

Bir Eğitim Aile Sağlığı Merkezine Başvuran ve Herhangi Bir Nedenle Proton Pompa İnhibitörü Kullanan Hastaların Tedavi Farkındalık Düzeyi

Awareness Level of Patients Using Proton Pump Inhibitor Applying to a Training Family Health Center

© Medine ÇETİN ERDEN¹, © Gülseren PAMUK², © Burak ERDEN³, © Esra Meltem KOÇ²

¹İzmir Bornova İlçe Sağlık Müdürlüğü, İzmir, Türkiye

²İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, İzmir, Türkiye

Atf: Çetin Erden M, Pamuk G, Erden B, Koç EM. Awareness Level of Patients Using Proton Pump Inhibitor Applying to a Training Family Health Center. Forbes J Med. 2021;2(3):166-170.

ÖZ

Amaç: Proton pompası inhibitörleri (PPI), dünyada en çok kullanılan ilaçlar arasında üçüncü sıradadır. İstenmeyen etkilerinin bilinmemesinden kaynaklı son yıllarda gereksiz kullanımında artış meydana gelmiştir. Çalışmanın amacı birinci basamakta hastaların PPI kullanım durumlarını incelemek ve yan etki ve tedavi farkındalıklarını saptamaktır.

Yöntem: Çalışma tanımlayıcı kesitsel tiptedir. Katılımcılara 23 soruluk "PPI tedavisi farkındalığının araştırılması anketi" uygulanmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ alınmıştır.

Bulgular: Çalışmaya katılan 257 bireyin yaş ortalaması 58,09±15,92, %63,4'ü kadındı. Katılımcıların sadece %23,3'ünün PPI'lerin yan etkisi konusunda bilgisi vardı. Herhangi bir ek hastalığı olanlarda, 6 ay ve üzerinde PPI kullanım sıklığı daha fazla idi ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). İki yıldan fazla süredir PPI kullananların %41,1'i daha önce hiç endoskopi yaptırmamıştı ($p > 0.05$).

Sonuç: PPI reçete eden hekimler, uzun süreli kullanılacaksa, mümkün olan en düşük dozda reçete etmelidirler. Hastaların uygunsuz uzun süreli PPI kullanımından kaçınmak için, periyodik kontrollerde hastalar iyi sorgulanmalı ve klinik seyir olumluysa "on-demand" yani talep tedavisi uygulanmalıdır. PPI'lerini mümkün olan en düşük süre ve en uygun dozda kullanmak gerekmektedir. PPI'lerin başlanmasına olduğu kadar, ilacın sonlandırılması açısından da standart kılavuzlara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Proton pompası inhibitörleri, istenmeyen etkiler, birinci basamak

ABSTRACT

Objective: Proton pump inhibitors (PPI) are the third most widely used drugs in the world. Due to the unknown side effects, there has been an increase in its unnecessary use in recent years. The aim of the study is to examine the PPI use status of patients in primary care and to determine their awareness of side effects and treatment.

Methods: The study is of descriptive cross-sectional type. "Investigation of PPI treatment awareness questionnaire" was applied to 257 people. The significance level was taken as $p < 0.05$.

Results: The mean age of 257 individuals participating in the study was 58.09±15.92. 63.4% were female. Only 23.3% of the participants had knowledge of the side effects of PPIs. The frequency of PPI use for 6 months or more was higher in those with any comorbidity, and this was statistically significant ($p < 0.05$). 41.1% of those using PPI for more than 2 years had never had an endoscopy before ($p > 0.05$).

Conclusion: Physicians prescribing a PPI should prescribe the lowest dose possible if it is to be used long-term. In order to avoid inappropriate long-term use of PPIs, patients should be questioned well at periodic controls and if the clinical course is positive, on-demand treatment should be applied. It is necessary to use PPIs for the lowest time possible and at the most appropriate dose. It is thought that standard guidelines are needed in terms of discontinuing the drug as well as initiating PPIs.

Keywords: Proton pump inhibitors, adverse effects, primary care

Geliş/Received: 30.08.2021
Kabul/Accepted: 14.10.2021

Sorumlu Yazar/
Corresponding Author:

Dr. Medine ÇETİN ERDEN

İzmir Bornova İlçe Sağlık Müdürlüğü,
İzmir, Türkiye

Tel.: +90 507 731 34 87

✉ cetinmedine@gmail.com

ORCID: 0000-0002-6993-7403

Sunulduğu Kongre:

Çalışma, 6-8 Şubat 2020 tarihinde
"5. International Health Science
and Family Medicine Congress"de
sözel bildiri olarak sunulmuştur.



GİRİŞ

Proton pompa inhibitörleri (PPI) parietal hücreler tarafından nöroendokrin yollarla kontrol edilen gastrik asit salınımını inhibe ederek etki eden benzamidazol türevi ilaçlardır.¹ PPI'ler ilk olarak 1980 yılında tanımlanmış² ve tüm dünyada 30 yıldır gastrik asit ile ilişkili hastalıkların tedavisinde ve birçok hastalık tedavisinde koruyucu olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır ve dünyada en çok kullanılan ilaçlar listesinde antibiyotik ve statinlerden sonra üçüncü sıradadır.³ Türkiye'de 2012 yılı verilerine göre hastalara yılda 31.342.307 adet, 1 ayda 2.576.080 adet, 1 günde ise 85.869 adet PPI içeren reçete yazılmıştır.⁴

PPI günümüzde gastro-özofageal reflü hastalığı (GÖRH), peptik ülser, erozivözofajit, *Helicobacter pylori* (HP) eradikasyonu, dispepsi, non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) bağlı oluşan mide ülseri görülmesinin azaltılması, yoğun bakım hastalarında gastrointestinal kanama riskinin azaltılması ve Zollinger-Ellison sendromu tedavisinde kullanılmaktadır.⁴ PPI genel olarak tolere edilebilen ve yan etki sıklığı az olan ilaçlardır. Yan etki sıklığı plasebo ile benzer düzeydedir ve %5'in altındadır.⁵ Yan etki türü ve sıklığı H2 reseptör blokerlerinde görülenlere benzerdir.⁶ PPI'ye bağlı yan etkiler kısa ve uzun dönem olmak üzere iki başlıkta incelenebilir. Bildirilen kısa dönem yan etkileri arasında bulantı, ishal, kabızlık, baş ağrısı, karın ağrısı, anaflaktik reaksiyonlar gibi non-spesifik durumlar bulunmaktadır.⁷⁻⁹ Son yıllarda yapılan çalışmalarda PPI'nin kronik, düzenli kullanımlarında yaygın olmamakla birlikte sistemik yan etkilerin ortaya çıkabileceği gösterilmiştir. Bu yan etkiler arasında; hipergastrinemiye bağlı yan etkiler, hipomagnezemi, B12 vitamini eksikliği, kalsiyum emiliminde azalmanın neden olduğu hipokalsemi ve kemik kırıkları riskinde artış, demir emiliminde azalma, interstisyel nefrit, toplumdan kazanılmış pnömoni, enterik mikrobiyal enfeksiyon, *Clostridium difficile*'ye bağlı kolit ve mide fundusunda polip görülme sıklığında artış sayılabilir.^{5,10}

Yapılan değişik araştırmalarda uygunsuz PPI kullanım sıklığının %27 ile %81 arasında değiştiği gösterilmiştir. PPI'nin kısa dönem yan etkilerinin plasebo ile benzer olması ve uzun dönem yan etkilerinin bilinmemesinden dolayı gereksiz kullanımında artış meydana gelmiştir. Uygunsuz PPI kullanımı, sonucunda oluşabilecek yan etkiler yanında, sağlık harcamalarında gereksiz artışlara neden olmaktadır. Bu çalışmanın amacı, hastaların PPI kullanım durumlarını, sıklıklarını incelemek, bu ilaçların uzun süreli ve gereksiz kullanımları konusundaki bilgi düzeylerini, yan etki ve tedavi farkındalıklarını saptamaktır.

YÖNTEM

Tanımlayıcı kesitsel tipte planlanan çalışma, 15.09.2019 ve 31.12.2019 tarihleri arasında bir Eğitim Aile Sağlığı Merkezi'nde (EASM) yürütülmüştür. Çalışmaya başlamadan önce Girişimsel Olmayan Çalışmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (karar tarihi: 08.08.2019, karar no: 323). Çalışma için ayrıca Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar Araştırma İzni alınmıştır. Çalışma herhangi bir nedenle EASM'ye başvuran ve PPI kullanan bireyler dahil edilmiştir. İlk olarak katılımcılara çalışma hakkında bilgi verilmiş ve gönüllü olan bireylerin sözlü ve yazılı onamı alınmıştır. Katılımcılara araştırmacılar tarafından geliştirilen 23 soruluk "PPI kullanan hastalarda PPI tedavisi farkındalığının araştırılması anketi" yüz yüze görüşme tekniğiyle uygulanmıştır. Ankette, hastaların PPI kullanım süreleri, ilacın kim tarafından ve hangi endikasyon ile reçete edildiği, PPI'nin düzenli kullanım durumları, katılımcının ilacın yan etkileri konusundaki bilgi düzeyi, herhangi bir yan etki olup olmadığı, uzun dönem yan etkilerinin (vitamin B12 eksikliği, osteoporoz vb.) görülüp görülmediği, hastaların tekrar kontrole gidip gitmediği, endoskopi olma durumları sorulmuştur.

Örneklem büyüklüğü, "openepisample size calculator" ile hesaplanmıştır. Türkiye'de birinci basamak sağlık kurumlarına başvuran hastalarda dispepsi sıklığını araştıran bir çalışmada dispepsi sıklığı %44 olarak tespit edilmiştir.¹¹ EASM'nin bir biriminde kayıtlı 18 yaş üzeri nüfus 3.023 olduğundan; %90 güven aralığı, %80 güç, %5 hata payı ile en az 246 kişilik örneklem büyüklüğü hesaplanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin analizi için IBM Statistical Program for Social Sciences (SPSS) Statistics® 17.0 paket programı kullanılmıştır. Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde; çalışmada sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma ya da medyan (minimum-maksimum) değerleriyle, kategorik değişkenler ise frekans ve ilgili yüzde değerleriyle ifade edilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması ise ki-kare testi ile yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi p<0.05 alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya mevcut durumda düzenli PPI kullanan 257 birey dahil edilmiştir. Yaş ortalaması 58,09±15,92 (medyan: 60, minimum: 18, maksimum: 92) olarak bulunmuştur. %63,4'ü (n=163) kadın, %69,3'ü (n=178) evli, %30'u (n=77) lise mezunu, %27,2'si (n=70) üniversite mezunu, %24,5'i (n=63) ilköğretim, %7,8 (n=20), %5,4'ü (n=14) okur yazar olmayan, %5,1'i (n=13) de yüksek lisans mezunu idi (Tablo I).

Katılımcıların kullandıkları PPI ilaçlarının %98,4'ü (n=253) bir doktor tarafından reçete edilmişti. Ve bunların %17,1'i (n=44) aile hekimi, %47,9'u (n=123) dahiliye uzmanı, %21,8'i (n=56)

gastroenteroloji uzmanı tarafından reçete edilmişti. Bireylere en sık PPI başlanma nedeni %31,1 ile GÖRH tanısıydı (Tablo 2).

PPI kullanan kişilerin sadece %54,1'ine (n=139) endoskopi yapılmıştı. Bireylerin %42'si (n=108) tedaviye başladıktan sonra bir daha doktora gitmemişti. %68,1'i (n=175) 2 yıldan fazla süredir tedaviye en az 6 ay ara vermeden PPI kullanmaya devam etmekteydi (Tablo 3). Bu kişilerin %64'ü (n=112) günde bir kez PPI kullanıyordu. Sekiz haftadan uzun süre PPI kullanan hastaların %59,7'si (n=138) tekrar doktor kontrolüne gitmişti ve %55,4'ü (n=128) endoskopi yaptırmıştı. %21'inde (n=54) osteoporoz, %41,2'sinde (n=106) B12 eksikliği vardı.

Sadece %76,7'si (n=197) PPI'nin herhangi bir yan etkisi olduğunu bilmiyordu. Herhangi bir ek hastalığı olanlarda, 6 ay ve üzerinde PPI kullanım sıklığı daha fazla idi (p=0,002). İki yıldan fazla süredir PPI kullananların %41,1'i daha önce hiç endoskopi yaptırmamıştı (p=0,05). Çalışmamıza göre 50 yaş üzeri PPI kullanımı sıklığı daha fazla idi (p=0,002) (Tablo 3).

TARTIŞMA

PPI'leri gastrointestinal sistem-mide kaynaklı birçok hastalıkta çok güçlü ve etkili şekilde asit baskılayarak

tedavide önemli bir yer almaktadırlar. Mukozal harabiyet durumlarında tedavide etkin rol alır ve semptomları baskılayıcı özelliği vardır. Gastrointestinal sistem kanamalarında da tedavide ilk verilen ajanlardan biridir. Çünkü pıhtı oluşmasında ve devamında etkilidir. Uzun süreli PPI kullanımı oluşabilecek yan etkiler açısından güvenilir olduğundan kronik kullanımları yaygınlaşmıştır.⁴ Ancak literatüre göre uzun süreli PPI tedavisi de belirli bir süre ile sınırlandırılmıştır. Uygunsuz PPI kullanım kriterleri; komplikasyonu olmayan GÖRH ve laringofaringeal reflüde, komplikasyonu olmayan peptik ülser tedavisinde, gastrit veya fonksiyonel dispepsi tanısı ile, HP eradikasyon tedavisi alan hastada, tanı testi olarak PPI kullanılan hastada ve stres ülseri tanısı ile yoğun bakımda olmayan hastada 8 haftadan uzun süre PPI kullanılmasıdır.¹²⁻¹⁶ Literatürdeki diğer araştırmalarda 12 haftanın üzerinde PPI tedavi devamı önerisi bulunmamıştır. Bizim çalışmamız sonucunda ise PPI tedavisi uygun endikasyonlar ile başlanmış olmasına rağmen, %84,7 hastanın 6 ay ve daha fazla süre ilaç kullanımına devam ettiği ve bu arada hastanın tedavinin devamı açısından tekrar doktor kontrolüne gitmediği ve endoskopi yaptırmamış olduğu tespit edilmiştir. Bu durum bize hastaların tedaviye kısa süreli ara vermiş olsa da kılavuzlarda önerilen sürelerin çok üstünde PPI kullanımları olduğunu ve bu konuda tedavinin süresi ve yan etkileri hakkında farkındalıklarının olmadığını göstermiştir. Bu konudaki farkındalık olmamasının önemli bir nedeni PPI'nin mide koruyucu ilaçlar olarak bilinmesi ve daha masum görülmesi olabilir. Bu açıdan hekimlerin ilaç reçeteleme sırasında hastaların kullandıkları ilaçları uygunsuz ilaç kullanımı açısından sorgulamalarının önemi görülmüştür. Özellikle GÖR, kronik ve genellikle hayat boyu süren bir hastalıktır. Tedavi sonlandırırken en çok korkulan durum relapslardır ki %81-90 oranında relaps bildirilmiştir ve semptomların birçok hastada kalıcı olarak devam ettiği görülmüştür.¹⁷ Nitekim bu çalışmada da hastaların %37'sinin tedaviye 6 aydan fazla ara verdiği ve %56'sının şikayetlerinin tekrarlaması üzerine ilaç kullanımına tekrar başladığı görülmüştür. Literatürde bildirilen 3 çalışmada, 8

Tablo 1. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri

		n	%
Cinsiyet	Kadın	163	63,4
	Erkek	94	36,6
Medeni durum	Evli	178	69,3
	Bekar	30	11,7
	Dul/boşanmış	49	19,1
Eğitim seviyesi	Okur-yazar değil	14	5,4
	İlkokul mezunu	63	24,5
	Lise mezunu	77	30
	Üniversite mezunu	70	27,2
	Yüksek lisans/doktora	13	5,1

Tablo 2. Proton pompası inhibitörleri başlanma nedenleri

	n	%
Gastro-özafageal reflü	80	31,1
Ülser	17	6,6
<i>H. pylori</i> eradikasyonu	18	7,0
Gastrit	47	18,3
NSAİİ kullanımı	67	26,1
Tedaviden tanıya gitmek	9	3,5
Bilmiyorum	19	7,4
Toplam	257	100

NSAİİ: Non-steroid anti-enflamatuvar ilaç

Tablo 3. Proton pompası inhibitörleri kullanım süreleri

	n	%
4 haftadan kısa	11	4,3
4-8 hafta	15	5,8
3 ay	13	5,1
6 ay-1 yıl	25	9,7
2 yıl	18	7,0
2 yıldan fazla	175	68,1
Toplam	257	100

haftadan daha uzun süre PPI kullanan, *Helicobacter pylori* negatif olan bireylerde rebound asit artımı gözlenmiştir.¹⁸⁻²⁰ Yapılan iki araştırmada ise, asit hipersekresyonunun önüne geçmek için, uzun süre yüksek dozda PPI kullanılması gereken klinik durumlarda, semptom olmayacak mümkün olan en düşük doz şeklinde tedaviye devam etmek ve "step-down" şeklinde gün aşırı doz ayarlaması yapılarak tedavinin sonlandırılmasının gerekli olduğu bildirilmiştir.^{21,22} Hálfdánarson ve ark.'nın²³ 2018 yılında Therapeutic Advances in Gastroenterology dergisinde yayınlanan çalışmasında yüksek dozlu PPI tedavisi başlanan ve 1 yıl boyunca aralıksız tedavi edilen katılımcıların tedavisi sonlandırıldığında veya doz düşürülmeye çalışıldığında semptomlarının düşük doz PPI tedavisi başlanana göre daha fazla arttığı görülmüştür. Çünkü uzun süreli uygunsuz PPI kullanımı sonucunda yan etki olarak midenin parietal ve nöroendokrin hücrelerinde hiperplazi olmakta ve buna bağlı olarak gastrik asit salgılanması artmaktadır.²⁴ Bu sebeple hekimler PPI reçete ederken uygun endikasyon olmasına ve eğer uzun süreli tedavi verilecekse mümkün olan en düşük dozda reçete etmeye dikkat etmelidir. Hastalara periyodik takiplerde hastalara gereksiz uzun süreli PPI kullanımı ve yan etkileri konusunda bilgi verilmelidir ve "on-demand" yani talep tedavisi uygulamaya geçirilerek hasta için en ideal zaman ve dozda PPI kullanmak gerekmektedir.^{21,22} Ayrıca şikayetleri uzun dönem devam eden kişilerde yaşam tarzı değişikliklerine daha fazla önem verilmelidir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın kesitsel olması en önemli kısıtlılığıdır. Görülen semptom veya hastalıkların sadece PPI'den kaynaklanan yan etkiler olup olmadığının ayrımsanamıyor oluşu da yadsınamamaktadır.

SONUÇ

PPI tedavisi gerekli endikasyonlar ile başlanmış olsa da hastaların büyük çoğunluğunun, 6 ay ve daha fazla süre ilaç kullandığı ve bu arada tedavinin devamı açısından tekrar doktor kontrolüne gitmediği ve endoskopi yaptırmamış olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanında hastaların büyük çoğunluğu PPI'nin herhangi bir yan etkisi olduğunu bilmediklerini belirtmiştir. Bu durum bize hastaların kılavuzlarda önerilen sürelerin çok üstünde PPI kullanımları olduğunu ve bu konuda farkındalıklarının olmadığını göstermiştir. Özellikle hasta ile PPI tedavisi reçetelenmesinin devamı açısından uzun süreli olarak daha fazla birlikte olan aile hekimlerine hastanın ilaç dozunu ayarlamak, yaşam tarzı önerileri vb. açısından daha fazla sorumluluk düşmektedir. Tüm bu bilgiler ışığında Türkiye'de PPI'nin başlanmasına olduğu kadar, ilacın sonlandırılması açısından da standart kılavuzlara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmaya başlamadan önce İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Çalışmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (karar tarihi: 08.08.2019, karar no: 323).

Hasta Onayı: Çalışma için gönüllü olan bireylerin sözlü ve yazılı onamı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: G.P., M.Ç.E., Dizayn: G.P., M.Ç.E., B.E., Veri toplama veya İşleme: M.Ç.E., B.E., Analiz veya Yorumlama: G.P., E.M.K., M.Ç.E., Literatür Tarama: M.Ç.E., G.P., B.E., Yazan: M.Ç.E., G.P., E.M.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Lanyi JK, Pohorille A. Proton pumps: mechanism of action and applications. Trends Biotechnol. 2001;19:140-4.
2. Özden A. PPI'ler ile Prokinetik Ajanların Kombinasyonu. Güncel Gastroenteroloji Derg. 2016;20:105-6.
3. Özden A. Proton Pompa İnhibitörleri ve Kullanım Güvenirliği. Güncel Gastroenteroloji Derg. 2013;17:112-9.
4. Uygun A. Uzun Süre Proton Pompa İnhibitörleri (PPI) Kullanılacaksa, Hangi PPI Tercih Edilmelidir? Nelere Dikkat Edilmelidir? Güncel Gastroenteroloji Derg. 2013;17:46-58.
5. Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. Am J Med. 2009;122:896-903.
6. Martinsen TC, Bergh K, Waldum HL. Gastric juice: a barrier against infectious diseases. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2005;96:94-102.
7. Chubineh S, Birk J. Proton pump inhibitors: the good, the bad, and the unwanted. South Med J. 2012;105:613-8.
8. Härmark L, van der Wiel HE, de Groot MC, van Grootheest AC. Proton pump inhibitor-induced acute interstitial nephritis. Br J Clin Pharmacol. 2007;64:819-23.
9. Lobera T, Navarro B, Del Pozo MD, et al. Nine cases of omeprazole allergy: cross-reactivity between proton pump inhibitors. J Investig Allergol Clin Immunol. 2009;19:57-60.
10. Kayaalp S. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara: Hacettepe Taş Kitapçılık. 2002;1529-35.
11. Köksal AŞ, Oğuz D, Özden A. Türkiye'de birinci basamak sağlık kurumlarına başvuran hastalarda dispepsi görülme sıklığı. Akademik Gastroenteroloji Dergisi. 2008;7:11-7.
12. Savarino V, Dulbecco P, de Bortoli N, Ottonello A, Savarino E. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal. Eur J Intern Med. 2017;37:19-24.
13. Avraham O, Biglow M. Implementation of Proton Pump Inhibitor Deprescription Protocol in Geriatric Residents. Ann Pharmacother. 2018;52:747-53.

14. Batuwitage BT, Kingham JG, Morgan NE, Bartlett RL. Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care. *Postgrad Med J*. 2007;83:66-8.
15. Cooper JA, Ryan C, Smith SM, et al. The development of the PROMPT (PRescribing Optimally in Middle-aged People's Treatments) criteria. *BMC Health Serv Res*. 2014;14:484.
16. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015;44:213-8.
17. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Globale Konsensusgruppe. Die Montreal-Definition und -Klassifikation der gastroösophagealen Refluxkrankheit: Ein globales evidenzbasiertes Konsensus-Papier [The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global, evidence-based consensus paper]. *Z Gastroenterol*. 2007;45:1125-40.
18. Yang YX, Metz DC. Safety of proton pump inhibitor exposure. *Gastroenterology*. 2010;139:1115-27.
19. Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology*. 2000;118:661-9.
20. Hunfeld NG, Geus WP, Kuipers EJ. Systematic review: Rebound acid hypersecretion after therapy with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:39-46.
21. Inadomi JM, Jamal R, Murata GH, et al. Step-down management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2001;121:1095-100.
22. Inadomi JM, McIntyre L, Bernard L, Fendrick AM. Step-down from multiple- to single-dose proton pump inhibitors (PPIs): a prospective study of patients with heartburn or acid regurgitation completely relieved with PPIs. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1940-4.
23. Hálfðánarson ÓÖ, Pottegård A, Björnsson ES, et al. Proton-pump inhibitors among adults: a nationwide drug-utilization study. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018;11:1756284818777943.
24. Björnsson E, Abrahamsson H, Simrén M, et al. Discontinuation of proton pump inhibitors in patients on long-term therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:945-54.