



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL HAYDARPAŞA NUMUNE
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ

Doç. Dr. Sevil Özkan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Haydarpaşa Numune Hastanesi

İç Hastalıkları Kliniği

Proton pompa inhibitörleri (PPI)

- Proton pompa inhibitörleri gastrik asit ile ilişkili hastalıkların tedavisinde yaklaşık otuz yıldan beri yoğun şekilde kullanılmaktadır.
- PPI iyi bilinen etkinlik ve güvenlik profiline sahip olması Gastroözafagial 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.

Savarino V, Marabotto E, Zentilin P, et al. Minerva Med. 2018 Oct;109(5):386-

- PPI lerinin etkinliğini destekleyen güçlü kanıtlar ve olumlu güvenlik profili, bu ilaçların birçok tedavi alanında aşırı kullanımına yol açmıştır.
- PPI leri hem yatan hastalarda hemde 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 GI kanamanın profilaksisi, uygun olmayan reçeteler için en yaygın endikasyon iken, kılavuza uygun reçetelerin en sık endikasyonu dispepsinin tedavisidir.

- 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.

Proton pump inhibitor use in a university teaching hospital. Italian J Med. 2012;6:202–9.

PPI- GÜVENLİK VE YAN ETKİ

- 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.

- **UZUN SÜRELİ PPI KULLANIMININ TANIMI KONUSUNDA NET BİR FİKİR BİRLİĞİ YOKTUR.**
- **STANDART BİR TEDAVİ SÜRESİNDEN DAHA UZUN SÜRELİ KULLANIM, UZUN SÜRE OLARAK KABUL EDİLEBİLİR.**

When does proton pump inhibitor treatment become long term? A scoping review

Peter Fentz Haastrup ,¹ Dorte Ejg Jarbøl,¹ Wade Thompson,¹ Jane Møller Hansen,² Jens Søndergaard,¹ Sanne Rasmussen¹

To cite: Haastrup PF, Jarbøl DE, Thompson W, *et al*. When does proton pump inhibitor treatment become long term? A scoping review. *BMJ Open Gastro* 2021;**8**:e000563. doi:10.1136/bmjgast-2020-000563

ABSTRACT

Objective Proton pump inhibitor (PPI) use has risen substantially, primarily driven by ongoing use over months to years. However, there is no consensus on how to define long-term PPI use. Our objectives were to review and compare definitions of long-term PPI use in existing literature and describe the rationale for each definition.

registered indication⁴ and concerns have been raised about possible adverse effects, specifically related to use of PPIs over months to years.⁵ Only 4–8 weeks of treatment with PPIs can cause rebound acid hypersecretion and acid-related symptoms in previ-

Uzun dönem kullanım klinik çalışmalarda PPI tedavisi endikasyonuna bağlı olarak 4-8 haftadan fazla PPI kullanımı olarak tanımlanabilir.

Farmakoepidemiyolojik çalışmalarda uzun süreli kullanım için olası tanım olarak 6 aydan fazla PPI kullanımı

Yan etki çalışmaları için tanım; söz konusu yan etkinin ortaya çıkması için gerek maruziyet süresine göre uyarlanması gerektiği önerilmektedir.

UZUN SÜRELİ PPI TEDAVİSİ

- Barret özafagus
- LA grade Cve D eroziv özafajit
- Eozinofilik özafajite
- İdyopatik Peptik Ülser hastalığı(H. Pylori/ASA/NSAI negatif)
- Zollinger-Ellison hastalığı
- GERD/noneroziv reflü hastalığı
- Üst GI komplikasyonlar için yüksek riskli hastalarda uzun süreli nonselektif NSAI kullanımı veya GIS kanama geçiren hastalarda uzun süreli cox-2 inh kullanıcıları
- Üst GIS komplikasyonlar için yüksek riskli hastalarda (yaş>65 veya eş zamanlı kortikosteroid veya antikoagulan kullanımı, veya PU hastalığı öyküsü) antiagregan tedavi kullanımında profilaktik tedavi amaçlı
- Kronik Pankreatitte enzim replasmanına dirençli steatore

KISA SÜRELİ PPI TEDAVİSİNİN UYGUN OLDUĞU HASTALIKLAR(4-12 HAFTA)

- LA A ve B eroziv özafajit
- H. Pylori eradikasyonu
- Yüksek riskli hastalarda stres ülser profilaksisi (solunum yetm olan veya koagulayon bozukluğu olan hastalar)
- Fonksiyonel dispepsi
- P. Ülser hastalığının tedavisi veya devamında
- Akut üst GIS kanamasında endoskopi öncesi
- Yüksek riskli hastada endoskopik tedaviyi takiben

PPI KULLANIMININ UYGUN OLMADIĞI HASTALIKLAR

- İzole kortikosteroid kullanımı (NSAİ kullanımı yok)
- Hipertansif gastropatili sirozlu hastalarda kanamanın önlenmesi için
- Akut pankreatit
- Hastanede yatan kritik olmayan hastalarda, ülser için yüksek riskli olmayan, gıı kanaması olmayan hastalarda STRES ULSER PROFİLAKSİSİ İÇİN

GUIDELINE

Open Access



Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases – A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression

Birinci basamak hekimlerinin PPI tedavisi reçete ettikleri 13 klinik durum belirlendi.

- GÖRH
- Eozinofilik özofajit (EoE)
- *H. pylori* eradikasyonu ve PU hastalığı
- Zollinger-Ellison sendromu (ZES)
- Stres ülseri profilaksisi (SUP)
- hazımsızlık
- NSAID ile ilişkili gastrointestinal semptomlar ve lezyonlar
- kortikosteroid kullanımı
- Antiplatelet veya antikoagülan tedavi
- PU kanaması
- kanserli hastalar
- Siroz
- pankreas hastalığı

Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related disease –A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression-BJM MEDICINE

1-GERD

- PPI leri GERH' nin özafagus belirtilerinin tıbbi tedavisinin temelini oluşturur. Standart doz (günde 1 kez) PPI 8 haftalık tedavi, reflü özafajitin iyileşmesini ve hastaların %80 inden fazlasında semptomların hafiflemesini sağlar.
- Metaanalizler; omeprazol, lansoprazol ve pantoprazol ile karşılaştırıldığında esomeprazolun kısa sürede en yüksek reflü özafajit iyileşme oranına ulaştığı göstermiştir. Özafajit şiddeti arttıkça esomeprazolun klinik faydası daha fazla görülmektedir.

- Barret özafagusu olan hastalara tipik olarak GÖRH semptomları nedeniyle ve neoplastik değişiklik riskini ve de striktür, kanama riskini azaltmak için PPI kullanılır.
- Birkaç çalışma, idame PPI tedavisinin, H2RA tedavisine kıyasla neoplastik değişiklik riskini azalttığını göstermiştir.
- American Gastroenterological Association ve American College of Gastroenterology Kılavuzları Barret özafagusu olan hastalar için günde 1 kez PPI tedavisi önermektedir. Semptom kontrolü yetersiz olan barret özafagus hastalarında veya özafajiti olan hastalarda günde 2 kez PPI kullanılabilir.

Am J Gastroenterol. 2016;**111**:30–50.

Gastroenterology . 2011;**140**:1084–1091.

- PPI leri 24st boyunca ortalama PH ve PH>4 geçirilen süre yüzdesi açısından intragastrik PH ın aynı kontrolunu sağlamaz. Farklı PPI tedavilerinden sonra intragastrik PH ın ölçümünün yapıldığı 57 çalışmanın metaanalizinde omeprazol ile karşılaştırıldığında pantoprazol, lansoprazol, esomeprazol ve rabeprazolun nispi potensleri sırasıyla 0.23 , 0.90 , 1.60 ve 1.82 olduğu saptanmıştır.
- Metaanalizler omeprazol,lansoprazol ve pantoprazol ile karşılaştırıldığında esomeprazolün kısa sürede en yüksek reflü özafajit iyileşme oranlarına ulaştığı gösterilmiştir.

Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related disease –A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression-BJM MEDICINE

2.PPI-EOZİNOFİLİK ÖZAFAJİT

- Eozinofilik özafajitte PPI leri birinci basamak tedavidir.
- PPI kullanımının süresi ve dozu net değildir.
- PPI tedavisi günde 2 kez ve uzun süreli kullanımı önerilir.

Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related disease –A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression-BJM MEDICINE

3.PPI- H. Pylori ve Peptik ulcus tedavisi

- PPI leri H. pylori eradikasyonu için kabul edilen rejimlerin önemli bir bileşenidir.
- H. Pylori negatif ve NSAID/aspirin kullanımı negatif PU'ların iyileşmesi için yüksek doz ve uzun süreli PPI tedavisi gereklidir. Çünkü bu vakalar tedaviye dirençlidir.

Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related disease –A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression-BJM MEDICINE

4.PPI- ZOLLINGER ELLISON SENDROMU

- PPI'ler, ZES'in tıbbi tedavisi için tercih edilen ilaçlardır, ancak asitle ilgili diğer hastalıklarda kullanılanlara kıyasla nispeten yüksek dozlar (standart dozun 3-4 katı) gereklidir.
- Komplike ZES'li hastaların (şiddetli GERD, Billroth II rezeksiyonları ve tedavi edilmemiş hiperparatiroidizm ile birlikte multipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN-1)) tedavisi daha zordur ve genellikle günde iki kez PPI dozundan fayda görür.
- Başlangıçta intravenöz tedavi gerekebilir. Küratif tümörün çıkarılması mümkün olmadığında, antisekretuar tedaviye uzun süre devam edilmelidir.

Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related disease –A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression-BJM MEDİCİNE

5-STRES ÜLSER PROFİLAKSİSİ-PPI

- PPI alan hastalarda yoğun bakım ünitesinde kanama riski, plasebo ile tedavi edilen veya profilaksi uygulanmayan hastalara kıyasla yaklaşık %60 oranında azalır.
- Rutin profilaksi kılavuzlarda önerilmemiştir.
- Klinik olarak önemli stres ile ilişkili GİS kanama için ek risk faktörlü kritik hastalıklı hastalara STRES ÜLSER PROFİLAKSİSİ önerilir. Ek risk faktörleri; **koagulopati, >48 st mekanik ventilasyon, kç hst ve organ yetmezlikleridir.**

Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related disease –A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression-BJM MEDİCİNE

6-DİSPEPSİ-PPI

- H. Pylorinin eradikasyonundan sonra dispepsisi devam eden hastalarda ve epigastrik ağrı sendromlu hastalarda PPI tedavisi kullanılabilir.
- Postprandiyal distres sendromlu dispeptik hastalarda PPI fayda sağlamaz.
- GÖRH hastalarında dispeptik semptomlar yaygındır. Bu hastalarda epigastrik ağrı, geğirme, şişkinlik ve erken tokluğun PPI tedavisiyle düzeldiği, bunun aksine mide bulantısı ve kusmanın asit supresyonundan fayda görmediği bulunmuştur.

Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related disease –A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression-BJM MEDICINE

7-NSAI-PPI

- Standart doz PPI'ler,

1. Nonselektif NSAID'leri kullanan hastalarda kanama ve perforasyon vb üst GI komplikasyon riski taşıyanlarda

2. GI kanama geçirmiş olup selektif siklooksijenaz inhibitörü kullanan hastalar için endikedir.

- Nonselektif ve selektif NSAID kullanan hastalarda, PPI tedavisi özellikle dispepsi olmak üzere üst GI semptomlarını azaltır.

- Alt GIS de NSAID kaynaklı advers olaylar PPI'lar tarafından engellenemez.

- PPI ile NSAİ birlikte kullanılmasının üst GIS ülser ve kanama prevalansını azalttığını göstermiştir.
- **NSAI ile eşzamanlı PPI kullanım endikasyonları;**
- yüksek doz NSAİ kullananlar,
- >65 yaşın,
- ülser öyküsü olan hastalarda,
- aynı anda antiplatelet, antikoagülan veya kortikosteroid kullananlarda da dahil olmak üzere GIS kanama riski taşıyan hastalardır.

Am J Gastroenterol. 2021;116:899–917

Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related disease –A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression-BJM MEDICINE

8-KORTİKOSTEROİDLER-PPI

- Sadece Kortikosteroid kullanımı gastroduodenal mukozada hasara neden olmaz, ancak birlikte NSAID kullanımı GI riskini artırabilir.
- Kortikosteroid tedavisi alan hastalarda PU mevcut veya eş zamanlı NSAID tedavisi kullanan hastalarda PPI profilaktik olarak kullanımı tavsiye edilir.

Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related disease –A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression-BJM MEDICINE

9-ANTIAGREGAN VEYA ANTIKOAGULAN TEDAVİ ALAN HASTALARDA PPI

- Gastrointestinal kanama riski yüksek olup (yaş > 65 veya eş zamanlı kortikosteroid veya antikoagulan kullanımı veya PU öyküsü) antiagregan tedavi alan tüm hastalarda standart doz PPI tedavisi profilaktik olarak kullanımı önerilir.
- PPI ve yeni oral antikoagulanlar arasında kanıtlanmış bir etkileşim yoktur.
- klopidogrel ile CYP2C19 inhibisyonu olmayan pantoprazol veya rabeprazol kullanılır.

*Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related disease –A position paper
addressing benefits and potential harms of acid suppression-BJM MEDICINE*

10-PEPTİK ÜLSER KANAMASI -PPI

- PPI tedavisi - endoskopik hemostazdan sonra - yüksek riskli hastalarda yeniden kanama riskini, cerrahi gereksinimini ve mortaliteyi azaltır.

Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related disease –A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression-BJM MEDICINE

11-KANSERLİ HASTALAR-PPI

- Kanser hastalarında, PPI kullanımı, eşlik eden semptomlarla birlikte kemoterapinin neden olduğu GERD ve gastroduodenal ülserasyonu tedavi etmek ve önlemek için endikedir.
- GI mukoziti veya disfajisi olan hastalar PPI tedavisinden fayda görür.

Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related disease –A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression-BJM MEDICINE

12-KARACİĞER SİROZ-PPI

- KC Siroz hastalarında varislerin bantlanması ve skleroterapi sonrası özofagus ülserlerinin derecesini düşürmek için PPI tedavisi kullanılır.
- Bu durumlarda bile PPI kullanımı çok dikkatli yapılmalıdır.
- Çünkü PPI kullanımı spontan bakteriyel peritonit gelişimi ile ilişkili olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur.

Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related disease –A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression-BJM MEDİCİNE

13-PANKREATİT-PPI

- PPI leri akut pankreatitin klinik seyrini etkilemediği için rutin olarak önerilmez.
- PPI leri enzim replasman tedavileri ile kullanımları kronik pankreatitte endikedir.

Table 1. Indications for Proton Pump Inhibitor Use

Indications					
Definitely indicated for long-term use (>8 wk)	Conditionally indicated for long-term use	Not indicated for long-term use	Definitely indicated for acute/short-term use (≤8 wk)	Conditionally indicated for acute/short-term use	Not indicated for acute/short-term use
Barrett's esophagus Clinically significant (LA Classification grade C/D) erosive esophagitis	PPI-responsive endoscopy-negative reflux disease, with recurrence on PPI cessation	Symptoms of nonerosive reflux disease with no sustained response to high-dose PPI therapy	<i>Helicobacter pylori</i> eradication	Initial or on-demand treatment of endoscopy-negative reflux disease	Empiric treatment of laryngopharyngeal symptomatology
Esophageal strictures from GERD (ie, peptic strictures)	PPI-responsive functional dyspepsia, with recurrence on PPI cessation	Functional dyspepsia with no sustained response to PPI therapy	Stress ulcer prophylaxis for ICU patients with risk factors	Initial treatment of functional dyspepsia	Acute undifferentiated abdominal pain
Zollinger-Ellison syndrome	PPI-responsive upper airway symptoms ascribed to laryngopharyngeal reflux, with recurrence on PPI cessation	Steroid therapy in the absence of ASA/nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy	Uninvestigated GERD/dyspepsia	Uninvestigated dyspepsia	Acute nausea and vomiting not believed to be related to GERD/esophagitis
Eosinophilic esophagitis	Refractory steatorrhea in chronic pancreatic insufficiency with enzyme replacement	Prevention of recurrent upper GI bleeding from causes other than: Peptic ulcer disease, including gastric and duodenal erosions	Treatment of NSAID-related gastric and duodenal peptic ulcers	Ulcer prevention after sclerotherapy or band ligation treatment of esophageal varices	Any isolated lower GI symptomatology
Gastroprotection in users of ASA/nonsteroidal anti-inflammatory drug at high risk for GI bleeding				Prevention of rebleeding from Mallory-Weiss tears	
Prevention of progression of idiopathic pulmonary fibrosis	Secondary prevention of gastric and duodenal peptic ulcers with no concomitant antiplatelet drugs	Erosive esophagitis			

ASA, aspirin; ICU, intensive care unit; LA, Los Angeles.

Table 2. Examples of Guidance Recommendations for Proton Pump Inhibitor Gastroprotection

Group	Year	Clinical focus	Populations for whom PPI gastroprotection is recommended
ACG ⁷⁵	2009	NSAIDs	Patients using NSAIDs who are at moderate or high risk of upper GI bleeding (1 or more risk factors, including prior ulcer, older than 65 years, high-dose NSAID therapy, concurrent use of aspirin (including low-dose), corticosteroids, or anticoagulants).
ACP ^{77,78}	2010, updated in 2019	Prior upper GI bleeding	Patients with prior ulcer bleeding who require an NSAID (the NSAID should preferably be a COX-2 inhibitor).
ACCF/ACG/AHA ⁷³	2010	Antiplatelet therapy	Patients with a history of upper GI bleeding or with multiple risk factors for GI bleeding who require antiplatelet therapy. Risk factors include advanced age; concurrent use of anticoagulants, steroids, or NSAIDs, including aspirin; and <i>Helicobacter pylori</i> infection.
ESC/EACTS ⁷⁴	2017	Dual antiplatelet therapy	Patients using dual antiplatelet therapy.
ACCP ⁷⁹	2018	Atrial fibrillation	Patients using aspirin and an oral anticoagulant.
ACC ⁷⁶	2020	Antithrombotics	Patients on 2 or more antithrombotic agents.

ACC, American College of Cardiology; ACCF, American College of Cardiology Foundation; ACCP, American College of Chest Physicians; ACG, American College of Gastroenterology; ACP, American College of Physicians; AHA, American Heart Association; ESC, European Society of Cardiology; EACTS, European Association for Cardio-Thoracic Surgery.

UZUN SÜRELİ PPI KULLANIMI İLE İLİŞKİLİ RİSKLER ELEKTROLİT ANORMALLİKLERİ

- PPI azalmış gastrik asit nedeniyle barsak absorpsiyonunda azalmaya bağlı olarak vitamin ve minerallerde azalmaya neden olduğu düşünülmektedir.
- PPI kullanımı ile B12 vit ve demir malabsorpsiyonu ile ilgili veriler mevcut iken bazı çalışmalarda bu ilişki saptanmamıştır.
- Hipomagnezemi PPI kullanımı ile ilişkili elektrolit bozukluğu olup FDA PPI tedavisine başlamadan önce mg düzeyinin kontrolünü önermektedir.

PPI-HİPOKALSEMİ/KIRIK RİSKİ

- PPI, hipokalsemi ve artan kemik kırığı riski ile ilişkilidir. Kalsiyum tuzları emilim için asidik ortama ihtiyaç duyarlar. PPI'leri asit üretimini bloke eder ve sonuç olarak kalsiyum karbonatın emilimini engeller. Kalsiyum malabsorpsiyonu, osteoporoz ve ardından gelen kemik kırıkları riskini artırır.
- Yang ve ark yaptığı çalışmada kronik PPI alan hastalarda kalça fraktür yıllık insidansı 4/1000 , PPI kullanmayan hastalarda 1.8/1000 olduğu saptandı.
- 2018 yılında 12 çalışmanın incelendiği metaanalizde kırık insidansı veya kemik mineral yoğunluğundaki azalma arasında bir ilişki göstermedi.
- 18 gözlemsel çalışmanın incelendiği metaanalizde kalça, omurga ve herhangi bir yerde orta dereceli fraktür görüldü.

JAMA. 2006; **296**:2947–2953, Curr Gastroenterol Rep. 2010;**12**:448–457, J Bone Metab. 2018;**25**:141–151, Osteoporos Int. 2016;**27**:339–347.

Böbrek Hastalıkları-PPI

- Son çalışmalarda PPI'leri ile akut böbrek hasarı ve kronik böbrek hastalığı gelişimi arasında bir ilişkisi olduğu kaydedilmiştir.
- PPI'leri akut intertisyel nefrite neden olan hücre aracılıklı immün yanıtı neden olur.
- 9 gözlemsel çalışmanın incelendiği metaanalizde PPI kullanımı ile ABH ve KBH arasındaki ilişkiyi desteklemiştir.
- Lazarus ve ark. Yaptıkları çalışmada PPI'leri %20-%50 daha yüksek KBH insidans oranı ile ilişkili olduğunu bulmuştur.
- Cholin ve ark. yaptıkları çalışmada SDBH ve PPI kullanımı arasında ilişki görülmemiştir.
- Kılavuz önerisi olmamasına rağmen böbrek hastalığının ilerlemesini değerlendirmek için PPI tedavisi alan yüksek riskli hastalarda kreatinin düzeylerini rutin olarak takip edilebilir.

Nephrol Dial Transplant. 2018;**33**:331–342, JAMA Intern Med. 2016;**176**:238–246, J Am Soc Nephrol. 2016;**27**:3153–3163, BMC Nephrol. 2021;**22**:264.

DEMANS-PPI

- PPI leri β -amiloid plaklarının üretiminde artma ve tau proteinlerinin beyin dokusuna olan afinitesini arttırdığı düşünülmektedir.
- Bu durum Alzheimer hastalığının patogenezinde kilit rol oynamaktadır.
- Sistematik bir inceleme, PPI kullanımıyla demans riski 1,4 kat artmaktadır.
- 2019 meta-analizi, PPI kullanımı ile Alzheimer hastalığı arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır.

JAMA. 2006;**296**:2947–2953.

Neural Plast. 2018;**2018**:5257285

Medicine (Baltimore) 2019;**98**:e14422.

GASTROİNTESTİNAL İNFEKSİYONLAR-PPI

- PPI leri bağırsak mikrobiyotasını değiştirerek gastrointestinal enfeksiyonlara yatkın hale getirir.
- 56 Çalışmanın metaanalizinde PPI tedavisinin clostridium difficile enfeksiyonu riskini artırdığını bulmuştur.
- 19 gözlemsel çalışmanın metaanalizi, uzun süreli PPI kullanan hastalar için ince bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma açısından orta düzeyde bir risk bildirilmiştir.
- PPI'leri ile ilişkili diğer gastrointestinal enfeksiyon türü, spontan bakteriyel peritonittir (SBP).
- 8 gözlem çalışmasından elde edilen bir meta-analiz, sirotik hastalarda PPI'ler kullanılırken SBP geliştirme riskinin üç kat daha yüksek olduğunu ortaya koydu.

Clin Infect Dis. 2021;**72**:1084–1089.

J Gastroenterol. 2018;**53**:27–36.

J World J Gastroenterol. 2017;**23**:6500–6515.

Dig Liver Dis. 2016;**48**:353–359.

PNOMONİ-PPI

- PPI'lerin midede hipoklorhidri kaynaklı bakteri kolonizasyonunu arttırdığı ve akciğer mikro-aspirasyon olaylarına yol açtığı veya potansiyel olarak solunum florasını değiştirerek pulmoner enfeksiyonlara yol açtığı düşünülmektedir.
- 4 RKÇ'yi içeren 26 çalışmanın metaanalizi, PPI tedavisi alan hastalarda toplumdan edinilmiş pnömoni riskinin 1,5 kat arttığını ve hastaneye yatış riskinin 1,6 kat arttığını buldu.
- RKÇ'lerin başka bir metaanalizi, PPI kullanımı ile solunum yolu enfeksiyonları arasında bir ilişki bulamamıştır.
- PPI'lerin ventilatör ilişkili pnömoniye katkı sağladığı bildirilmiştir, ancak kanıt kalitesi düşüktür.

J Gastroenterol. 2008;**22**:761–766.

World J Gastroenterol. 2010;**16**:2323–2330.

GIS MALİGNİTE-PPI

- Azalmış gastrik asit üretimi ve hipergastrinemi enterokromaffin benzeri (ECL) hücrelerin hiperplazisine neden olabilir.
- 7 gözlemsel çalışmanın ve 1 RKÇ'nin bir meta-analizi, uzun süreli PPI tedavisinin fundik gastrik polip (hamartomatöz polip histolojisine girer. Malignite riski yoktur.) riskinde artış olduğunu göstermiştir, ancak bu bulgunun klinik önemi henüz belirlenmemiştir .
- 6 RKÇ'nin başka bir metaanalizde kronik PPI kullanımıyla oluşan ECL hücre hiperplazisi varken, hiperplazinin displazi veya neoplazi özelliği yoktu.

World J Gastroenterol. 2013;**19**:2560–2568.

Gut. 2022;**71**:16–24

Cureus. 2021;**13**:e12759.

KVS ÜZERİNE ETKİLER-PPI

- PPI' lerinin KVS' e olumsuz etkileri hipomagnezemi, ilaç-ilaç etkileşimleri, endotelial fonksiyon bozukluğu ve trombosit indüksiyonu üzerindeki etkileridir.
- **Omeprazol klopidogrelin etkinliğini azalttığı düşünülür. FDA omeprazol ve klopidogrelin birlikte kullanımını önermez.**

Cardiovasc J. 2019;**15**:214–

PPI-YAN ETKİLER

- PPI ve yan etkileri hakkındaki veriler tartışmalıdır.
- 2021 ACG kılavuzu kardiyovasküler olaylar, böbrek hastalığı, gastrointestinal komplikasyonlar, demans, kemik kırıkları, Vitamin B12 eksikliği, mide kanseri, hipomagnezemi ve tüm nedenlere bağlı ölüm oranını istatistiksel olarak anlamlı kabul etmemektedir.

PPI –İLAÇ ETKİLEŞİMİ

- PPI'leri gastrik pH'taki değişiklik nedeniyle veya bazı ilaçların metabolizmasının azalmasına yol açan CYP450 sisteminin inhibisyonu nedeniyle ilaç çözünürlüğünü azaltabilir.
- ketokonazol ve atazanavirin biyoyararlanımı, PPI'nin birlikte uygulanmasıyla %50 veya daha fazla azalabilir.
- Klopidoğrel, simvastatin, fenitoin ile PPI'lerin birlikte uygulanması bu ilaçların klerensini azaltabilir. Klopidoğrel ile birlikte pantoprazol ve rabeprazol tercih edilmelidir.
- PPI ve digoxinin birlikte kullanılması digoxin toksisitesine neden olabilir.
- PPI ile hepatit C anti viral tedavinin eşzamanlı kullanımı hepatit C antiviral tedavinin etkinliğini azaltır. **Clin Pharmacokinet. 2010;49:509–533.**

CLINICAL PRACTICE UPDATE

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



Laura E. Targownik,¹ Deborah A. Fisher,² and Sameer D. Saini^{3,4}

¹Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Mount Sinai Hospital, Temerty Faculty of Medicine at the University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ²Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Duke University, Durham, North Carolina; ³Veterans Affairs Center for Clinical Management Research, Ann Arbor, Michigan; and ⁴Department of Internal Medicine and Institute for Healthcare Policy and Innovation, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan

DESCRIPTION: Proton pump inhibitors (PPIs) are among the most commonly used medications in the world. Developed for the treatment and prevention of acid-mediated upper gastrointestinal conditions, these agents are being used increasingly for indications where their benefits are less certain. PPI over-prescription imposes an economic cost and contributes to polypharmacy. In addition, PPI use has been increasingly linked to a number of adverse events (PPI-associated adverse events [PAAEs]). Therefore, de-prescribing of PPIs is an important

BEST PRACTICE ADVICE 5: Patients with known Barrett's esophagus, eosinophilic esophagitis, or idiopathic pulmonary fibrosis should generally not be considered for a trial of de-prescribing. **BEST PRACTICE ADVICE 6:** PPI users should be assessed for upper gastrointestinal bleeding risk using an evidence-based strategy before de-prescribing. **BEST PRACTICE ADVICE 7:** Patients at high risk for upper gastrointestinal bleeding should not be considered for PPI de-prescribing. **BEST PRACTICE ADVICE 8:** Patients who discontinue

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

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

DEVAM EDEN TEDAVİ İHTİYACI TAKİPTE TEKRAR GÖZDEN GEÇİRİLİR

Hastanın PPI tedavisine devam etmesi gerekip gerekmediğini değerlendirerek riskleri en aza indirmek gerekir.

American College Gastroenterology PPI tedavisinin kesilmesini önermektedir:

1. 8 haftalık ampirik ppi tedavisine cevap veren reflü semptomlu hastalar
2. Özafagus veya gastrik mukozal iyileşmesinin endoskopik veya histolojik bulguları olan hastalar

.



TEŞEKKÜRLER