

## INIBITORI DI POMPA PROTONICA

Poche conoscenze per un impiego molto diffuso

I farmaci inibitori della pompa protonica (IPP) hanno modificato radicalmente l'approccio clinico alla patologia digestiva acido-correlata e sono tra i farmaci maggiormente prescritti nel mondo occidentale.<sup>1</sup> In Italia il loro impiego ha avuto un costante incremento: si è passati da 21 DDD/1000 abitanti/die nel 2003 a 63 nel 2011.<sup>2</sup>

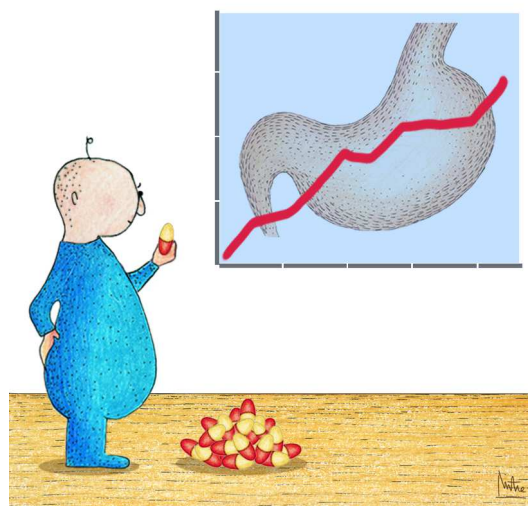
La grande diffusione degli IPP è dovuta alla loro efficacia sui sintomi e a una percepita sicurezza che ha condotto ad un uso smodato come generici "salvastomaco". La prescrizione rilevata è superiore a quanto ipotizzabile in base alla frequenza delle condizioni cliniche per le quali gli IPP sono indicati, suggerendo ampie aree di prescrizione inappropriata.<sup>3</sup>

Nonostante sia stato dimostrato che gli IPP sono ben tollerati, l'impiego per tempi molto lunghi ha fatto emergere una serie di potenziali rischi, collegabili essenzialmente a due meccanismi:

1. **modifica del pH** gastrico e intestinale con creazione di un ambiente sfavorevole all'assorbimento di farmaci o alimenti (legati ad un pH acido) e facilitazione allo sviluppo di una flora batterica diversa da quella fisiologica o francamente patogena;
2. **interferenza coi sistemi enzimatici** responsabili della metabolizzazione dei farmaci: sia nell'attivazione da profarmaci a sostanze attive, sia nella loro eliminazione.

Sono quindi ipotizzabili numerose interazioni farmacologiche fra IPP ed altri farmaci, la maggior parte delle quali, però, non sono state verificate con studi clinici su pazienti "reali", sottoposti a **politerapia** che sono i naturali destinatari della maggioranza delle prescrizioni di IPP.

Nei pochi ambiti in cui sono stati effettuati studi, sono emerse criticità legate all'impiego a lungo termine degli IPP (fratture, infezioni, modifiche dell'azione di altri farmaci). Inoltre, gli studi disponibili sono di farmacodinamica, generalmente condotti in volontari sani, giovani, non trattati con altri farmaci e i pochi dati su eventi avversi e interferen-



In Italia l'uso di IPP è in aumento costante. Si è passati da 21 DDD/1000 abitanti/die nel 2003 a 63 nel 2011.<sup>2</sup>

ze derivano da segnalazioni o da studi osservazionali (da registri, studi caso-controllo) col rischio inevitabile di possibili bias.

Questo Pacchetto Informativo ha come obiettivo la sistematizzazione delle evidenze disponibili sui potenziali rischi legati all'uso a lungo termine degli IPP, per fornire un supporto alle decisioni di utilizzare tali farmaci, spesso derivate dall'assunto, non dimostrato, di una loro totale innocuità.

### Nelle pagine successive...

IPP e interazioni con altri farmaci 2

Quali i rischi da interazione segnalati? 3

Quali i rischi dall'assunzione dei soli IPP? 4

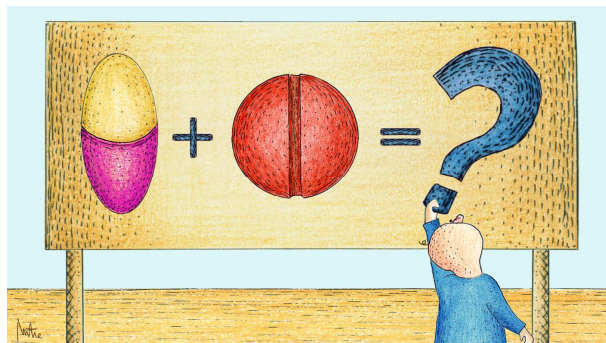
IPP e rischio infezioni risguardo

Bibliografia risguardo

# IPP e interazioni con altri farmaci

Nei pazienti che assumono politerapie (IPP con antiipertensivi, farmaci per lo scompenso, per il diabete, per il morbo di Parkinson, per la depressione, per l'ipotiroidismo, ...) quali garanzie esistono che tali farmaci esercitino l'effetto farmacologico atteso?

La gastroprotezione con IPP modifica l'effetto dei trattamenti associati? Nei pochi casi in cui abbiamo dati, la risposta è sì.

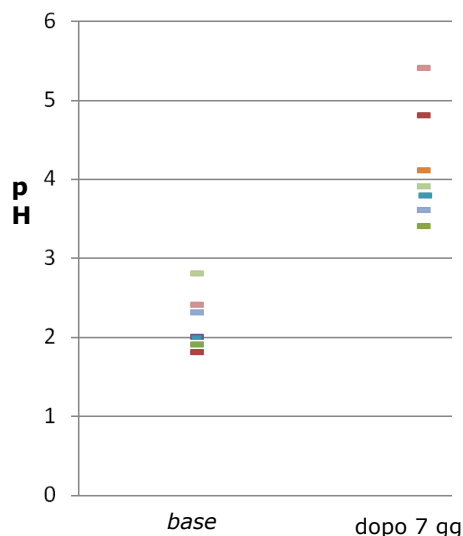


L'efficacia dei farmaci viene generalmente testata in condizioni di pH gastrico fisiologico. L'aumento del pH gastrico (che può raddoppiare dopo qualche giorno di trattamento, vedi figura 1) può modificare l'assorbimento, l'attivazione e l'eliminazione dei farmaci e quindi la loro efficacia. Tuttavia è difficile fare una stima su quanto ciò possa influenzare l'azione terapeutica poiché i dati disponibili sull'entità di queste variazioni provengono in genere da studi di piccole dimensioni, breve durata e soprattutto su volontari sani.

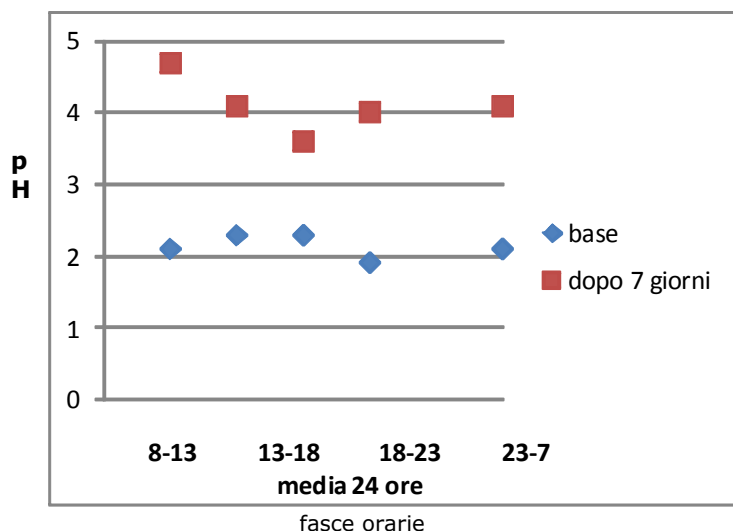
In figura 1 e 2 si riportano dati sull'aumento del pH gastrico dopo 7 giorni di assunzione di un IPP (lansoprazolo) in 9 volontari sani. Nonostante esista una variabilità tra i soggetti studiati (figura 1) il pH è costantemente più elevato rispetto a una situazione fisiologica (base), in tutte le fasce orarie (figura 2).<sup>4</sup>

A questo si aggiunge che nel corso della giornata il livello di pH può raggiungere valori anche superiori a 5. A questi livelli di pH può cambiare completamente la quota di farmaco assorbita e la disgregazione/dissoluzione delle formulazioni gastroprotette (es. i sali ferrosi gastroprotetti).

Di questo bisognerebbe sempre tenere conto nel caso di assunzione di farmaci il cui assorbimento potrebbe essere modificato dall'aumento del pH gastrico.



**Figura 1.** pH gastrico di base e dopo 7 giorni di trattamento con lansoprazolo: media giornaliera su 8 volontari sani (adattata da ref. 4).



**Figura 2.** pH gastrico di base e dopo 7 giorni di trattamento con lansoprazolo assunto alla mattina (ore 7): media complessiva in diverse fasce orarie (adattata da ref. 4).

## Praticamente/1 IPP al mattino o alla sera?

Le evidenze sono limitate. Sono stati reperiti 2 RCT, entrambi su lansoprazolo (uno su 8 volontari sani in crossover, con un follow-up di 7 giorni e uno su 137 pazienti con esofagite da reflusso, con un follow-up di 6 mesi), che hanno confrontato l'andamento del pH gastrico nelle 24 ore tra una somministrazione mattutina o una serale di IPP.<sup>5,6</sup> Non sono state rilevate differenze nel pH medio giornaliero tra le due modalità. In pratica, la scelta del momento della giornata più adatto per ciascun paziente potrebbe essere effettuata in base a: presenza di altre terapie da assumere nel corso della giornata, andamento temporale della sintomatologia e compliance.

# IPP e altri farmaci

## Quali i rischi da interazione segnalati?

### Interferenza con l'assorbimento

#### IPP e bisfosfonati

Premesso che non esistono studi che dimostrino l'efficacia degli IPP nel controllo dei disturbi gastrici legati alle terapie con bisfosfonati, esistono al contrario dati che suggeriscono una perdita di efficacia delle terapie con bisfosfonati in caso di associazione con IPP.

Infatti in un ampio studio osservazionale è stata riscontrata una perdita di efficacia del trattamento con alendronato nelle 6.088 persone trattate contemporaneamente con dosi standard di IPP.<sup>7</sup> L'effetto sfavorevole degli IPP risulterebbe più marcato nelle popolazioni di età superiore a 70 anni.

Per quanto riguarda il risedronato, un'analisi post-hoc effettuata sugli RCT che valutavano tale farmaco non ha mostrato perdita di efficacia nei pazienti trattati con IPP, ma il numero di pazienti in cura con IPP era molto esiguo (482 pazienti) e quindi insufficiente per rilevare eventuali differenze.<sup>8</sup>

#### IPP e l-tiroxina

Nonostante in piccoli gruppi di volontari sani, il trattamento con IPP sia privo di effetti sui livelli di ormoni tiroidei e TSH,<sup>9</sup> nei pazienti in cura con l-tiroxina, dosi standard di IPP hanno aumentato le concentrazioni di TSH, indicando una interferenza con l'assorbimento della tiroxina.<sup>10</sup> In uno studio su pazienti in cura con l-tiroxina a dosi TSH soppressive, la somministrazione di 20 mg di omeprazolo ha richiesto un incremento del 37% della dose di l-tiroxina per ottenere il medesimo effetto di riduzione del TSH.<sup>11</sup>

#### Altri esempi

Una revisione sistematica del 2009<sup>12</sup> ha valutato gli effetti di terapie antisecretive a base di IPP o anti-H2 sull'assorbimento di altri farmaci somministrati in concomitanza. Tra gli studi randomizzati crossover selezionati, 8 hanno valutato in piccoli gruppi di volontari sani (da 6 a 24 soggetti inclusi) la concentrazione plasmatica di 5 farmaci in seguito a somministrazione di IPP, evidenziando:

- una diminuzione del 94% per atazanavir e del 53% per ketoconazolo;
- un aumento del 57% per dipiridamolo, fino al 26% per nifedipina e di circa il 10% per digossina.

L'assenza di dati sulle interferenze con la loro azione terapeutica è una pesante incognita soprattutto nei trattamenti a lungo termine.

**Mancano del tutto dati sulla maggior parte dei farmaci di uso corrente.**

### Interferenza con l'eliminazione

#### Tanti esempi poco studiati

L'interferenza coi sistemi enzimatici dei citocromi epatici può tradursi in un **aumento dell'effetto del farmaco** col quale l'IPP entra in competizione per l'eliminazione.<sup>13,14</sup>

Disponiamo solo di semplici segnalazioni: le più significative riguardano antimicotici imidazolici, benzodiazepine, macrolidi, diidropiridine e statine (rischio di miosite) ma non abbiamo a disposizione studi di qualità adeguata sulla rilevanza clinica di queste interferenze.<sup>14-16</sup>

#### Praticamente/2

#### IPP: lontano o prima di un pasto?

L'assunzione degli IPP viene consigliata abitualmente la mattina prima di colazione perché sembra che la loro efficacia aumenti se assunti **a stomaco vuoto, prima di un pasto**. Le evidenze sono tuttavia limitate. È stato reperito 1 solo RCT su 21 volontari sani: chi assumeva omeprazolo o lansoprazolo a digiuno aveva un pH gastrico più acido nel corso della giornata rispetto a chi assumeva i farmaci 15 minuti prima di colazione (durante un periodo di 8 ore il PH<4 per il 42% del tempo vs 17%).<sup>5</sup> Quindi, il pasto stimolerebbe l'attivazione delle pompe protoniche e aumenterebbe l'efficacia degli IPP. Ma qual è il destino degli altri farmaci assunti dal paziente?

### Interferenza con l'attivazione

#### IPP e clopidogrel

Gli IPP interferiscono con i sistemi enzimatici di attivazione del clopidogrel. Esistono dati contrastanti derivanti da studi osservazionali (*vedi Pacchetto Informativo n.2/2009*) sul possibile **aumento degli eventi cardiovascolari** nei pazienti trattati con IPP e clopidogrel.

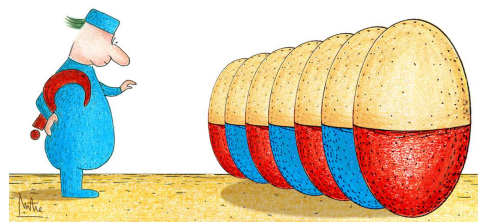
L'unico RCT pubblicato, pur non mostrando nei pazienti trattati con omeprazolo un incremento di eventi o mortalità, presenta tuttavia importanti problemi metodologici che ne rendono i risultati mal trasferibili alla pratica clinica. La popolazione valutata, infatti, si è rivelata assai diversa dagli standard mostrando un'incidenza molto bassa di eventi.<sup>17</sup>

Altri studi osservazionali più recenti forniscono risultati contrastanti.<sup>18,19</sup>

FDA ed EMA mantengono le raccomandazioni emesse nel 2009: nei pazienti in trattamento con clopidogrel e ASA gli IPP non dovrebbero essere impiegati di routine, ma nei casi realmente a rischio elevato di sanguinamento digestivo.<sup>20,21</sup>

# Quali rischi dall'assunzione dei soli PPI?

Oltre all'interferenza con altri farmaci, anche l'uso dei soli IPP si associa a rischi documentati: rischio di un aumento di eventi cardiovascolari, di fratture, ma anche di infezioni.



## Rischio di eventi cardiovascolari

Con l'intento di valutare l'interferenza degli IPP sull'effetto preventivo del clopidogrel, le principali autorità sanitarie danesi hanno condotto uno studio osservazionale di coorte rivolto a tutti i **pazienti dimessi dopo il primo infarto** miocardico tra il 2000 e il 2006.

Dei 60.393 pazienti dimessi, 3.987 sono deceduti entro 30 giorni, tra i restanti 56.406 pazienti seguiti per un anno, 9.137 (16,2%) hanno fatto registrare un secondo infarto o un ictus o sono andati incontro a morte improvvisa per cause cardiovascolari.

Come evidenziato in *tabella 1*, il rischio di un secondo evento era superiore nei pazienti trattati con IPP rispetto ai non trattati sia nel gruppo in cura con clopidogrel (15,7% vs 8,4%) sia nei pazienti che non assumevano l'antiaggregante (26,3% vs 18,6%).<sup>31</sup>

Nello stesso studio, una seconda analisi tra i pazienti non trattati con clopidogrel ma con dosi antiaggreganti di acido acetilsalicilico ha condotto a risultati analoghi, cioè a un incremento di rischio legato all'assunzione di IPP.<sup>32</sup>

Nonostante la possibilità di fattori di confondimento, i risultati suggeriscono che l'impiego di IPP potrebbe essere un fattore di rischio per eventi cardiovascolari nei pazienti sopravvissuti a infarto miocardico, indipendente dall'interferenza col clopidogrel.

**Tabella 1.** Eventi cardiovascolari, ictus e morti improvvise in pazienti trattati con IPP o non trattati; la differenza è statisticamente significativa indipendentemente dall'assunzione di clopidogrel.

|  | Pazienti in cura con IPP | Pazienti non in cura con IPP |
|--|--------------------------|------------------------------|
| Pazienti trattati con clopidogrel (24.702)     | 1.058/6.753 (15,7 %)     | 1.506/17.949 (8,4 %)         |
| Pazienti non trattati con clopidogrel (31.704) | 2.341/8.889 (26,3 %)     | 4.232/22.815 (18,6 %)        |

## Rischio di frattura

L'associazione tra IPP e un aumentato rischio di frattura è suggerita da studi osservazionali che ne evidenziano in generale un lieve aumento nei pazienti trattati con IPP rispetto ai non trattati. I risultati dei vari studi non sono univoci a causa di verosimili diversità tra le popolazioni studiate, ma l'aumento di rischio - ove riscontrato - risulta essere in genere dose e durata dipendente.<sup>24</sup>

Tre meta-analisi<sup>25-27</sup> di studi osservazionali (con criteri di selezione degli studi non omogenei) pubblicate nel 2011 hanno fornito risultati univoci, mostrando nei soggetti in cura con IPP un lieve aumento del rischio complessivo di fratture da fragilità (+29%-38%), di femore (+40%-50%) e vertebrali (+30%-70%) rispetto ai pazienti non trattati. Nei soggetti in trattamento con anti H2 non era osservabile un rischio aumentato di frattura.

Due ampi studi osservazionali di coorte, pubblicati nel 2012 hanno confermato l'incremento del rischio di fratture da fragilità, in particolare di femore in donne fumatrici (+50%).<sup>28,29</sup>

## Rischio di infezioni

**Infezioni delle vie respiratorie.** Nei soggetti trattati con IPP, studi osservazionali caso-controllo hanno evidenziato un rischio superiore di polmonite di origine sia ospedaliera che extra-ospedaliera (*vedi risguardo*).

La perdita dello "scudo acido" contro i batteri a livello gastrico è stata indicata come possibile legame patogenetico. Inoltre gli IPP sarebbero in grado di aumentare il pH anche a livello laringeo facilitando anche la colonizzazione batterica delle vie respiratorie (*vedi risguardo*).

**Squilibri nella popolazione batterica intestinale.** Il blocco protratto della secrezione acida mediante IPP può alterare gli equilibri quali-quantitativi della popolazione batterica intestinale (*vedi risguardo*).<sup>30-32</sup>

## Pacchetti Informativi sui Farmaci n. 1 / 2012

Periodico di Informazione medica  
Area Valutazione del Farmaco  
Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale  
Regione Emilia-Romagna - viale Aldo Moro, 21 - Bologna

**Direttore responsabile:** Nicola Magrini  
**Vicedirettrici:** Anna Maria Marata, Giulio Formoso  
**Editing e grafica:** Barbara Paltrinieri  
**Disegni:** Mitra Divshali  
**Stampa:** Premiato Stabilimento Tipografico dei Comuni - Santa Sofia (Fo)

Questa copia è stata chiusa in redazione il 16/12/2012.  
Tiratura 10500 copie. Inviato ai medici di medicina generale. Registrazione al Tribunale di Modena n.1787 del 27/02/2006. ISSN 1972-3245

Questa pubblicazione va citata come:

**Maestri E, Formoso G, Magrini N, Marata AM.** Inibitori di pompa protonica. Poche conoscenze per un impiego molto diffuso. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2012;1:1-4

## **PPI e rischio di infezioni - Gli studi**

---

### **Aumento del rischio di infezioni respiratorie**

Nella più recente revisione sistematica su studi osservazionali, la meta-analisi dei dati ha evidenziato un aumento relativo del 27% del rischio di polmonite nei pazienti trattati con IPP rispetto ai non trattati.<sup>37</sup> In due studi è stata individuata anche una relazione tra dose assunta e rischio di infezione. Un incremento del rischio di polmonite è stato osservato anche nei pazienti in cura con anti H2.

In un recente studio osservazionale (non incluso nella revisione) condotto in un'unità di chirurgia cardiotoracica il 9,3% dei 377 pazienti trattati con pantoprazolo per prevenire le ulcere da stress, sviluppava un'infezione polmonare rispetto al 1,5% dei 457 pazienti in cura con ranitidina (la differenza è statisticamente significativa).<sup>38</sup>

### **Alterazioni dell'ecologia batterica intestinale**

In una recente revisione sistematica di studi osservazionali, l'assunzione protratta di IPP è risultata correlata a un aumento del rischio di patologia intestinale da diversi agenti infettivi; il rischio di contrarre un'infezione acuta da salmonella e *Campylobacter jejuni* è risultata rispettivamente di 6 e 8 volte superiore rispetto ai non trattati; nessuna correlazione con infezioni da *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae* e *Listeria*.<sup>31</sup>

La sindrome da **contaminazione batterica dell'intestino tenue** (SIBO) è una condizione caratterizzata da eccessiva crescita batterica e/o da alterazioni nella tipologia dei microrganismi riscontrabili nel tratto digestivo. Da questa condizione, caratterizzata solo recentemente la cui frequenza non è ancora definita, possono derivare sintomi aspecifici come gonfiore addominale, diarrea e - nei casi più gravi - malassorbimento e perdita di peso. Nei pazienti sintomatici, il sospetto diagnostico viene sostenuto dalla positività dei *breath test* con metano e idrogeno. Il trattamento cronico con IPP si associa a un rischio di oltre 3 volte superiore di recidiva della condizione e dei sintomi a essa correlati dopo trattamento antibiotico.<sup>33</sup>

La frequenza di diarrea da ***Clostridium difficile*** è triplicata negli ultimi 10 anni e ciò rappresenta un problema clinico rilevante essendo la causa più frequente di infezione intestinale ospedaliera grave. In uno studio di coorte su 1187 pazienti trattati con antibiotici in ospedale, il 6,8% sviluppava diarrea da *Clostridium difficile*, con una mortalità del 20% e i pazienti che assumevano IPP presentavano un rischio di infezione di circa 3 volte superiore rispetto ai non trattati<sup>34,35</sup> con un rischio quadruplicato di recidiva dopo eradicazione dell'infezione.<sup>36</sup>

Questi riscontri, pur basati solo su dati osservazionali, suggeriscono prudenza nella somministrazione di IPP in occasione di trattamenti antibiotici e nei pazienti in procinto di recarsi in aree ad elevato rischio di diarrea.

## Bibliografia

1. Katz H. Failing the Acid Test. Benefits of Proton Pump Inhibitors may not justify the risks for many users. *Arch Int Med* 2010;170:747-8
2. Osmed. L'uso dei Farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2011
3. Heidelbaugh JJ et al. Overutilization of proton-pump inhibitors: what the clinician needs to know. *Ther Adv Gastroenterol* 2012;5:219-32
4. Bell NJV, Hunt RH. Time to maximum effect of lansoprazole on gastric pH in normal male volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:897-904
5. Hongo M et al. Effect of lansoprazole on intragastric pH. Comparison between morning and evening dosing. *Dig Dis Sci* 1992;37:882-90
6. Baldi F et al. Daily low-dose versus alternate day full-dose lansoprazole in the maintenance treatment of reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1357-64
7. Roux C et al. Vertebral fracture efficacy during risedronate therapy in patients using proton pump inhibitors. *Osteoporos Int* 2012; 23:277-84
8. Abrahamsen B et al. Proton pump inhibitor use and the antifracture efficacy of alendronate. *Arch Int Med* 2011;171(11):998-1004
9. MacGilchrist AJ et al. The effects of omeprazole on endocrine function in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1987;32:423-5
10. Sachmechi I et al. Effect of proton pump inhibitors on serum thyroid-stimulating hormone level in euthyroid patients treated with levothyroxine for hypothyroidism. *Endocr Pract* 2007; 13:345-9
11. Centanni M, et al. Thyroxine in goiter, Helicobacter pylori infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med* 2006; 354:1787-95
12. Lahner E et al. Systematic review: impaired drug absorption related to the co-administration of antisecretory therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:1219-29.
13. Li X et al. Comparison of inhibitory effects of the PPI drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole and rabeprazole on human cytochrome 450 activities. *Drug Metabol Dispos* 2004;32:821-7
14. McCarthy DM. Impact of cotherapy with some proton pump inhibitors on medical claims among HMO patients already using other common drugs also cleared by cytochrome P450. *Am J Ther* 2003;10:330-40
15. Albengres E et al. Systemic antifungal agents. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf* 1998;18:83-97
16. Sailler L et al. Increased exposure to statins in patients developing chronic muscle diseases: a 2-year retrospective study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:614-9
17. Bhatt DL et al. for COGENT Investigators. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363:1909-17
18. Jaspers Focks J et al. Concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors: impact on platelet function and clinical outcome- a systematic review. *Heart* 2012 Jul 31. [Epub ahead of print]
19. Bhurke SM et al. Effect of the clopidogrel-proton pump inhibitor drug interaction on adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Pharmacotherapy* 2012; 32:809-18
20. FDA - Early Communication about an Ongoing Safety Review of clopidogrel bisulfate. 2009. Disponibile al sito: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm079520.htm> (ultimo accesso 9/10/2012)
21. Wathion N. Public statement on possible interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. 2009. EMA/328956/2009. Disponibile al sito: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/32895609en.pdf> (ultimo accesso 9/10/2012)
22. Charlot M et al. Proton-pump inhibitors are associated with increased cardiovascular risk independent of clopidogrel use: a nationwide cohort study. *Ann Intern Med* 2010;153: 378-86
23. Charlot M et al. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study. *BMJ* 2011;342:d2690.doi:10.1136/bmj.d2690
24. Yang YX et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006; 296:2947-53.
25. Ngamruengphong S et al. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1209-18
26. Kwok CS et al. Meta-analysis: risk of fractures with acid-suppressing medication. *Bone* 2011; 48:768-76
27. Eom CS et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture: a meta-analysis of observational studies. *Ann Fam Med* 2011;9:257-67
28. Fraser LA et al. The effect of proton pump inhibitors on fracture risk: report from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2012 Aug 14. [Epub ahead of print]
29. Khalili H 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 Jan 30;344:e372. doi: 0.1136/bmj.e372.
30. Bures J et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol* 2010; 16:2978-90.
31. Bavishi C, Dupont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1269-81
32. Lombardo L et al. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8: 504-8
33. Lauritano EC et al. Small intestinal bacterial overgrowth recurrence after antibiotic therapy. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2031-5
34. Hookman P, Barkin JS. Clostridium difficile associated infection, diarrhea and colitis. *World J Gastroenterol* 2009;15:1554-80
35. Dial S et al. Risk of Clostridium difficile diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *CMAJ* 2004;171:33-8
36. Linsky A et al. Proton Pump Inhibitors and Risk for Recurrent Clostridium difficile. *Infection Arch Int Med* 2010;170:772-8
37. Chun-Sick Eom et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011;183(3):310-9
38. Miano TA et al. Nosocomial pneumonia risk and stress ulcer prophylaxis: a comparison of pantoprazole vs ranitidine in cardiothoracic surgery patients. *Chest* 2009;136:440-7