

PROFILO DI SICUREZZA DEGLI INIBITORI DI POMPA PROTONICA

Safety of proton pump inhibitors

Riccardo Scoglio, Alessandra Belvedere

Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG), Messina, Italy

Keywords

Proton pump inhibitors
Safety
Adverse events
GERD
Long-term risk

Abstract

Proton pump inhibitors (PPIs) are first choice drugs for the treatment of acid-related disorders, such as gastroesophageal reflux disease and peptic ulcer disease, due to their ability to effectively inhibit gastric acid secretion. They are among the most widely prescribed drugs in the world and their use is continuously increasing, especially for long-term treatment, mainly due to their effectiveness combined with a good safety profile. However, consolidated evidence of the efficacy of these drugs on symptoms control and their safety profile, which has ensured their good tolerability in the short term, have led to their extensive use even for unregistered indications or cases off-label with the NHS prescription criteria.

Overuse and inappropriate use are important critical issues for these drugs, as in these cases the patient is exposed to potential risks related to secondary effects without receiving the benefits of the primary effect.

In recent years, considerable attention has been paid to the possible association of long-term PPIs treatment with a wide range of negative effects, even severe ones. The numerous available systematic reviews that have evaluated the problem of PPIs safety, however, tend to highlight the presence of significant confounding factors and to confirm a substantial safety profile of these drugs when used according to appropriateness criteria based on available evidence, in particular with times and doses reduced to the minimum necessary.

Based on existing evidence, the benefits of PPIs treatment seem to prevail over potential risks in the vast majority of patients. Concern for complications must primarily be aimed at elderly, malnourished or individuals with considerable co-morbidities. In this population, an increased risk of enteric infections, fractures and nutritional deficiencies could have clinical consequences and should lead to a careful evaluation of the need for chronic PPIs treatment.

Introduzione

Gli inibitori della pompa protonica sono in assoluto tra i farmaci più prescritti in Italia e nel mondo. Sebbene questi farmaci siano in generale considerati sicuri e ne sia stato approvato l'utilizzo a lungo termine, sono stati sollevati alcuni dubbi sulla loro sicurezza.

Gli inibitori della pompa protonica (IPP) sono farmaci di prima scelta per il trattamento dei disturbi acido correlati, come la malattia da reflusso gastroesofageo (GERD) e l'ulcera peptica, grazie alla loro capacità di inibire efficacemente la secrezione acida gastrica. Sono tra i farmaci più ampiamente prescritti in tutto il mondo e il loro uso è in continuo aumento, in particolare per il trattamento a lungo termine, grazie alla loro efficacia combinata con un buon profilo di sicurezza.

In Italia la rimborsabilità a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) è regolamentata dalla Nota AIFA 1, per la prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastro-intestinale superiore nei pazienti in trattamento cronico con farmaci antinfiammatori non steroidei e nei pazienti in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi, e dalla Nota 48, per il trattamento delle malattie acido correlate (**Tabella 1**).

Tuttavia, l'evidenza consolidata dell'efficacia di tali farmaci sul controllo dei sintomi e il loro profilo di sicurezza, che ne ha garantito la buona tollerabilità nel breve termine, hanno portato ad un ampio utilizzo degli IPP anche per indicazioni non registrate o non in linea con i criteri di prescrivibilità del SSN. La prescrizione di tali farmaci è pertanto risultata superiore a quanto stimabile in base alla frequenza delle patologie per le quali essi sono indicati [1].

Al fine di definire un uso corretto degli IPP sono state recentemente prodotte diverse revisioni con l'obiettivo di fornire indicazioni pratiche sull'utilizzo appropriato degli IPP attraverso un'analisi critica e condivisa delle migliori evidenze disponibili e delle attuali regolamentazioni prescrittive [2]. Il sovra-utilizzo o l'utilizzo inappropriato rappresenta infatti una criticità importante per questi farmaci, poiché espone il paziente a potenziali rischi connessi ad effetti secondari senza ricevere i benefici dell'effetto primario.

Tabella 1 Sintesi dell'uso appropriato degli IPP (adattato e modificato da Savarino et al. [3]).

Condizione Clinica	Dosaggio e durata raccomandati
MRGE <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosi clinica (no EGD) • Esofagite erosiva (grado A/B) • Esofagite erosiva (grado C/D) • Non erosiva (NERD) • MRGE extra esofagea • Lungo termine 	<ul style="list-style-type: none"> • Dose standard per 4-8 settimane • Dose standard per 8-12 settimane • Dose doppia* per 8-12 settimane • Dose standard per 4-8 settimane • Dose standard o doppia* per almeno 12 settimane • Dose standard o ridotta (continua, intermittente o on-demand)
Esofagite eosinofila	Dose standard o doppia* per 8-12 settimane
Esofago di Barrett	Terapia a lungo termine secondo indicazione clinica
S. Zollinger-Ellison	Alta dose (anche 2 volte al dì) a lungo termine
Ulcera peptica H Pylori negativa e da FANS	Dose standard per 4-8 settimane
Eradicazione da H pylori	Dose standard 2 volte al dì per 7-14 giorni (in associazione con antimicrobici)
Prevenzione della gastropatia da FANS Uso cronico di FANS/ASA in paziente a rischio** o in concomitante terapia con anticoagulanti orali o cortisonici Uso acuto di FANS/ASA in paziente a rischio (non a carico SSN) Uso cronico di FANS associato ad ASA (non a carico di SSN in paziente non a rischio**)	Dose standard o ridotta

*Non previsto in scheda tecnica, **Paziente a rischio (di danno del tratto digestivo superiore): età avanzata (>65-70 anni), pregressa emorragia digestiva o ulcera peptica.

EGD: Esofagogastroduodenoscopia; MRGE: Malattia da reflusso gastroesofageo; NERD: Non Erosive Reflux Disease; FANS: Farmaci antinfiammatori non steroidei; ASA: acido acetilsalicilico; SSN: Servizio Sanitario Nazionale.

Sebbene gli IPP siano in generale considerati sicuri e ne sia stato approvato l'utilizzo cronico, le indicazioni cliniche dovrebbero sempre essere valutate per verificare se il trattamento è appropriato evitando utilizzi impropri (**Tabella 2**).

Tabella 2 Sintesi dell'utilizzo non appropriato degli IPP (adattato e modificato da Savarino et al. [3]).

Uso acuto o cronico di FANS o ASA in paziente non a rischio*
Uso di COXIB in paziente non a rischio*
Terapia cortisonica (senza uso cronico di FANS/ASA)
TAO in paziente non a rischio*
Terapia o profilassi eparinica senza uso cronico di ASA/FANS
Terapia antiaggregante non ASA (ticlopidina, clopidogrel) in paziente non a rischio*
Uso di bifosfonati, SSRI, antibiotici o chemioterapici
Paziente cronico con gastropatia ipertensiva senza patologia acido-correlata grave
Paziente con gastrite atrofica multifocale
Paziente con gastrectomia totale o subtotale
Dispepsia non investigata o funzionale tipo "postprandial distress syndrome"

*Paziente a rischio (di danno del tratto digestivo superiore): età avanzata (>65-70 anni), pregressa emorragia digestiva o ulcera peptica.

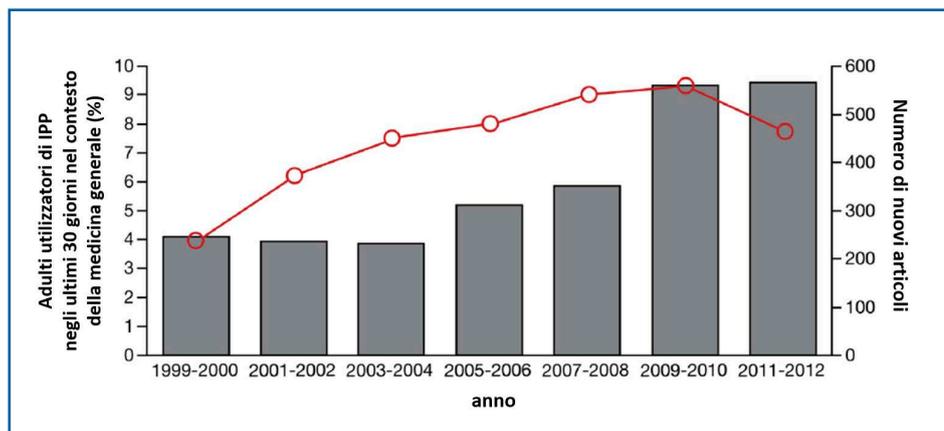
FANS: farmaci antinfiammatori non steroidei; ASA: acido acetilsalicilico; TAO: terapia anticoagulante orale; SSRI: inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina; COXIB: inibitori selettivi della ciclossigenasi-2.

In caso di terapia a breve termine, il profilo di sicurezza è buono. Le segnalazioni di reazioni allergiche sono rare. La somministrazione a breve termine può portare a disturbi prevalentemente reversibili, come nausea, mal di testa, diarrea, dolore addominale, stitichezza, flatulenza, rash, vertigini e, molto raramente, reazioni anafilattiche.

La sicurezza rappresenta un capitolo importante nell'uso a lungo termine in quanto la profonda riduzione dell'acidità gastrica potrebbe determinare modificazioni a livello della mucosa gastrica, interferenze sull'assorbimento di sostanze e sul comportamento del microbiota.

Diversi studi osservazionali hanno documentato un probabile nesso causale fra utilizzo di IPP e reazioni avverse anche gravi (**Figura 1**).

Figura 1 Uso degli IPP e articoli che descrivono i loro potenziali rischi, identificati tramite ricerca Pubmed (modificato da Freedberg et al. [4]).



I potenziali effetti collaterali negativi sono stati investigati principalmente mediante studi caso-controllo e di coorte e diversi meccanismi sono stati proposti come causa di complicanze croniche nell'utilizzo a lungo termine degli IPP (**Tabella 3**).

Tabella 3 Meccanismi proposti delle complicanze croniche della terapia con IPP (modificato da Vaezi et al. [5]).

Reni	Nefrite interstiziale ricorrente L'ipomagnesemia potrebbe favorire l'insorgenza di danno renale
Cervello	La ridotta acidità gastrica può ridurre l'assorbimento di calcio e vitamina B12 Deposito di beta amiloide nel cervello
Ossa	La ridotta acidità gastrica riduce l'assorbimento del calcio e della vitamina B12 L'ipergastrinemia determina iperparatiroidismo
Cuore	Inibizione dell'attivazione del clopidogrel (Citocromo CYP2C19) L'aumento di dimetilarginina determina riduzione dell'ossido nitrico endoteliale e trombosi
Intestino	La ridotta acidità gastrica altera la normale flora batterica intestinale
Sangue	La ridotta acidità gastrica comporta carenza di ferro e vitamina B12
Stomaco	La soppressione acida induce iperplasia delle cellule parietali gastriche

Le segnalazioni a tale riguardo hanno contribuito a creare allarmismo e incertezze tra i pazienti e gli operatori sanitari e pertanto appare opportuno analizzare sistematicamente i dati riportati valutandone affidabilità e coerenza per limitare scelte inopportune.

Recentemente sono state pubblicate diverse raccomandazioni riguardanti queste problematiche [6]. In particolare nel Marzo 2017 la Società Americana di Gastroenterologia (AGA) ha pubblicato una rassegna sui rischi e i benefici dell'assunzione a lungo termine di IPP, ponendo l'accento sulle conseguenze negative dell'uso di questi farmaci segnalate in letteratura e formulando delle raccomandazioni di buona pratica clinica [4].

Obiettivo di questa revisione è quello di analizzare criticamente le evidenze disponibili in letteratura sui potenziali rischi correlati all'utilizzo cronico degli IPP, allo scopo di proporre una lettura oggettiva e sistematica dello stato dell'arte sulla safety di questa classe di farmaci.

Profilo di sicurezza degli IPP

Fratture ossee

Nei pazienti più anziani va valutata l'opportunità della terapia a lungo termine con IPP per un potenziale aumentato rischio di fratture in caso di trattamento ad alte dosi e per lunghi periodi.

I riassunti delle caratteristiche del prodotto di tutti gli IPP includono un avvertimento su un aumentato rischio di fratture in caso di uso a lungo termine [7].

Studi clinici - Sono stati pubblicati diversi studi osservazionali che riportano il rapporto tra rischio di fratture e dose cumulativa, dose giornaliera e durata della terapia [8]. Una metanalisi di 18 studi per un totale di 244.109 casi di fratture ha evidenziato che l'uso di IPP era associato a un modesto aumento del rischio di frattura di anca (rischio relativo [RR] 1,26), colonna vertebrale (RR 1,58) e fratture di qualsiasi sito (RR 1,33), con un rischio simile a breve termine e per un uso più prolungato [9]. Uno studio prospettico di coorte che ha riguardato 9423 pazienti seguiti per 10 anni, dopo aver controllato per molteplici fattori di rischio, ha riscontrato che l'uso di IPP era associato con un tempo più breve a una prima frattura non traumatica (hazard ratio [HR] 1,75) [10]. Tuttavia, uno studio prospettico di coorte comprendente 79.899 donne in post-menopausa dalle infermiere del *Nurses Health Study*, dopo aggiustamento per diverse variabili confondenti, non ha riscontrato alcuna significativa associazione tra l'uso di IPP e rischio di frattura [11].

In base a tali evidenze nel 2011 l'FDA ha emanato un *warning* in merito all'aumento del rischio di fratture ad anca, polso e colonna vertebrale associato all'uso degli IPP ad alte dosi e/o per una durata di trattamento maggiore a 1 anno. L'FDA riporta altresì che il rischio di fratture in corso di terapia con IPP è improbabile a bassi dosaggi e se somministrati per un breve periodo.

Considerazioni - Gli studi osservazionali esistenti devono essere interpretati con cautela in quanto hanno limiti importanti dovuti alla loro progettazione principalmente retrospettiva e la conseguente esistenza di fattori confondenti che possono essere adeguatamente controllati e ridotti al minimo in studi prospettici randomizzati e con analisi per sottogruppi. Occorre riconoscere comunque l'esistenza di tale rischio e valutare attentamente l'adeguatezza della terapia con IPP, in particolare nei pazienti più anziani. Attualmente non ci sono dati che supportano l'uso routinario del monitoraggio della densità minerale ossea tra gli utilizzatori di IPP [12].

Deficienze nutrizionali

Le modifiche dell'acidità gastrica indotte dagli IPP possono interferire nel lungo termine con l'assorbimento di diverse vitamine e minerali, suggerendo la necessità di controlli periodici nei pazienti anziani e fragili.

Carenza di vitamina B12

Un ridotto assorbimento e una conseguente deficienza di vitamina B12 può verificarsi con l'uso cronico di IPP, particolarmente con alte dosi e nei pazienti anziani [13].

Studi clinici - L'ipocloridria indotta da IPP è in grado di indurre il malassorbimento di B12, come mostrato nella maggior parte degli studi [14, 15] a breve termine. Tuttavia, studi che hanno esaminato l'associazione tra l'uso di IPP a lungo termine e la carenza di vitamina B12 hanno prodotto risultati contrastanti. Uno studio caso-controllo ha valutato l'effetto degli IPP in 25.956 pazienti con carenza di vitamina B12 e 184.199 controlli. I pazienti che hanno ricevuto per un periodo superiore a 2 anni un trattamento con IPP presentavano un aumento del rischio di carenza di vitamina B12. Il rischio sembrava essere più elevato nelle donne e nei pazienti più giovani e diminuiva dopo sospensione del trattamento [16]. Al contrario, un recente studio trasversale non è riuscito a dimostrare una differenza significativa tra i livelli sierici di vitamina B12 in una coorte di consumatori a lungo termine di IPP rispetto ai loro partner non trattati [17].

Considerazioni - I dati che mostrano un'associazione tra l'uso di IPP e il deficit di B12 sembrano essere incoerenti e, di conseguenza, questo fenomeno si verifica raramente nella pratica clinica, probabilmente perché la secrezione acida non è completamente inibita anche con questi potenti farmaci antisecretori. Pertanto, le misurazioni di routine di vitamina B12 sono giustificate solo negli anziani fragili che assumono terapia con IPP a lungo termine [3].

Carenza di ferro

L'assorbimento duodenale del ferro alimentare sembra essere facilitato dall'acido gastrico. Poiché gli IPP abbassano i livelli di acido gastrico, è teoricamente possibile che possano causare carenza di ferro, ma ci sono pochissimi dati a sostegno dell'associazione tra l'uso di questi farmaci e l'anemia da carenza di ferro clinicamente significativa [18].

Studi clinici - Un recente studio caso-controllo su 77.046 pazienti con carenza di ferro di nuova diagnosi e su 383,314 controlli ha rilevato che coloro che assumevano IPP per un periodo superiore a 2 anni avevano un rischio aumentato di deficit di ferro: il rischio era più alto in coloro che assumevano un dosaggio maggiore a 1,5 unità di IPP al giorno per almeno 10 anni [19].

Considerazioni - Nonostante questi dati, l'evidenza di una correlazione tra l'assunzione di IPP e lo sviluppo dell'anemia da deficit di ferro rimane scarsa e si basa principalmente su segnalazioni di casi o piccoli studi osservazionali.

Ipomagnesemia

Negli ultimi dieci anni diversi casi di ipomagnesemia sono stati associati al trattamento prolungato con IPP [20]. Sono stati pubblicati principalmente serie di casi, ma l'esistenza della relazione di questa alterazione biochimica con l'uso di IPP è stata sovradimensionata a causa della gravità dei sintomi correlati, come tetania, convulsioni e aritmia cardiaca. Sono stati segnalati prolungamento dell'intervallo QT e torsioni di punta (TdP) associati a induzione di ipomagnesemia da IPP [21-23].

Studi clinici - Una metanalisi di 9 studi osservazionali, per un totale di 109.798 pazienti, ha evidenziato che i pazienti che assumevano IPP avevano un rischio più elevato (RR 1,43) di sviluppare ipomagnesemia rispetto a chi non li assumeva [24]. Non venivano forniti tuttavia dettagli riguardo alla dose e alla durata del trattamento. Nel 2011, la *Food and Drug Administration* (FDA) ha rilasciato un avvertimento sul rischio di ipomagnesemia nei pazienti che utilizzano IPP per più di un anno [25], suggerendo di monitorare i livelli di creatinina sierica e di magnesio, vista l'associazione con l'insorgenza di malattie renali e bassi livelli di magnesio.

Considerazioni - I risultati sull'associazione tra l'uso di PPI e l'ipomagnesemia sono contrastanti, ma è opportuno essere consapevoli di questo potenziale disturbo elettrolitico, particolarmente nelle popolazioni a rischio. Il monitoraggio periodico delle concentrazioni sieriche di magnesio negli utilizzatori di PPI a lungo termine può essere suggerito, principalmente in coloro che lamentano sintomi potenzialmente correlati a bassi livelli di magnesio e sono trattati con farmaci che inducono ipomagnesemia (gentamicina, inibitori della calcineurina, diuretici di tipo furosemide e tiazidici) [18].

Sindrome da contaminazione batterica dell'intestino tenue (SIBO)

La modifica del microbiota intestinale indotta dagli IPP può predisporre alla SIBO, aumentandone moderatamente il rischio di comparsa.

L'uso di IPP è associato a una diminuzione della ricchezza batterica e a profondi cambiamenti nel microbioma intestinale che potrebbero predisporre allo sviluppo di sindrome da contaminazione batterica dell'intestino tenue (SIBO), condizione clinica associata a una serie di sintomi clinici, tra cui gonfiore, dolore addominale, diarrea, malassorbimento di nutrienti e perdita di peso [26, 27]. Questa associazione è controverta a causa di risultati contrastanti degli studi condotti fino ad oggi.

Studi clinici - Diversi studi di coorte e caso-controllo di alta qualità sono stati recentemente pubblicati nel tentativo di chiarire il rischio di SIBO associato all'uso di IPP [28-30]. In una recente metanalisi in cui sono stati revisionati 19 studi e riportati i dati relativi a 7055 soggetti, l'*odds ratio* (OR) aggregato ha mostrato un'associazione statisticamente significativa tra aumento del rischio di SIBO e utilizzo di IPP (OR 1,71), suggerendo pertanto che l'uso di IPP aumenti moderatamente il rischio di SIBO [31].

Insufficienza renale acuta e cronica

Nei soggetti anziani in trattamento con IPP è opportuno monitorare periodicamente la funzionalità renale, specie in presenza di altri fattori di rischio per patologia renale.

La nefrite interstiziale acuta (AIN) è il danno renale acuto più frequentemente osservato negli utilizzatori di IPP [32]. Negli ultimi anni, 3 ampi studi basati sulla popolazione, condotti in Canada, Stati Uniti e Nuova Zelanda, hanno segnalato un rischio più elevato di AIN e danno renale acuto in pazienti trattati con IPP [33-35]. Inoltre, dati recenti hanno anche evidenziato la possibile associazione tra il trattamento a lungo termine con IPP e la malattia renale cronica indotta (CKD).

Studi clinici - Un recente studio prospettico di coorte condotto su 10.482 pazienti con velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) nella norma, che sono stati seguiti per circa 14 anni, ha evidenziato che il rischio di CKD era più alto (HR 1,45) in coloro che assumevano un IPP rispetto a coloro che non lo assumevano [36]. Inoltre, gli autori riportano un effetto dose-risposta che mostra un rischio più elevato tra i pazienti che assumono IPP due volte al giorno rispetto a una volta sola (HR 1,46 e 1,15 rispettivamente).

Considerazioni - Gli IPP possono essere responsabili di un numero limitato di AIN come risultato principalmente di una reazione idiosincrasica, ma la loro relazione con la CKD non è chiara a causa dell'elevato numero di malattie e farmaci concomitanti che possono indurre insufficienza renale cronica di per sé. Alla luce dei dati di letteratura gli IPP sembrerebbero accelerare il deteriorarsi della funzionalità renale, in parte fisiologico con l'avanzare dell'età. Pertanto, si deve usare cautela quando si prescrivono IPP a soggetti anziani, specialmente se presentano altri fattori di rischio per la patologia renale, suggerendo di monitorare la funzione renale in questi pazienti durante il trattamento a lungo termine.

Infezioni

La ridotta secrezione acida indotta dagli IPP potrebbe alterare la composizione della flora batterica gastrointestinale inducendo una maggiore suscettibilità alle infezioni gastrointestinali.

La secrezione acido gastrica svolge un ruolo fondamentale nel processo digestivo anche come parte del sistema difensivo locale contro i patogeni ingeriti per via orale. In questo contesto, gli IPP potrebbero facilitare la colonizzazione ascendente batterica dai tratti intestinali distali a quelli prossimali, inducendo una maggiore suscettibilità alle infezioni gastrointestinali [20].

Infezione da *C. difficile* (CDI)

È stato descritto un aumento tra gli utilizzatori di IPP delle infezioni pericolose per la vita sostenute da *C. difficile*, anche in assenza di fattori di rischio tradizionali, come l'esposizione ad antibiotici o una maggiore severità della malattia di base [37].

Studi clinici - Nel 2012 diverse metanalisi hanno valutato l'associazione tra uso di IPP e CDI [38,39]. Kwok et al. hanno analizzato i dati da 39 studi che hanno mostrato un'associazione significativa tra l'uso di IPP e il rischio di CDI, con un OR di 1,74 rispetto a non utilizzatori di IPP. Gli Autori hanno rilevato che il rischio di CDI è ancora più alto in caso di uso concomitante di antibiotici. Una recente metanalisi di 50 studi osservazionali ha mostrato una significativa associazione tra l'uso degli IPP e il rischio di sviluppare infezioni da *C. difficile* [40].

A seguito delle segnalazioni riportate, l'FDA nel 2012 ha pubblicato un avviso sul rischio di infezione da *C. difficile* con IPP, consigliando l'uso delle dosi minori e per il minor tempo possibile [41].

Considerazioni - Il rischio di infezione enterica, sebbene non comune, può rappresentare una minaccia possibile soprattutto nei pazienti anziani e fragili esposti per lungo tempo a trattamento con IPP.

Polmonite acquisita in comunità (CAP)

L'uso di IPP è stato associato a un piccolo aumento del rischio di CAP, ma i risultati degli studi sono contrastanti.

Studi clinici - Diversi studi hanno esaminato il potenziale rischio di CAP tra i pazienti trattati con IPP, riportando una relazione inversa tra comparsa di CAP e durata dell'esposizione a IPP, con un'associazione più debole tra coloro che ricevevano il farmaco per un periodo più lungo [42, 43] Il rischio di polmonite era pertanto più elevato nei pazienti che avevano appena avviato trattamento con IPP mentre non vi era alcuna differenza nel rischio tra gli utilizzatori cronici. Una metanalisi di 6 studi osservazionali [44] ha riportato un aumento del rischio di CAP associata all'uso di IPP (OR 1,36,

IC 95% 1,12-1,65), ma la significativa eterogeneità di dati precludeva una corretta e univoca interpretazione dei risultati. Uno studio caso-controllo di 80.066 pazienti e 79.881 controlli non ha riscontrato, dopo l'aggiustamento per i fattori confondenti, alcuna associazione significativa tra l'uso di IPP e un aumentato rischio di CAP [45].

Considerazioni - Le osservazioni riportate sono influenzate da vari pregiudizi e fattori di confondimento. Pertanto, al momento, le prove epidemiologiche sull'associazione tra uso di IPP e CAP sono ancora controverse e ulteriori studi dovrebbero affrontare specificamente questo problema.

Demenza

Non è stata confermata una relazione causale tra utilizzo a lungo termine degli IPP e demenza.

L'uso degli IPP è stato associato a declino cognitivo, ma non è stata stabilita una relazione causale e le prove fino ad oggi sono limitate in quanto il rischio osservato in alcuni studi esplorativi non è stato confermato in successive valutazioni.

Studi clinici - Uno studio prospettico di coorte pubblicato su JAMA nel 2016 ha evidenziato un rischio aumentato di sviluppare demenza in chi utilizza IPP: gli autori hanno esaminato una popolazione di oltre 73.000 anziani con età media di 84 anni e hanno osservato un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di demenza in coloro che facevano uso di tali farmaci (HR 1,44) [46]. Tuttavia, la mancata valutazione di importanti fattori di rischio per la demenza, compreso l'uso di alcool, la storia familiare per demenza e l'ipertensione, potrebbe giustificare il rischio evidenziato. Un'analisi pubblicata di recente su dati raccolti prospetticamente da 13.684 donne nel *Nurses Health Study* non ha evidenziato un'associazione tra uso di IPP e declino cognitivo [47].

Considerazioni - Sono necessari ulteriori approfondimenti e in particolare studi clinici randomizzati per confermare questa associazione ed eventualmente se la riduzione dell'uso di IPP negli anziani possa prevenire lo sviluppo di demenza.-

Rischio cardiovascolare

Gli IPP non sembrerebbero aumentare il rischio cardiovascolare e ulteriori indagini prospettiche devono essere eseguite prima che possano essere effettuate valutazioni conclusive a proposito.

Dati recenti suggeriscono che gli IPP potrebbero essere collegati a eventi cardiaci avversi, sebbene una relazione causale non sia stata dimostrata. Nel 2007, i risultati di due studi sull'efficacia di omeprazolo ed esomeprazolo rispetto al trattamento chirurgico in pazienti affetti da GERD [48,49] hanno suggerito che i pazienti che utilizzavano IPP potrebbero aver avuto più attacchi cardiaci o morti improvvise. Tuttavia, molti dei pazienti che sviluppavano eventi cardiovascolari presentavano fattori di rischio prima dell'inizio del trattamento e numerosi problemi metodologici limitavano il valore degli studi, al punto che la FDA ha concluso che i dati non erano convincenti e non suggerivano un aumento del rischio cardiovascolare [50]. Successivamente, gli IPP sono stati coinvolti in un aumentato rischio di sindrome coronarica acuta come risultato della riduzione dell'efficacia di clopidogrel, un agente antiaggregante piastrinico utilizzato per la profilassi secondaria degli eventi ischemici cardiaci [51]. In questi casi, tuttavia, un meccanismo preciso giustificava l'insorgenza di eventi avversi cardiovascolari maggiori in quanto l'uso concomitante di IPP compete e inibisce l'isoenzima epatico clopidogrel attivante, CYP2C19, interferendo così con la capacità del clopidogrel di prevenire la formazione di coaguli in soggetti a rischio di trombosi coronarica e infarto del miocardio [52]. Questi risultati sono stati osservati più frequentemente con omeprazolo ed esomeprazolo e hanno indotto l'FDA e successivamente l'EMA a emettere un avvertimento contro l'uso specifico di questi due IPP in pazienti che assumono terapia antiaggregante piastrinica con clopidogrel [53].

Recentemente alcuni studi hanno associato l'uso di IPP ad eventi avversi cardiaci in popolazioni ad alto rischio cardiovascolare [54]. In particolare, Shah et al. [55] hanno riscontrato nei soggetti con GERD trattati con IPP un'associazione aumentata di 1,16 volte con infarto miocardico. Tali risultati sono stati contraddetti da un altro studio eseguito utilizzando lo stesso metodo di *data mining* su un campione molto più ampio di individui nella popolazione generale [56]. Gli autori hanno concluso che il rischio di eventi cardiovascolari è diminuito dagli IPP nei pazienti con GERD e l'associazione tra questi e l'incidenza di cardiopatia ischemica sembra essere attribuibile principalmente alla concomitante terapia con clopidogrel piuttosto che all'IPP stesso.

I risultati opposti ottenuti nelle due indagini su larga scala mettono in dubbio l'af-

fidabilità di questi studi retrospettivi. Pertanto qualsiasi conclusione circa il rischio cardiovascolare indotto dagli IPP è prematura e ulteriori indagini prospettiche devono essere eseguite prima che possano essere effettuate valutazioni conclusive a proposito.

Neoplasie gastrointestinali

Non vi è alcuna chiara evidenza che gli IPP aumentino il rischio di cancro gastrico, né quello del colon. La poliposi gastrica indotta dall'ipergastrinemia degli IPP raramente evolve verso la displasia.

Recentemente, sono stati sollevati importanti preoccupazioni circa l'uso a lungo termine degli IPP e lo sviluppo di tumori gastrointestinali, in particolare, cancro gastrico e del colon [57].

Polipi gastrici. La presenza di polipi gastrici è stata frequentemente riportata in pazienti trattati per lunghi periodi con IPP. Tali alterazioni morfologiche, conseguenti ad una risposta cistica della mucosa gastrica all'ipergastrinemia persistente indotta dal farmaco, sono prive di qualsiasi potenziale per lo sviluppo del cancro. Nel loro ampio studio caso-controllo, Jalving et al. hanno osservato che l'uso di IPP a lungo termine era significativamente associato a un aumento doppio del rischio di polipi delle ghiandole fundiche (FGP) in caso di utilizzo da 1 a 5 anni di IPP e quadruplo per trattamenti di durata superiore a 5 anni [58]. Il trattamento con IPP è uno dei più forti fattori di rischio per lo sviluppo di FGP, ma non sono state osservate evidenze di displasia o cancro sporadico [59]. Pertanto, l'evoluzione delle FGP nei confronti della displasia sembra essere un evento estremamente raro e la sorveglianza endoscopica o la rimozione non è attualmente suggerita.

Tumore gastrico. Recenti studi hanno cercato di definire una correlazione tra l'uso cronico di IPP e lo sviluppo del cancro gastrico (CG). Un ampio studio osservazionale ha analizzato un database olandese relativo a più di 30.000 utilizzatori di IPP mostrando un significativo aumento del rischio di CG tra i soggetti in trattamento con IPP; gli autori non escludevano tuttavia un eventuale bias di selezione, poiché una lesione cancerosa poteva essere già presente prima della prescrizione di IPP [60]. Al contrario, una revisione sistematica Cochrane eseguita da Song et al. ha mostrato una differenza non significativa tra utilizzatori e non utilizzatori di IPP per la presenza di lesioni preneoplastiche gastriche, come l'atrofia del corpo o la metaplasia intestinale [61]. Non vi è alcuna chiara evidenza che gli IPP aumentino il rischio di cancro gastrico. Tuttavia, in presenza di gastrite e atrofia del corpo in soggetti infetti da *H. pylori*, secondo le linee guida di Maastricht, è raccomandato un trattamento di eradicazione prima di iniziare la terapia a lungo termine con IPP per prevenire la progressione verso la gastrite atrofica [62].

Carcinoidi gastrici. Esistono dati discordanti sul rischio e sulle implicazioni cliniche dell'iperplasia delle cellule enterocromaffini (ECL) nei pazienti trattati a lungo termine con IPP. Lo sviluppo del tumore neuroendocrino in pazienti che utilizzano un trattamento a lungo termine con IPP è comunque un evento poco chiaro e raro in quanto è stato documentato solo da pochi casi clinici e, pertanto, questi risultati potrebbero essere coincidenti. Nei pazienti trattati per molti anni con IPP è stata osservata ipergastrinemia associata a iperplasia ECL, ma non è stata dimostrata capacità di indurre modificazioni neoplastiche [63].

Cancro al colon. L'ipergastrinemia indotta dagli IPP potrebbe portare allo sviluppo dell'adenoma del colon e del cancro del colon-retto (CRC) [64]. Sono stati condotti diversi ampi studi caso-controllo per valutare questa associazione, e nessuno ha dimostrato che la terapia a lungo termine con IPP a una dose regolare è associata a un rischio significativamente aumentato di CRC [65-67].

Conclusioni

Gli inibitori della pompa protonica sono tra i farmaci più sicuri ed efficaci. Tuttavia, negli ultimi anni, una considerevole attenzione è stata rivolta alla possibile associazione del trattamento a lungo termine con IPP con una vasta gamma di effetti negativi, anche severi. Gli studi di associazione tra uso a lungo termine di IPP e vari risultati

hanno effettivamente portato a una consapevolezza non precedentemente apprezzata e, come tale, hanno appropriatamente messo in dubbio il sovrautilizzo degli IPP per le indicazioni non approvate.

Nella **tabella 4** vengono fornite le stime del rischio assoluto e relativo per gli eventi avversi descritti e associati a uso a lungo termine di IPP e basate su studi clinici randomizzati, metanalisi o ampi studi osservazionali. Lo scopo è quello di consentire un facile confronto tra rischio assoluto e relativo, fornendo la migliore sintesi delle evidenze di potenziali effetti avversi associati agli IPP.

Tutte le indagini osservazionali di cui sopra hanno il merito di darci un riflesso di ciò che accade nel mondo reale, al di fuori delle regole rigide di studi randomizzati controllati, ma è necessario sottolineare che sono utili solo per generare ipotesi e non permettono di stabilire una certa relazione causa-effetto tra le diverse variabili che sono l'oggetto della presunta associazione. Per la maggior parte degli effetti negativi descritti, un meccanismo biologico sottostante chiaro è plausibile; tuttavia, l'evidenza clinica dell'effetto avverso è spesso debole e non può essere chiaramente associata all'uso di IPP.

Tabella 4 Rischio Assoluto e Rischio Relativo per Eventi Avversi associati a uso a lungo termine di IPP (modificato da Vaezi et al. [5]).

Potenziali Eventi Avversi	Rischio Relativo	Referenze per Rischio Stimato	Referenze per Incidenza stimata	Rischio Assoluto
Malattia Renale cronica	Aumentato dal 10% al 20%	Lazarus et al.	Lazarus et.al.	Da 0,1% a 0,3% per pz/anno
Demenza	Aumentato dal 4% al 80%	Haenisch et al.	Haenisch et al.	Da 0,7% a 1,5% per pz/anno
Fratture Ossee	Aumentato dal 30% a x4	Yang et al.	Yang et al.	Da 0,1% a 0,5% per pz/anno
Infarto del miocardio	No associazione in RCT	-	-	-
SIBO	Aumento da x2 a x8	Lo et al.	Non disponibile	Non calcolabile
Infezione da C. difficile	Aumentato da No rischio a x3	Furuya et al.	Lessa et al.	Da 0% a 0,9% per pz/anno
Polmonite	No associazione in RCT	-	-	-
Deficit di micronutrienti	Aumentato dal 60% al 70%	Lam et al.	Bailey et al.	Da 0,3% a 0,4% per pz/anno
Neoplasie gastrointestinali	No associazione in RCT	-	-	-

Le numerose revisioni sistematiche disponibili che hanno valutato il problema della sicurezza degli IPP concordemente tendono ad evidenziare la presenza di rilevanti fattori confondenti e a confermare un sostanziale profilo di sicurezza di questi farmaci quando utilizzati secondo criteri di appropriatezza basati sulle evidenze disponibili, in particolare con tempistiche e dosaggi ridotti al minimo necessario.

Viene sottolineato che gli studi che hanno evidenziato possibili rischi clinici in soggetti in trattamento cronico con IPP difficilmente prendono in considerazione l'insieme dei numerosi fattori confondenti, essendo spesso gli IPP utilizzati in popolazioni "fragili" ad alto rischio di progressione di patologie.

Quando le indicazioni sono chiaramente riconosciute dalla letteratura internazionale, il loro uso nel lungo termine non deve essere pertanto inficiato dal timore di reazioni avverse. Sulla base delle prove esistenti i benefici del trattamento con IPP sembrano prevalere sui rischi potenziali nella grande maggioranza dei pazienti, soprattutto se l'uso di IPP si basa su una indicazione rilevante. La preoccupazione per le complicanze deve essere principalmente rivolta a persone anziane, malnutriti e con notevole comorbidità. In questa popolazione un aumentato rischio di infezioni enteriche, fratture e carenze nutrizionali potrebbe avere conseguenze cliniche e dovrebbe indurre a una attenta valutazione della necessità di un trattamento cronico con IPP [19].

Bibliografia

- [1] Heidelbaugh JJ, Kim AH, Chang R, et al. Overutilization of proton pump inhibitors: what the clinician needs to know. *The Adv Gastroenterol.* 2012; 5: 219-32.
- [2] Tosetti C, Ubaldi E, Grattagliano I, et al. La prescrizione degli inibitori di pompa protonica, un decalogo per la Medicina Generale. *Rivista Società Italiana di Medicina Generale.* n. 3 vol. 25, 2018.
- [3] Savarino V, Dulbecco P, Savarino E. Are proton pump inhibitors really so dangerous?. *Digestive and Liver Disease.* 2016; 48: 851-859.
- [4] Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology.* 2017; 152: 706.
- [5] Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complication of proton pump inhibitor therapy *Gastroenterol.* 2017; 153: 35-48.
- [6] Farrell B, Pottie K, Thompson W, et al. Deprescribing proton pump inhibitors: evidence based clinical practice guideline. *Can Fam Physician.* 2017; 63: 354.
- [7] PPIs and fracture risk. *Med Lett Drugs Ther.* 2013; 55: 15.

- [8] Yang YX, Lewis JD, Epstein S, et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA*. 2006; 296: 2947-53.
- [9] Zhou B, Huang Y, Li H, et al. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2016; 27:339.
- [10] Fraser LA, Leslie WD, Targownik LE, et al. The effect of proton pump inhibitors on fracture risk: report from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study. *Osteoporos Int*. 012 Aug 12 (epub).
- [11] Khalili H, Huang ES, Jacobson BC, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. *BMJ*. 2012; 344: e372.
- [12] Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. 2017; 152: 706-15.
- [13] Linder L, Tamboue C, Clements JN, et al. Drug-induced vitamin B12 deficiency: a focus on proton pump inhibitors and histamine-2 antagonists. *J Pharm Pract*. 2016 Aug 12 (epub).
- [14] Saltzman JR, Kemp JA, Golner BB, et al. Effect of hypochlorhydria due to omeprazole treatment or atrophic gastritis on protein-bound vitamin B12 absorption. *Journal of the American College of Nutrition*. 1994; 13: 584-91.
- [15] Schenk BE, Festen HP, Kuipers EJ, et al. Effect of short- and long-term treatment with omeprazole on the absorption and serum levels of cobalamin. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 1996; 10: 541-5.
- [16] Lam JR, Schneider JL, Zhao W, et al. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA*. 2013; 310: 2435-42.
- [17] den Elzen WP, Groeneveld Y, de Ruijter W, et al. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2008; 27: 491.
- [18] Reimer C. Safety of long-term PPI therapy. *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*. 2013; 27: 443-54.
- [19] Lam JR, Schneider JL, Quesenberry CP, et al. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and iron deficiency. *Gastroenterology*. 2017; 152: 821.
- [20] PPIs and hypomagnesemia. *Med Lett Drugs Ther* 2011; 53: 25.
- [21] Hoorn EJ, van der Hoek J, de Man RA, et al. A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Am J Kidney Dis*. 2010; 56: 112.
- [22] Hansen BA and Bruserud Ø. Hypomagnesemia as a potentially life-threatening adverse effect of omeprazole. *Oxf Med Case Reports*. 2016; 2016: 147.
- [23] PPIs and torsades de pointes. *Med Lett Drugs Ther*. 2016; 58: 153.
- [24] Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational
- [25] Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Low Magnesium Levels Can Be Associated with Long-Term Use of Proton Pump Inhibitor Drugs (PPIs). Silver Spring, MD: Available at: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm245011.htm> US Food and Drug Administration. 2011.
- [26] Posserud I, Stotzer PO, Bjornsson ES, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*. 2007; 56: 802-8.
- [27] King T. Small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome. *JAMA*. 2004; 292: 2213 (author reply 2213-4).
- [28] Giamarellos-Bourboulis EJ, Pylaris E, Barbatzas C, et al. Small intestinal bacterial overgrowth is associated with irritable bowel syndrome and is independent of proton pump inhibitor usage. *BMC Gastroenterol*. 2016; 16: 67-73.
- [29] Franco DL, Disborn MB, Kahn A, et al. Duodenal aspirates for small intestine bacterial overgrowth: yield, PPIs, and outcomes after treatment at a Tertiary Academic Medical Center. *Gastroenterol Res Pract*. 2015; 971582.
- [30] Jacobs C, Coss Adame E, Attaluri A, et al. Dysmotility and proton pump inhibitor use are independent risk factors for small intestinal bacterial and/or fungal overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 37: 1103-11.
- [31] Su T, Lai S, Lee A, et al. Meta-analysis: proton pump inhibitors moderately increase the risk of small intestinal bacterial overgrowth. *J Gastroenterol*. 2018; 53: 27-36
- [32] Moledina DG, Perazella MA. PPIs and kidney disease: from AIN to CKD. *J Nephrol*. 2016.
- [33] Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. *CMAJ Open*. 2015; 3: E166-E171.
- [34] Klepser DG, Collier DS, Cochran GL. Proton pump inhibitors and acute kidney injury: a nested case-control study. *BMC Nephrol*. 2013; 14: 150.
- [35] Blank ML, Parkin L, Paul C, et al. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. *Kidney Int*. 2014; 86: 837-44.
- [36] Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med*. 2016; 176: 238.
- [37] Sheen E, Triadafilopoulos G. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy. *Digestive Diseases and Sciences*. 2011; 56: 931-50.
- [38] Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, et al. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol*. 2012; 107: 1011-9.
- [39] Tleyjeh IM, Bin Abdulhak AA, Riaz M, et al. Association between proton pump inhibitor therapy and *clostridium difficile* infection: a contemporary systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012; 7: e50836.
- [40] Cao F, Chen C, Wang M, et al. An updated meta-analysis of controlled observational studies: proton-pump inhibitors and risk of *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect*. 2017; pii: S0195-6701: 30461-9.
- [41] FDA Drug Safety Communication. *Clostridium difficile* associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs). www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm290510.htm (Page Last Updated: 05/09/2017. Accessed on: 02/10/2017).
- [42] Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, et al. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. *Arch Int Med*. 2007; 167: 950-5.
- [43] Laheij RI, Sturkenboom MC, Hassing RJ, et al. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA*. 2004; 292: 1955-60.
- [44] Johnstone J, Nerenberg K, Loeb M. Meta-analysis: proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2010; 31: 1165-77.
- [45] Sarkar M, Hennessy S, Yang YX. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med*. 2008; 149: 391.
- [46] Gomm W, von Holt K, Thomé F, et al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis. *JAMA Neurol*. 2016; 73: 410-6.
- [47] Lochhead P, Hagan K, Joshi AD, Khalili H et al. Association between proton pump inhibitor use and cognitive function in women. *Gastroenterol*. 2017 July 18 (epub).

- [48] Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, et al. Seven-year follow-up of a randomized clinical trial comparing proton pump inhibition with surgical therapy for reflux esophagitis. *British Journal of Surgery*. 2007; 94: 198-203.
- [49] Lundell L, Attwood S, Eil C, et al. Comparing laparoscopic anti-reflux surgery to esomeprazole in the management of patients with chronic gastro esophageal reflux disease: a 3-year interim analysis of the LOTUS trial. *Gut*. 2008; 57: 1207-13.
- [50] Savarino V, Di Mario F, Scarpignato C. Proton pump inhibitor in GORD: an overview of their pharmacology, efficacy and safety. *Pharmacological Research*. 2009; 59: 135-53.
- [51] Sheen E, Triadafilopoulos G. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy. *Digestive Diseases and Sciences*. 2011; 56: 931-50.
- [52] Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA*. 2009; 301: 937-44.
- [53] Alkhatib AA, Elkhatib FA, Khatib OF. Gastric acid-reducing medications and clopidogrel: what are the latest FDA recommendations? *American Journal of Gastroenterology*. 2010; 105: 1211.
- [54] Charlott M, Alhehoff O, Norgaard ML, et al. Proton pump inhibitors are associated with increased cardiovascular risk independent of clopidogrel use: a nationwide cohort study. *Ann Int Med*. 2010; 153: 378-86.
- [55] Shah NH, LePendou P, Bauer-Mehren A, et al. Proton pump inhibitor usage and the risk of myocardial infarction in the general population. *Plos One*. 2015; 10: e124653.
- [56] Syed AR, Wolfe MR, Wolfe MM. A retrospective analysis of the effect of long-term proton pump inhibitor (PPI) use on the prevalence of ischemic heart disease (IHD). *Gastroenterol*. 2016; 150: S216.
- [57] Schneider JL, Kolitsopoulos F, Corley DA. Risk of gastric cancer, gastrointestinal cancers and other cancers: a comparison of treatment with pantoprazole and other proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 43: 73-82.
- [58] Jalving M, Koornstra JJ, Wesseling J, et al. Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 24: 1341-8.
- [59] Zelter A, Fernandez JL, Bilder C, et al. Fundic gland polyps and association with proton pump inhibitor intake: a prospective study in 1,780 endoscopies *Dig Dis Sci*. 2011; 56: 1743-8.
- [60] Kuipers EJ. Proton pump inhibitors and gastric neoplasia. *Gut*. 2006; 55: 1217-21.
- [61] Song H, Zhu J, Lu D. Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of gastric pre-malignant lesions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 12: CD010623.
- [62] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection. —the Maastricht IV/ Florence consensus report *Gut*. 2012; 61: 646-64.
- [63] Lundell L, Vieth M, Gibson F, et al. Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 42: 649-63.
- [64] Watson SA, Durrant LG, Crosbie JD, Morris DL. The in vitro growth response of primary human colorectal and gastric cancer cells to gastrin. *Int J Cancer*. 1989; 43: 692-6.
- [65] Yang YX, Hennessy S, Propert K, et al. Chronic proton pump inhibitor therapy and the risk of colorectal cancer. *Gastroenterol*. 2007; 133: 748-54.
- [66] Robertson DJ, Larsson H, Friis S, et al. Proton pump inhibitor use and risk of colorectal cancer: a population-based, case-control study *Gastroenterol*. 2007; 133: 755-60.
- [67] van Soest EM, van Rossum LG, Dieleman JP, et al. Proton pump inhibitors and the risk of colorectal cancer. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 966-73.