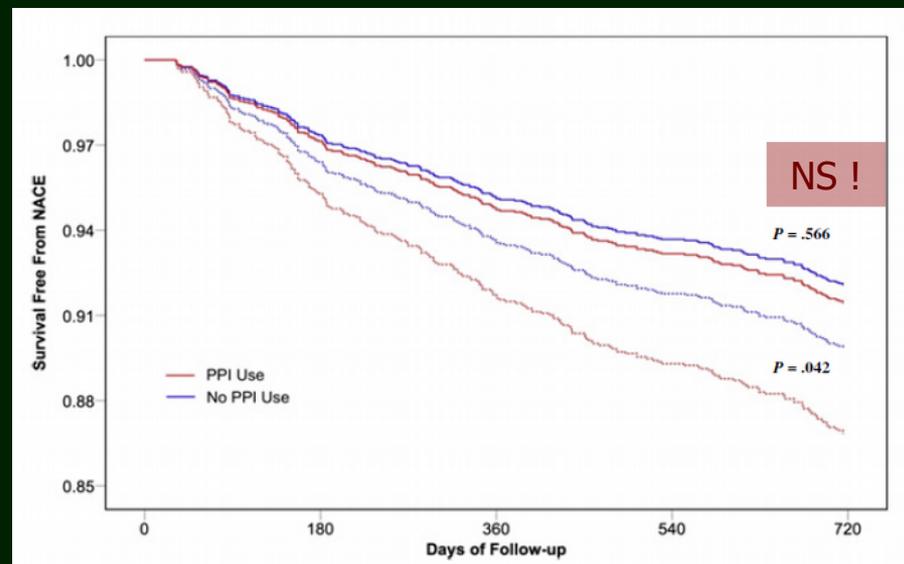
PROSPEKTÍV, RANDOMIZÁLT VIZSGÁLAT (PRODIGY)

PROlonging Dual-antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia studY trial

- 1920 beteg kapott 6 ill. 24 hónapig kettős TAG-t
- Közülük 781 (37%) kapott PPI-t (LAN 90%)
 - A PPI-vel kezelték jellemzői:
idősebbek, nők, rosszabb vesefunkció, magasabb GI vérzéses kockázat



Összhalálozás, MI, CVI



MACE

PPI - Clopidogrel

PROSPEKTÍV, RANDOMIZÁLT VIZSGÁLAT (COGENT)

- n=3761 aspirin + clopidogrel szedő beteg (1876 OM, 1885 placebo)
1 éves prospektív követése (180 nap után leállítva)

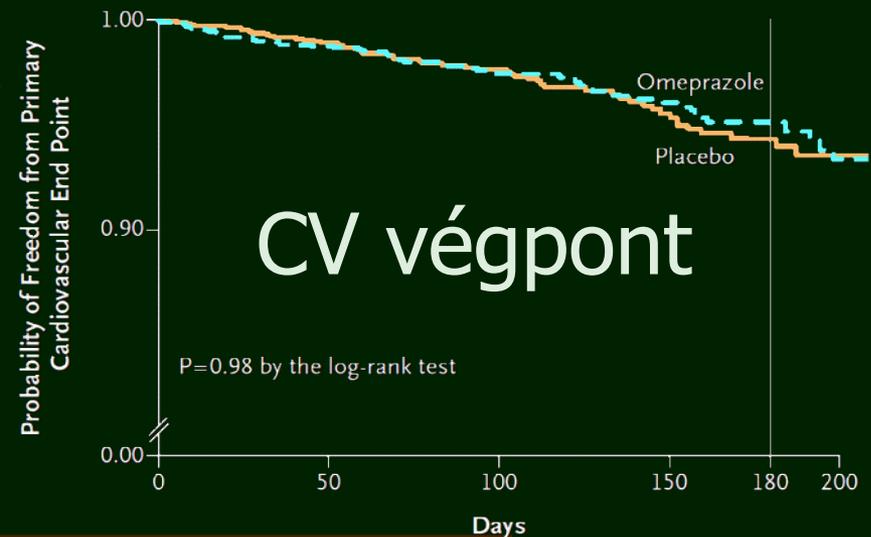
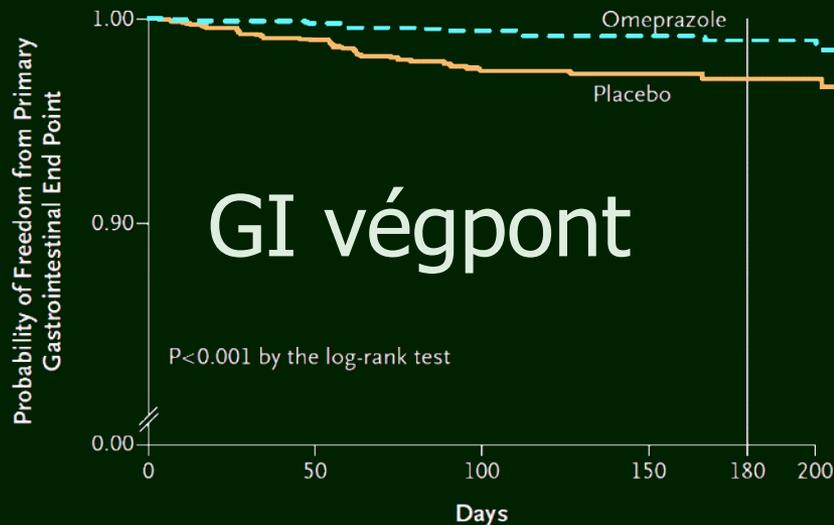


Table 3. Hazard Ratios for Treatment with Omeprazole, versus Placebo, from Cox Proportional-Hazards Modeling.

Event	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Composite of gastrointestinal events	0.34 (0.18–0.63)	<0.001
Composite of cardiovascular events	0.99 (0.68–1.44)	0.96
Myocardial infarction	0.92 (0.44–1.90)	0.81
Revascularization	0.91 (0.59–1.38)	0.64

PPI - Clopidogrel

PROSPEKTÍV, RANDOMIZÁLT VIZSGÁLAT (COGENT)

Magas cardiovascularis kockázatú alcsoportok analízise.
 Átlagos követési idő 110 nap.

Table Gastrointestinal and Cardiovascular Events in High-Risk Cardiovascular Subsets of the COGENT Trial

High-Risk Cardiovascular Subgroups	Kaplan-Meier Estimates at 180 Days		Unadjusted HR [95% CI] (PPI vs Placebo)	P-Value	P-Value (Interaction)
	Omeprazole	Placebo			
Adjudicated Composite Primary Gastrointestinal Endpoint					
Overall COGENT Cohort (N = 3759)	11 (1.01%)	36 (2.85%)	0.34 [0.18-0.63]	<.001	
Percutaneous coronary intervention (n = 2676)	10 (1.18%)	25 (2.66%)	0.43 [0.22-0.85]	.02	.16
No percutaneous coronary intervention (n = 1047)	1 (0.34%)	11 (3.46%)	0.09 [0.01-0.72]	.02	
Acute coronary syndrome (n = 1573)	4 (1.13%)	13 (2.69%)	0.37 [0.13-1.01]	.05	.82
No acute coronary syndrome (n = 2148)	7 (0.94%)	23 (3.04%)	0.32 [0.14-0.70]	.005	
Adjudicated Overt Upper Gastrointestinal Bleeding					
Overall COGENT Cohort (N = 3759)	2 (0.18%)	14 (1.19%)	0.13 [0.03-0.58]	.007	
Percutaneous coronary intervention (n = 2676)	2 (0.23%)	6 (0.73%)	0.28 [0.06-1.35]	.11	.99
No percutaneous coronary intervention (n = 1047)	0 (0.00%)	8 (2.65%)	—	—	
Acute coronary syndrome (n = 1573)	1 (0.24%)	5 (1.21%)	0.17 [0.02-1.42]	.10	.75
No acute coronary syndrome (n = 2148)	1 (0.14%)	9 (1.20%)	0.11 [0.01-0.84]	.03	
Adjudicated Composite Primary Cardiovascular Endpoint					
Overall COGENT Cohort (N = 3759)	49 (4.79%)	52 (5.50%)	1.00 [0.68-1.46]	.99	
Percutaneous coronary intervention (n = 2676)	43 (5.37%)	45 (6.32%)	1.00 [0.67-1.50]	1.00	.85
No percutaneous coronary intervention (n = 1047)	6 (2.25%)	7 (1.81%)	0.88 [0.30-2.62]	.82	
Acute coronary syndrome (n = 1573)	25 (5.62%)	19 (4.50%)	1.40 [0.77-2.53]	.27	.12
No acute coronary syndrome (n = 2148)	24 (4.21%)	33 (6.37%)	0.77 [0.47-1.27]	.30	

Number of subjects who experienced events on or prior to 180 days and Kaplan-Meier estimates of event rates at 180 days are presented. Interaction analyses between treatment assignment (with PPI or placebo) and indication for dual antiplatelet therapy were performed using Breslow-Day tests. Effect sizes through final follow-up were estimated using unadjusted Cox proportional hazards models.

CI = confidence interval; HR = hazard ratio; PPI = proton-pump inhibitor.

Stroke utáni PPI terápia

RIS, MI, MORTALITÁS

- Prospektív vizsgálat, 6 hónap, CV rizikófaktorokra egyeztetett csoportok
- Fontos: CYP polyporfizmus (genetika!)

Table 3. Frequencies of primary outcomes and safety endpoints as well as the proportion of different mRS scores in patients with or without PPI treatment

	With PPI treatment (n = 159)	Without PPI treatment (n = 355)	P value
Primary outcomes (n, %)	14 (8.8)	31 (8.7)	.99
RIS (n, %)	10 (6.3)	22 (6.2)	.99
MI (n, %)	2 (1.3)	4 (1.1)	.91
Death (n, %)	2 (1.3)	5 (1.4)	.92
mRS score			
0~2 (n, %)	125 (78.6)	271 (76.3)	.58
3~6 (n, %)	34 (21.4)	84 (23.7)	.58
Safety endpoints	6 (3.8)	12 (3.4)	.82
Asymptomatic HT (n, %)	2 (1.3)	5 (1.4)	.92
Asymptomatic ICH (n, %)	1 (.6)	1 (.3)	.59
Extracranial bleeding (n, %)	3 (1.9)	6 (1.7)	.94

Abbreviations: HT, hemorrhagic transformation; ICH, intracerebral hemorrhage; MI, myocardial infarction; mRS, modified Rankin Scale; PPI, proton pump inhibitor; RIS, recurrence ischemic stroke.

GERD terápia

Mindezek alapján egy fiatal gyomorégéses betegnek mit javasolna?

1. A tünet szubjektív súlyosságának megfelelő PPI terápia (alap/dupla dózis, esetleg emellé éjszakára H2RA) „életfogytiglan”.
2. Csak H2 receptor blokkoló „életfogytiglan”.
3. Valamilyen egyéb savcsökkentő/közömbösítő szert „életfogytiglan”.
4. Állapotának megfelelő PPI kezdődóvizist, majd értékelném a tünetek változását. Pozitív esetben step-down dóziscsökkentést akár a teljes gyógyszermentességig.
5. Antireflux műtétet mielőbb.
6. Pszichiáterhez küldeném.

Összefoglalás

- A proton pumpa gátlók igen széles körben alkalmazott gyógyszerek ezért különösen nagy jelentősége van a nemkívánatos hatásaiknak és kölcsönhatásaiknak.
 - **Fokozódik:**
 - az enterális infekciók kockázata.
 - A *C. difficile* fertőzés kockázata és eradikációját követően a rekurrens fertőzés.
 - a kezelés időtartamával arányosan fokozza a vékonybél kontamináció előfordulását, az csökkenti eradikáció sikerességét.
 - **Nem változik:**
 - a pneumonia kockázat (sem a területen szerzett, sem a nosocomialis).

Összefoglalás

- Bár a PPI kezelés alapvető indikációit figyelembe vevő prospektív vizsgálati adatok nem támogatják, hogy a tartós PPI kezelés fokozott kockázati tényezőt jelent a cardiovascularis rizikó és a Calcium anyagcserezavar (osteoporosis) kialakulása tekintetében,
 - figyelembe kell venni a megjelent ajánlásokat (OGYI, EMEA) és kerülni kell e gyógyszerek indokolatlan használatát!
- 
- Ne felejtsük emelt dózis PPI-n (pl. 2x40mg ESO) a beteget, amikor féldózis (1x20mg) is elég lenne!

Összefoglalás

- **Nincs semmilyen** prospektív vizsgálati adat arra vonatkozóan, hogy a proton pumpa gátlóknál magasabb gasztrointesztinális kockázatot jelentő, más típusú savszekréció gátló (pl. H₂RA) kezelések a előnyösebb választást jelentenének!
- **DE** a savszekréció gyorsabb, tartósabb és erőteljesebb gátlása adott esetben kétélű fegyverré válhat, hiszen **a gyomorsav nem felesleges alkotórésze** szervezetünknek!
- Végül, figyeljünk az egyéb körülményekre: életkor, HP, NSAID, veszélyes kombinációk!