

Gastroözofageal Reflü Hastalığı Tedavisinde Yeni Yaklaşım Ne Olmalıdır: Proton Pompası İnhibitörleri Tahttan İndiriliyor mu?

Rukiye VARDAR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir

TANIM ve TANIMLAMA

Başta asit olmak üzere, pepsin, safra, pankreas sıvısı gibi mide içeriğinin zorlanma olmaksızın özofagusa geçmesi yani “gastroözofageal reflü”, fizyolojik bir olay olmasına karşın, özofagusa geçen materyal ile oluşan, hastanın yaşam kalitesini bozabilen semptomlar ve/veya bulgular “gastroözofageal reflü hastalığı” (GÖRH) olarak tanımlanmaktadır (1). Gastroözofageal reflüden koruyucu ilk bariyer olan alt özofagus sfinkterinin (AÖS), reflü olan materyalin kleransını sağlayan özofagus motilitesinin, üst özofagus sfinkterinin ve reflüjenik materyalin dilüe olmasını sağlayan tükürük içeriğinin herhangi biri ya da birkaçındaki fonksiyonel yetersizlik, yine mide boşalımının gecikmesi GÖRH etyopatogenezinde rol oynayan mekanizmalar olarak bilinmektedir. Bununla birlikte günümüzde GÖRH etyopatogenezinde rol oynayan en önemli etkenin geçici alt özofagus sfinkter relaksasyonu (GAÖSR) olduğuna inanılmaktadır. GAÖSR'nunu yutma sırasındaki AÖS relaksasyonundan ayıran en önemli 2 özellik faringeal kontraksiyon ve özofageal peristaltizm oluşmadan ortaya çıkması ve relaksasyon süresinin daha uzun (> 10 saniye) olmasıdır.

Bugünkü bilgilerimiz ışığında GÖRH tanımlaması Grafik 1'de verilmiştir (3).

TEDAVİ

GÖRH olgularında, medikal tedavi ile yaklaşık %80 nüks gözlemlendiğinden, kür şansı düşüktür. Bu nedenle tedavideki amaç, semptomların ortadan kaldırılması, özofajitin iyileştirilmesi ve komplikasyonlardan korunma (striktür, Barrett özofagusu v.b.) olmalıdır (4).

Bu tedaviler şöyle gruplandırılabilir:

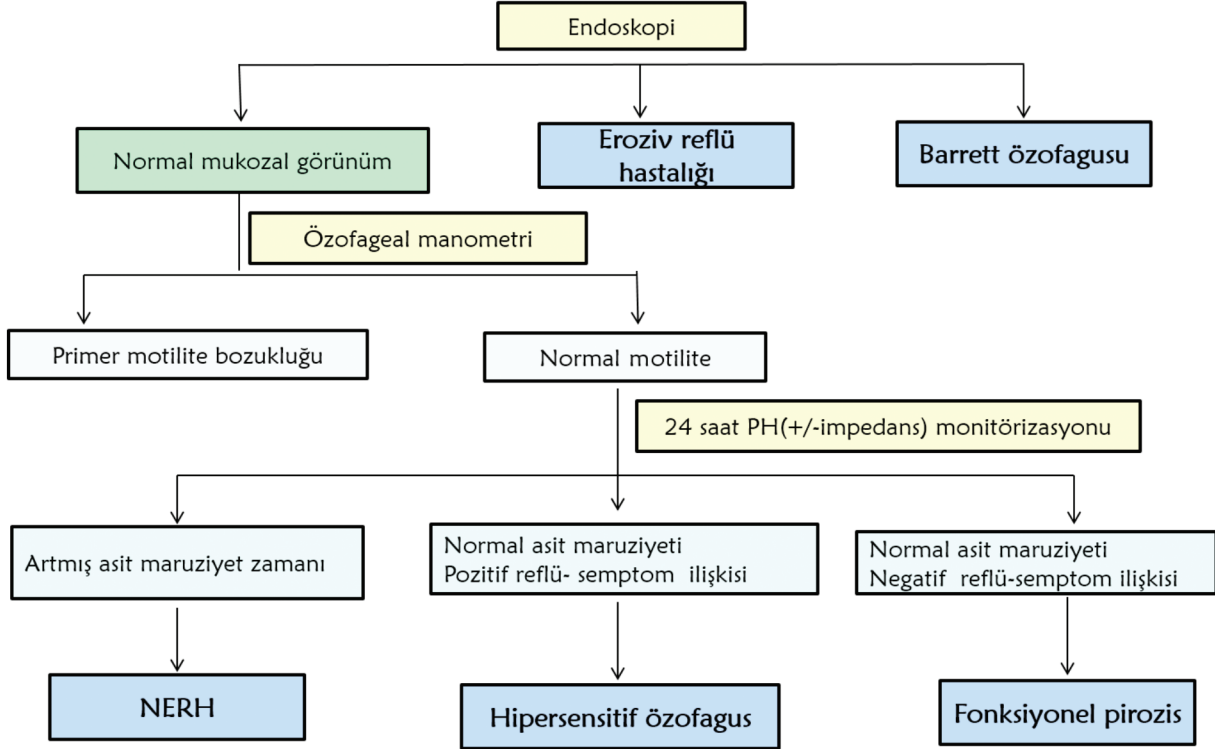
1. Yaşam tarzında değişiklikler (sosyal tedbirler)
2. Medikal tedaviler
3. Endoskopik tedaviler
4. Cerrahi tedaviler

Sosyal Tedbirler

Sigara içilmesi, miktara bağımlı olarak GÖRH semptomlarının gelişimi için bir risk faktörüdür. Olgulardan sigarayı bırakmalarını istenmelidir (5). Yine obezitenin GÖRH için önemli bir risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır, bu nedenle aşırı kilolu GÖRH'li olgulara kilo vermeleri önerilmelidir (6). Aşırı fiziksel aktivite, GÖRH gelişimi için önemli bir risk faktörü olmasına karşın düzenli hafif-orta düzeyde fiziksel aktivitesi olan bireylerde reflü semptomları daha az görülmektedir.

GÖRH'DE TANIMLAMALAR

Pirozis+/-Regürjitasyon



Şekil 1. GÖRH'de tanımlamalar.

NERH: Noneroziv reflü hastalığı.

O nedenle olgulara aşırı fiziksel aktiviteden sakınması hafif-orta düzeyde fiziksel aktivite yapmaları salık verilmelidir. Sırtüstü pozisyon ve sağ yan pozisyonunda yatış durumunda, noktürnal reflü semptomlarında artış gözlenmektedir. Sol yan pozisyonunda yatış ve supin pozisyonunda yatak başını yükseltme, noktürnal reflü semptomlarının gelişmesini azaltmaktadır (7). Gece reflü semptomu olanlarda yatak başı yükseltmeli ve hastanın sol yanına yatması önerilmelidir.

Yaşam tarzında değişikliklerden beklenen yarar %15 oranındadır. En önemli tedavi endikasyonunun semptomların ortadan kaldırılarak yaşam kalitesini arttırmak olduğu göz önüne alındığında bu kadar düşük oranda yarar beklenen sosyal tedbirlerin çok sıkı uygulanmasının, beklenen yarardan çok yaşam kalitesinin bozulmasına yol açabileceği unutulmamalıdır.

Medikal Tedaviler

GÖRH tedavisinde öncelikli olarak semptom ve komplikasyon oluşumunda suçlanan en önemli etken olan mide asidi

azaltılmalıdır. GÖRH başlangıç ve idame tedavisi için en etkin ilaç grubu proton pompası inhibitörleri (PPI)'dir (8). PPI'lar midenin korpus ve fundusunda bulunan parietal hücrelerdeki HCl asit sekresyonunun son basamağında görev alan H-K ATPaz enzimi olarak da bilinen proton pompasını inhibe ederek etkilerini gösterirler. Bu nedenle proton pompasının en aktif olduğu dönemde yani sabah aç karnına (kahvaltıdan 1/2 saat önce) alınmalıdır. Hepsisi de prodrug olan PPI'ların emilmesi için alkalen pH (>5,6) gerektiğinden enterik kaplıdır ve uygun pH'nın olduğu duodenumdan emilirler. O nedenle çığnenerek alınmamaları ve mide çıkış obstrüksiyonu, diabetik gastroparezi gibi duodenuma geçiş sorunu olan olgularda parenteral kullanılmaları gerekmektedir. Halen piyasada bulunan 5 PPI ilacın (omeprazol, lansoprazol, esomeprazol, pantoprazol ve rabeprazol) aslında birbirlerinden pek de önemli bir farkı yoktur. Sadece esomeprazolun ciddi özofajitte (LA C-D) diğer PPI'lara göre biraz daha etkili olduğu gösterilmiştir (9). Standart doz PPI günde tek doz (omep-

razol: 20 mg/gün, lansoprazol: 30 mg/gün, esomeprazol: 40 mg/gün, pantoprazol: 40 mg/gün, rabeprazol: 20 mg/gün), idame doz PPI standart dozun yarısı, yüksek doz PPI standart dozların 2x1/gün kullanılmasıdır. PPI'lar GÖRH tedavisinde sürekli, aralıklı (intermittant) ya da gereğinde (on-demand) kullanılırlar. Sürekli tedavi, ara verilmeksizin kullanılmasıdır, Aralıklı tedavide semptomları nüks eden olgularda standart/idame dozda ilaç kullanımıdır. Gereğinde tedavi ise semptom olduğu anda standart/idame dozda ilaç kullanılmasıdır. İdame tedavide standart doz düşük doza göre daha üstündür. Bununla birlikte idame tedavi hastanın asemptomatik kaldığı en düşük doz ile sürdürülmelidir. Sürekli tedavinin gereğinde tedaviye göre yaşam kalitesini ve semptomatik iyileşmeyi arttırdığına dair sınırlı sayıda veri bulunmaktadır.

Uzun süreli PPI ile tedavinin kesilmesi sonrası ani asit salınımında artma ve buna bağlı semptom artışına ait çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bununla birlikte, PPI tedavisinin doz azaltımına gidilerek kesilmesi önerilmektedir. PPI eroziv özofajitin iyileştirilmesinde, pirozisin giderilmesinden daha etkilidir. PPI ile pirozisteki düzelmeye oranları regürjitasyondaki düzelmeye göre daha yüksektir (10). Özofajit evresi arttıkça PPI'ların endoskopik yanıt düzeyinde de artış olmaktadır. Ciddi özofajiti (LA Evre C-D) olan olgularda başlangıç tedavisinde günde 2 defa standart dozda PPI verilmelidir. Yine ekstraözofageal reflü semptomu olan olgularda da uzun süreli ve yüksek doz PPI kullanılmalıdır. İdame tedavisi hastanın klinik ve endoskopik bulgularına göre verilmelidir. Non eroziv reflü hastalığı (NERH) veya hafif özofajiti olan olgularda (LA Evre A-B), idame tedavisi olarak gereğinde, aralıklı, düşük doz-devamlı tedavilerden herhangi biri seçilebilir. Ciddi özofajiti (LA Evre C-D) olan olgularda idame tedavi standart dozda PPI ile ve sürekli verilmelidir.

GÖRH idame tedavisinde H₂ reseptör blokerleri plasebodan üstün olmakla birlikte, PPI kadar etkin değildir (11). PPI ve H₂ reseptör blokerleri dışında kalan tedaviler ile ilgili yeterince veri bulunmamaktadır.

PPI kullanımı sırasında ortaya çıkan minor yan etkiler:

1. Baş ağrısı (%2,4-2,9)
2. Diyare (%1,5-4,1)
3. Bulantı (%0,9-%2,6)
4. Döküntü
5. Baş dönmesi
6. Pruritis

PPI kullanımı sırasında gözlenebilen olası ciddi sorunlar:

1. Kalça-vertebra fraktürü
2. *Clostridium difficile* enfeksiyonu
3. Spontan bakteriyel peritonit
4. İnce barsakta aşırı bakteriyel çoğalma (SIBO)
5. Toplum kökenli-hastane kökenli pnömoni
6. Ca-Zn-Mg eksikliği
7. Vit D, B₁₂, folat eksikliği
8. Gastrik premalign lezyon
9. Fundik gland polibi
10. Demans-Alzheimer için risk*
11. Kronik ve akut böbrek yetmezliği*
12. Myokard enfarktüsü riskinde artma*

* Bu yıl ortaya atılan, PPI'ların uzun süreli kullanımı ile oluşabilecek olası riskler

PPI kullanan hastalarda kırık riskinde doz ile orantılı, hafif bir artış mevcuttur (OR: 1.24) (12). PPI'ların Ca absorpsiyonunu azaltarak, osteoklastlar üzerindeki lokal asidifikasyonu bozup kemik remodelingini etkileyerek osteoporozu yol açtıkları öne sürülmektedir. Osteoporoz riskindeki artışa neden olmalarına karşın, endikasyonu olan olgularda osteoporoz varlığı PPI kullanımına engel olmamalıdır. Osteoporoz, bağımsız olarak tedavi edilmelidir (5). PPI kullanımı *Clostridium difficile* enfeksiyonu, spontan bakteriyel peritonit, toplumsal kökenli pnömoni ve bakteriyel aşırı çoğalma gelişimi için risk artışına neden olabilmektedir (13-16). Ancak endikasyonu olan olgularda bu komplikasyonlardan korunma amacıyla PPI tedavisi kesilmemelidir (5). Uzun süreli PPI kullanımı ile premalign gastrik lezyon, karsinoid tümör riskinde artış görülmemektedir (17). Uzun dönem (1 yılın üzerinde) PPI kullanan hastaların malignite açısından rutin endoskopik taramasına gerek yoktur. Yine uzun dönem PPI kullanımı fundik gland polibi riskini artırmaktadır ancak bu durum endoskopi ile rutin tarama ve takip gerektirmemektedir. PPI kullanımı ile kalsiyum ve D vitamini eksikliği gelişmediği gösterildiğinden, uzun dönem PPI kullanan olgularda rutin D vitamini ve kalsiyum taraması önerilmemektedir. PPI kullanımı ile B₁₂ ve folik asit eksikliği gelişmediği de gösterilmiştir (18). Rutin B₁₂ ve folik

asit taraması da önerilmemektedir. Genel popülasyonda PPI kullanımı ile hipomagnezemi riskini gösteren yeterli veri yoktur. Diüretik kullanan veya kronik böbrek yetmezliği olan ileri yaş grubunda PPI kullanan hastalarda hipomagnezemi riski vardır (19). Sadece omeprazol ve ranitidine ile yapılmış, az sayıda hastanın dahil edildiği yarı deneysel çalışmalarda çinko kan düzeyinin ve emiliminin azalabileceği gösterilmiştir (20). Bu yıla dek uzun süreli PPI kullanımı sırasında gözlenebilecek olası sorunların araştırıldığı çok sayıda çalışmanın değerlendirildiği metaanalizlerin verileri yukarıdaki satırlarda özetlenmiştir.

Bu yıl ortaya atılan PPI'ların demans-Alzheimer için risk oluşturduğu, kronik ve akut böbrek yetmezliğine yol açabildiği ve klopidogrel kullanımından bağımsız olarak myokard enfarktüsü (MI) riskini artırdığı yönündeki verilerin desteklenmesi için daha fazla çalışma yapılması beklenmekte olsa da bu yeni çalışmaları bu yazının başlığı altında gözden geçirmek yerinde olacaktır. Ateroskleroz riskinin araştırıldığı 1987 yılında başlayan 10.482 olgu ile yapılan prospektif ARIC çalışmasının 1 Şubat 1996-31 Aralık 2011 tarihleri arasındaki takiplerinde PPI kullananlar ile kullanmayan olgular kronik böbrek yetmezliği (60 mL/min/1.73 m² normal kleransdan %25 azalma) gelişmesi açısından karşılaştırılmıştır (21). Aynı çalışmada Geisenger sağlık sistemi veri tabanındaki 248.751 olgunun verileri de değerlendirilmiş akut ve kronik böbrek yetmezliği için PPI kullanımının risk oluşturduğu ortaya atılmıştır. ARIC çalışmasında ortalama 13.9 yıl Geisenger sağlık sisteminden alınan veriler de 6.2 yıllık takipten elde edilmiştir. ARIC çalışmasında, demografik, sosyoekonomik ve klinik değişkenlerin ayarlanması sonrasında PPI kullananlarda kronik böbrek yetmezliği (KBY) riski 1.5 kat artmış (HR, 1.50; 1.14-1.96) bulunmuştur. KBY riskinin Geisenger veri tabanında da PPI kullananlarda 1.24 kat artmış (adjusted HR, 1.24; 1.20-1.28) olduğu saptanmıştır. H₂ reseptör blokeri kullananlarda ise KBY riskinde artma saptanmamıştır (HR, 1.15; 0.98-1.36). Yazarlar aynı çalışmada günde 2 kez PPI kullananlarda günde 1 kez PPI kullananlardan daha yüksek akut böbrek yetmezliği gelişme riski olduğunu da göstermişlerdir. Ancak yazarlar bu olguların obez, hipertansif, multidrug kullanımı olması nedeniyle zaten KBY'ne meyilli olabileceklerini, ayrıca PPI'ların reçetesiz elde edilebiliyor olması nedeniyle PPI kullanımı verilerinin net olmayabileceği yönünde çalışmanın eksikliği olduğu şeklinde yorum yapmışlar ve bu çalışmanın diğer çalışmalar tarafından da desteklenmesi gerektiğini bildirmişlerdir.

PPI kullanımının demans riski oluşturduğuna dair ilk çalışma Almanya'dan 2015 yılında yayınlanmıştır (22). Esas olarak ileri yaştaki bireylerdeki demans ve Alzheimer sıklığını belirlemeyi amaçlayan 3.327 olgunun incelendiği "AgeCoDe" çalışmasının bir ayağı olarak PPI kullanımı ve demans/Alzheimer riski araştırılmıştır. Bu çalışmada 18 ay süre ile takip edilen olguların 431'inde demans, 260'ında Alzheimer hastalığı saptanmıştır. PPI kullananlarda demans için risk 1.38 (HR, 1.38; 1.04-1.83) kat ve Alzheimer için risk 1.44 (HR, 1.44; 1.01-2.06) kat artmış olduğu hesaplanmıştır (22). Araştırmacılar bu çalışma verilerini yorumlarken amyloid beta peptide'in beyinde birikmesinin demans ve Alzheimer hastalığına yol açtığı gösterilmiş olduğu bir fare çalışmasını da referans ederek PPI'ların beta sekretaz ve gama sekretaz enzimlerini direkt olarak etkileyerek beyindeki amyloid beta peptide birikimine yol açabileceği yönünde spekülasyon yapmışlardır. Aynı grup araştırmacılar 2016'da 73.679 olgu ile yaptıkları prospektif çalışma ile PPI'ların demans gelişimi için risk oluşturduğu yönündeki verilerini desteklemişlerdir (23). Bu çalışmada 2.950 PPI kullanan olguda demans gelişme riskinin 1.44 kat (HR, 1.44; 1.36-1.52) artmış olduğunu ortaya koymuşlardır (23).

Son yıllarda ortaya atılan uzun süreli PPI kullanımının yol açabileceği bir başka sorun da klopidogrel kullanımından bağımsız olarak PPI'ların MI riskinde artışa yol açtıkları yönünde olmuştur. Kardiyovasküler risk araştırmayı amaçlayan "GenePAD" çalışmasında PPI kullanan, klopidogrel kullanmayan 70.477 olgunun kontrol grubu olarak aynı coğrafyadaki sağlık veri tabanındaki 227.438 olgu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada PPI kullanımının MI ve kardiyovasküler mortalite riskini artırdığı gösterilmiştir (24). Bu çalışmada PPI kullananlarda MI riskinin 1.16 (HR, 1.16; 1.09-1.24), kardiyovasküler mortalite riskinin de 2 kat (HR, 2.00; 1.07-3.78) artmış olduğu bildirilmiştir. H₂ reseptör blokerleri kullanan olgularda MI riski ve kardiyovasküler mortalite riskinde artış olmadığı da bu çalışmada gösterilmiştir. Asimetrik dimetilargininin (ADMA) %80 kleransından sorumlu olan dimetilaminohidrolazın PPI'lar tarafından inhibe edilmesi ve böylece ADMA'nın yükselmesi PPI'ların MI riski oluşturmasında sorumlu mekanizma olarak gösterilmiştir. ADMA'nın yükselmesi nitrik oksid sentazın (NOS) enzimatik aktivitesini inhibe ederek NOS yetmezliği oluşturmaktadır. NOS yetmezliğinin de vasküler rezistansda artma yanısıra tromboz ve inflamasyona yol açarak MI ve kardiyovasküler mortalite riskini artırdığı bilinmektedir.

PPİ ve ilaç etkileşimi; Klopidogrel + PPİ kullanımı majör kardiyak olay riskini arttırmakta olsa da bunun total mortaliteye etkisi gösterilememiştir (25). Literatürde yeterli hasta verisi olmamakla birlikte, klopidogrel kullanan hastalarda PPİ kullanılması gerekirse CYP2C19 affinitesi yüksek olan omeprazol ve esomeprazolden kaçınılmalıdır (5). Lansoprazol, omeprazol ve esomeprazol asetik salisilik asit'in (ASA) etkinliğini değiştirmez. Diğer PPİ'lerle ilgili çalışma yoktur. Pantoprazol kullanımı warfarinin etkinliğini değiştirmez. Omeprazol warfarin plazma düzeyini arttırmaktadır, ancak klinik yansımasına dair literatürde yeterli veri yoktur. Diğer PPİ'lar ve warfarin ilişkisi ile ilgili veri bulunmamaktadır. Pantoprazol, esomeprazol, omeprazol ve lansoprazol prasugrel'in klinik etkisini değiştirmez (26). Lansoprazol, pantoprazol, omeprazol ve rabeprazol ile birlikte teofilin kullanan hastalarda tedavi değişikliğine gerek yoktur. Teofilin ve esomeprazol etkileşimi ile ilgili yeterli veri yoktur.

Endoskopik Tedaviler

Alt özofagus sfinkter'e (AÖS) sütün atma (Endochinc), AÖS'ye polimer injeksiyonu (Enteryx), AÖS'ye laparoskopik cerrahi ile manyetik bilyelerden oluşan esneyebilen bilezik yerleştirmek (Linx), kardias ile özofagusu birbirine dikmek (Esophyx), özel bir endoskopik cihaz ile pilikasyon yapmak (endoplikasyon), AÖS'ye laparoskopik cerrahi ile elektrodlar yerleştirip sitimulus vererek sfinkterin kasılmasını sağlamak (Endostim) gibi yöntemler ne yazık ki beklenen yararını göstermemiştir. Endoskopik tedaviler içinde literatürde en çok kabul gören AÖS ve fundusa radyofrekans ablasyon (Stretta) uygulamasıdır. Onbir çalışmanın değerlendirildiği 364 olgunun metaanalizinde Stretta uygulaması ile 24 saatlik intraözofageyal pH < 4 oranının %10'dan %6'ya düşürüldüğü bildirilmiştir (27).

Cerrahi Tedavi

Laparoskopik antireflü cerrahi minimal invaziv bir teknik olarak iyi seçilmiş olgularda medikal tedaviye alternatif olarak hastalara önerilmelidir. Antireflü cerrahi reflü tedavisinde mutlak endikasyon olarak asla değerlendirilmemelidir. Kanser riskini ortadan kaldıracığı öne sürülerek, hatta operasyon olmazsa kanser olacağı yönünde bilgilendirilerek antireflü cerrahiye yönlendirilen olgularla ne yazık ki karşılaşmaktayız. Bilindiği gibi premlalign lezyon olan Barrett özofagusunu

ve kanser riskini antireflü cerrahi ortadan kaldırmamaktadır. Barrett özofagusu tanılı olgu cerrahi sonrasında da malignite riski açısından takip edilmek zorundadır. Yani Barrett özofagusu antireflü cerrahi için mutlak endikasyon değildir. Ege Üniversitesi Reflü Grubu olarak antireflü cerrahi için uygun olguları multidisipliner yaklaşım ile saptamaktayız. Genel cerrahi, gastroenteroloji, göğüs hastalıkları, KBB, psikiyatri hekimlerince değerlendirilerek antireflü cerrahi için uygun olduğuna karar verilen olgulara operasyon önerirken, reflü tedavisinde cerrahinin tek seçenek olmadığını belirtip, son kararı hastanın kendi tercihine bıraktığımızı da özellikle vurgulamaktayız. Antireflü cerrahinin uzun süreli takip sonrası verilerinin değerlendirildiği 2 farklı çalışmada sürekli PPİ kullanımı ve antireflü cerrahinin sonuçlarının benzer olduğu gösterilmiştir (28, 29). Literatürdeki veriler ve kendi deneyimlerimiz ile en iyi cerrahi adayları olan olguların genç, PPİ yanıtı iyi ve PPİ bağımlısı olan olgular olduğunu da burada vurgulamak isterim.

PPİ'lar Tahttan İndiriliyor mu?

- Yerleri dolduruluncaya dek tahtlarında duracaklar gibi gözüküyor.

GÖRH Tedavisinde Yeni Yaklaşım Ne Olmalıdır?

- Diyet yaşam kalitesini bozmayacak şekilde hastalara önerilmeli
- Hastalar kilo verme ve sigara bırakma konusunda desteklenmeli
- PPİ endikasyonu tekrar gözden geçirmeli (%40-60 gereksiz kullanım)
- Uzun süreli PPİ kullanımından sakınılmalı
- Semptom kontrolü sağlayan en düşük dozda kullanılmalı
- Olası yan etkiler açısından hastalar uyarılmalı ve hekim olarak uyanık olunmalı
- H₂ reseptör blokerlerini daha sık mı kullanmalı?
- PPİ yanıtı iyi ve PPİ bağımlısı olgulara alternatif olarak cerrahi veya endoskopik tedaviler önerilmeli
- Diafragmatik nefes egzersizlerinin GÖRH tedavisine etkisi araştırılmalı

KAYNAKLAR

1. Vakil N, Van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-20.
2. Patel N, Jiang Y, Mittal RK, et al. Circular and longitudinal muscles shortening indicates sliding patterns during peristalsis and transient lower esophageal sphincter relaxation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015;309:G360-7.
3. Wu JC, Cheung CM, Wong VW, et al. Distinct clinical characteristics between patients with nonerosive reflux disease and those with reflux esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:690-5.
4. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008;135:1392-413.
5. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:308-28.
6. Corley DA, Kubo A. Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2619-28.
7. Pollmann H, Zillessen E, Pohl J, et al. Effect of elevated head position in bed in therapy of gastroesophageal reflux. *Z Gastroenterol* 1996;34(Suppl 2):93-9.
8. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1434-42.
9. Gralnek IM, Dulai GS, Fennerty MB, et al. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1452-8.
10. Kahrilas PJ, Howden CW, Hughes N. Response of regurgitation to proton pump inhibitor therapy in clinical trials of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1419-25;quiz 1426.
11. Sigterman KE, van Pinxteren B, Bonis PA, et al. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD002095.
12. Ye X1, Liu H, Wu C, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:794-800.
13. 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.
14. Trikudanathan G, Israel J, Cappa J, et al. Association between proton pump inhibitors and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients - a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2011;65:674-8.
15. Giuliano C, Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. Are proton pump inhibitors associated with the development of community-acquired pneumonia? A meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012;5:337-44.
16. Lo WK, Chan WW. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:483-90.
17. Eslami L, Nasser-Moghaddam S. Meta-analyses: does long-term PPI use increase the risk of gastric premalignant lesions? *Arch Iran Med* 2013;16:449-58.
18. Galmiche JP, Hatlebakk J, Attwood S, et al. LOTUS Trial Collaborators. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: the LOTUS randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305:1969-77.
19. Gau JT, Yang YX, Chen R, et al. Uses of proton pump inhibitors and hypomagnesemia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21:553-9.
20. Joshaghani H, Amiriani T, Vaghari G, et al. Effects of omeprazole consumption on serum levels of trace elements. *J Trace Elem Med Biol* 2012;26:234-7.
21. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med* 2016;176:238-46.
22. Haenisch B, von Holt K, Wiese B, et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015;265:419-28.
23. 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.
24. Shah NH, LePendu P, Bauer-Mehren A, et al. Proton pump inhibitor usage and the risk of myocardial infarction in the general population. *PLoS One* 2015;10:e0124653.
25. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009;374:989-97.
26. Scott SA, Owusu Obeng A, Hulot JS. Antiplatelet drug interactions with proton pump inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014;10:175-89.
27. Franciosa M, Triadafilopoulos G, Mashimo H. Stretta radiofrequency treatment for GERD: A safe and effective modality. *Gastroenterol Res Pract* 2013;2013:783815.
28. 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 oesophagitis. *Br J Surg* 2007;94:198-203.
29. Lundell L, Attwood S, Ell C, Fiocca R, et al. Comparing laparoscopic antireflux surgery with esomeprazole in the management of patients with chronic gastro-oesophageal reflux disease: a 3-year interim analysis of the LOTUS trial. *Gut* 2008;57:1207-13.