

A hosszú távú protonpumpagátló kezelés mellékhatásai



PAP Ákos

A gyomorsav-szekréció az emésztés legelső és egyik legjobban szabályozott élettani folyamata, amely komplex neurohumoralis mechanizmus irányítása alatt áll. A savszekréciót végző parietalis sejtek basolateralis receptorain acetil-kolin, gasztrin és hisztamin kötődésével kezdődik a folyamat. Az acetil-kolin és gasztrin stimulálhatása kalciumfelszabadulás, a hisztaminé ciklikus AMP közvetítésével proteinkinázok aktiválása útján kapcsolódik át a tubulovesicularis szerkezetű protonpumpákra (H^+/K^+ -ATP-áz), amelyek az apicalis microvillusokkal egyesülve aktív, kifejlett szekretoros canaliculust alkotnak (1).

A kalciumfelszabadulás és cAMP-képződés, tehát az acetil-kolin+gasztrin és hisztaminstimuláció az intracelluláris kapcsolási mechanizmus által potenciálja egymás hatását, azaz az együttes hatás szignifikánsan nagyobb, mint a kétféle stimulus effektusának összege. Emellett azonban a gasztrin és az acetil-kolin (kolinger idegi ingerlés) egyúttal a gyomor nyálkahártya enterokromaffin (endokrin mastocyt) -szerű sejtjeiből (ECL) hisztamint szabadít fel, tehát kétszeresen is potenciálják egymás hatását. A gasztrinmechanizmus inkább az étkezés utáni, a kolinger út inkább az éjszakai, interdigestív periódusokat jellemzi.

Az étkezéshez, illetve az interdigestív, motilitási (MMC) és szekretoros tevékenységhez szükséges kellő mennyiségű savszekréció optimális szabályozásához, időben történő leállításához érzékeny feedback (visszacsatoló, gátló) mechanizmus tartozik, amely az antrum D-sejtjeiből származó szomatosztatin, endogén prosztoglandinok és duodenalis szekretinfelszabadulás útján gátolja, leállítja a savszekréciót. Ez a gátlóhatás a parietalis és ECL-sejtek gasztrin (CCK2) -receptorain, a parietalis sejtek szomatosztatin- (SS2), prosztoglandin- (EP3) és szekretinreceptorain keresztül érvényesül az intracelluláris kapcsolási mechanizmus, illetve a protonpumpa működésének leállításával. A savszekréció élettani folyamatát tehát nagyon érzékeny neurohumoralis szabályozás vezérli, optimális működését kétoldalú ingerlő-gátló mechanizmus biztosítja, egyoldalú gátlása akár H_2 -blokkolókkal, de különösen a protonpumpagátlókkal (PPI) esetenként túlzott eltolódást eredményezhet.

Érvényes ez a megállapítás akkor is, ha a PPI-k felfedezését és széles körű klinikai alkalmazását a gasztroenterológia egyik legnagyobb sikerének könyvelhetjük el.

A savszekréció élettani jelentősége

A gastrointestinalis traktus első szegmensében történő savtermelésnek fontos szerepe van az emésztés beindításában, a felszívódás elősegítésében, az interdigestív motilitás és a „házmester” funkció fenntartásában, valamint az emésztőrendszer regenerálódásának a szabályozásában.

A gyomorfundus parietalis sejtjei az előbb részletezett jól szabályozott mechanizmus segítségével optimális mennyiségű és koncentrációjú savat termelnek, amely a fősejtek pepszintermelésével együtt elindítja a fehérjék emésztését. A fehérjeproduktumok gasztrin-felszabadítás útján tovább fokozzák a savtermelést, és egyre hatékonyabban járulnak hozzá a savanyú chymus homogenizálásához a gyomor keverő mozgásával együtt. A savanyú gyomortartalom szükséges a kalcium és más kétértékű fémionok oldékonyságához és későbbi felszívódásához, a B_{12} -vitamin hasznosulásához, valamint a duodenalis szekretinfelszabadítás útján az epe- és pancreasszekréció optimalizálásához, így a zsírok és a zsírolédékony vitaminok felszívódásához. A pancreasszekréció és a diétához alkalmazkodó neurohumoralis szabályozás ugyan részben helyettesíteni tudja a pH-függő szekretinfelszabadulást, de az optimális bikarbonát- és enzimszekréció mégiscsak elsősorban a duodenalis pH fluktuációjának az eredménye.

A savanyú gyomortartalom antibakteriális hatása alapvetően fontos a vékonybél-baktériumok túlnövekedésének a megakadályozásában. Az étel „fertőtlenítésén” túl az interdigestív motilitás és a gyomornedv+epe+pancreas szekréciós csúcsok (MMC II-III. fázis) biztosítják az étkezések között a vékonybél tiszt-

A savszekréció gátlása rövid távú előnyös hatásai mellett kumulálódó mellékhatásokhoz vezethet.

Levelezési cím: dr. PAP Ákos, Országos Onkológiai Intézet, Gasztroenterológia/Endoszkópia; 1122 Budapest, Ráth György u. 7–9. E-mail: papakos@kkk.org.hu

títását, a leváló hámsejtek, baktériumok, emészthetetlen maradványok eliminálását és a colonból aszcendáló fertőzés megelőzését. Ennek a „házmester” funkciónak a fizioiógias pacemakerai, a corpusban lévő Cajal-sejtek neurohumoralis kapcsolataik és lokális összefonódásuk útján nemcsak a motilitási ciklusokat, de a komplex szekréción változásokat is irányítják. Ezekben fontos szerepük van a pepszin- és savszekréción csúcsoknak. Végül az antralis G-sejtekben termelődő gasztrin a savszekréción hatásán túl alapvetően fontos az egész gastrointestinalis rendszer növekedése, regenerálódása és a sérülések helyreállítása miatt. Mindezeket a funkciókat számba véve nem meglepő, hogy a savszekréción gátlása rövid távú előnyös hatásai mellett esetenként kumulálódó mellékhatásokhoz vezethet.

A protonpumpagátlók mellékhatásai

A PPI-k rendkívül hatásos készítmények, hatékonyságukhoz képest mellékhatásaik ritkák, hosszú távú alkalmazás után is ritkán halmozódnak. Esetenként has-

Clopidogrel-, illetve statinkezelés esetén kerülni kell az interakción képes protonpumpagátlókat.

menés, fejfájás, rhinitis, hányinger, pharngitis, hasi fájdalom jelentkezhet. Alkalmanként emelkedett ALT-, alacsony nátriumszint, fehérvérsejtszám- és GGT-változások figyelhetők meg (1). A laboratóriumi eltérések hosszabb távú alkalmazás esetén ritkán szaporodnak, bár egyes PPI-készítmények esetén gyakoribbak a gyógyszer-interakción. Elsősorban a K-vitamin-antagonisták, egyes antibiotikumok, a diclofenac, a benzodiazepinek és a phenytoin lebontását befolyásolta az omeprazol és a lansoprazol a P450

2C19 lekötése által, míg a pantoprazol ártalmatlanabbnak bizonyult. Újabb, hosszú távú megfigyelés azonban nem erősítette meg a három PPI-készítmény közötti különbséget az antikoagulánsokkal történő interakciónban. Ennek az lehet a magyarázata, hogy a pantoprazol elsősorban a P450 2C9 útján metabolizálódik, hasonlóan a warfarinhoz, így interakciónjuk jelentős lehet. A rabeprazol különösen ártalmannak bizonyult a gyógyszer-interakciónban, például a transzplantált betegeknek adott tacrolimus és mycophenolát esetében szemben a lansoprazollal (2).

A gyógyszer-interakción és P450-rendszerek komplex összefüggésének jó példája a clopidogrel és PPI együttes adásának legújabb története (3). A clopidogrel, különösen acetilszalicilsav-készítménnyel kombinálva, hatékonyan csökkentette a coronariaelzáródás recidíváját infarktus vagy percutan coronariaintervención után. A fehér bőrű betegek 30%-ában, a fekete bőrűek 40%-ában és az ázsiai származásúak 55%-ában azonban clopidogrelrezisztencia jelentkezett.

A kezelés ellenére jelentkező coronariaocclusionok mögött a Cyp2C19 gén polimorfizmusa igazolódott (Cyp2C19*2*3*4*5), ugyanis a clopidogrel aktivitás nélküli prodrug, amelynek 15%-a többféle citokróm P450

(1A2, 2B6, 2C9, 2C19 és 3A4) segítségével kétlépcsős reakción alakul át a thrombocyták aggregaciónát gátló (P2Y12 ADP receptor inhibitor) vegyületté.

A P450 2C19 és 3A4, a két legfontosabb izoenzim a PPI-k lebontásában is döntő szerepet játszik, így a protonpumpagátlók a clopidogrel kompetitív inhibitoraként szerepelhetnek együttes adagolás esetén. A főleg P450 2C19 útján lebomló PPI-k (omeprazol, lansoprazol, esomeprazol) alkalmazása esetén a clopidogrel adagolása ellenére 40%-kal növekszik a szívinfarktus kockázata, ez a jelenség pantoprazol (inkább P450 2C9 lebomlási út) és rabeprazol (főleg nem enzimatis lebomlás) mellett kevésbé jelentkezik. Tovább bonyolítja a kérdést, hogy az atorvastatin a P450 3A4 kompetitív inhibitora, így hasonló clopidogrelrezisztenciát eredményezhet, különösen rabeprazolkezeléssel (részleges P450 3A4-bontás) együtt.

A betegkövetésen alapuló klinikai vizsgálatokból az a következtetés vonható le, hogy clopidogrel-, illetve statinkezelés esetén kerülni kell az interakción képes protonpumpagátlókat, fokozott kockázat esetén az acetil-szalicilsav helyett warfarinszármazékot kell adagolni, ekkor azonban pantoprazol helyett más PPI jön szóba prevenciónként. Alternatívaként újra számba lehet venni a H₂-blokkolókat is.

A kardiológiai irodalomban 2007 óta ellentmondásos adatok jelentek meg a PPI-k hosszú távú kardiológiai mellékhatásairól. A SOPRAN vizsgálatban az omeprazol hatásosságát hasonlították az antirefluxmütéthez tízéves követés során olyan betegek esetében, akiket korábban már öt éven át részletesen tanulmányoztak. A folyamatban lévő LOTUS-Studyban az esomeprazolkezelés és az antirefluxmütét összehasonlítását tervezik öt-éves követés során. A követéses vizsgálatokból úgy tűnt, hogy a PPI-kezelések során több szívroham és szívhalál fordult elő, mint a mütéti csoportban (4). Az adatok részletes elemzésével kiderült, hogy az érthetően nem kettős vak SOPRAN vizsgálatban már a betegbeválasztást megelőző évben több szívroham fordult elő (ezért is választhatták a konzervatív kezelést). Más, jól kontrollált klinikai vizsgálatokban egy-két év alatt kevesebb szívroham fordult elő az omeprazolcsoportban, mint a placebokezelés során összesen (2900 beteg). A LOTUS vizsgálat további követése során sem találtak különbséget a kezelési csoportok között. Végül az FDA és a WHO posztmarketing-vizsgálatait és mellékhatás-jelentéseit áttanulmányozva sem igazolódott a cardiovascularis kockázat halmozódása egyetlen protonpumpagátló esetében sem. A clopidogrel, a warfarin és az atorvastatin története azonban óvatosságra int a végleges következtetések levonása előtt.

A protonpumpagátlók hatása a felszívódásra

A gyomorszekréción élettani hatásaiból következően a hosszú hatású PPI-kezelés befolyásolhatja a zsírok, a zsírolékony vitaminok, a kalcium, a magnézium és a cink, illetve a vas felszívódását. Rövid hatású kezelések

során nem jelentkezett egyértelműen ilyen mellékhatás, azonban esetenként leírtak hypocalcaemiával, hypomagnesaemiával járó izomgörcsöket. Négyéves omeprazolkezelés során nem változtak szignifikáns módon a vasfelszívódás markerei, a szérumbas és -ferritin, de finomabb módszerekkel valószínűleg igazolható lenne a hatás (1). Például a B₁₂-vitamin-felszívódásban a többéves PPI-kezelés megfelelő markereket (metilmalonilsav, homocisztein) választva 29%-os csökkenést okoz, holott a szérumbas-szintben csak 10%-os hatás detektálható (5). A B₁₂-vitamin-felszívódás komplex mechanizmusa alapján (intrinszik faktor + tripszinemésztés) érthető, hogy a szájon át adott B₁₂-vitamin-pótlás többé-kevésbé rendezi a mérsékelt B₁₂-hiányt, de tartós PPI-kezelés esetén elégtelen lehet a felszívódás a fiziológiás, fehérjéhez kötött vitaminforrásokból.

Ennél is nagyobb jelentőségű a kalcium-anyagcsere zavara. Nemrég lezárult két populációsintű epidemiológiai vizsgálatban Dániában és Angliában igazolták, hogy a hosszú hatású, nagy dózisu PPI-kezelés növeli a combnyaktörés gyakoriságát. Az egyévesnél hosszabb kezelés kockázata 1,44-szoros, amely 2,65-ra növekedett többéves, nagy dózisu PPI-adagolás után. Ugyan 2008-ban csak akkor találták gyakoribbnak a combnyaktörést PPI-kezelés során, ha annak egyéb kockázati tényezői is fennálltak, de az osteoporosis önmagában is súlyosbodott hét évnél hosszabb kezelés alatt, így el kell ismerni a savszekréció és a kalciumhomeosztázis összefüggését (1). A masszív hipaciditás csökkenti a kalciumfelszívódást a kalciumsók oldékonyságának, disszociációjának gátlásával, emellett a szekunder hypergastrinaemia másodlagos hyperparathyreoidismust okoz mellékpajzsmirigy-hyperplasiával. Nem zárható ki a PPI-k hatása az osteoclastok protonpumpáján sem (6). Mindez különösen óvatosságra int az idősebbek és menopauzában lévő nők PPI-kezelésében.

Protonpumpagátló kezelés és az infekciók

A gyomorszekréció egyik legfontosabb élettani funkciója az étellel bejutó mikroorganizmusok hatástalanítása. A természetes hypochlorhydria a gyomor és vékonybél kolonizációjára vezet (aerob és anaerob baktériumok, protozoonok), míg a hosszan tartó, fokozott dózisu PPI-kezelés, különösen idősebbek esetében kiválthatja, illetve fokozhatja a dysbacteriosis klinikai tüneteit. A bakteriális diarrhoea kórokozói között a Salmonella és Campylobacter törzsek, a giardiasis és az amoebiasis a leggyakoribbak.

A 2007-ben megjelent metaanalízis (12 közlemény 2948 betege) eredménye megerősítette az összefüggést a gastrointestinalis baktériumtúlnövekedés és a savszekréció-gátlás között (7). Újabb felmerült a kórházi PPI-kezelés és az endémiás *Clostridium difficile*-fertőzések közötti összefüggés, mert a betegek 64%-a PPI-kezelést kapott, 63%-ban indokolatlanul (8). A kérdés önként adódik, helyes-e az otthoni PPI-kezelés kontroll nélküli folytatása a fekvőbeteg-intézményekben, ahol adott az

endémiás fertőződés lehetősége. Természetesen a savszekréció-gátló kezelés azonnali felfüggesztése nem kívánt mellékhatásokkal (gyomorégés, a nem szteroid gyulladásgátlók okozta ulcus vérzése, perforáció stb.) járhatna, mégis ajánlatosnak látszik a dózis csökkentése vagy H₂-blokkoló alkalmazása valószínűleg gazdasági és járványügyi megfontolásokból. Hasonló a helyzet a PPI-kezelés és a közösségben szerzett pneumóniák kérdésében. Két korábbi vizsgálat alapján felmerült, hogy fordított összefüggés áll fenn a PPI-kezelés időtartama és a pneumónia gyakorisága között. Ezt az összefüggést 2008-ban pontosították nagy angliai vizsgálatban úgy, hogy a PPI-kezelés második, hetedik és 14. napján a pneumónia kockázata 6,5-3,8-3,2-szeresre változott, de még mindig jelentős maradt a kúra során (9). A patomechanizmusban több tényező is szerepet játszhat, de a legvalószínűbb az, hogy a felső gastrointestinalis traktus fertőződése áttérjed a légutakra. Ezt látszik megerősíteni, hogy a H₂-blokkolók ilyen irányú mellékhatása enyhébb volt, mint a PPI-kezelésé. Ugyanakkor nem hagyható ki a számításból, hogy a gége seromucinosus mirigyei és a bronchusok mucinosus mirigyei a parietalis sejtekhez hasonlóan protonpumpával rendelkeznek, csak a szekréció iránya más. A PPI-kezelés főleg a kúra kezdetén megzavarhatja a légutak hámfájának szekrécióját, ami felboríthatja a bakteriális flóra elleni védekezés egyensúlyát.

Nem sikerült bizonyítani a reguláris adagú PPI-kezelés szignifikáns hatását a colorectalis rák halmozódására.

A protonpumpagátló kezelés daganatkeltő hatása

A gyomorszekréció csökkenése az egész gastrointestinalis csatornában, így a gyomorban is baktériumtúlnövekedést eredményez. Az emésztés során keletkező nitrátokból nitritek és N-nitrozamin-származékok képződnek a baktériumok hatására, és ezek a vegyületek állatkísérletes modellben rákkeltőek. Ráadásul a *Helicobacter pylori*-fertőzés is fokozza a nitrozaminszármazékok képződését, így valószínű, hogy ember esetében is szerepük lehet a gyomorrák kifejlődésében. Legalább ennyire aggasztó a hosszan tartó PPI-kezelés hypergastrinaemiát okozó hatása. Minél hatásosabb a savszekréció-gátlás, annál jelentősebb a gasztrinszint-emelkedés (250-500 pg/ml). Patkányban a hosszan tartó (≥2 év) PPI-kezelés carcinoid kifejlődéséhez vezet, ember esetében csak az enterokromaffin sejtek (ECL) hyperplasiája következik be, különösen *H. pylori*-pozitív esetekben, ha súlyos nyálkahártya-gyulladás és -atrófia fejlődik ki. Ezért is fontos a *H. pylori* eradikációja hosszan tartó PPI-kezelés kezdetén (1). Az ECL-sejtek hyperplasiájával arányos a szérumbas-kromogranin-A emelkedése. A kromogranin-A az ECL-sejtek terméke és a carcinoid, illetve neuroendokrin sejtek daganatos burjánzásának markere, tehát alkalmas a hosszan tartó PPI-kezelés monitorozására. Hasonlóan viselkedik a szérumbas-pepszinogén-I-szint is, amely a fősejtek termé-

ke, és emelkedése arányos a savszekréció gátlásával. Érdekes, hogy a gyors hatású rabeprazol, amely a legalkalmasabb az on demand PPI-gátló kezelésre, kevésbé növeli a pepszinogén-I-szintet. Ez a kezelésforma valószínűleg kevésbé növeli a gasztrinszintet is, de ilyen vizsgálatok nem történtek, pedig az ECL-sejtes hyperplasia mellett az utóbbi időben előtérbe kerültek a fundusmirigy-hyperplasia polypoid képződményei is. Ezek a gyulladáshoz pseudopolypusszerű képződmények, amelyek cysticus mirigyhyperplasiából állnak, a hosszú idejű, jelentős savszekréció-gátló kezelés hatására alakulnak ki arra érzékeny betegek esetében (10). Dagantos elfajulásuk valószínűleg nem fordul elő, de endoszkópos képük nem különíthető el a gyomor adenomatous polypusaitól és az újabban ugyancsak praecancerosusnak tekinthető gyulladáshoz pseudopolypusoktól. Ezekben a polypusokban valószínűsíthető a gasztrin promoter szerepe, hasonlóan a vastagbélpolypusokhoz.

A gasztrin trofikus hatása, különösen gyulladás társulásakor, növelheti a sporadikus mutációkat a regeneráló és dysplasiás sejtekben. Transzgenikus, mutáns APC-gént hordozó egérmódelben az omeprazollal kiváltott hypergastrinaemia fokozta a colorectalis adenomák proliferációját és a malignus átalakulást. A Nagy-Britanniában végzett 15 éves követéses vizsgálatban, illetve két populációsintű epidemiológiai vizsgálatban (Dánia, Hollandia) nem sikerült bizonyítani a reguláris adagú PPI-kezelés szignifikáns hatását a colorectalis rák halmozódására (1).

A protonpumpagátlók egyéb mellékhatásai

Akut interstitialis nephritis és más allergiás kórképek

Átlagosan 2,7 hónapos omeprazolkezelés során 18 beteg esetében észleltek túlérzékenységi jelekkel (láz, eosinophilia stb.) kísért, biopsziával igazolt interstitialis nephritist 2001-ben. A PPI-kezelés elhagyása és szteroidadagolás gyors gyógyulásra vezetett. Más protonpumpagátlókkal is leírtak hasonló eseteket.

Polymyositist és más myopathiákat is nagy számban közöltek szinte valamennyi PPI-vel. Lymphocytás (öt beteg) és kollagéncolitis (egy beteg) fordult elő lansoprazolkezelés korai időszakában, amely a PPI-kezelés elhagyása után gyorsan normalizálódott (1). Ezek

ben a mellékhatásokban túlérzékenységi patomechanizmusok valószínűsíthetők.

Akut pancreatitis

A savszekréció-gátlók által okozott akut pancreatitis ritkán fordul elő, legtöbbször viszonylag enyhe, de súlyos, nekrotizáló esetek is kifejlődhetnek. A H₂-blokkoló kezelés 4,9-szeresre, a PPI-kezelés 3,2-szeresre növelte a pancreatitis kockázatát nagy populációt érintő epidemiológiai vizsgálatban. Nagyobb dózisok tovább növelték a pancreatitis veszélyét. A hasonló, svéd összehasonlító analízisben ez az összefüggés nem igazolódott (1). Valószínű, hogy az alkoholfogyasztás jellege (folyamatos vagy hétfégi, szociális ivók) befolyásolja a gyakoriságot, hiszen nyilvánvaló a citokróm P450 rendszer érintettsége. Ugyanígy a *H. pylori* eradikációjára alkalmazott metronidazol is fokozta a pancreatitis veszélyét. A protonpumpáknak fontos szerepe van a ductularis sejtek bikarbonátszekréciójában, bár a PPI halmozódása nem megy végbe az ioncsapda mechanizmusa nélkül. Nem valószínű az omeprazol direkt hatása az acinussejtekre, de elfogadhatónak látszik a szabadgyök-reakciók szerepe és az alkoholmetabolizmus gátlása. Mindenesetre elmentmondásos ajánlásnak tűnik a pancreasszekréció csökkentése PPI-kezeléssel alkoholos pancreatitisben, főleg a jejunalis táplálás eszköztárában.

Összefoglalás

A protonpumpagátlók nagyon hatásos, kevés mellékhatással rendelkező készítmények, de mai formájukban nem mindig ideálisak. Egyénre szabott kezelésre van szükség, mérlegelve, hogy a savszekréció fiziológiás jelenségének felfüggesztésére milyen mértékben és mennyi időre van szükség. A H₂-blokkolók újabb generációi, amelyek a gyógyszer-interakciókban nem vesznek részt, gyorsan hatnak, olcsók és könnyen hozzáférhetők, valószínűleg méltatlanul szorultak vissza az utóbbi évek klinikai gyakorlatában. Az on demand kezelés terjedése, az éjszakai savátörés jelensége az egyéni szükséglet jobb megismerését igényli, és arra figyelmeztet, hogy szükség esetén a legkisebb dózissal, a diétához alkalmazkodva, esetleg kombináltan PPI-t és H₂-blokkolót alkalmazva érjük el az optimális savszekréciós szinteket.

IRODALOM

1. Savarino V, Di Mario F, Scarpignato C. Proton pump inhibitors in GORD. An overview of their pharmacology, efficacy and safety. *Pharmacol Res* 2009;59:135-53.
2. Hosohata K, Masuda S, Ogura Y, et al. Interaction between tacrolimus and lansoprazole, but not rabeprazole in living-donor liver transplant patients with defects of CYP 2C19 and CYP 3A5. *Drug Metab Pharmacokinet* 2008;23:134-8.
3. Lau WC, Gurbel PA. The drug-drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009;180:699-700.
4. Lundell L, Attwood S, Ell C, et al. Comparing laparoscopic anti-reflux surgery to esomeprazole in the management of patients with chronic gastro-oesophageal reflux disease: a 3-year interim analysis of the LOTUS trial. *Gut* 2008;7:1207-13.
5. Hirschowitz BI, Worthington J, Mohnen J. Vitamin B12 deficiency in hypersecretors during long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1110-21.
6. Wright MJ, Proctor DD, Insogna KL, et al. Proton pump-inhibiting drugs, calcium homeostasis, and bone health. *Nutr Rev* 2008;66:103-8.
7. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2047-56.
8. Choudhry MN, Soran H, Ziglam HM. Overuse and inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in patients with Clostridium difficile-associated disease. *Q J Med* 2008;101:445-8.
9. Sarkar M, Hennessy S, Yang YX. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2008;149:391-8.
10. Freeman HJ. Proton pump inhibitors and an emerging epidemic of gastric fundic gland polyposis. *World J Gastroenterol* 2008;14:1318-20.