

PPI KULLANIMI

Kime?

Ne Zaman?

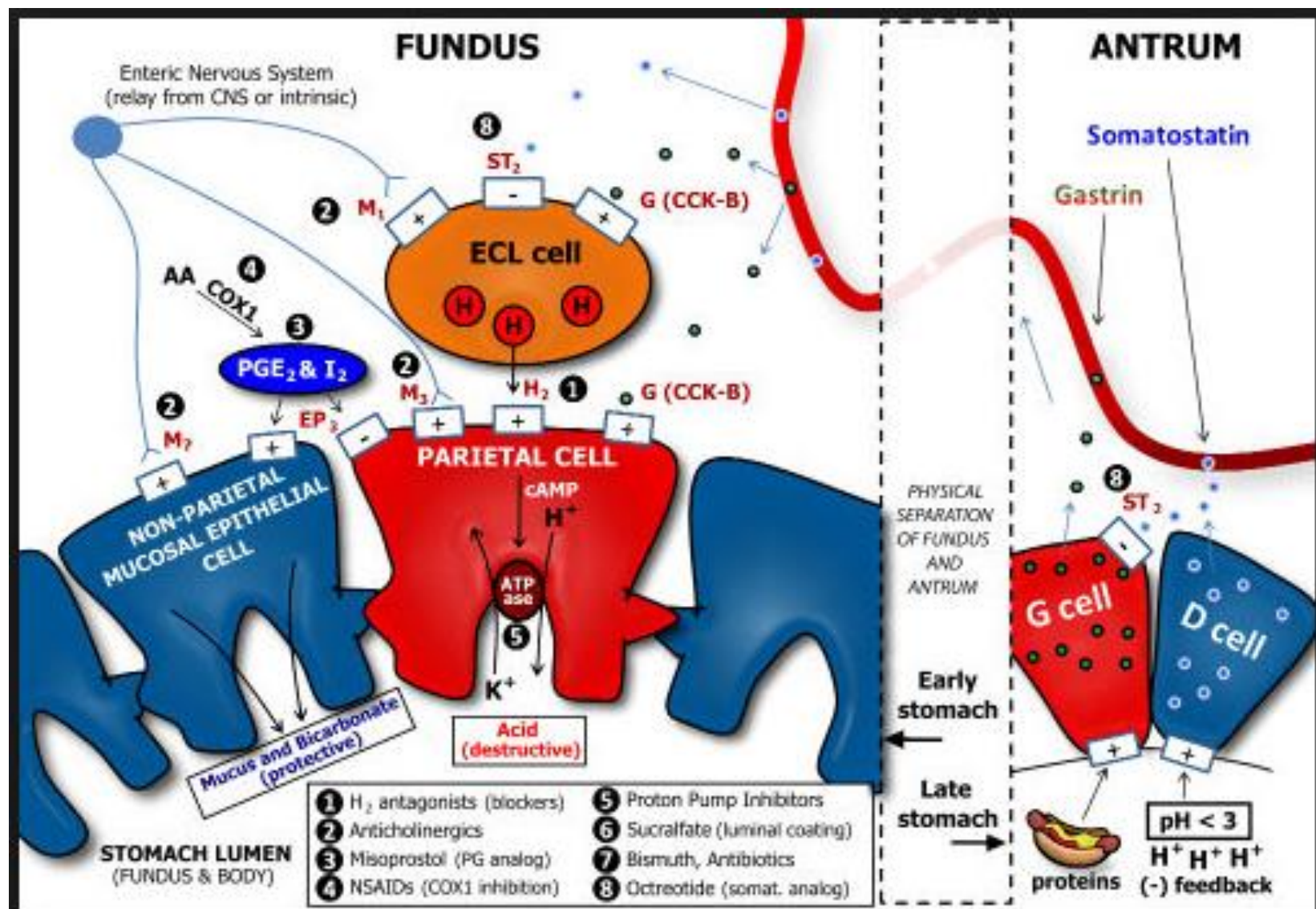
Ne Kadar Süre?

Komplikasyonlar, Advers Olaylar?

Dr. Alpaslan TANOĞLU

SBÜ, Sultan Abdülhamid Han SUAM, Gastroenteroloji Kliniği

03 Kasım 2018



Proton pompa inhibitörleri (PPI)

- Kullanımı oldukça yaygın
- **Genellikle iyi bir güvenlik profiline sahiptir**
- Minör yan etki sıklığı %1-3 olup, ilacı kesme oranı %1-2
- Kısa süreli kullanımda ciddi yan etkileri oldukça nadir
- Ancak uzun dönem kullanımda yan etkiler artıyor

Langtry HD, Wilde MI. Drugs 1997; 54: 473-500.

Laine L, Ahnen D, McClain C, et al. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 651-68.

Strand DS. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. Gut Liver. 2017 Jan; 11(1): 27-37.

Proton Pompa İnhibitörleri: FDA-Onaylı Endikasyonlar

	Eroziv Özofajit	GERH	Hpylori	Aktif Gastrik Ülser	Aktif Duodenal Ülser	NSAII- İlişkili Ülser	Üst GİS Kanama
Pantoprazole	√	√					
Omeprazole	√	√	√	√	√		√
Esomeprazole	√	√	√			√	
Lansoprazole	√	√	√	√	√	√	
Dexlansoprazole	√	√					
Rabeprazole	√	√	√	√	√		

Strand DS. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. Gut Liver. 2017 Jan; 11(1): 27–37.

Mia N. Barnes, Overuse of Proton Pump Inhibitors in the Hospitalized Patient.US Pharmacist. 2015;40(12):HS22-HS26.

Laine L.,Long-Term PPI Use: Balancing Potential Harms and Documented Benefits. Am J Gastroenterol. 2016 Jul;111(7):913-5.

Proton pompa inhibitörleri (PPI)

Kime uzun süreli kullanım endikasyonu var?

- ❖ GERH
- ❖ Barret's özefagus
- ❖ NSAİ ilaçlara bağlı kanama proflaksisi

Proton pompa inhibitörleri (PPI)

Kime proflaksi?

- NSAİİ kullanımı
- Stres ülserleri
- Antikoagulan kullanımı
- Barret's özefagus
- Zollinger Ellison Sendromu ????

Strand DS. Gut Liver. 2017 Jan; 11(1): 27–37.

Freedberg DE, Gastroenterology. 2017 Mar;152(4):706-715.

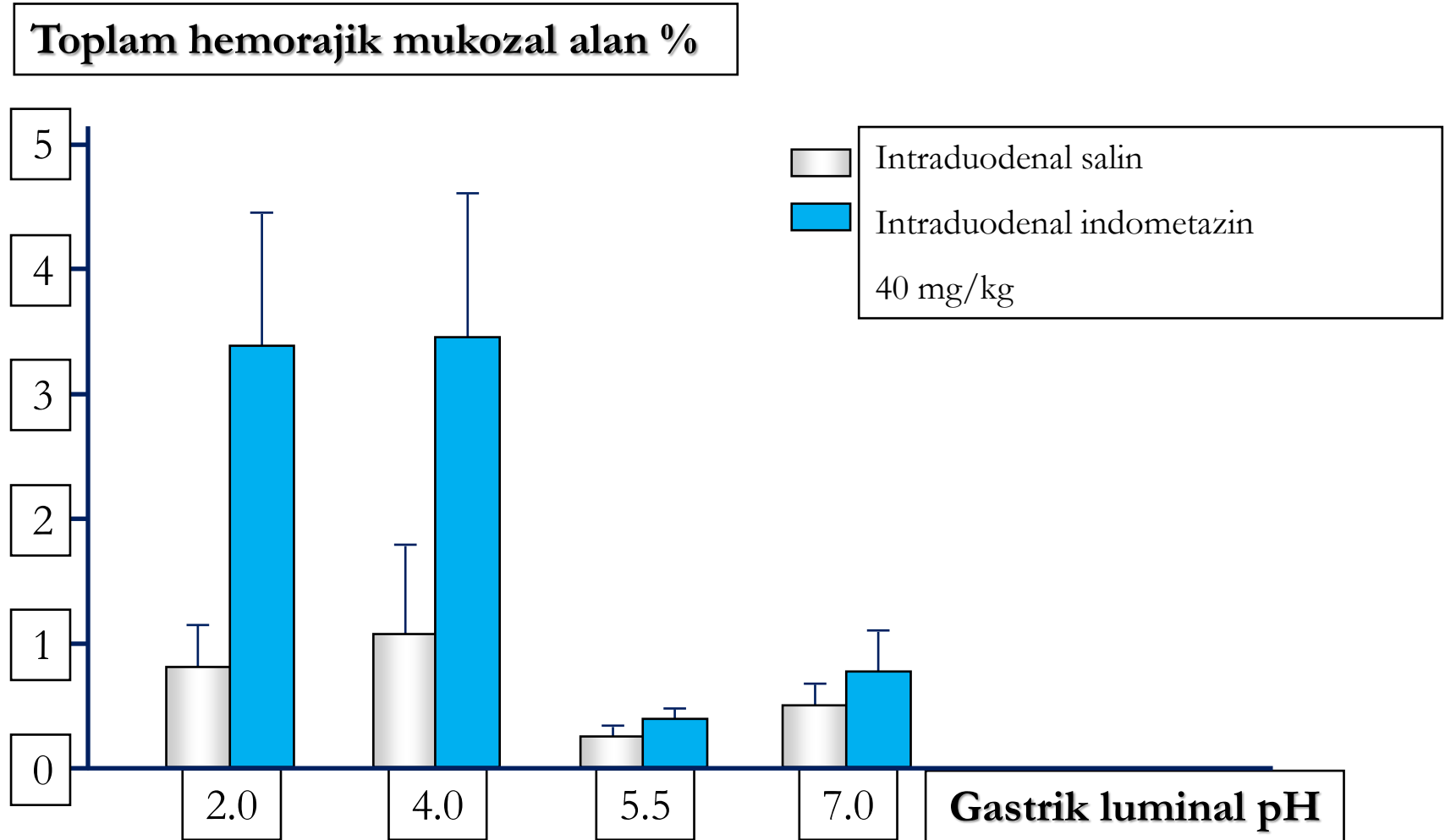
Toews I, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Jun 4;6:CD008687..

Loren Laine , Am J Gastroenterol 26 April 2016; doi: 10.1038/ajg.2016.156.

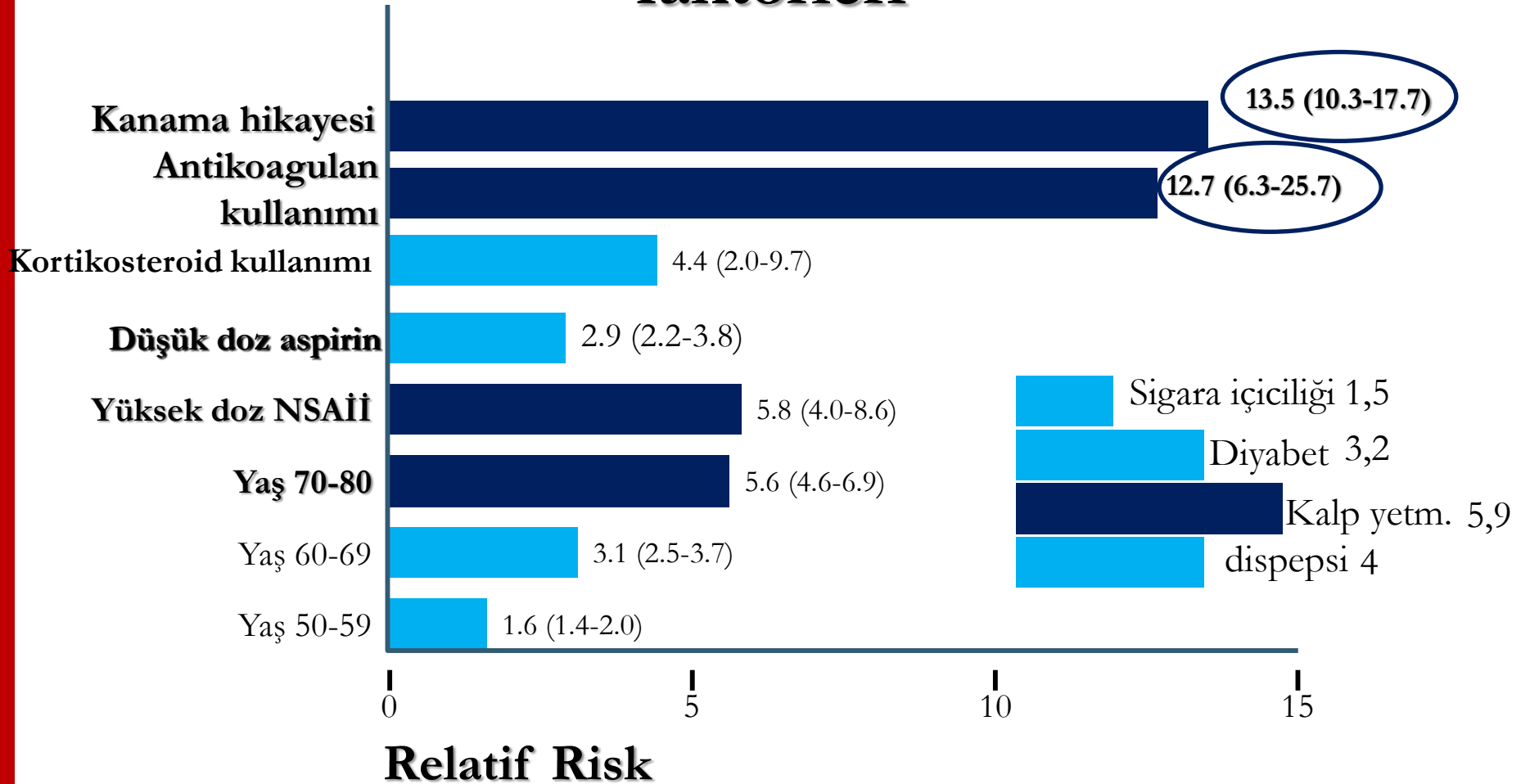
NSAİİ kullanımı ile

- Gastrik ülser oluşumu duodenal ülser oluşumundan fazla
- Alınan her dozla birlikte bir miktar gastrik erozyon
- Komplikasyonlar genellikle ilk bir ay içinde
- NSAİİ'a bağlı ölümlerin % 80'i peptik ülser-ilışkili**

NSAİİ-ilişkili hasar gastrik pH ile ilişkilidir

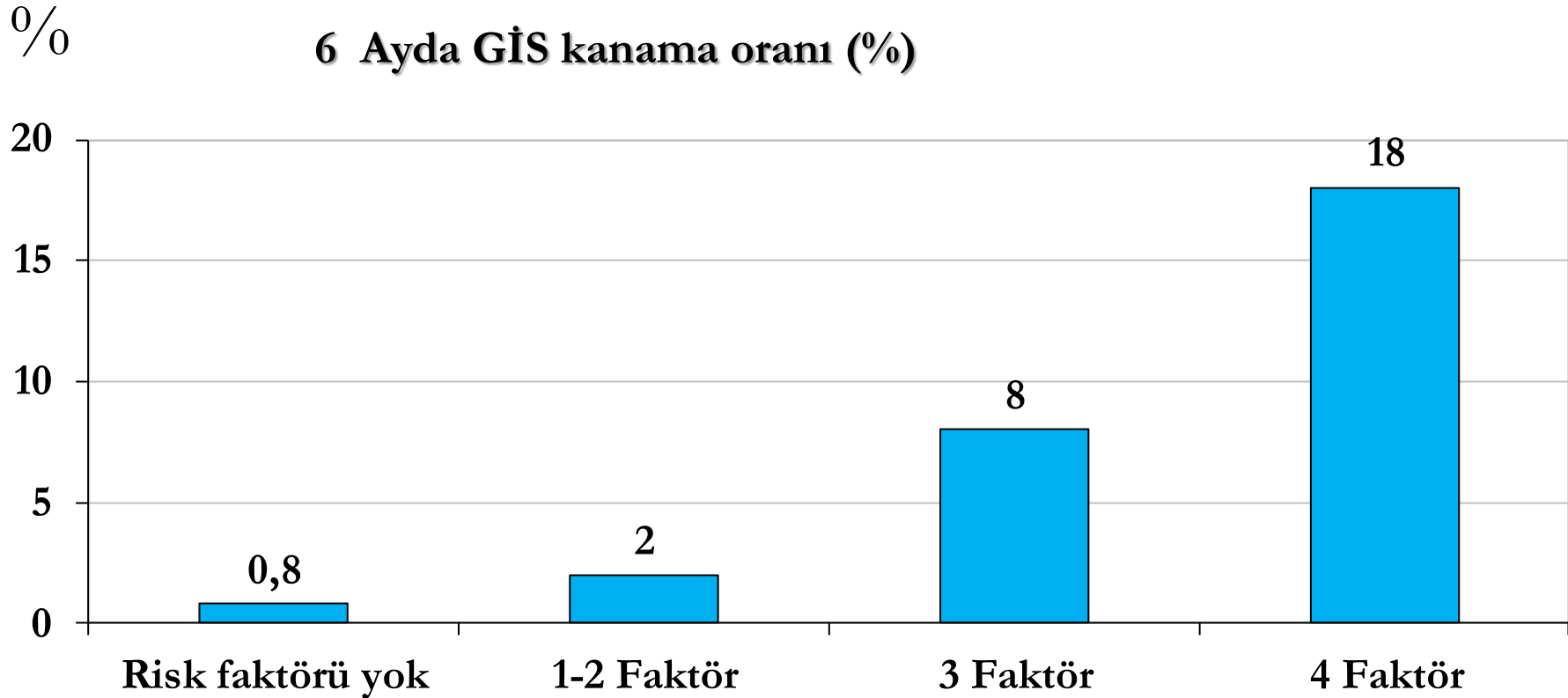


NSAİİ bağılı ciddi GİS komplikasyonları için risk faktörleri



Rodriguez. Lancet. 1994; Guttham. Epidemiology. 1997; Shorr. Arch Intern Med. 1993; Piper. Ann Intern Med. 1991, Weil et al 2000, Pilotto A, Aliment pharmacol ther 2004

Risk faktörlerinin sayısı arttıkça & Ülser komplikasyonlarının insidansı



Bir ülserin iyileşmesi için asit inhibisyonu şart!!

- İyileşmenin sağlanması için mümkün olan en az asit seviyesi
- Oldukça **potent bir asit inhibisyonunu** gerekli
- **pH > 3'ün üzerinde** tutulmasının yeterli olacağı ileri sürülmüş
- İdeal ilaç bir **günde ≥ 16 saat pH > 4'ü** sağlamalıdır

Mearin & Ponce. Drugs, 2005

İlaç	Üst GİS kanama riski
NSAII	5.3 (C.I 4.5 – 6.2)
Rofecoxib	2.1 (C.I. 1.1 – 4.0)
NSAII + PPI	0.9 (0.7 – 1.3)

Hastane kökenli, vaka-kontrol, 2777 hasta – 5532 kontrol

Lanas et al. Gut 2006;55:1731 – 1738.

NSAİİ+Düşük doz aspirin(DDA) KANAMA RİSKİ KATLANARAK ARTAR

Tedavi rejimi n=27,694, aspirin 100-150 mg	Genel popülasyonda artmış insidans	95% CI
Düşük doz aspirin	2.6	2.2 - 2.9
Düşük doz aspirin + NSAİİ	5.6	4.4 - 7.0

NSAİİ ile birlikte aspirin alındığında üst gastrointestinal kanama riski katlanmaktadır

NSAİİ - %21,82

DDA - %20,01

NSAİİ+DDA - %42,73

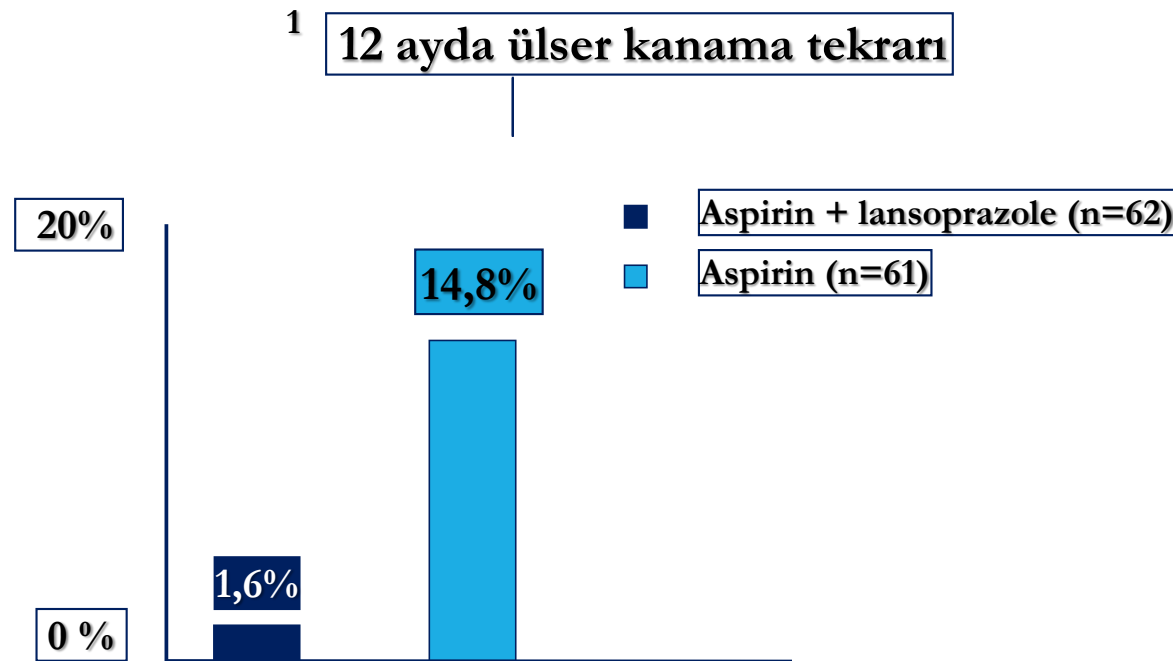
Düşük doz aspirin+PPI, rekürren kanama riski azalır

¹

- Lansoprazol (30 mg) + aspirin (100 mg/gün) veya
- Aspirin (100 mg/gün) 12 ay

²

Esomeprazol 20 mg



¹ Lai et al, N Engl J Med 2002; 346: 2033

² Yeomans N. Am J Gastroenterol. 2008 ;103(10):2465-73

NSAİİ + H. pylori = Artan üst gastrointestinal kanama riski

- H.pylori üst GİS kanama riskini artırır
- H.pylori eradikasyonu peptik ülser oluşumunu azaltır
- H.pylori eradikasyonu ülser komplikasyonlarını azaltır

Chan FK NE JM 2001;344:967-73.

Chan FK, Lancet. 2002 ;359(9300):9-13.

Lanas A, Aliment Pharmacol Ther. 2002 ;16(4):779-86.

Pilotto A, Aliment Pharmacol Ther. 2004 15;20(10):1091-7.

Sostres C, Am J Gastroenterol 2015;110:684–9.

NSAİİ ilişkili ülserlerde PPI kullanım önerileri

- En az 8 hafta tedavi
- Ülser rekürrensi veya cx önlemek için PPI devam tedavisi verilmelidir
- GIS kanama yönünden risk faktörleri değerlendirilmelidir
- Yüksek risklilerde NSAİİ almaya devam ettiği sürece PPI kullanın
- Periyodik olarak değerlendirip en düşük etkili dozu kullanın

AULai KC, N Engl J Med. 2002;346(26):2033.

AUGisbert JP, Aliment Pharmacol Ther. 2004;19(6):617.

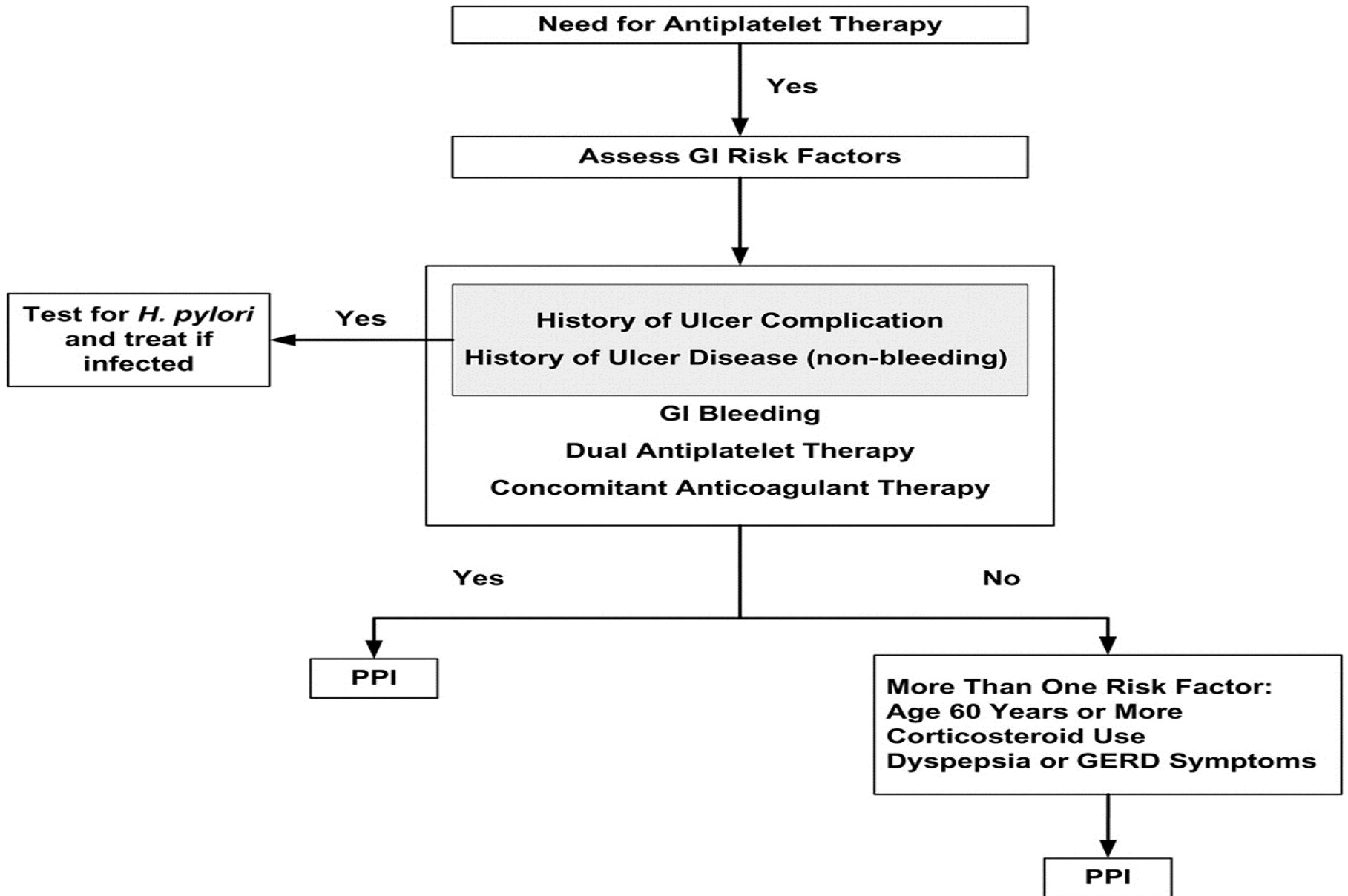
Abraham NS, Circulation 2010;14:2619-33. 14.

Barkun AN, Ann Intern Med 2010;152:101-13.

Freedberg DE, Gastroenterology. 2017 Mar;152(4):706-715.

Antiplatelet – Antikoagulan tedavi

- Risk azaltılmasında PPI; clopidogrelle geçmekten üstündür
- ASA ile clopidogrel kullanılması kanama riskini ileri derecede artırır
- **En önemli risk faktörü geçirilmiş üst GİS olaydır(ülser, kanama)**
- Rekürren kanama açısından en iyi korumayı PPI sağlar



Review of 81000 > Articles Culled From the Published Literature in 2013 on Topics Related to GI Bleeding in Patients Taking Anticoagulant and Antiplatelet Drugs

Guideline Source	Is Long-Term Use of ASA/NSAID Permissible?	Is ASA and PPI Preferred to Clopidogrel?	Stop Anticoagulant and Antiplatelet Medications During Acute Bleeding?	Is the Use of ASA Permissible Again After Bleeding Stops?*	Is the Use of Clopidogrel Permissible Again After Bleeding Stops?
DSGH [†]	Yes, but add a PPI	Yes	Yes	Yes, 24 h after bleeding stops, but add a high-dose PPI	Yes, 3 d after bleeding stops
ACG [‡]	Yes, but add a PPI	Not discussed	Yes	Yes, 1–7 d after bleeding stops	Not discussed
ICG [§]	Yes, but add a PPI	Yes	Yes	Yes, as soon as possible after bleeding stops	Not discussed
BSG	Not discussed	Not discussed	Yes	Not discussed	Yes, 5 d after bleeding stops

ACG = American College of Gastroenterology, ASA = acetylsalicylic acid, BSG = British Society of Gastroenterology, DSGH = Danish Society for Gastroenterology and Hepatology, GI = gastrointestinal, ICG = international consensus guidelines, NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drug, PPI = proton-pump inhibitor.

* When cardiovascular risk outweighs gastrointestinal bleeding risk.

[†] Laursen et al.¹⁶

[‡] Laine and Jensen.¹⁵

[§] Barkun et al.¹⁷

^{||} Veitch et al.¹⁴

Bir GIS kanaması sonrası kronik antikoagulasyon uygulanması gereken hastada PPI kullanımı

- Bir üst GIS kanaması sonrası antikoagulasyonda olan hastalara PPI önerin ¹

PPI kullanım süresi : Takip sürecinde kişiselleştirilmeli ²

Stres ülser proflaksisi (SUP)

- Meta-analizlere göre PPI ile SUP; kanama riskinde anlamlı düşüş ile ilişkili
- Yoğun bakım hastalarında PPI ile SUP; aşikar üst GİS kanamayı anlamlı olarak azaltıyor
- Enteral beslenme alan hastalarda ise SUP faydalı değil ve nazokomiyal pnömoni riskini artırabiliyor

¹ Reynolds PM, MacLaren R. Pharmacotherapy. 2018 Aug 13. doi: 10.1002/phar.2172.

² Sridharan K, et al. Expert Opin Pharmacother. 2018 Feb;19(2):151-158.

³ Huang HB, et al. Crit Care. 2018 Jan 28;22(1):20. doi: 10.1186/s13054-017-1937-1.

Klinik pratik kılavuzlardan spesifik öneriler

NR: Rapor edilmemiş; GI: Gastrointestinal.

Specific recommendations	ASHP	EAST	ORMC	VUMC	DASAIM	NMJC	KAUH
Indications for SUP							
Mechanical ventilation	√	√	√	√	NR	√	√
Coagulopathy	√	√	√	√	NR	√	√
A history of GI ulceration or bleeding within one year	√	NR	√	√	NR	√	√
Traumatic brain injury	√	√	√	√	NR	√	√
Major burn injury	√	√	√	NR	NR	√	√
Sepsis	Minor risk	√	√	√	NR	√	Minor risk
Multi-trauma	√	√	NR	NR	NR	√	NR
High-dose corticosteroids	Minor risk	Minor risk	√	Minor risk	NR	NR	Minor risk
Agents for SUP	Antacids, H ₂ RAs, sucralfate	H ₂ RAs, PPIs, cytoprotective agents	H ₂ RAs, PPIs	Famotidine, PPIs	PPIs	PPIs, antacids, mucosal protective agents	H ₂ RAs, PPIs, sucralfate, antacids
Duration of prophylaxis	Until no risk factors	Until not receiving mechanical ventilation or not in ICU, or able to tolerate enteral nutrition	Until no risk factors, or able to tolerate enteral feeding	Until no high risk factors, or able to tolerate enteral feeding	NR	NR	Until no high risk factors

Kılavuzlar SUP

- **Büyük Üçlü**
- **Koagulopati**
 - Trombosit sayısı $<50,000\text{mm}^3$
 - $\text{INR} > 1.5$
 - $\text{PTT} > 2$
- **Mekanik Ventilasyon**
 - 24 saatin üzerinde
- **Geçirilmiş kanama ve/veya ülser öyküsü**
(Başvurudan 12 ay içinde)

İlaç Dozu- SUP

- Çelişkili veriler mevcut, kesin dozu belirtmek güç
- Çoğu çalışma tipik olarak dual doz kullanmış
- Hiçbiri maksimum günlük önerilen doz üzerinde değil

Tedavi süresi-SUP

- Çalışmalarda çok değişken
- Rehberler 2-3 günlük süre yeterli olabilir diyor
- Klinik yaklaşım, risk faktörleri oldukça tedaviye devam edilmeli diyor
- Yoğun bakım dışında PPI devamı önerilmiyor

Cook DJ, et al. NEJM 1994;330(6):377-81.

Ye ZK, PLoS One. 2016 May 6;11(5):e0155020.

Toews I, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Jun 4;6:CD008687.

ÖZETLE

- NSAİİ veya antikoagulan kullanan **yüksek riskli hastalar** bu ilaçları aldığı sürece **GİS proflaksisi** almalı
- Takiple etkili en düşük doz
- **Seçilmiş ICU hastaları** mutlaka GİS proflaksisi almalı
- **ICU dışında** risk devam etmiyorsa proflaksi endikasyonu yok
- **Proflaksi süresi, dozu standart değil, kişiselleştirilmeli**

PPI'ların en sık görülen yan etkileri?

- Karın ağrısı
- İshal
- Baş ağrısı en sık görülen yan etkilerdir

Uzun süreli kullanımla ortaya çıkabilen PPI ilişkili durumlar?

- Hipomagnesemi
- Vitamin B12 eksikliği
- Kemik kırığı riski
- *Clostridium difficile* diyaresi
- Pnömoni
- Spontan bakteriyel peritonit
- Kronik böbrek hastalığı
- Demans
- Demir eksikliği anemisi
- GİS'de tümör gelişimi
- Miyokart enfarktüsü

TABLE 2. Risks Associated With Long-term Proton Pump Inhibitor Use

Adverse effect	Relative risk/odds ratio (95% CI)	Quality of evidence	Practice recommendations
Likely causative			
Hypomagnesemia ³	1.43 (1.08-1.88)	Low	Check serum magnesium levels in symptomatic patients
Vitamin B ₁₂ deficiency ⁵	1.65 (1.58-1.73)	Low	Check CBC every 2 y and vitamin B ₁₂ every 5 y
Small-intestine bacterial overgrowth ⁶	2.28 (1.24-4.21)	Low	Unclear clinical importance No recommendation to check for SIBO while using PPIs
Duodenal/jejunal aspirate	7.59 (1.81-31.89)		
Glucose hydrogen breath test	1.93 (0.69-5.42)		
Association unclear			
Bone fractures ⁸	1.26 (1.16-1.36) for hip fractures 1.33 (1.15-1.54) for fractures at any site	Low	BMD screen per national guidelines Calcium and vitamin D intake per RDA recommendations
<i>Clostridium difficile</i> infection ¹⁴	1.74 (1.47-2.85)	Low	No recommendations Cautious use of antibiotics
Chronic kidney disease ¹⁹	1.50 (1.14-1.96)	Very low	Check serum creatinine level annually
Dementia ²⁴	1.44 (1.36-1.52)	Very low	No recommendations
Unlikely causative			
Community-acquired pneumonia ²⁸	1.27 (1.11-1.46)	Very low	No recommendations

BMD = bone mineral density; CBC = complete blood cell count; PPI = proton pump inhibitor; RDA = Recommended Dietary Allowance; SIBO = small intestine bacterial overgrowth.

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

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

PPI ve Hipomagnezemi (meta-analiz çalışması)

- Toplam 109,798 hastayı içeren 9 gözlemsel çalışma
- PPI kullananlarda, kullanmayanlara göre risk artıyor
- RR 1.43 (%95 CI, 1.08-1.88)
- FDA 2011 yılında PPI kullanan hastaların hipomagnezemi yönünden takip edilmesi gerektiğini bildirmiş
- Bazı klavuzlar özellikle malabsorbsiyon bozukluğu olan ve diüretik kullananlarda serum magnezyum seviyesini takip etmeyi önermiştir

PPI ve Vitamin B12 düşüklüğü

Çalışmalarda bu oran %5-15 arasında bildirilmiştir

- 25,956 hasta ve 184,199 kontrol grubu hastası içeren
- İki yıl veya daha fazla süreli PPI alanlarda, almayanlara göre B12 eksikliği gelişme riski daha fazla (OR, 1.65)
- Daha yüksek dozda PPI alanlarda B12 yetmezliği riski daha yüksek saptanmış (≥ 1.5 PPI pills/d: OR, 1.95) vs (< 0.75 PPI pills/d: OR, 1.63) $p = 0.007$
- Bu ilişki özellikle gençlerde (< 30 yaş) daha belirgin

PPI kullanımı ve bakteri aşırı çoğalma

- ❖ PPI kullanımı, gastrik asit salınımı baskılayarak ince barsaklarda flora değişikliği ve baktariyel aşırı çoğalmaya sebep olabilir
- ❖ Bakteri aşırı çoğalması; primer safra asiti dekonjugasyonu, aşırı toksin oluşması ve mukozal invazyon ile malabsorbsiyon
- ❖ 3134 hastayı içeren 11 çalışmanın meta-analizinde: 6 çalışmada artmış risk olduğu bildirilmiş.
- ❖ Test için duodenal ve/veya jejunal içerik kültürü kullanıldığında PPI ile artan bakteri aşırı çoğalması riski (OR:2.282; %95 CI; 1.24-4.21).

PPI ve kemik kırığı riski

- PPI kullanımının kalsiyum emilimini ve kemik mineral dansitesini azaltıp, osteoklastik aktiviteyi baskılayarak kemik kırığı riskini arttırdığı
- Yaşlı postmenopozal kadınlarda 2 haftalık omeprazole tedavisiyle bile kalsiyum karbonat emilimini azalttığı saptanmıştır
- 18 çalışmayı içeren bir metanalizde, sadece hafif derecede artmış kırık riski (özellikle kalça ve omurga) (RR:1.26) saptanmıştır
- **AGA uzun süreli PPI kullanımı sırasında rutin BMD ölçümünü ve kalsiyum replasmanı tedavisini önermemektedir**

PPI ve *Clostridium difficile* enfeksiyonu (CDE)

- 313,000 hastayı içeren 42 çalışmanın meta-analizinde:
- PPI kullanımının kullanmayanlara göre CDE riskini arttırdığı [OR 1.74 (95% confidence interval (CI) 1.47-2.85, P<0.001]
- PPI ile beraber antibiyotik kullanımının bu riski daha fazla arttırdığı [OR 1.96 (95% CI 1.03-3.70)] saptanmıştır
- FDA; PPI kullanımındaki CDE riski nedeniyle PPI kullanımının en düşük etkin dozda ve sürede tutulması gerektiğini bildirmiştir

PPI ve böbrek hasarı

- İlk defa PPI kullanan 173,321 hasta ile ilk defa H2 reseptör antagonisti kullanan 20,270 hastayı 5 yıl takip
- H2 reseptör blokeri kullananlara göre PPI kullananlarda KBY gelişme riski %28 oranında artmış
- Ayrıca bu çalışmada PPI kullanım süresi ile fonksiyonların kötüleşmesi arasında da ilişki saptanmıştır.
- 65 yaş üstü 290,592 hasta incelenmiş ve uzun süre PPI kullanımının akut böbrek hastalığı gelişme riskini 2.5 kat ve akut interstisyel nefrit gelişme riskini de 3 kat kadar arttırabildiği öne sürülmüş

PPI ve pnömoni

- Gözlemsel çalışmalarda PPI kullanımının toplum kökenli pnömoni riskini 1.5 kat kadar arttırdığı ve özellikle ilk 30 gün içinde daha belirgin olduğu öne sürülmüş
- **Ancak OBERON çalışması ile;**
- Randomize olarak 2426 hasta ülser proflaksisi için 26 hafta süreyle PPI veya plasebo grubuna alınmış ve **benzer oranda pnömoni saptanmış** (PPI ile %0.9 ve plasebo %1.9)

PPI ve demans

- PPI kullanımının beyinde amiloid sentezini arttırdığı ve yıkımını azalttığı düşünülür
- Azalmış B12 vitamini düzeyi de meydana gelen nörolojik bozukluklardan sorumlu olabilir
- Prospektif bir çalışmada 13,864 orta ve ileri yaş kadınları içeren çalışmada PPI kullanım süresi ile zihinsel fonksiyonlarda değişme arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır
- Finlandiya'da yapılmış bir ulusal çalışmada **yeni Alzheimer hastalığı tanısı konulan 70,718 hastada PPI kullanımının hastalık riskini arttırmadığı**

Gastroenterology 2017;153:971–979

Am J Gastroenterol 2017; 112:1802–1808

PPI kullanımını ve GIS maligniteleri

- Teorik olarak PPI kullanımının H pylori'nin tüm mideye yayılmasını ve böylece hipergastrinemiye tetikleyerek GIS malignite riskini artırma riski vardır
- Ancak insan çalışmalarında **PPI kullanımının gastrik adenokanser ve gastrik nöroendokrin tümör riskini arttırdığına dair veri yoktur.**

Sonuç olarak;

Çok sayıda çalışma olmakla beraber, PPI kullanımının advers olaylarla ilişkisine dair kanıtların derecesi düşük veya çok düşüktür

PPI uygun vakalarda kullanıldığı zaman faydaları; zararlarından daha fazladır

Uzun süreli PPI kullananlarda:

Enfeksiyon gelişimini önlemek amacıyla probiyotik alınması önerilmez

Normal günlük ihtiyacın dışında ilave olarak kalsiyum, B12, ve magnezyum alınması önerilmez

Kemik mineral dansitesi, serum kreatinin, magnezyum ve B12 düzeyini rutin tarama veya takip etme önerilmez

TEŞEKKÜRLER