

Zusammenfassung

Im Rahmen der Aktualisierung der S3-Leitlinie Magenkarzinom wurde eine Evidenzbewertung zu zwei Schlüsselfragen durchgeführt. Die erste Schlüsselfrage befasst sich damit, ob regelmäßige PPI-Einnahmen das Risiko, ein Magenkarzinom zu entwickeln, erhöht und die zweite Schlüsselfrage, ob regelmäßige Statin-Einnahme das Risiko, ein Magenkarzinom zu entwickeln, senkt. Zu der ersten Schlüsselfrage wurden insgesamt sechs systematische Übersichtsarbeiten identifiziert und bewertet, zu der Zweiten vier.

Die systematischen Übersichten zu der ersten Schlüsselfrage basieren fast ausschließlich auf Beobachtungsstudien. Die Studienpopulationen reichen von 1 700 000 bis hin zu 6 100 000 Patient*innen. Es konnte in allen systematischen Übersichten eine signifikante Erhöhung des Risikos für die Entstehung eines Magenkarzinoms festgestellt werden, mit Risikosteigerungen von 75%-104%. Es konnte zudem ein Zusammenhang zwischen der Studienqualität und der Adjustierung der Daten und der Effektstärke festgestellt werden. In qualitativ höher bewerteten Studien wurden geringere Effekte gefunden.

Aufgrund von Inkonsistenz und des sehr hohen Anteils an Beobachtungsstudien wurden Abwertungen des Evidenzgrades vorgenommen, sodass die systematischen Übersichtsarbeiten insgesamt ein moderates Evidenzprofil aufweisen. Es kann nicht auf Kausalität geschlossen werden, da der Effekt nicht in randomisierten, kontrollierten Studien nachgewiesen wurde. Die systematischen Übersichten wurden mit Evidenzgraden von 2 bis 3- bewertet.

Zu der Frage, ob Patient*innen von einer Statin-Einnahme in Bezug auf die Entwicklung eines Magenkarzinoms profitieren, wurden vier systematische Übersichten identifiziert. Hier konnten zwei Übersichtsarbeiten mit einem hohen Anteil an randomisierten, kontrollierten Studien gefunden werden, sodass das Evidenzprofil als insgesamt robuster eingeschätzt wurde.

Die systematischen Übersichten schließen Studienpopulationen von ca. 175 000 bis ca. 11 000 000 Patient*innen aus insgesamt 27 randomisierten, kontrollierten Studien und mehreren Beobachtungsstudien ein. Die Ergebnisse sind teilweise widersprüchlich. Die Evidenz aus randomisierten, kontrollierten Studien zeigte keine Risikoreduktion eines Magenkarzinoms durch regelmäßige Statin-Einnahme, die Evidenz aus Beobachtungsstudien jedoch zeigte einen signifikanten Vorteil. Der gemessene Effekt war bei westlichen Populationen allgemein geringer, als bei asiatischen Populationen. Da die randomisierte Evidenz sehr breit angelegt ist und einen höheren Evidenzgrad aufweist, als die Evidenz aus Beobachtungsstudien, bleibt der protektive Effekt von Statinen nicht sicher belegt. Die systematischen Übersichten wurden mit Evidenzgraden zwischen 1 und 3 bewertet.

Inhalt

Zusammenfassung	1
Fragestellungen	3
Methoden.....	4
Systematische Suche	4
Screenen	4
Bewertung des Evidenzgrades	6
Ergebnisse	6
Schlüsselfrage 1: Erhöht regelmäßige PPI-Einnahme das Magenkrebsrisiko?.....	6
Ergebnis der systematischen Suche.....	6
Bewertung der methodischen Qualität	7
Ergebnisse	9
Schlüsselfrage 2: Senkt regelmäßige Statin-Einnahme das Magenkrebsrisiko?.....	17
Ergebnis der systematischen Suche.....	17
Bewertung der methodischen Qualität	18
Charakteristika der aggregierten Evidenz	19
Ergebnisse	19
Referenzen.....	25
Anhang	26
Suchstrategie Schlüsselfrage 1: Erhöht regelmäßige PPI-Einnahme das Magenkrebsrisiko?	26
Suchstrategie Schlüsselfrage 2: Senkt regelmäßige Statin-Einnahme das Magenkrebsrisiko?	27
Eingeschlossene systematische Übersichtsarbeiten Schlüsselfrage 1:	28
Eingeschlossene Systematische Übersichtsarbeiten Schlüsselfrage 2:	36
Ausgeschlossene Studien Schlüsselfrage 1	43

Fragestellungen

Dieser Evidenzbericht wurde im Rahmen der Aktualisierung der Leitlinie Magenkarzinom verfasst und fasst die Methodik der systematischen Suche, die Auswahl und Bewertung vorhandener Literatur zu den in Tabelle 1 beschriebenen Schlüsselfragen zusammen.

1. Schlüsselfrage: Erhöht regelmäßige PPI-Einnahme das Magenkrebsrisiko?
2. Schlüsselfrage: Senkt regelmäßige Statin-Einnahme das Magenkrebsrisiko?

Tabelle 1: PICO-Komponenten der Schlüsselfrage

Patient	Intervention	Comparison	Outcome
Generelle Bevölkerung	PPI-Gabe	Keine PPI-Gabe H2RA-Gabe	Inzidenz Magenkarzinom
Generelle Bevölkerung	Statin-Gabe	Keine Statin-Gabe	Inzidenz Magenkarzinom
PPI: Protonenpumpeninhibitoren; H2RA: Histamin-2-Rezeptor-Antagonist			

Methoden

Systematische Suche

Da es zu genannter Schlüsselfrage keine adaptierbaren Leitlinien gibt erfolgte eine systematische de-novo Recherche nach Systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen nach den PICO-Komponenten und vorher definierten Ein- und Ausschlusskriterien.

Es wurde in Pubmed und Epistemonikos nach aggregierter Evidenz gesucht, die zwischen 2015 und 2023 veröffentlicht wurde.

Die Suche nach zu adaptierbaren Leitlinien wurde von Frau apl. Professor Unverzagt, Herrn Professor Möhler und Frau PD Dr. Huber koordiniert und beruht auf einer Handsuche. Diese war jedoch für die Schlüsselfragen der Arbeitsgruppe 1 obsolet, da keine Empfehlungen übernommen werden konnten. Da es genug aggregierte Evidenz zu der Schlüsselfrage existiert, war eine gesonderte Suche nach Primärstudien nicht nötig.

Screenen

Nach Ausschluss von Dubletten wurden die gefundenen Studien, zuzüglich der von der Arbeitsgruppe empfohlenen Artikel, auf Titel- und Abstractebene gescreent und nach Relevanz für ein anschließendes Volltextscreening ein- und ausgeschlossen. Die Einschlusskriterien wurden in der Arbeitsgruppe 1 mittels PICO-Schema vorher definiert und sind in Tabelle 1 dargestellt. Es wurde entschieden sich auf deutsche und englische Publikationen zu beschränken die im Volltext veröffentlicht wurden und nicht später als 2015 publiziert wurden. Zudem wurde die Suche vorerst auf aggregierte Evidenz begrenzt (systematische Reviews, Metaanalysen), um nach dem höchstmöglichen Level an Evidenz zu suchen. Die in den systematischen Übersichtsarbeiten eingeschlossenen Primärstudien sind im Anhang dieses Berichts aufgeführt.

Bewertung der methodischen Qualität

Zur Bewertung der Qualität der einbezogenen Studien (systematische Übersichten und Metaanalysen) wurden validierte Instrumente eingesetzt.

Bewertung der systematischen Übersichtsarbeiten

Die Methodik der systematischen Übersichtsarbeiten wurden mithilfe des AMSTAR-II-Instruments bewertet, das formal aus 15 Items besteht, die in die 3 Güteklassen (gering, moderat und hoch) klassifiziert werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurden nur die fett markierten Kriterien berücksichtigt

Es erfolgte eine zusammenfassende Bewertung der methodischen Einschränkungen aller systematischen Übersichten in die Kategorien gering, moderat und hoch unter Nutzung des AMSTAR-II-Instruments.

1. **Beinhalten die Forschungsfragen und Einschlusskriterien für den Review die PICO-Komponenten?**
2. **Ist in dem Review-Bericht explizit angegeben, dass die Review-Methoden vor der Durchführung des Reviews festgelegt wurden, und werden in dem Bericht jegliche Abweichungen vom Protokoll begründet?**
3. Erläutern die Review-Autor*innen ihre Auswahl der Studientypen für den Einschluss in den Review?
4. **Haben die Review-Autor*innen für ihre Literatursuche eine umfassende Suchstrategie angewandt?**
5. **Haben die Review-Autor*innen die Studienselektion doppelt durchgeführt?**
6. **Haben die Review-Autor*innen die Datenextraktion doppelt durchgeführt?**
7. **Haben die Review-Autor*innen eine Liste der ausgeschlossenen Studien bereitgestellt und die Ausschlüsse begründet?**
8. **Haben die Review-Autor*innen die eingeschlossenen Studien angemessen detailliert beschrieben?**
9. **Haben die Review-Autor*innen eine angemessene Technik für die Bewertung des Risikos für Bias (RoB) in den einzelnen, in den Review eingeschlossenen Studien angewandt?**
10. Haben die Review-Autor*innen die Finanzierungsquellen der in den Review eingeschlossenen Studien angegeben?
11. **Sofern eine Meta-Analyse durchgeführt wurde: Haben die Review-Autor*innen angemessene Methoden für die statistische Zusammenfassung der Ergebnisse angewandt?**
12. **Sofern eine Meta-Analyse durchgeführt wurde: Haben die Review-Autor*innen den potenziellen Einfluss des RoB der einzelnen Studien auf die Ergebnisse der Meta-Analyse bzw. andere Formen der Evidenzsynthese bewertet?**
13. Haben die Review-Autor*innen dem RoB der einzelnen Studien im Rahmen der Interpretation/Diskussion der Ergebnisse des Reviews Rechnung getragen?
14. **Haben die Review-Autor*innen für jegliche in den Ergebnissen des Reviews beobachtete Heterogenität zufriedenstellende Erklärungen bereitgestellt und die Heterogenität diskutiert?**
15. **Sofern eine quantitative Synthese durchgeführt wurde: Haben die Review-Autor*innen eine angemessene Untersuchung von Publikations-Bias („Small Study Bias“) durchgeführt und ihren wahrscheinlichen Einfluss auf die Ergebnisse des Reviews diskutiert?**

Evidenztabellen

Um die Ergebnisse und Studiencharakteristika zu extrahieren, wurden Evidenztabellen zu allen relevanten systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen nach den Standards der AWMF erstellt. Alle Evidenztabellen wurden in englischer Sprache verfasst. Die systematischen Übersichtsarbeiten wurden auf Studienpopulation, Charakteristika, Ein- und Ausschlusskriterien, Interventions- vs. Vergleichsgruppe, Zielgrößen, Hauptergebnisse und zuletzt Evidenzgrad extrahiert. Die Studiencharakteristika schließen hier die Anzahl der Einzelstudien, Studienpopulation, Fallzahlen, Ursprungsländer und Studiendesigns ein. Gegebenenfalls wurden besondere Studiencharakteristika ebenfalls genannt. In der Spalte der Hauptergebnisse wurde ein Effektschätzer (OR, RR, HR) mit Konfidenzintervall angegeben, und zusätzlich die Konsistenz der Studienergebnisse, gemessen an dem I^2 -Wert, der Aussagen

über die Heterogenität der Studien in Prozent trifft (gering ($I^2 < 30\%$), moderat (I^2 zwischen 30 und 60 %) oder bedeutsam ($> 60\%$)).

Bewertung des Evidenzgrades

Im Anschluss wurde eine zusammenfassende Bewertung des Begutachters durchgeführt bei der der Evidenzgrad nach den Oxford-Kriterien 2011 ermittelt und zusätzliche die Schlussfolgerung der Review-Autoren extrahiert und auf Plausibilität kontrolliert wurde. Basierend auf dem Studientyp wurde die systematische Übersichtsarbeit initial in einen Evidenzgrad eingestuft, bei systematischen Übersichtsarbeiten auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien, wäre das der Evidenzgrad 1. Systematische Übersichten, die vorrangig auf nicht-randomisierten Studien basieren, wurden um mindestens einen Evidenzgrad (1-2) abgewertet. Laut Oxford-Kriterien 2011 basiert der Evidenzgrad zusätzlich auf dem Studiendesign, der Studienqualität, der Präzision der Effektschätzer und der Konsistenz der Ergebnisse. Bei geringeren Mängeln in den genannten Kriterien wurde die systematische Übersichtsarbeit um einen halben Evidenzgrad herabgestuft (1 auf 1-), bei gravierenden und in mehreren Kriterien auftretenden Mängeln wurde um einen ganzen Evidenzgrad (1-2).

Tabelle 1: Evidenzgrad für systematische Übersichten zu Wirkungen und Nebenwirkungen von Therapien

Studientyp	Evidenzgrad (OCEBM 2011)
Systematische Übersicht von RCTs,	1
Systematische Übersicht von nicht-randomisierte Kohortenstudien	2
Systematische Übersicht von Fallserien, Fall-Kontroll-Studie oder Studien mit historischer Kontrolle	3
Systematische Übersicht mit Einschränkungen	2-5
CEBM: Centre of evidence-based Medicine; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

Ergebnisse

Schlüsselfrage 1: Erhöht regelmäßige PPI-Einnahme das Magenkrebsrisiko?

Ergebnis der systematischen Suche

Es wurde eine Suchstrategie erarbeitet (im Anhang näher beschrieben) auf dessen Basis eine Suche in Pubmed und Epistemonikos durchgeführt wurde. Infolgedessen wurden insgesamt 56 Artikel identifiziert die zusätzlich um einen Artikel aus der Arbeitsgruppe ergänzt wurden. Davon wurden Dubletten (n=5) entfernt und übrig blieben 52 Artikel die daraufhin auf Titel- und Abstractebene gescreent wurden. Daraus ergaben sich 16 potentiell relevante Publikationen, welche in einem weiteren Schritt im Volltext gelesen und aussortiert wurden.

Referenzen wurden ausgeschlossen wegen anderer Endpunkte, Indirektheit und veraltete Übersichtsarbeiten wurden ebenfalls ausgeschlossen, wenn mittlerweile neuere Evidenz existiert. Der Auswahlprozess wurde in Abbildung 1 im Flussdiagramm genauer illustriert.

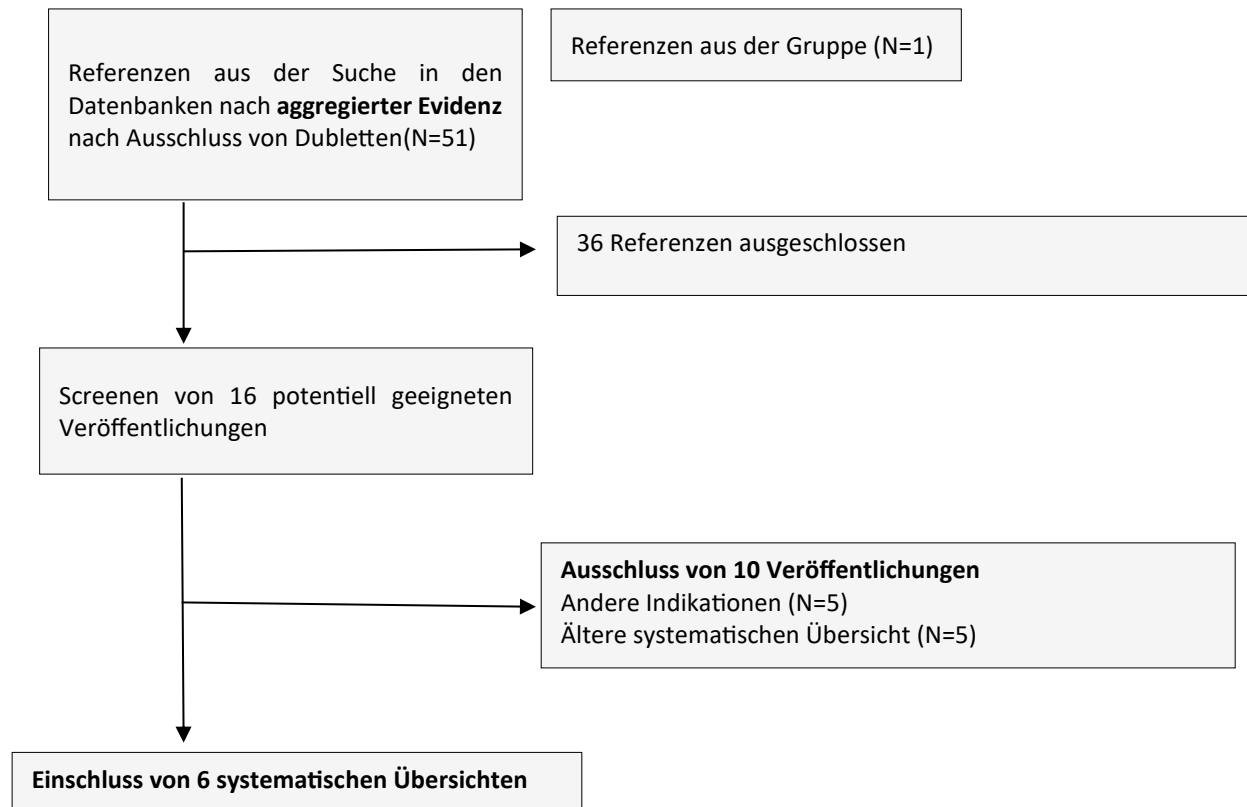


Abbildung 1: Flowchart zur Beschreibung der systematischen Suche zum Magenkrebsrisiko unter PPI-Einnahme

Aus der Literatursuche zum Risiko unter PPI-Einnahme ein Magenkarzinom zu entwickeln ergaben sich final sechs systematische Übersichtsarbeiten (Gao, Li et al. 2022, Poly, Lin et al. 2022, Guo, Zhang et al. 2023, Liu, Wang et al. 2023, Peng, Wu et al. 2023, Piovani, Tsantes et al. 2023).

Bewertung der methodischen Qualität

Die systematischen Übersichten wurden im Nachfolgenden nach den AMSTAR-II Kriterien bewertet: Es konnten geringe bis moderate Einschränkungen gefunden werden, jedoch zeigte sich bei dem Großteil der systematischen Übersichtsarbeiten eine gute bis sehr gute methodische Qualität. Aufgrund der sehr heterogenen Primärstudienlandschaft, und nur wenigen RCTs, berichteten alle Übersichtsarbeiten sehr heterogene Ergebnisse, die von manchen Autoren zwar umfassend aufgearbeitet und diskutiert wurden, jedoch nicht vollständig aufgeklärt werden konnten. Der Großteil der Abwertungen wurde aufgrund des geringen Anteils an RCTs und ausschließlichem Einschluss von Beobachtungsstudien durchgeführt. Dazu kamen Heterogenität und geringer methodische Mängel. Die eingeschlossenen Übersichtsarbeiten sind aufgrund der Studienlage ähnlich aufgebaut und unterscheiden sich nur minimal in der methodischen Qualität und in ihrem Aufbau, es gibt jedoch Unterschiede in den eingeschlossenen Studien, Datenextraktion, der statistischen Auswertung und auch der gewählten Kontrollgruppe. Die systematische Übersichtsarbeit von Piovani et al. 2023 hatte die beste Bewertung, weil die Heterogenität der Studien sehr gut auf Grundlage von Konfoundern erklärt und konfounder-adjustierte Ergebnisse erklärt wurde und zusätzlich 2 randomisierte Studien einschließt. Des Weiteren wurde hier (wie auch in Gao et al. 2022) als Kontrollgruppe eine Population unter Histamin-2-Rezeptor-Antagonisten verwendet

um für Indikationsbedingtes Konfounding zu adjustieren. In Tabelle 3 sind die ausgewählten systematischen Übersichtsarbeiten mitsamt ihrer jeweiligen AMSTAR-II Bewertung aufgelistet.

Tabelle 3: Methodische Bewertung der systematischen Übersichtsarbeiten zum Vergleich des Risikos zur Entwicklung eines Magenkarzinoms bei PPI-Einnahme

Übersicht	PICO	Protokoll	Suche	Doppelte Auswahl	Doppelte Extraktion	Liste Ausschluss	Studiencharakteristika	Bewertung VZP	Metaanalysen	Einfluss VZP	Heterogenität	Publikationsbias	Einschränkungen
Guo 2023	😊	😊	😊	😊	😊	😊 ^a	😊	😊	😊	😊	😊 ^b	😊	gering
Peng 2023	😊	😊 ⁿ	😊	😊	😊	😊 ^a	😊	😊	😊 ^c	😊	😊 ^d	😊	gering
Gao 2022	😊	😊 ⁿ	😊	😊	😊	😊 ^a	😊	😊	😊 ^e	😊 ^f	😊 ^b	😊	gering
Poly Lin 2022	😊	😊 ^g	😊	😊	😊	😊 ^a	😊	😊	😊	😊	😊 ^b	😊	gering
Liu 2023	😊	😊 ^h	😊	😊 ⁱ	😊	😊 ^j	😊 ^k	😊	😊	😊	😊 ^l	😊 ^m	hoch
Piovani 2023	😊	😊	😊	😊	😊	😊 ^a	😊	😊	😊	😊	😊	😊	keine

A: Nur im Flowchart beschrieben, mit Begründungen
B: hohe Heterogenität, jedoch durch Subgruppenanalyse teils erklärbar
C: risk estimates fehlen in manchen Studien
D: teilweise erklärbare Heterogenität (Typ und Dosis des PPI wird nicht in allen Studien angegeben, unvollständige Informationen und fehlende risk estimates in manchen Studien)
E: Wichtige Daten über potentielle Confounder fehlen
F: 2 Studien mit high risk of bias, 12 mit moderate und 6 mit low risk of bias
G: Studienprotokoll nicht registriert
H: keine Angaben zum Studienprotokoll, nur dass die Studie nicht registriert ist
I: Keine Angaben zu doppelter Auswahl
J: Keine Liste, keine weiteren Begründungen
K: Keine Aussage zur Kontrollpopulation, wenig aggregierte Angaben zur Studienpopulation
L: Kurz in Diskussion erwähnt, jedoch sehr knapp für das Ausmaß an Heterogenität
M: Keine Maßnahmen wurden ergriffen einen Publikationsbias zu identifizieren
N: Keine Angabe

Charakteristika der aggregierten Evidenz

Die identifizierten systematischen Übersichten umfassten eine systematische Suche bis Juni 2022. Alle Arbeiten untersuchen die Inzidenz des Magenkarzinoms in Patient*innen unter PPI-Einnahme. Vier systematische Übersichtsarbeiten (Poly, Lin et al. 2022, Guo, Zhang et al. 2023, Liu, Wang et al. 2023, Piovani, Tsantes et al. 2023) rechnen eine regionale Subgruppenanalyse, sodass die Studienergebnisse übertragbar auf unsere Population in Deutschland sind. Einige Übersichtsarbeiten (Gao, Li et al. 2022, Piovani, Tsantes et al. 2023) haben sich als Kontrollgruppe nicht non-User angeschaut, sondern Patient*innen unter H2RA-Therapie, im Falle von Gao 2022, wurden zusätzlich noch Daten zu non-Usern ausgewertet. In dem Paper von Guo 2023, Poly 2022 und Piovani 2023 wurde in der Subgruppenanalyse außerdem nur adjustierte Daten (Piovani, Tsantes et al. 2023) und nur Studien hoher methodischer Qualität (Poly, Lin et al. 2022, Guo, Zhang et al. 2023), berücksichtigt.

Ergebnisse

Inzidenz Magenkarzinom insgesamt

In den sechs systematischen Übersichtsarbeiten konnte ein signifikanter Unterschied in der Inzidenz des Magenkarzinoms zwischen Patien*innen unter PPI-Therapie und non-Usern festgestellt werden. Dieser Effekt war in Studien von hoher methodischer Qualität geringer (Piovani, Tsantes et al. 2023) als in Studien geringerer methodischer Qualität. Patienten mit PPI haben im Vergleich zur Kontrollgruppe ein 1,75 bis 2,04-fach erhöhtes Risiko, ein Magenkarzinom zu entwickeln ($I^2=85-98\%$). Bei H2R-Antagonisten als Vergleich liegt das relative Risiko insgesamt bei 1,33-1,65. In zwei Reviews wurden Nachbeobachtungszeiten berichtet, die zwischen 4.4 - 7.6 Jahren (Peng, Wu et al. 2023) und durchschnittlich 13 Jahren (Gao, Li et al. 2022) variierten.

Daten höhere methodischer Qualität

Die Review Autoren definieren hohe methodische Qualität meist über die Newcastle Ottawa Scale. Die Effektschätzer fielen hier bei besser bewerteten Studien geringer aus als bei schlechter bewerteten Studien (RR=1.31-1.59).

Europa

Generell wurde ein ähnlicher Effekt bei Europäern im Vergleich zu Asiaten beobachtet, teilweise wurde ein Größerer und teilweise ein kleinerer Effekt gefunden.

H2R-Antagonisten als Kontrollgruppe

Die Studien die H2R-Antagonisten als Kontrollgruppe untersuchten fanden deutlich kleinere Risikoerhöhungen. So fand man in der systematischen Übersichtsarbeit von Piovani 2023, unbereinigt ein relatives Risiko von 1.33 (95 %-CI 1.11-2.58) ($I^2=98,2\%$) und konfounder-adjustiert keine signifikante Risikoerhöhung RR=1.07 (95%-CI 0,97-1,19) bei moderater Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien ($I^2=38\%$). Auch die systematische Übersicht von Gao 2022 konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe beobachten (OR=1,65 (95% CI 0.92-2.97) ($I^2=99,3\%$)).

Kardia vs. Nicht-Kardia

Die Daten bezüglich Kardia- und Nicht-Kardia-Karzinome sind teilweise nicht ganz einheitlich. So konnte Peng 2023 zwar eine Erhöhung des Risikos für Nicht-Kardia Karzinome feststellen ((OR 2.14 (95 %-CI 1.50-3.17) ($I^2=77\%$))), jedoch keine für das Risiko das Kardia-Karzinom ((OR 1.45 (95 %-CI 0.77-2.74) ($I^2=90\%$))). Dagegen beobachtete Gao 2022 ein erhöhtes Risiko in beiden Kategorien: Kardia OR 1.79 (95 %-CI 1.06-3.03) ($I^2=62\%$; $p=0,022$); Nicht-Kardia OR 2.53 (95 %-CI 1,03-3.15) ($I^2=0,0\%$; $p=0,610$)).

Evidenzprofil

Es wurden Abwertungen aufgrund eines hohen Anteils an Beobachtungsstudien vorgenommen, sodass die systematischen Übersichtsarbeiten von einem Evidenzgrad von 2 initial ausgehend bewertet wurden. Die Arbeit von Piovani 2023 wurde als einzige nur aufgrund des hohen Anteils an Beobachtungsstudien abgestuft und bekam die beste Bewertung mit einem Evidenzgrad von 2. Die Arbeit hat eine ausführliche statistische Auswertung, eine Adjustierung der Daten und eine umfassende Diskussion bezüglich Konfounding. Die systematischen Übersichtsarbeiten von Guo 2023, Poly 2022 und Peng 2023 wurden mit einem Evidenzgrad von 2- bewertet. Hier wurde abgesehen von dem hohen Anteil an Beobachtungsstudien zusätzlich wegen Inkonsistenz abgewertet. Liu 2023 bekam aufgrund des hohen Anteils an Beobachtungsstudien, Inkonsistenz und vorliegenden Studienlimitationen eine Bewertung von 3. Gao 2022 wurde mit einem Evidenzgrad von 3- bewertet, da zusätzlich zu dem hohen Anteil an Beobachtungsstudien, Inkonsistenz und vorliegenden Studienlimitationen, Indirektheit in Bezug auf die Studienpopulation festgestellt werden konnte. Es ist insgesamt von moderater Evidenz auszugehen, da ein Mangel an randomisierten kontrollierter besteht und die Studienergebnisse weitestgehend auch nach Adjustierung für Konfounder heterogen sind.

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Guo 2023 (Guo, Zhang et al. 2023) Systematic review Search until 03/2022	<u>Inclusion Criteria:</u> • (Nested) Case control or cohort Study • English language • Outcome Gastric or colorectal cancer <u>Exclusion Criteria</u> • Duplicates • Non clinical trials • Case reports • Meta-analyses • Systematic reviews • editorials • protocols	Gastric cancer: N=13 n=4,431,863 Cohort: 7 Case control: 3 Nested case control: 2 USA, Canada, Netherlands, UK, Denmark, Taiwan, Hong Kong, Japan South Korea, Israel, Europe: N=8 n=3,514,675	Intervention (PPI Use) (n=3,033,800) vs. CG: no PPI Use (n=1,398,063) Europe: IG (n=2,220,702) CG (n=1,293,973)	<u>Primary:</u> Incidence Gastric Cancer	Gastric cancer (N=13, n=4,431,863): IG (Overall) Risk shown: RR=1.82 (95 %-CI 1.46-2.29) with substantial heterogeneity between results of studies (I ² =94.9%) Overall cases: 10,024 Europe: (N=8, n=2,220,702) Risk shown: RR=1.72 (95%-CI 1.28-2.29) with substantial heterogeneity (I ² =96%) Studies of high methodical quality: Risk shown: RR=1.59 (95%-CI 1.14-2.20) with substantial heterogeneity (I ² =95,5%)	2- Abwertungen wegen Inkonsistenz und ausschließlich Einschluss von Beobachtungsstudien
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: We found that PPI use increased gastric cancer risk, but not colorectal cancer risk. This result may be biased due to confounding factors. More prospective studies are needed to further validate and support our findings. Schlussfolgerung des Begutachters: Systematische Übersichtsarbeit mit geringen Einschränkungen der methodischen Qualität unter Einschluss von insgesamt 24 Studien im Review und 23 in der Metaanalyse und 13 davon zu Magenkrebs. Von diesen 13, 2 eingebettete und 3 nicht-eingebetteten Fall-Kontroll-Studien und 7 Kohortenstudien mit insgesamt 4,431,863 Patienten und 10,024 Fällen von GC. Die Subgruppenanalyse von 8 europäischen Studien zeigt ein um 1.72 erhöhtes Risiko Magenkrebs unter PPI-Einnahme zu entwickeln, jedoch mit substantieller Heterogenität der Einzelstudien (I ² =96%), weswegen Abwertungen des Evidenzgrades erfolgten (die nur teils über die Subgruppenanalyse teilweise erklärt werden kann). CG: Control group; CI: Confidence interval; MD: Mean difference; N: number of studies; n: number of patients; RR: Relative risk; SIR: standardized incidence risk; HR: Hazard ratio; OR: Odds ratio; GC: Gastric cancer; HP: Helicobacter pylori; NOS: Newcastle-Ottawa Scale						

Tabelle 4: Evidenztabelle Schlüsselfrage 1

Evidenzbericht Arbeitsgruppe 1 Ätiologie, Risikofaktoren, Screening, Prävention

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Peng 2023 (Peng, Wu et al. 2023) Systematic review Search until 02/2022	<u>Inclusion Criteria:</u> - Case control or cohort Study - English language - Defined Outcome Gastric or stomach cancer - Use of PPI vs. no PPI - Data: SIR/HR/RR/OR <u>Exclusion Criteria</u> - Duplicates - Non-human trials - Case reports - Meta-analyses - Systematic reviews - Studies on other malignant gastric tumors	N=16 n=2,936,935 case-control: 8 cohort: 8 USA, Canada, UK, Denmark, Scotland, South Korea, Sweden, Hong Kong, Taiwan, Japan In 3 studies PPI after H. pylori eradication Europe: N=6 n=2,513,682	Intervention (PPI Use) (n=1,912,546) vs. standard of care (no PPI Use) (n=1,023,882)	<u>Primary:</u> Incidence gastric cancer Follow up reported: 9 Range: 4.4 - 7.6 years	Gastric cancer (N=16, n=2,936,935): IG (Overall) Risk shown OR 1.75 (95 %-CI 1.28-2.40) with substantial heterogeneity between results of studies ($I^2=97\%$; $p<0,001$) Cardia Risk shown OR 1.45 (95 %-CI 0.77-2.74) with substantial heterogeneity between results of studies ($I^2=90\%$; $p=0,00001$) Non-Cardia Risk shown OR 2.14 (95 %-CI 1.50-3.17) with substantial heterogeneity between results of studies ($I^2=77\%$; $p=0,0002$)	2- Abwertung wegen Inkonsistenz und ausschließlich Einschluss von Beobachtungsstudien
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: PPIs were significantly associated with an increased risk of gastric cancer. However, this association does not confirm causation. Several well-design studies are needed to confirm the findings in the future Schlussfolgerung des Begutachters: Systematische Übersichtsarbeit mit geringen Einschränkungen der methodischen Qualität unter Einschluss von insgesamt 16 Studien, davon 8 Fall-Kontroll-Studien und 8 Kohortenstudien mit 2,936,935 Patienten die zwischen 4.4-7.6 Jahre nachbeobachtet wurden. Abwertungen erfolgen wegen Heterogenität der Ergebnisse (welche teilweise auf fehlende Informationen in den involvierten Studien zurückzuführen ist.), der fehlenden Liste der ausgeschlossenen Studien, fehlende Angaben zu einem Studienprotokoll.						
CG: Control group; CI: Confidence interval; MD: Mean difference; N: number of studies; n: number of patients; RR: Relative risk; SIR: standardized incidence risk; HR: Hazard ratio; OR: Odds ratio; GC: Gastric cancer; HP: Helicobacter pylori; NOS: Newcastle-Ottawa Scale						

Evidenzbericht Arbeitsgruppe 1 Ätiologie, Risikofaktoren, Screening, Prävention

Studien Referenzen Zeitraum	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika	Intervention (IG) vs Kontrolle (CG)	Zielgrößen	Hauptergebnisse	Evidenzgrad (OCEBM)
Gao 2022 (Gao, Li et al. 2022) Systematic review Search until 01/2022	<u>Inclusion Criteria:</u> - English language - Relationship PPI with GC - Incidence can be extracted from each group - Use of PPI vs. no PPI - Data: RR/OR <u>Exclusion Criteria</u> - Repeated study of same population sample - Non-human trials - Non valid data - Meta-analyses - Systematic reviews	N=18 n=4,348,905 case-control: 8 cohort: 12 USA, Canada, UK, Denmark, Scotland, South Korea, Sweden, Hong Kong, Taiwan, Japan HP status complete HP eradication (n=3) partial HP eradication (n=5)	Intervention Group: PPI Use: N=18 (n=2,885,359) Control Groups: no PPI Use: N=13 (n=523,303) H2RA Use: N=9 (n=664,698)	<u>Primary:</u> Incidence gastric cancer Mean follow up reported: 13 years	Gastric cancer (N=18, n= 4,348,905): PPI vs. no use Risk shown: OR=1.94 (95 %-CI 1.43-2.64) with substantial heterogeneity between results of studies ($I^2=98,2\%$; $p=0,000$) Overall cases: 5,584 PPI vs. H2RA: Risk shown OR = 1.65 (95% CI 0.92-2.97) with substantial heterogeneity between results of studies ($I^2=99,3\%$; $p=0,000$) Cardia Risk shown OR 1.79 (95 %-CI 1.06-3.03) with substantial heterogeneity between results of studies ($I^2=62\%$; $p=0,022$) Non-cardia Risk shown OR 2.53 (95 %-CI 1,03-3.15) ($I^2=0,0\%$; $p=0,610$)	3- Abwertung wegen Indirektheit, Inkonsistenz, schwerwiegen den Studienlimitationen und ausschließlich Einschluss von Beobachtungs studien
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: Our meta-analysis found that PPI use may be associated with an increased risk of GC. Further research on the causal relationship between these factors is necessary. Schlussfolgerung des Begutachters: Systematische Übersichtsarbeit auf Basis von Beobachtungsstudien mit geringen Einschränkungen der methodischen Qualität unter Einschluss von insgesamt 18 Studien, 8 Fall-Kontroll-Studien und 8 Kohortenstudien mit 4,348,905 Patienten mit 5,584 Fällen von Magenkrebs. Abwertungen erfolgen aufgrund von Inkonsistenz (substantieller Heterogenität der Ergebnisse), welche teilweise auf fehlende Informationen zu den involvierten Studien zurückzuführen ist die auch für Confounding verantwortlich sein könnten (Zigaretten Konsum, Alkohol, Alter etc.) – daher Abwertung aufgrund von Studienlimitationen. Des Weiteren fehlt eine Liste der ausgeschlossenen Studien und aufgrund der Miteinbeziehung von asiatischen Studien ohne Subgruppenanalyse der Ethnien, lassen sich erschwert Aussagen über die kaukasische Bevölkerung in Europa treffen (daher Abwertung aufgrund von Indirektheit). CG: Control group; CI: Confidence interval; MD: Mean difference; N: number of studies; n: number of patients; RR: Relative risk; SIR: standardized incidence risk; HR: Hazard ratio; OR: Odds ratio; GC: Gastric cancer; HP: Helicobacter pylori; NOS: Newcastle-Ottawa Scale						

Schlüsselfrage 2: Senkt regelmäßige Statin-Einnahme das Magenkrebsrisiko?

Ergebnis der systematischen Suche

Auf Basis der im Anhang beschriebenen Suchstrategie, wurde in zwei Datenbanken (Pubmed, Epistemonikos) eine systematische Suche nach aggregierter Evidenz (systematische Übersichtsarbeiten mit Metaanalyse) durchgeführt. Im Zuge dessen konnten nach Ausschluss von Dubletten 13 Artikel zwischen 2015 und 2023 identifiziert werden. Dazu kamen noch 5 Vorschläge aus der Arbeitsgruppe.

Von diesen systematischen Übersichtsarbeiten wurden 11 im Volltext gelesen und auf Relevanz geprüft. Dabei wurden Referenzen aufgrund von Indirektheit, anderer Endpunkte und dem Vorhandensein von neuerer und besserer Evidenz ausgeschlossen. Es wurde sich für zwei ältere Publikationen entschieden, da beide randomisierte kontrollierte Evidenz beinhalten (Embersson, Kearney et al. 2012, Singh and Singh 2013), dabei wurde ein Umbrella-Review (Bai, Ding et al. 2023) nicht berücksichtigt, da die enthaltenen systematischen Reviews von geringer Qualität waren. Zwei aktuelle Paper basierend auf Beobachtungsstudien wurden ergänzend ausgesucht (Lou, Fu et al. 2022, Su, Islam et al. 2022) sodass letztendlich 4 Übersichtsarbeiten in Summe in die Evidenzbewertung aufgenommen wurden.

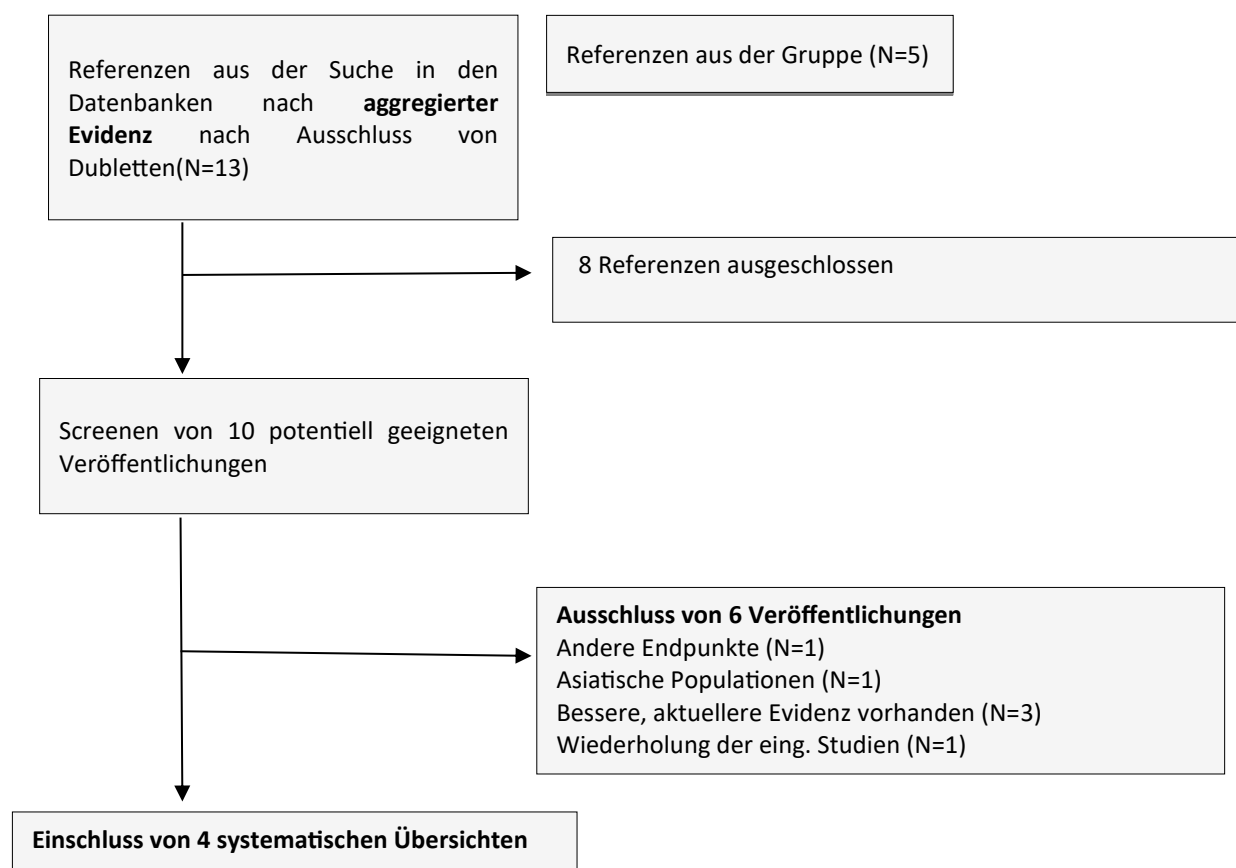


Abbildung 2: Flowchart zur Beschreibung der systematischen Suche zum Magenkrebsrisiko unter regelmäßiger Statin-Einnahme

Da zum Zeitpunkt der Suche ein Mangel an aktueller randomisierter Evidenz herrscht, wurde sich dazu entschieden auch ältere Publikationen, die auf randomisierten kontrollierten Studien basieren, mit in die Leitlinie aufzunehmen (Emberson, Kearney et al. 2012, Singh and Singh 2013). Da es sich um die gleichen Präparate handelt und die Gastroskopie, als diagnostisches Mittel der Wahl, noch Gültigkeit besitzt, wurde geschlussfolgert, dass die potenzielle Verzerrung durch den Zeitabstand überschaubar sei.

Aus der Literatursuche zum Risiko unter regelmäßiger Statin-Einnahme ein Magenkarzinom zu entwickeln ergaben sich final vier systematische Übersichtsarbeiten (Emberson, Kearney et al. 2012, Singh and Singh 2013, Lou, Fu et al. 2022, Su, Islam et al. 2022).

Tabelle 5: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zum Vergleich des Risikos zur Entwicklung

Übersicht	PICO	Protokoll	Suche	Doppelte Auswahl	Doppelte Extraktion	Liste Ausschluss	Studiencharakteristika	Bewertung VZP	Metaanalysen	Einfluss VZP	Heterogenität	Publikationsbias	Einschränkungen
Islam 2022	😊	😞 ^a	😊	😞 ^b	😊	😞 ^c	😞 ^d	😊	😊	😊	😊	😊	gering
Emberson 2012	😞 ^g	😊	😊	E	😞 ^b	F	😊 ^f	😊	😊	😊	😊	😊	gering
Singh 2013	😊	😊	😊	😊	😊	😞 ^c	😞 ^d	😊	😊	😊 ⁱ	😊	😊	gering
Lou 2022	😊	😞 ^a	😊	😞 ^b	😊	😞 ^c	😞 ^h	😊	😊	😊 ⁱ	😊 ^j	😊	moderat
A: Keine Angaben zu einem Protokoll B: Nicht angegeben C: Keine Liste, jedoch detaillierte Begründung im Flowchart D: Kein Follow up angegeben E: Hier nicht direkt anwendbar, prospektiver Einschluss von RCTS über Jahrzehnte, Auswahlkriterien im Protokoll F: Keine Angaben zu den Herkunftsländern der Studien G: viele Endpunkte H: Keine Angabe zur Größe der Population und Vergleichsgruppe I: No adjustment for infection and autoimmunity J: Fehlende Daten zur Confounder													

eines Magenkarzinoms bei regelmäßiger Statin-Einnahme

Bewertung der methodischen Qualität

Die auserwählten systematischen Übersichtsarbeiten wurden mithilfe des AMSTAR-II Tool evaluiert und in Tabelle 5 mitsamt der Bewertung aufgelistet. Es ergaben sich geringe Einschränkungen der methodischen Qualität. Aufgrund des geringen Anteils an RCTs bei Su Islam wurde hier initial eine Abwertung von einem halben Evidenzgrad von 1 auf 1- vollzogen. Dazu kamen nicht vernachlässigbar hohe Werte an Heterogenität der Ergebnisse und geringere methodische Mängel, sodass die systematische Übersichtsarbeit von Su Islam 2022 in Summe mit einem Evidenzgrad von 2 bewertet wurde.

Emberson 2012 als Teil Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration wurde zu Beginn, aufgrund des ausschließlichen Einschlusses von randomisierter kontrollierter Evidenz mit einem Evidenzgrad von 1 bewertet, jedoch wurde auch hier wegen methodischer

Schwächen, fehlender Daten zu Einzelstudien und damit zusammenhängender potentiell bestehender Indirektheit, abgewertet (1-).

Die Arbeit von Singh 2013 wurde mit einem Evidenzgrad von 1 bewertet, da die eingeschlossenen Studien zum Großteil RCTs sind und die NRS adjustierte Daten berichten. Nachdem eine Studie (Lee et al.) ausgeschlossen wurde ergab sich zudem ein Ergebnis mit geringer Heterogenität, sodass auf robuste Daten geschlossen werden kann.

Die Bewertung für Lou 2023 wurde mit einem Evidenzgrad von 3 abgeschlossen, da das Paper weitestgehend Beobachtungsstudien und nur eine RCT einschließt. Dazu kommen Mängel in Methodik, unzureichende Beschreibung der Studienpopulation und Heterogenität.

Charakteristika der aggregierten Evidenz

Die ausgewählten systematischen Übersichtsarbeiten decken einen Suchzeitraum von 1966 (Singh 2013) bis August 2022 (Islam 2022) ab. Der Endpunkt war bei drei der vier ausgewählten systematischen Übersichtsarbeiten (Singh and Singh 2013, Lou, Fu et al. 2022, Su, Islam et al. 2022) die Inzidenz des Magenkarzinoms, die CTT-Studie hatte in ihrer ersten Veröffentlichung keinen genauen Endpunkt festgelegt und schließt RCTs ein, welche dann zu verschiedenen Endpunkten analysiert werden. In der hier vorliegenden Publikation gab es mehrere Endpunkte (Emberson, Kearney et al. 2012). Alle systematische Übersichtsarbeiten außer die CTT-Studie haben zudem eine regionale Subgruppenanalyse gerechnet, sodass eine hohe Übertragbarkeit auf unsere Population gewährleistet ist. Zudem wurde in zwei (Singh and Singh 2013, Su, Islam et al. 2022) der vier Arbeiten zusätzlich eine gesonderte Analyse nur mit den Studien hoher methodischer Qualität vollzogen. Lou 2022 hat als einziges Paper Lipophilie als Parameter in ihre Studie aufgenommen.

Ergebnisse

Inzidenz Magenkarzinom Insgesamt

Betrachtet man alle Daten, aller eingeschlossenen Populationen, aller Statine und alle Studiendesigns insgesamt, so bekommt man ein sehr heterogenes Ergebnis. Die Risikoreduktion reicht von $RR=0,68$ bis $RR=0,95$ mit einer hohen Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien. So liefern die systematischen Übersichtsarbeiten in dieser Analysedomäne („Overall“) in drei der vier ausgewählten systematischen Übersichtsarbeiten (Singh and Singh 2013, Lou, Fu et al. 2022, Su, Islam et al. 2022) signifikante Ergebnisse, jedoch nicht ohne substantielle Heterogenität ($I^2=84.5-92.25\%$).

Daten höhere methodischer Qualität

Es ist ein deutlicher Trend bei der Höhe des Effektschätzers und der Qualität der Studien festzustellen. Je besser die Studie mit der Newcastle Ottawa Scale bewertet wird, desto geringer fällt der gemessene Effekt der Statine aus. Gleichzeitig fällt auch die Heterogenität der Ergebnisse. Die Risikoreduktion ein Magenkarzinom zu entwickeln lag bei methodisch besseren Studien in der systematische Übersichtsarbeit von Su et Islam 2022 liegt bei 36% und bei Singh 2013 bei 17%.

Europa/Westen

Generell konnte ein geringerer Effekt bei Europäern und „Westlern“ festgestellt werden, als bei Asiaten. „Westler“ profitieren von einer Statin Gabe von einer Risikoreduktion von 14% (Singh and Singh 2013), 12% (Su, Islam et al. 2022) bzw. 13% (Lou, Fu et al. 2022).

Randomisierte kontrollierte Studien

Drei Metaanalysen konnten auf der Basis von randomisierten kontrollierten Studien keinen Vorteil von Statin Gaben nachweisen. Die Daten von Su et Islam 2022 kamen auf eine Risikosenkung von $RR=0.82$ ($0.65-1.04$), der SR von Singh 2013 zu $RR=0.83$ (95%-KI $0.66-1.05$) und die CTT-Studie auf $RR=0.95$.

Lipophilie/Hydrophilie

Lou 2022 fand einen Zusammenhang zwischen der Lipophilie des Präparats und dem protektiven Effekt. Patient*innen profitierten von lipophilen Statinen ($RR=0.85$ (95%-CI $0.78-0.93$); ($I^2=45.3\%$), jedoch nicht von Hydrophilen ($RR=0.88$ (95%-CI $0.64-1.22$) ($I^2=42.7\%$) .

Evidenzprofil

Obwohl die erfasste Evidenz sehr breit erscheint, lässt sie sich nicht ohne weiteres interpretieren. Es liegt insgesamt viel indirekte Evidenz aus Beobachtungsstudien vor, die sehr gut aufgearbeitet und adjustiert wurde und als moderate Evidenz zu bewerten ist. Diese stehen im Konflikt mit direkter, älterer Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien. Trotz der Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeiten von Su et Islam 2022, Lou 2022, die zu einem Großteil auf Beobachtungsstudien basieren und von einem signifikanten protektiven Faktor berichten, lassen sich die Ergebnisse der großangelegten randomisierten Studien nicht von der Hand weisen, die keinen signifikanten protektiven Effekt der Statine im Bezug auf die Entwicklung eines Magenkarzinoms feststellen konnten. Die Studien von Emberson 2012 und Singh 2013 wurden mit einem hohen Evidenzgrad bewertet, da sie auf randomisierter Evidenz basieren (Emberson 2012 1-; Singh 2013 1). Bei Su et Islam 2022 wurde aufgrund des hohen Anteiles an Beobachtungsstudien und Inkonsistenz abgewertet, sodass die Arbeit insgesamt mit einem Evidenzgrad von 2- bewertet wurde. Lou 2022 bekam eine Bewertung von 3, da die Studienpopulation nicht ausreichend beschrieben wurde und die inkonsistent sind.

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Lou 2022 (Lou, Fu et al. 2022) Systematic review Search until 01/2022	<u>Inclusion Criteria:</u> - English language - Outcome Gastric cancer incidence or survival - Comparative study correlation between statin exposure and GC - RCT/CC-/Cohort-study <u>Exclusion Criteria</u> - duplicates - not original - non-human trials - incomplete data - no full text	N=14 Cohort: 6 Case control: 7 RCTs: 1 USA, UK, Japan, South Korea, Netherland, Europe: N=3 Western N=5	Intervention group: Statin Use Control group: no Statin Use	<u>Primary:</u> Incidence Gastric Cancer	Overall (N=14) Benefit shown: RR=0.78 (95 %-CI 0.72 - 0.85) with substantial heterogeneity between results of studies ($I^2=84.5\%$) ($p=0.000$) Westerners: (N=5) Benefit shown: RR=0.87 (95%-CI 0.79-0.96) ($I^2=0.0\%$) ($p=0.952$) Lipophilic Statins: Benefit shown: RR=0.85 (95%-CI 0.78-0.93) with moderate heterogeneity($I^2=45.3\%$) ($p=0.044$) Hydrophilic Statins: No benefit shown: RR=0.88 (95%-CI 0.64-1.22) with low heterogeneity($I^2=42.7\%$) ($p=0.106$)	3 Abwertungen aufgrund hohen Anteils an Beobachtungsstudien, unzureichende Beschreibung der Studienpopulation und Inkonsistenz
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: The meta-analysis of available evidence showed that statins' exposure could reduce the risk and improve the prognosis of GC. In Eastern countries, statins' exposure could more significantly reduce GC incidence than in western countries. Lipophilic statins could prevent GC, whereas hydrophilic statins did not act out this preventive effect. Unfortunately, the results were highly heterogeneous. Schlussfolgerung des Begutachters: Systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse von insgesamt 14 Studien, davon 6 Kohortenstudien, 7 Fall-Kontroll-Studien und einer RCT. Die eingeschlossenen Studien zeigten einen Benefit (RR=0,78; 95 %KI 0,72-0,85), jedoch mit substantieller Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien, welche teilweise über die Adjustierung für Lipophilie des verwendeten Statins erklärt werden konnte. Die Analyse der Studien aus westlichen Ländern zeigte einen geringeren Benefit (RR=0,87). In dieser Studie konnte ein allgemeiner Benefit festgestellt werden, jedoch gab es in der Subgruppenanalyse keine Betrachtung der methodisch guten und sehr guten Studien, und zudem basieren die Ergebnisse zu einem großen Teil auf Beobachtungsstudien, weshalb nicht auf Kausalität geschlossen werden kann. Abwertungen erfolgen aufgrund des hohen Anteils an Beobachtungsstudien, unzureichende Beschreibung der Studienpopulation und Heterogenität. CG: Control group; CI: Confidence interval; MD: Mean difference; N: number of studies; n: number of patients; RR: Relative risk; SIR: standardized incidence risk; HR: Hazard ratio; OR: Odds ratio; GC: Gastric cancer; CC: Case-control;						

Tabelle 6: Evidenztabelle Schlüsselfrage 2

Evidenzbericht Arbeitsgruppe 1 Ätiologie, Risikofaktoren, Screening, Prävention

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Singh 2013 (Singh and Singh 2013) Systematic review Search until 12/2012	<u>Inclusion Criteria:</u> - evaluated and clearly defined statin exposure - reported RR or OR - GC incidence reported	N=34 n=5,459,975 Cohort: 1 Nested Case control: 4 Case control: 3 RCTs: 26 USA, Finland, UK, Taiwan, Japan, South Korea, Netherland, Australia NOS: 0.77 Western: 7	Intervention group: Statin Use n=962,192 Control group: no Statin Use	<u>Primary:</u> Incidence Gastric Cancer	Overall (N=34, n=5,459,975): Benefit shown: RR=0.68 (95 %-CI 0.51-0.91) with substantial heterogeneity between results of studies ($I^2=89\%$) Westerners: (N=7) Benefit shown: RR=0.86 (95%-CI 0.79-0.93) (P=0.09) RCTs (N=26) No Benefit shown: RR=0.83 (95%-CI 0.66-1.05) Studies of high methodological Quality (n=6) Benefit shown: OR=0.83 (95%-CI 0.76-0.90) $I^2=0\%$; P=0.71) NNR in Western Europe 79,371	1 Keine Heterogenität nach Ausschluss der Studie, adjustierte Daten, Einschluss RCTs
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: Based on this comprehensive meta-analysis, statins appear to have chemopreventive effects against GC in both Asian and Western population. However, since the observed magnitude of GC risk reduction associated with statins is relatively modest, especially in the Western population, the number needed to treat to prevent one case of GC would be large. A definitive, randomized chemoprevention trial is needed to more rigorously assess the effects of statins on incident GC, but would be lengthy, logistically challenging and resource intensive. To facilitate further clarification of statins' GC chemopreventive potential, clinical evaluation in an enriched patient population (i.e. East Asian men with history of gastric atrophy or ulcers) may be the first best step. Meanwhile, in patients with borderline eligibility for statin therapy, other risk factors for GC may be informative with respect to balancing risks versus benefits for clinical decision-making. Schlussfolgerung des Begutachters: Systematische Übersichtsarbeit mit zu vernachlässigbaren Einschränkungen der methodischen Qualität unter Einschluss von insgesamt 34 Studien davon 3 eingebettete, 1 nicht eingebettete Fall-Kontroll-Studie, 1 Kohortenstudien und 26 RCTs mit insgesamt 5,459,975 Patienten. Die Subgruppenanalyse von 7 westlichen Studien zeigt einen Benefit um den Faktor 0.86, Magenkrebs unter Statin-Einnahme zu entwickeln, in den RCTs wurde jedoch kein signifikanter Benefit erfasst. Dahingegen wurde bei den NRS von hoher methodischer Qualität eine signifikante Verbesserung festgestellt (RR=0.83). Heterogenität wurde durch den Ausschluss einer Studie aufgelöst und stellte somit keinen Grund für Abwertungen dar.						
CG: Control group; CI: Confidence interval; MD: Mean difference; N: number of studies; n: number of patients; RR: Relative risk; SIR: standardized incidence risk; HR: Hazard ratio; OR: Odds ratio; GC: Gastric cancer;						

Evidenzbericht Arbeitsgruppe 1 Ätiologie, Risikofaktoren, Screening, Prävention

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Emberson 2012 (Emberson, Kearney et al. 2012) Metaanalyse s	<u>Inclusion Criteria:</u> - main effect of the intervention was to lower LDL cholesterol - no other differences in risk factor modification were intended >1000 patients >2 years treatment	N=27 n=175,000 RCTs: 27 Median Follow up: 5 years	Intervention group: - Statin Use - n=87,087 Control group: - less Statin Use (N=5; n=39,612) - Placebo (N=22; n=134,537) - n=87,062	<u>Primary:</u> Mortality and Morbidity risks of Statins	Overall (N=27, n=175,000): No Benefit shown: RR=0.95 p=0.75 IG: n=118/87,087 CG: n= 124/87,062	1- Abwertungen wegen Indirektheit

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: It has been shown previously that reducing LDL cholesterol with a statin reduces the risk of major vascular events by about one-fifth for each 1 mmol/L reduction in LDL cholesterol, and that further reductions in LDL cholesterol with more intensive statin therapy produce further reductions in risk, even among patients who already have LDL cholesterol levels below 2 mmol/L [2]. The present report now demonstrates clearly that such reductions in LDL cholesterol do not increase the rate of cancer or cancer death, overall or at any particular site, during a treatment period of about 5 years (and more prolonged follow-up in some of the trials does not indicate any later excess) even among older individuals or those who have their cholesterol levels reduced to very low levels. These findings provide considerable reassurance about the safety of using more intensive statin regimens to lower LDL cholesterol levels substantially in patients who remain at high risk of major vascular events.

Schlussfolgerung des Begutachters: Metaanalyse auf Basis von 27 randomisierten kontrollierten Studien mit insgesamt 175.000 Patient*innen, mit geringen Einschränkungen der methodischen Qualität. Es konnte kein Effekt einer Statineinnahme auf Mortalität und Morbidität von Patienten mit zu senkenden LDL-Cholesteroll festgestellt werden. Abwertung erfolgen wegen nicht auszuschließender Indirektheit aufgrund von fehlenden Daten zu den Einzelstudien. Die Studie gibt keinen Hinweis darauf, dass Statine einen potentiell protektiven Effekt auf Magenkrebs haben könnten.

CG: Control group; CI: Confidence interval; MD: Mean difference; N: number of studies; n: number of patients; RR: Relative risk; SIR: standardized incidence risk; HR: Hazard ratio; OR: Odds ratio; GC: Gastric cancer;

Referenzen

Bae, J. M. (2022). "Statin Intake and Gastric Cancer Risk: An Updated Subgroup Meta-analysis Considering Immortal Time Bias." J Prev Med Public Health **55**(5): 424-427.

Bai, X., S. Q. Ding, X. P. Zhang, M. H. Han and D. Q. Dai (2023). "Exposure to Commonly Used Drugs and the Risk of Gastric Cancer: An Umbrella Review of Meta-Analyses." Cancers **15**(2).

Chinzon, D., G. Domingues, N. Tosetto and M. Perrotti (2022). "SAFETY OF LONG-TERM PROTON PUMP INHIBITORS: FACTS AND MYTHS." Arq Gastroenterol **59**(2): 219-225.

Emberson, J. R., P. M. Kearney, L. Blackwell, C. Newman, C. Reith, N. Bhala, L. Holland, R. Peto, A. Keech, R. Collins, J. Simes and C. Baigent (2012). "Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy." PLoS One **7**(1): e29849.

Gao, H., L. Li, K. Geng, C. Teng, Y. Chen, F. Chu and Y. Zhao (2022). "Use of proton pump inhibitors for the risk of gastric cancer." Medicine (Baltimore) **101**(49): e32228.

Guo, H., R. Zhang, P. Zhang, Z. Chen, Y. Hua, X. Huang and X. Li (2023). "Association of proton pump inhibitors with gastric and colorectal cancer risk: A systematic review and meta-analysis." Front Pharmacol **14**: 1129948.

Jiang, K., X. Jiang, Y. Wen, L. Liao and F. Liu (2019). "Relationship between long-term use of proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: A systematic analysis." Journal of gastroenterology and hepatology **34**(11): 1898-1905.

Kasiri, K., C. M. T. Sherwin, S. Rostamian and S. Heidari-Soureshjani (2023). "Assessment of the Relationship Between Gastric-Acid Suppressants and the Risk of Esophageal Adenocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis." Curr Ther Res Clin Exp **98**: 100692.

Koyyada, A. (2021). "Long-term use of proton pump inhibitors as a risk factor for various adverse manifestations." Therapie **76**(1): 13-21.

Liu, K., Y. H. Wang, J. Wang, B. Chen, N. Luo and J. Gong (2023). "Meta-analysis of proton pump inhibitor use and the risk of developing gastric cancer or colorectal cancer." Anticancer Drugs.

Lou, D., R. Fu, L. Gu, H. Su and L. Guan (2022). "Association between statins' exposure with incidence and prognosis of gastric cancer: an updated meta-analysis." Expert Rev Clin Pharmacol **15**(9): 1127-1138.

Lou, D., R. Fu, L. Gu, H. Su and L. Guan (2022). "Association between statins exposure with incidence and prognosis of gastric cancer: an updated meta-analysis." Expert review of clinical pharmacology.

Lundell, L., M. Vieth, F. Gibson, P. Nagy and P. J. Kahrilas (2015). "Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology." Aliment Pharmacol Ther **42**(6): 649-663.

Ma, Z., W. Wang, G. Jin, P. Chu and H. Li (2015). "Effect of statins on gastric cancer incidence: a meta-analysis of case control studies." Journal of cancer research and therapeutics **10**(4): 859-865.

Martin, F. C., G. Chenevix-Trench and N. D. Yeomans (2016). "Systematic review with meta-analysis: fundic gland polyps and proton pump inhibitors." Aliment Pharmacol Ther **44**(9): 915-925.

Peng, T. R., T. W. Wu and C. H. Li (2023). "Association between proton-pump inhibitors and the risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis." Int J Clin Oncol **28**(1): 99-109.

Piovani, D., A. G. Tsantes, H. J. Schünemann and S. Bonovas (2023). "Meta-analysis: Use of proton pump inhibitors and risk of gastric cancer in patients requiring gastric acid suppression." Aliment Pharmacol Ther **57**(6): 653-665.

Poly, T. N., M. C. Lin, S. Syed-Abdul, C. W. Huang, H. C. Yang and Y. J. Li (2022). "Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Gastric Cancer: Current Evidence from Epidemiological Studies and Critical Appraisal." Cancers **14**(13).

Segna, D., N. Brusselaers, D. Glaus, N. Krupka and B. Misselwitz (2021). "Association between proton-pump inhibitors and the risk of gastric cancer: a systematic review with meta-analysis." Therap Adv Gastroenterol **14**: 17562848211051463.

Seo, S. I., C. H. Park, T. J. Kim, C. S. Bang, J. Y. Kim, K. J. Lee, J. Kim, H. H. Kim, S. C. You and W. G. Shin (2022). "Aspirin, metformin, and statin use on the risk of gastric cancer: A nationwide population-based cohort study in Korea with systematic review and meta-analysis." Cancer Med **11**(4): 1217-1231.

Singh, P. P. and S. Singh (2013). "Statins are associated with reduced risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis." Ann Oncol **24**(7): 1721-1730.

Song, H. J., N. Jeon and P. Squires (2020). "The association between acid-suppressive agent use and the risk of cancer: a systematic review and meta-analysis." Eur J Clin Pharmacol **76**(10): 1437-1456.

Strykowska-Gora, A., B. Karczarek-Borowska, T. Gora and K. Krawczak (2015). "Statins and cancers." Wspolczesna Onkologia **19**(3): 167-175.

Su, C. H., M. M. Islam, G. Jia and C. C. Wu (2022). "Statins and the Risk of Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis." J Clin Med **11**(23).

Tran-Duy, A., B. Spaetgens, A. W. Hoes, N. J. de Wit and C. D. Stehouwer (2016). "Use of Proton Pump Inhibitors and Risks of Fundic Gland Polyps and Gastric Cancer: Systematic Review and Meta-analysis." Clin Gastroenterol Hepatol **14**(12): 1706-1719.e1705.

Wan, Q. Y., X. T. Wu, N. Li, L. Du and Y. Zhou (2019). "Long-term proton pump inhibitors use and risk of gastric cancer: a meta-analysis of 926 386 participants." Gut **68**(4): 762-764.

Yuan, M., S. Han, Y. Jia, J. Feng, D. Liu, Z. Su and X. Liu (2022). "Statins Are Associated with Improved Survival of Patients with Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis." Int J Clin Pract **2022**: 4938539.

Anhang

Suchstrategie Schlüsselfrage 1: Erhöht regelmäßige PPI-Einnahme das
Magenkrebsrisiko?

Pubmed 2018-2023:

"Stomach"[Mesh] OR gastric[tw] OR stomach[tw] OR gastroesophageal[tw] OR
esophagogastric[tw] AND "Stomach Neoplasms"[Mesh] OR cancer*[tw] OR

adenocarcinoma*[tw] OR neoplasm*[tw] OR tumour*[tw] OR tumor*[tw] AND "Proton Pump Inhibitors"[Mesh] OR PPI[tw] OR PPIs[tw] OR "Proton pump inhibitor*"[tw]

17.05.2023 38 Ergebnisse

Pubmed 2015-2017:

(Stomach [Mesh] OR gastric[tw] OR stomach[tw] OR gastroesophageal[tw] OR esophagogastric[tw]) AND ("Stomach Neoplasms" [Mesh] OR cancer*[tw] OR adenocarcinoma*[tw] OR neoplasm*[tw] OR tumour*[tw] OR tumor*[tw]) AND ("Proton Pump Inhibitors" [Mesh] OR PPI[tw] OR PPIs[tw] OR "Proton pump inhibitor*"[tw]) AND (meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (english[Filter] OR german[Filter]))

30.05.2023 11 Ergebnisse

Epistemonikos 2018-2023:

(title:((title:(stomach) OR title:(gastric) OR title:(gastroesophageal) OR title:(esophagogastric))AND (title:(cancer*) OR title:(tumo*) OR title:(adenocarcinoma*) OR title:(neoplasm*))AND (title:(PPI) OR title:(PPIs) OR title:(Proton Pump Inhibitor*))) OR abstract:((title:(stomach) OR title:(gastric) OR title:(gastroesophageal) OR title:(esophagogastric))AND (title:(cancer*) OR title:(tumo*) OR title:(adenocarcinoma*) OR title:(neoplasm*))AND (title:(PPI) OR title:(PPIs) OR title:(Proton Pump Inhibitor*))))

18.05.2023 (Filter SR und last 5 years) 6 Ergebnisse

Epistemonikos 2015-2017:

(title:((title:(stomach) OR title:(gastric) OR title:(gastroesophageal) OR title:(esophagogastric))AND (title:(cancer*) OR title:(tumo*) OR title:(adenocarcinoma*) OR title:(neoplasm*))AND (title:(PPI) OR title:(PPIs) OR title:(Proton Pump Inhibitor*))) OR abstract:((title:(stomach) OR title:(gastric) OR title:(gastroesophageal) OR title:(esophagogastric))AND (title:(cancer*) OR title:(tumo*) OR title:(adenocarcinoma*) OR title:(neoplasm*))AND (title:(PPI) OR title:(PPIs) OR title:(Proton Pump Inhibitor*))))

30.05.2023 1 Ergebnis

Suchstrategie Schlüsselfrage 2: Senkt regelmäßige Statin-Einnahme das Magenkrebsrisiko?

Pubmed 2015-2023:

("Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors"[Mesh] OR statin*[tw] OR Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitor*[tw] OR HMG-CoA Reductase Inhibitor*[tw]) AND ("Stomach"[Mesh] OR gastric[tw] OR stomach[tw] OR gastroesophageal[tw] OR esophagogastric[tw]) AND ("Stomach Neoplasms"[Mesh] OR cancer*[tw] OR adenocarcinoma*[tw] OR neoplasm*[tw] OR tumour*[tw] OR tumor*[tw]) Filters: Meta-Analysis, Systematic Review, English, German, from 2015 – 2023

12.06.2023 8 Ergebnisse

Epistemonikos 2015-2023:

((title:(statin*) OR abstract:(statin*)) OR (title:(Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitor*) OR abstract:(Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitor*)) OR (title:(HMG-CoA Reductase Inhibitor*) OR abstract:(HMG-CoA Reductase Inhibitor*))) AND ((title:(gastric) OR abstract:(gastric)) OR (title:(stomach) OR abstract:(stomach)) OR (title:(gastroesophageal) OR abstract:(gastroesophageal)) OR (title:(esophagogastric) OR abstract:(esophagogastric))) AND ((title:(cancer) OR abstract:(cancer)) OR (title:(adenocarcinoma*) OR abstract:(adenocarcinoma*)) OR (title:(neoplasm*) OR abstract:(neoplasm*)) OR (title:(tumour*) OR abstract:(tumour*)) OR (title:(tumor*) OR abstract:(tumor*)))

14.06.2023 10 Ergebnisse

Eingeschlossene systematische Übersichtsarbeiten Schlüsselfrage 1:

Poly TN, Lin MC, Syed-Abdul S, Huang CW, Yang HC, Li YJ. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Gastric Cancer: Current Evidence from Epidemiological Studies and Critical Appraisal. Cancers (Basel). 2022 Jun 21;14(13):3052. doi: 10.3390/cancers14133052. PMID: 35804824; PMCID: PMC9264794.

Eingeschlossene Studien:

Liu, P.; McMenamin, C.; Johnston, B.T.; Murchie, P.; Iversen, L.; Lee, A.J.; Vissers, P.A.J.; Cardwell, C.R. Use of proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists and risk of gastric cancer in two population-based studies. Br. J. Cancer 2020, 123, 307–315.

Shin, G.-Y.; Park, J.M.; Hong, J.; Cho, Y.K.; Yim, H.W.; Choi, M.-G. Use of Proton Pump Inhibitors vs Histamine 2 Receptor Antagonists for the Risk of Gastric Cancer: Population-Based Cohort Study. Am. J. Gastroenterol. 2021, 116, 1211–1219.

Seo, S.I.; Park, C.H.; You, S.C.; Kim, J.Y.; Lee, K.J.; Kim, J.; Kim, Y.; Yoo, J.J.; Seo, W.-W.; Lee, H.S.; et al. Association between proton pump inhibitor use and gastric cancer: A

population-based cohort study using two different types of nationwide databases in Korea. *Gut* 2021, 70, 2066–2075.

Lee, J.K.; Merchant, S.A.; Schneider, J.L.; Jensen, C.D.; Fireman, B.H.; Quesenberry, C.P.; Corley, D.A. Proton pump inhibitor use and risk of gastric, colorectal, liver, and pancreatic cancers in a community-based population. *Off. J. Am. Coll. Gastroenterol. ACG* 2020, 115, 706–715.

Lai, S.-W.; Lai, H.-C.; Lin, C.-L.; Liao, K.-F. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer in a case–control study. *Gut* 2018, 68, 765–767.

Peng, Y.-C.; Huang, L.-R.; Lin, C.-L.; Hsu, W.-Y.; Chang, C.-S.; Yeh, H.-Z.; Kao, C.-H. Association between proton pump inhibitors use and risk of gastric cancer in patients with GERD. *Gut* 2018, 68, 374–376

Cheung, K.S.; Chan, E.W.; Wong, A.Y.S.; Chen, L.; Wong, I.C.K.; Leung, W.K. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: A population-based study. *Gut* 2017, 67, 28–35.

Brusselaers, N.; Wahlin, K.; Engstrand, L.; Lagergren, J. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: A nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open* 2017, 7, e017739

Poulsen, A.H.; Christensen, S.; McLaughlin, J.K.; Thomsen, R.; Sørensen, H.T.; Olsen, J.H.; Friis, S. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: A population-based cohort study. *Br. J. Cancer* 2009, 100, 1503–1507.

Niikura, R.; Hayakawa, Y.; Hirata, Y.; Yamada, A.; Fujishiro, M.; Koike, K. Long-term proton pump inhibitor use is a risk factor of gastric cancer after treatment for *Helicobacter pylori*: A retrospective cohort analysis. *Gut* 2017, 67, 1908–1910

Tamim, H.; Duranceau, A.; Chen, L.-Q.; LeLorier, J. Association Between Use of Acid-Suppressive Drugs and Risk of Gastric Cancer. *Drug Saf.* 2008, 31, 675–684

Rodríguez, L.A.G.; Lagergren, J.; Lindblad, M. Gastric acid suppression and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma: A nested case control study in the UK. *Gut* 2006, 55, 1538–1544

Abrahami, D.; McDonald, E.G.; E Schnitzer, M.; Barkun, A.N.; Suissa, S.; Azoulay, L. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: Population-based cohort study. *Gut* 2021, 71, 16–24.

Piovani D, Tsantes AG, Schünemann HJ, Bonovas S. Meta-analysis: Use of proton pump inhibitors and risk of gastric cancer in patients requiring gastric acid suppression.

Aliment Pharmacol Ther. 2023 Mar;57(6):653-665. doi: 10.1111/apt.17360. Epub 2022 Dec 31. PMID: 36585832.

Eingeschlossene Studien:

Garcia-Rodriguez LA, Lagergren J, Lindblad M. Gastric acid suppression and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma: a nested case control study in the UK. *Gut*. 2006;55:1538–44.;

Abrahami D, McDonald EG, Schnitzer ME, Barkun AN, Suissa S, Azoulay L. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: population-based cohort study. *Gut*. 2022;71:16–24 ,Shin GY, Park JM, Hong J, Cho YK, Yim HW, Choi MG. Use of proton pump inhibitors vs histamine 2 receptor antagonists for the risk of gastric cancer: population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2021;116:1211–9.;

Liu P, McMenamin ÚC, Johnston BT, Murchie P, Iversen L, Lee AJ, et al. Use of proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists and risk of gastric cancer in two population-based studies. *Br J Cancer*. 2020;123:307

Adami HO, Trolle Andersen I, Heide-Jørgensen U, Chang ET, Nørgaard M, Toft Sørensen H. Ranitidine use and risk of upper gastrointestinal cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2021;30:2302–8.

Brusselsaers N, Wahlin K, Engstrand L, Lagergren J. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open*. 2017;7:e017739.

Kim YD, Wang J, Shibli F, Poels KE, Ganocy SJ, Fass R. No association between chronic use of ranitidine, compared with omeprazole or famotidine, and gastrointestinal malignancies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54:606–

Kumar S, Goldberg DS, Kaplan DE. Ranitidine use and gastric cancer among persons with helicobacter pylori. *Dig Dis Sci*. 2022;67:1822–30.

Niikura R, Hayakawa Y, Hirata Y, Yamada A, Fujishiro M, Koike K. Long-term proton pump inhibitor use is a risk factor of gastric cancer after treatment for *Helicobacter pylori*: a retrospective cohort analysis. *Gut*. 2018;67:1908–10.

Poulsen AH, Christensen S, McLaughlin JK, Thomsen RW, Sørensen HT, Olsen JH, et al. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study. *Br J Cancer*. 2009;100:1503–7.

Seo SI, Park CH, You SC, Kim JY, Lee KJ, Kim J, et al. Association between proton pump inhibitor use and gastric cancer: a populationbased cohort study using two different types of nationwide databases in Korea. *Gut*. 2021;70:2066–75.

Tamim H, Duranceau A, Chen LQ, Leloirier J. Association between use of acid-suppressive drugs and risk of gastric cancer. A nested case-control study. *Drug Saf*. 2008;31:675–84.

Guo H, Zhang R, Zhang P, Chen Z, Hua Y, Huang X, Li X. Association of proton pump inhibitors with gastric and colorectal cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2023 Mar 16;14:1129948. doi: 10.3389/fphar.2023.1129948. PMID: 37007006; PMCID: PMC10060974.

Eingeschlossene Studien:

Wennerström, E. C. M., Simonsen, J., Camargo, M. C., and Rabkin, C. S. (2017). Acidsuppressing therapies and subsite-specific risk of stomach cancer. *Br. J. Cancer* 116 (9), 1234–1238. doi:10.1038/bjc.2017.84;

Tamim, H., Duranceau, A., Chen, L. Q., and Leloirier, J. (2008). Association between use of acid-suppressive drugs and risk of gastric cancer. A nested case-control study. *Drug Saf*. 31 (8), 675–684. doi:10.2165/00002018-200831080-00004;

Seo, S. I., Park, C. H., You, S. C., Kim, J. Y., Lee, K. J., Kim, J., et al. (2021). Association between proton pump inhibitor use and gastric cancer: A population-based cohort study using two different types of nationwide databases in Korea. *Gut* 70 (11), 2066–2075. doi:10.1136/gutjnl-2020-323845;

Poulsen, A. H., Christensen, S., McLaughlin, J. K., Thomsen, R. W., Sorensen, H. T., Olsen, J. H., et al. (2009). Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: A population-based cohort study. *Br. J. Cancer* 100 (9), 1503–1507. doi:10.1038/sj.bjc. 6605024;

Niikura, R., Hayakawa, Y., Hirata, Y., Yamada, A., Fujishiro, M., and Koike, K. (2018). Long-term proton pump inhibitor use is a risk factor of gastric cancer after treatment for *Helicobacter pylori*: A retrospective cohort analysis. *Gut* 67 (10), 1908–1910. doi:10. 1136/gutjnl-2017-315710;

Liu, P., McMenamin, U. C., Johnston, B. T., Murchie, P., Iversen, L., Lee, A. J., et al. (2020). Use of proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists and risk of gastric cancer in two population-based studies. *Br. J. Cancer* 123 (2), 307–315. doi:10. 1038/s41416-020-0860-4;

Lai, S.W., Lai, H. C., Lin, C. L., and Liao, K. F. (2019). Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer in a case-control study. *Gut* 68 (4), 765–767. doi:10.1136/gutjnl-2018- 316371; Brusselaers, N., Lagergren, J., and Engstrand, L. (2019). Duration of use of proton pump

inhibitors and the risk of gastric and oesophageal cancer. *Cancer Epidemiol.* 62, 101585. doi:10.1016/j.canep.2019.101585

Cheung, K. S., Chan, E. W., Wong, A. Y. S., Chen, L., Wong, I. C. K., and Leung, W. K. (2018). Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: A population-based study. *Gut* 67 (1), 28–35. doi:10.1136/gutjnl-2017-314605;

Garcia Rodriguez, L. A., Lagergren, J., and Lindblad, M. (2006). Gastric acid suppression and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma: A nested case control study in the UK. *Gut* 55 (11), 1538–1544. doi:10.1136/gut.2005.086579

Gao H, Li L, Geng K, Teng C, Chen Y, Chu F, Zhao Y. Use of proton pump inhibitors for the risk of gastric cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Dec 9;101(49):e32228. doi: 10.1097/MD.00000000000032228. PMID: 36626449; PMCID: PMC9750528.

Eingeschlossene Studien:

Abrahami D, McDonald EG, Schnitzer ME, et al. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: population-based cohort study. *Gut*. 2022;71:16–24.

Shin GY, Park JM, Hong J, et al. Use of proton pump inhibitors vs histamine 2 receptor antagonists for the risk of gastric cancer: population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2021;116:1211–9

Seo SI, Park CH, You SC, et al. Association between proton pump inhibitor use and gastric cancer: a population-based cohort study using two different types of nationwide databases in Korea. *Gut*. 2021;70:2066–75

Ng AKY, Ng PY, Ip A, et al. Association between proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention and risk of gastric cancer. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021;8:e000719.

Gingold-Belfer R, Schmilovitz-Weiss H, Issa N, et al. Use of proton pump inhibitors is associated with increased risk of gastric cancer in community dwelling elderly. *United Eur Gastroenterol J*. 2021;9(suppl 8):310.

Liu P, McMenamin UC, Johnston BT, et al. Use of proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists and risk of gastric cancer in two population-based studies. *Br J Cancer*. 2020;123:307–15.

Lee JK, Merchant SA, Schneider JL, et al. Proton pump inhibitor use and risk of gastric, colorectal, liver, and pancreatic cancers in a community-based population. *Am J Gastroenterol*. 2020;115:706–15.

Peng YC, Huang LR, Lin CL, et al. Association between proton pump inhibitors use and risk of gastric cancer in patients with GERD. *Gut*. 2019;68:374–6

Lai SW, Lai HC, Lin CL, et al. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer in a case-control study. *Gut*. 2019;68:765–7.

Brusselsaers N, Lagergren J, Engstrand L. Duration of use of proton pump inhibitors and the risk of gastric and oesophageal cancer. *Cancer Epidemiol*. 2019;62:101585. [26] Niikura R, Hayakawa Y, Hirata Y, et al. Long-term proton pump inhibitor use is a risk factor of gastric cancer after treatment for *Helicobacter pylori*: a retrospective cohort analysis. *Gut*. 2018;67:1908–10.

Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, et al. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut*. 2018;67:28–35.

Wennerström ECM, Simonsen J, Camargo MC, et al. Acid-suppressing therapies and subsite-specific risk of stomach cancer. *Br J Cancer*. 2017;116:1234–8.

Brusselsaers N, Wahlin K, Engstrand L, et al. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open*. 2017;7:e017739e017739.

Poulsen AH, Christensen S, McLaughlin JK, et al. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study. *Br J Cancer*. 2009;100:1503–7.

Tamim H, Duranceau A, Chen LQ, et al. Association between use of acid-suppressive drugs and risk of gastric cancer. A nested case-control study. *Drug Saf*. 2008;31:675–84.

Crane SJ, Locke GR, 3rd, Harmsen WS, et al. Subsite-specific risk factors for esophageal and gastric adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1596–602.

García Rodríguez LA, Lagergren J, Lindblad M. Gastric acid suppression and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma: a nested case control study in the UK. *Gut*. 2006;55:1538–44

Peng TR, Wu TW, Li CH. Association between proton-pump inhibitors and the risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Oncol*. 2023 Jan;28(1):99-109. doi: 10.1007/s10147-022-02253-2. Epub 2022 Oct 12. PMID: 36224477.

Eingeschlossene Studien

García Rodríguez LA, Lagergren J, Lindblad M (2006) Gastric acid suppression and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma: a nested case control study in the UK. *Gut* 55:1538–1544 20.

Tamim H, Duranceau A, Chen LQ et al (2008) Association between use of acid-suppressive drugs and risk of gastric cancer. *Drug Saf* 31:675–684 21.

Poulsen AH, Christensen S, McLaughlin JK et al (2009) Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study. *Br J Cancer* 100:1503–1507 22.

Brusselaers N, Wahlin K, Engstrand L et al (2017) Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open* 7:e017739 *International Journal of Clinical Oncology* (2023) 28:99–109 109 1 3

Brusselaers N, Lagergren J, Engstrand L (2019) Duration of use of proton pump inhibitors and the risk of gastric and oesophageal cancer. *Cancer Epidemiol* 62:101585 24. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS et al (2018) Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut* 67:28–35

Niikura R, Hayakawa Y, Hirata Y et al (2017) Long term proton pump inhibitor use is a risk factor of gastric cancer after treatment for *Helicobacter pylori*: a retrospective cohort analysis. *Gut* 22:22 26.

Lai SW, Lai HC, Lin CL et al (2019) Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer in a case control study. *Gut* 68:765–767 27. Peng YC, Huang LR, Lin CL et al (2019) Association between proton pump inhibitors use and risk of gastric cancer in patients with GERD. *Gut* 68:374–376 28.

Chien LN, Huang YJ, Shao YH et al (2016) Proton pump inhibitors and risk of periampullary cancers: a nested case-control study. *Int J Cancer* 138:1401–1409 29.

Lee JK, Merchant SA, Schneider JL et al (2020) Proton pump inhibitor use and risk of gastric, colorectal, liver, and pancreatic cancers in a community based population. *Am J Gastroenterol* 115:706–715 30.

Liu P, McMenamin ÚC, Johnston BT et al (2020) Use of proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists and risk of gastric cancer in two population-based studies. *Br J Cancer* 123:307–315 31.

Duan L, Wu AH, Sullivan-Halley J et al (2009) Antacid drug use and risk of esophageal and gastric adenocarcinomas in Los Angeles County. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18(2):526–533;

Abrahami D, McDonald EG, Schnitzer ME et al (2022) Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: population-based cohort study. *Gut* 71(1):16–24 10.

Seo SI, Park CH, You SC et al (2021) Association between proton pump inhibitor use and gastric cancer: a population-based cohort study using two different types of nationwide databases in Korea. *Gut* 70(11):2066–2075 11.

Shin GY, Park JM, Hong J et al (2021) Use of proton pump inhibitors vs Histamine 2 receptor antagonists for the risk of gastric cancer: population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 116(6):1211–1219

Liu K, Wang YH, Wang J, Chen B, Luo N, Gong J. Meta-analysis of proton pump inhibitor use and the risk of developing gastric cancer or colorectal cancer. *Anticancer Drugs*. 2023 Oct 1;34(9):971-978. doi: 10.1097/CAD.0000000000001418. Epub 2023 Aug 15. PMID: 37578746.

Eingeschlossene Studien

Wennerström, E. C. M., Simonsen, J., Camargo, M. C., and Rabkin, C. S. (2017). Acidsuppressing therapies and subsite-specific risk of stomach cancer. *Br. J. Cancer* 116 (9), 1234–1238. doi:10.1038/bjc.2017.84;

Tamim, H., Duranceau, A., Chen, L. Q., and Leloirier, J. (2008). Association between use of acid-suppressive drugs and risk of gastric cancer. A nested case-control study. *Drug Saf.* 31 (8), 675–684. doi:10.2165/00002018-200831080-00004;

Seo, S. I., Park, C. H., You, S. C., Kim, J. Y., Lee, K. J., Kim, J., et al. (2021). Association between proton pump inhibitor use and gastric cancer: A population-based cohort study using two different types of nationwide databases in Korea. *Gut* 70 (11), 2066–2075. doi:10.1136/gutjnl-2020-323845;

Poulsen, A. H., Christensen, S., McLaughlin, J. K., Thomsen, R. W., Sorensen, H. T., Olsen, J. H., et al. (2009). Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: A population-based cohort study. *Br. J. Cancer* 100 (9), 1503–1507. doi:10.1038/sj.bjc. 6605024;

Niikura, R., Hayakawa, Y., Hirata, Y., Yamada, A., Fujishiro, M., and Koike, K. (2018). Long-term proton pump inhibitor use is a risk factor of gastric cancer after treatment for *Helicobacter pylori*: A retrospective cohort analysis. *Gut* 67 (10), 1908–1910. doi:10. 1136/gutjnl-2017-315710;

Liu, P., McMenamin, U. C., Johnston, B. T., Murchie, P., Iversen, L., Lee, A. J., et al. (2020). Use of proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists and risk of gastric cancer in two population-based studies. *Br. J. Cancer* 123 (2), 307–315. doi:10. 1038/s41416-020-0860-4;

Abrahami D, McDonald EG, Schnitzer ME, et al. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: population-based cohort study. *Gut*. 2022;71:16–24.

Shin GY, Park JM, Hong J, et al. Use of proton pump inhibitors vs histamine 2 receptor antagonists for the risk of gastric cancer: population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2021;116:1211–9.;

García Rodríguez LA, Lagergren J, Lindblad M (2006) Gastric acid suppression and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma: a nested case control study in the UK. *Gut* 55:1538–1544 20

Eingeschlossene Systematische Übersichtsarbeiten Schlüsselfrage 2:

Su CH, Islam MM, Jia G, Wu CC. Statins and the Risk of Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022 Dec 2;11(23):7180. doi: 10.3390/jcm11237180. PMID: 36498753; PMCID: PMC9739712.

Eingeschlossene Studien

Kwon, M.J.; Kang, H.S.; Kim, J.-H.; Kim, J.H.; Kim, S.H.; Kim, N.Y.; Nam, E.S.; Min, K.-W.; Choi, H.G. Association between statin use and gastric cancer: A nested case-control study using a national health screening cohort in Korea. *Pharmaceuticals* 2021, 14, 1283.

Seo, S.I.; Park, C.H.; Kim, T.J.; Bang, C.S.; Kim, J.Y.; Lee, K.J.; Kim, J.; Kim, H.H.; You, S.C.; Shin, W.G. Aspirin, metformin, and statin use on the risk of gastric cancer: A nationwide population-based cohort study in Korea with systematic review and meta-analysis. *Cancer Med*. 2022, 11, 1217–1231.

Kim, D.-s.; Kim, H.J.; Ahn, H.S. Statins and the risk of gastric, colorectal, and esophageal cancer incidence and mortality: A cohort study based on data from the Korean national health insurance claims database. *J. Cancer Res. Clin. Oncol*. 2022, 148, 2855–2865.

Cho, M.H.; Yoo, T.G.; Jeong, S.-M.; Shin, D.W. Association of Aspirin, Metformin, and Statin Use with Gastric Cancer Incidence and Mortality: A Nationwide Cohort Study Cardiovascular Drugs and Gastric Cancer. *Cancer Prev. Res*. 2021, 14, 95–104.

You, H.-S.; You, N.; Lee, J.-W.; Lim, H.-J.; Kim, J.; Kang, H.-T. Inverse association between statin use and stomach cancer incidence in individuals with hypercholesterolemia, from the 2002–2015 NHIS-HEALS Data. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, 17, 1054.

Cheung, K.S.; Chan, E.W.; Wong, A.Y.; Chen, L.; Seto, W.-K.; Wong, I.C.; Leung, W.K. Statins were associated with a reduced gastric cancer risk in patients with eradicated *Helicobacter pylori* infection: A territory-wide propensity score matched study. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev*. 2020, 29, 493–499.

Lin, C.-J.; Liao, W.-C.; Lin, H.-J.; Hsu, Y.-M.; Lin, C.-L.; Chen, Y.-A.; Feng, C.-L.; Chen, C.-J.; Kao, M.-C.; Lai, C.-H. Statins attenuate *Helicobacter pylori* CagA translocation and reduce incidence of gastric cancer: In vitro and population-based case-control studies. *PLoS ONE* 2016, 11, e0146432.

Lee, J.; Lee, S.H.; Hur, K.Y.; Woo, S.Y.; Kim, S.W.; Kang, W.K. Statins and the risk of gastric cancer in diabetes patients. *BMC Cancer* 2012, 12, 596

Leung, H.W.; Chan, A.L.; Lo, D.; Leung, J.H.; Chen, H.-L. Common cancer risk and statins: A population-based case-control study in a Chinese population. *Expert Opin. Drug Saf.* 2013, 12, 19–27.

Collaboration, C.T.T. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: Meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. *PLoS ONE* 2012, 7, e29849.

Chiu, H.-F.; Ho, S.-C.; Chang, C.-C.; Wu, T.-N.; Yang, C.-Y. Statins are associated with a reduced risk of gastric cancer: A populationbased case-control study. *Off. J. Am. Coll. Gastroenterol. ACG* 2011, 106, 2098–2103.

Vinogradova, Y.; Coupland, C.; Hippisley-Cox, J. Exposure to statins and risk of common cancers: A series of nested case-control studies. *BMC Cancer* 2011, 11, 409. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 7180

Marelli, C.; Gunnarsson, C.; Ross, S.; Haas, S.; Stroup, D.F.; Cload, P.; Clopton, P.; DeMaria, A.N. Statins and risk of cancer: A retrospective cohort analysis of 45,857 matched pairs from an electronic medical records database of 11 million adult Americans. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011, 58, 530–537.

Hippisley-Cox, J.; Coupland, C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: Population based cohort study using the QResearch database. *BMJ* 2010, 340, c2197.

Matsushita, Y.; Sugihara, M.; Kaburagi, J.; Ozawa, M.; Iwashita, M.; Yoshida, S.; Saito, H.; Hattori, Y. Pravastatin use and cancer risk: A meta-analysis of individual patient data from long-term prospective controlled trials in Japan. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2010, 19, 196–202.

Haukka, J.; Sankila, R.; Klaukka, T.; Lonnqvist, J.; Niskanen, L.; Tanskanen, A.; Wahlbeck, K.; Tiihonen, J. Incidence of cancer and statin usage—Record linkage study. *Int. J. Cancer* 2010, 126, 279–284.

Friedman, G.D.; Flick, E.D.; Udaltsova, N.; Chan Pharm, D.J.; Quesenberry, C.P., Jr.; Habel, L.A. Screening statins for possible carcinogenic risk: Up to 9 years of follow-up of 361 859 recipients. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2008, 17, 27–36.

Sato, S.; Ajiki, W.; Kobayashi, T.; Awata, N. Pravastatin use and the five-year incidence of cancer in coronary heart disease patients: From the prevention of coronary sclerosis study. *J. Epidemiol.* 2006, 16, 201–206.

Kaye, J.; Jick, H. Statin use and cancer risk in the General Practice Research Database. *Br. J. Cancer* 2004, 90, 635–637.

Graaf, M.R.; Beiderbeck, A.B.; Egberts, A.C.; Richel, D.J.; Guchelaar, H.-J. The risk of cancer in users of statins. *J. Clin. Oncol.* 2004, 22, 2388–2394.

Singh PP, Singh S. Statins are associated with reduced risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2013 Jul;24(7):1721-1730. doi: 10.1093/annonc/mdt150. Epub 2013 Apr 18. PMID: 23599253.

Eingeschlossene Studien:

Chiu HF, Ho SC, Chang CC et al. Statins are associated with a reduced risk of gastric cancer: a population-based case–control study. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 2098–2103.

Lee J, Lee SH, Hur KY et al. Statins and the risk of gastric cancer in diabetes patients. *BMC Cancer* 2012; 12: 596.

Kaye JA, Jick H. Statin use and cancer risk in the General Practice Research Database. *Br J Cancer* 2004; 90: 635–637.

Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Exposure to statins and risk of common cancers: a series of nested case–control studies. *BMC Cancer* 2011; 11: 409;

Emberson JR, Kearney PM, Blackwell L et al. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. *PLoS One* 2012; 7: e29849.

Friedman GD, Flick ED, Udaltsova N et al. Screening statins for possible carcinogenic risk: up to 9 years of follow-up of 361,859 recipients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17: 27–36.

Graaf MR, Beiderbeck AB, Egberts AC et al. The risk of cancer in users of statins. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2388–2394.

Haukka J, Sankila R, Klaukka T et al. Incidence of cancer and statin usage— record linkage study. *Int J Cancer* 2010; 126: 279–284

Marelli C, Gunnarsson C, Ross S et al. Statins and risk of cancer: a retrospective cohort analysis of 45,857 matched pairs from an electronic medical records database of 11 million adult Americans. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 530–537.

Matsushita Y, Sugihara M, Kaburagi J et al. Pravastatin use and cancer risk: a meta-analysis of individual patient data from long-term prospective controlled trials in Japan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19: 196–202.

Sato S, Ajiki W, Kobayashi T et al. Pravastatin use and the five-year incidence of cancer in coronary heart disease patients: from the prevention of coronary sclerosis study. *J Epidemiol* 2006; 16: 201–206.

Emberson JR, Kearney PM, Blackwell L et al. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. *PLoS One* 2012; 7: e29849.

Eingeschlossene Studien:

Law MR, Thompson SG (1991) Low serum cholesterol and the risk of cancer: an analysis of the published prospective studies. *Cancer Causes Control* 2: 253–61.

Sharp SJ, Pocock SJ (1997) Time trends in serum cholesterol before cancer death. *Epidemiology* 8: 132–6.

Kuoppala J, Lamminpää A, Pukkala E (2008) Statins and cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 44: 2122–32.

Dale KM, Coleman CI, Henyan NN, Kluger J, White CM (2006) Statins and cancer risk: a meta-analysis. *JAMA* 295: 74–80.

Browning DR, Martin RM (2007) Statins and risk of cancer: a systematic review and meta analysis. *Int J Cancer* 120: 833–43.

Bonovas S, Filioussi K, Flordellis CS, Sitaras NM (2007) Statins and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 18 studies involving more than 1.5 million patients. *J Clin Oncol* 25: 3462–8.

Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, et al. (2002) Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 360: 1623–30.

Sacks FM, Pfeffer MA, Moya LA, Rouleau JL, Rutherford JD, et al. (1996) The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 335: 1001–9.

Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JGF, et al. (2007) Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 357: 2248–61.

Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, et al. (2004) Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 350: 1495–504.

LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, et al. (2005) Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 352: 1425–35.

Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, Olsson AG, Tikkanen MJ, et al. (2005) High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction: The IDEAL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 294: 2437–45.

de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KAA, et al. (2004) Early Intensive vs a Delayed Conservative Simvastatin Strategy in Patients With Acute Coronary Syndromes: Phase Z of the A to Z Trial. *JAMA* 292: 1307–16.

Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group (2010) Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12 064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet* 376: 1658–69.

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration (1995) Protocol for a prospective collaborative overview of all current and planned randomized trials of cholesterol treatment regimens. *Am J Cardiol* 75: 1130–4.

The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Collaboration (2006) High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 355: 549–59.

Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, Athyrou VV, Symeonidis AN, et al. (2002) Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin* 18: 220–8.

Alsheikh-Ali AA, Trikalinos TA, Kent DM, Karas RH (2008) Statins, LowDensity Lipoprotein Cholesterol, and Risk of Cancer. *J Am Coll Cardiol* 52: 1141–7.

Alsheikh-Ali AA, Maddukuri PV, Han H, Karas RH (2007) Effect of the magnitude of lipid lowering on risk of elevated liver enzymes, rhabdomyolysis, and cancer: insights from large randomized statin trials. *J Am Coll Cardiol* 50: 409–18.

Collins R, Armitage J (2002) High-risk elderly patients PROSPER from cholesterol-lowering therapy. *Lancet* 360: 1618–9.

Solomon KR, Freeman MR (2008) Do the cholesterol-lowering properties of statins affect cancer risk? *Trends Endocrinol Metab* 19: 113–21.

Hippisley-Cox J, Coupland C (2010) Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *BMJ* 340: c2197.

Poynter JN, Gruber SB, Higgins PD, Almog R, Bonner JD, et al. (2005) Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 352: 2184–92.

Ford I, Murray H, Packard CJ, Shepherd J, Macfarlane PW, et al. (2007) Longterm follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study. *N Engl J Med* 357: 1477–86.

LIPID Study Group (2002) Long-term effectiveness and safety of pravastatin in 9014 patients with coronary heart disease and average cholesterol concentrations: the LIPID trial follow-up. *Lancet* 359: 1379–87.

Strandberg TE, Pyorala K, Cook TJ, Wilhelmsen L, Faergeman O, et al. (2004) Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 364: 771–7.

Heart Protection Study Collaborative Group (2011) Effects on 11 year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 6 years in 20536 high-risk individuals. *Lancet* doi:10.1016/S0140-6736(11)61125-2.

Lou D, Fu R, Gu L, Su H, Guan L. Association between statins' exposure with incidence and prognosis of gastric cancer: an updated meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2022 Sep;15(9):1127-1138. doi: 10.1080/17512433.2022.2112178. Epub 2022 Aug 15. PMID: 35947078.

Eingeschlossene Studien

Seo SI, Park CH, Kim TJ, et al. Aspirin, metformin, and statin use on the risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Korea with systematic review and meta-analysis. *Cancer Med*. 2022 Feb;11(4):1217-1231.

Sato S, Ajiki W, Kobayashi T, et al. Pravastatin use and the five-year incidence of cancer in coronary heart disease patients: from the prevention of coronary sclerosis study. *J Epidemiol.* 2006 Sep;16 (5):201-206.;

Leung HW, Chan AL, Lo D, et al. Common cancer risk and statins: a population-based case-control study in a Chinese population. *Expert Opin Drug Saf.* 2013 Jan; 12(1):19-27.;

Bujanda L, Rodriguez-Gonzalez A, Sarasqueta C, et al. Effect of pravastatin on the survival of patients with advanced gastric cancer. *Oncotarget.* 2016 Jan 26;7(4):4379-4384.

You HS, You N, Lee JW, et al. Inverse association between statin use and stomach cancer incidence in individuals with hypercholesterolemia, from the 2002-2015 NHIS-HEALS data. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Feb 7;17(3):1054.

Yang PR, Tsai YY, Chen KJ, et al. Statin use improves overall survival of patients with gastric cancer after surgery and adjuvant chemotherapy in Taiwan: a nationwide matched cohort study. *Cancers (Basel).* 2020 Jul 25;12(8):2055.

Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Exposure to statins and risk of common cancers: a series of nested case-control studies. *BMC Cancer.* 2011 Sep 26;11(1):409.;

Spence AD, Busby J, Hughes CM, et al. Statin use and survival in patients with gastric cancer in two independent population-based cohorts. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2019 Apr;28(4):460-470.

Nam D, Lee H, Park J, et al. Long-term statin therapy improves oncological outcome after radical gastrectomy for stage II and III gastric cancer. *Anticancer Res.* 2014 Jan;34(1):355-361.

MacArthur TA, Harmsen WS, Mandrekar J, et al. Association of common medications and the risk of early-onset gastric cancer: a population-based matched study. *J Cancer Epidemiol.* 2021 Dec 2;2021:2670502.;

Lin C), Liao WC, Lin HJ, et al. Statins attenuate *Helicobacter pylori* CagA translocation and reduce incidence of gastric cancer: in vitro and population-based case-control studies. *PloS one.* 2016;11(1):0146432.; Lee J, Lee SH, Hur KY, et al. Statins and the risk of gastric cancer in diabetes patients. *BMC Cancer.* 2012 Dec 13;12(1):596.

Kwon MJ, Kang HS, Kim JH, et al. Association between statin use and gastric cancer: a nested case-control study using a national health screening cohort in Korea. *Pharmaceuticals.* 2021 Dec 8;14(12):1283.

Kim ST, Kang JH, Lee J, et al. Simvastatin plus capecitabine-cisplatin versus placebo plus capecitabine-cisplatin in patients with previously untreated advanced gastric cancer: a double-blind randomised phase 3 study. *Eur J Cancer.* 2014 Nov;50(16):2822-2830.;

Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *BMJ.* 2010 May 20;340:2197.;

Graaf MR, Beiderbeck AB, Egberts AC, et al. The risk of cancer in users of statins. *J Clin Oncol.* 2004 Jun 15;22(12):2388-2394.;

Friedman GD, Flick ED, Udaltsova N, et al. Screening statins for possible carcinogenic risk: up to 9 years of follow-up of 361,859 recipients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008 Jan; 17(1):27-36.;

Cho MH, Yoo TG, Jeong SM, et al. Association of aspirin, metformin, and statin use with gastric cancer incidence and mortality: a nationwide cohort study. *Cancer Prev Res.* 2021 Jan;14(1):95-104.

Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, et al. Statins were associated with ^[1]_{SEP} a reduced gastric cancer risk in patients with eradicated *Helicobacter pylori* infection: a territory-wide propensity score-matched study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2020 Feb;29 (2):493-499.

Ausgeschlossene Studien Schlüsselfrage 1

Andere Endpunkte/Indirektheit:6

(Tran-Duy, Spaetgens et al. 2016)

Eingeschlossene Studien:

Peura DA, Metz DC, Dabholkar AH, et al. Safety profile of dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed release formulation: Global clinical trial experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:1010–1021.

Choudhry U, Boyce HW Jr, Coppola D. Proton pump inhibitor-associated gastric polyps: A retrospective analysis of their frequency, and endoscopic, histologic, and ultrastructural characteristics. *Am J Clin Pathol* 1998;110:615–621.

Vieth M, Stolte M. Fundic gland polyps are not induced by proton pump inhibitor therapy. *Am J Clin Pathol* 2001; 116:716–720. 1718 Tran-Duy et al *Clinical Gastroenterology and Hepatology* Vol. 14, No. 12

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;24:1341–1348.

Ally MR, Veerappan GR, Maydonovitch CL, et al. Chronic proton pump inhibitor therapy associated with increased development of fundic gland polyps. *Dig Dis Sci* 2009;54:2617–2622.

Hsu WH, Wu IC, Kuo CH, et al. Influence of Proton Pump Inhibitor Use in Gastrointestinal Polyps. *Kaohsiung J Med Sci* 2010;26:76–83.

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;56:1743–1748

Cao HL, Qu R, Zhang ZH, et al. Sporadic fundic gland polyps are not associated with proton pump inhibitors therapy but negatively correlate with *Helicobacter pylori* infection in China. *Chin Med J (Engl)* 2014;127:1239–1243.

Poulsen AH, Christensen S, McLaughlin JK, et al. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: A population-based cohort study. *Br J Cancer* 2009;100:1503–1507.

Garcia Rodriguez LA, Lagergren J, Lindblad M. Gastric acid suppression and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma: A nested case control study in the UK. *Gut* 2006;55:1538–1544.

Crane SJ, Locke IGR, Harmsen WS, et al. Subsite-specific risk factors for esophageal and gastric adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1596–1602.

Tamim H, Duranceau A, Chen LQ, et al. Association between use of acid-suppressive drugs and risk of gastric cancer: A nested case-control study. *Drug Saf* 2008;31:675–684.

(Wan, Wu et al. 2019)

Eingeschlossene Studien:

Cheung KS, Chan E W, Wong AY S, et al. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut* 2018;67:28–35.

Peng YC, Huang L R, Lin CL, et al. Association between proton pump inhibitors use and risk of gastric cancer in patients with GER D. *Gut* 2019;68:374–6.

Niikura R, Hayakawa Y, Hirata Y, et al. Long-term proton pump inhibitor use is a risk factor of gastric cancer after treatment for *Helicobacter pylori*: a retrospective cohort analysis. *Gut* 2018;67:1908–10.

Brusselaers N, Wahlin K, Engstrand L, et al. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open* 2017;7:e017739.

Poulsen AH, Christensen S, McLaughlin JK, et al. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a populationbased cohort study. *Br J Cancer* 2009;100:1503–7.

Tamim H, Duranceau A, Chen LQ, et al. Association between use of acid-suppressive drugs and risk of gastric cancer. A nested case-control study. *Drug Saf* 2008;31:675–84.

García Rodríguez LA, Lagergren J, Lindblad M. Gastric acid suppression and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma: a nested case control study in the UK. *Gut* 2006;55:1538–44.

(Kasiri, Sherwin et al. 2023)

Eingeschlossene Studien

García Rodríguez LA, Lagergren J, Lindblad M. Gastric acid suppression and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma: a nested case control study in the UK. *Gut* . 2006;55(11):1538–1544 .

Jung KW, Talley NJ, Romero Y, et al. Epidemiology and natural history of intestinal metaplasia of the gastroesophageal junction and Barrett's esophagus: a population-based study. *The American journal of gastroenterology* . 2011;106(8):1447–1455 quiz 1456 .

Choi HG, Lee HK, Kang HS, et al. Possible Association between the Use of Proton Pump Inhibitors and H(2) Receptor Antagonists, and Esophageal Cancer: A Nested Case-Control Study Using a Korean National Health Screening Cohort. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)* . 2022;15(5) .

Arai J, Niikura R, Hayakawa Y, et al. Chemoprevention of Oesophageal Squamous-Cell Carcinoma and Adenocarcinoma: A Multicentre Retrospective Cohort Study. *Digestion* . 2022;103(3):192–204 .

Brusselaers N, Engstrand L, Lagergren J. Maintenance proton pump inhibition therapy and risk of oesophageal cancer. *Cancer epidemiology* . 2018;53:172–177 .

Cooper BT, Chapman W, Neumann CS, Gearty JC. Continuous treatment of Barrett's oesophagus patients with proton pump inhibitors up to 13 years: observations on regression and cancer incidence. *Alimentary pharmacology & therapeutics* . 2006;23(6):727–733 .

Crane SJ, Locke 3rd GR, Harmsen WS, et al. Subsite-specific risk factors for esophageal and gastric adenocarcinoma. *The American journal of gastroenterology* . 2007;102(8):1596–1602

de Jonge PJ, Steyerberg EW, Kuipers EJ, et al. Risk factors for the development of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *The American journal of gastroenterology* . 2006;101(7):1421–1429 .

Gaddam S, Thota PN, Vennalaganti P, et al. Proton Pump Inhibitor Use but Not Statin Use Is Associated With Decreased Risk for High-grade Dysplasia and Esophageal Adenocarcinoma in Patients With Barrett's Esophagus: Results From a Large, Multicenter Cohort Study. *Gastroenterology* . 2014;5(146):123 S- .

Hillman LC, Chiragakis L, Shadbolt B, Kaye GL, Clarke AC. Proton-pump inhibitor therapy and the development of dysplasia in patients with Barrett's oesophagus. *The Medical journal of Australia* . 2004;180(8):387–391 .

Hvid-Jensen F, Pedersen L, Funch-Jensen P, Drewes A. Proton pump inhibitor use may not prevent high-grade dysplasia and oesophageal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: a nationwide study of 9883 patients. *Alimentary pharmacology & therapeutics* . 2014;39(9):984–991 .

Jankowski JAZ, de Caestecker J, Love SB, et al. Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AspECT): a randomised factorial trial. *Lancet (London, England)* . 2018;392(10145):400–408 .

Kastelein F, Spaander MC, Steyerberg EW, et al. Proton pump inhibitors reduce the risk of neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* . 2013;11(4):382–388 .

Krishnamoorthi R, Borah B, Heien H, Das A, Chak A, Iyer PG. Rates and predictors of progression to esophageal carcinoma in a large population-based Barrett's esophagus cohort. *Gastrointestinal endoscopy* . 2016;84(1):40–46 e47 .

Loomans-Kropp HA, Chaloux M, Richmond E, Umar A. Association of Common Use Pharmaceuticals in Reducing Risk of Esophageal Adenocarcinoma: A SEER-Medicare Analysis. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa)* . 2021;14(2):195–204 .

Masclee GM, Coloma PM, Spaander MC, Kuipers EJ, Sturkenboom MC. NSAIDs, statins, low-dose aspirin and PPIs, and the risk of oesophageal adenocarcinoma among patients with Barrett's oesophagus: a population-based case-control study. *BMJ open* . 2015;5(1):e006640 .

Nguyen DM, El-Serag HB, Henderson L, Stein D, Bhattacharyya A, Sampliner RE. Medication usage and the risk of neoplasia in patients with Barrett's esophagus. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* . 2009;7(12):1299–1304 .

Nguyen DM, Richardson P, El-Serag HB. Medications (NSAIDs, statins, proton pump inhibitors) and the risk of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology* . 2010;138(7):2260–2266 .

Tan MC, El-Serag HB, Yu X, Thrift AP. Acid suppression medications reduce risk of oesophageal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: a nested case– control study in US male veterans. *Alimentary pharmacology & therapeutics* . 2018;48(4):469–477 .

Thota PN, Hajifathalian K, Benjamin T, Runkana A, Lopez R, Sanaka MR. Lack of incremental effect of histamine receptor antagonists over proton pump inhibitors on the risk of neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus: a cohort study. *Journal of digestive diseases* . 2017;18(3):143– 150 .

(Koyyada 2021)

Eingeschlossene Studien:

Abraham NS. Proton pump inhibitors: potential adverse effects. *Curr Opin Eriksson S, Langstrom G, Rikner L, Carlsson R, Naesdal J. Omeprazole and H2-receptor antagonists in the acute treatment of duodenal ulcer, gastric ulcer and reflux oesophagitis: a metaanalysis. Eur J Gastroenterol Hepatol*1995;7:467-75.

Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol*2009;104:728-38.

Gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:190-200.

Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol*2009;104:728-38.

*Dig Dis Sci*2011;56:931-950.

Jackevicius CA, Tu JV, Demers V, et al. Cardiovascular outcomes after a change in

prescription policy for clopidogrel. *N Engl J Med* 2008;359:1802-10.

Esplugues JV, Martí-Cabrera M, Ponce J. Safety of proton pump inhibitors. *Med Clin (Barc)*2006;127:790-5. doi: 10.1157/13095825.

Maffei M, Desmeules J, Cereda JM, Hadengue A. Side effects of proton pump inhibitors (PPIs). *Rev Med Suisse*2007;3:1934-6.

Sachs G, Shin JM, Howden CW. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(Suppl 2):2-8. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02943.x.

Galmiche JP, Bruley Des Varannes S, Ducrotté P, Sacher-Huvelin S, Vavasseur F, et al. Tenatoprazole, a novel proton pump inhibitor with a prolonged plasma half-life: effects on intragastric pH and comparison with esomeprazole in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19(6):655-62. doi:10.1111/j.1365-2036.2004.01893.x.

Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 years of proton pump inhibitors: a comprehensive review. *Gut Liver* 2017;11(1):27- 37. doi:10.5009/gnl15502.

Sachs G. Physiology of the parietal cell and therapeutic implications. *Pharmacotherapy* 2003;23: 68-73 [14] Shin JM, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10(6):528-34. doi:10.1007/s11894-008-0098-4.

Shin JM, Choo YM, Sachs G. Chemistry of covalent inhibition of the gastric (H⁺,K⁺)-ATPase by proton pump inhibitors. *J Am Chem Soc* 2004;126:7800-11.

Besancon M, Shin JM, Mercier F, Munson K, Miller M, Hersey S, et al. Membrane topology and omeprazole labeling of the gastric H⁺,K⁺-adenosinetriphosphatase. *Biochemistry* 1993;32:234555.

Pavlov CS, Damulin IV, Shulpekova YO, Andreev EA. Neurological disorders in vitamin B12 deficiency. *Ter Arkh* 2019;91(4):122-9.

Howard TA, Misra DN, Grove M, Becich MJ, Shao JS, Gordon M, et al. Human gastric intrinsic factor expression is not restricted to parietal cells. *J Anat*1996;189:303-13.

Wolffenbuttel BHR, Wouters HJCM, Heiner-Fokkema MR, van der Klauw MM. The many faces of cobalamin (Vitamin B12) deficiency. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2019;3(2):20014. doi:10.1016/j.mayocpiqo.2019.03.002.

Marcuard SP, Albernaz L, Khazanie PG. Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B12). *Ann Intern Med* 1994;120:211-5.

Rozgony N, Fang C, Kuczmarski M, Bob H. Vitamin B(12) deficiency is linked with longterm use of proton pump inhibitors in institutionalized older adults: could a cyanocobalamin nasal spray be beneficial? *J Nutr Elder* 2010;29:87-99.

Dharmarajan T, Kanagala M, Murakonda P, Lebelt A, Norkus E. Do acid-lowering agents affect vitamin B12 status in older adults? *J Am Med Dir Assoc*2008;9:162-7.

Qorraj-Bytyqi H, Hoxha R, Sadiku S, Bajraktari IH, Sopjani M, Thaçi K, et al. Proton pump inhibitors intake and iron and vitamin B12 status: a prospective comparative study with a follow up of 12 months. *Open Access Maced J Med Sci* 2018;6(3):442- 6. doi:10.3889/oamjms.2018.142.

den Elzen WP, Groeneveld Y, de Ruijter W, Souverein JHM, le Cessie S, Assendelft WJJ, et al. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:491-7.

Sobala GM, Schorah CJ, Sanderson M, Dixon MF, Tompkins DS, Godwin P, et al. Ascorbic acid in the human stomach. *Gastroenterology* 1989;97:357-63.

Winkler BS, Orselli SM, Rex TS. The redox couple between glutathione and ascorbic acid: a chemical and physiological perspective. *Free Radic Biol Med* 1994;17:333-49.

Mowat C, Carswell A, Wirz A, McColl KEL. Omeprazole and dietary nitrate independently affect levels of Vitamin C and nitrite in gastric juice. *Gastroenterology* 1999;116:813-22.

Henry EB, Carswell A, Wirz A, Fyffe V, McColl KEL. Proton pump inhibitors reduce the bioavailability of dietary vitamin C. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:539-45.

Florentin M, Elisaf MS. Proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia: A new challenge. *World J Nephrol* 2012;1(6):151- 4. doi:10.5527/wjn.v1.i6.151.

Cundy T, Mackay J. Proton pump inhibitors and severe hypomagnesaemia. *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27:180-5. [31] Mackay JD, Bladon PT. Hypomagnesaemia due to proton-pump inhibitor therapy: a clinical case series. *QJM* 2010;103(6):387-95. doi:10.1093/qjmed/hcq021.

Semb S, Helgstrand F, Hjørne F, Bytzer P. Persistent severe hypomagnesemia caused by proton pump inhibitor resolved after laparoscopic fundoplication. *World J Gastroenterol* 2017;23(37):6907- 10. doi:10.3748/wjg.v23.i37.6907.

Kumar Shubham, T. Anukiruthika, Sayantani Dutta, A.V. Kashyap, Jeyan A. Moses and C. Anandharamakrishnan. Iron deficiency anemia: A comprehensive review on iron absorption, bioavailability and emerging food fortification approaches. *Trends in food science and technology* 2020; 99:58-75.

Wu W, Yang Y, Sun N, Bao Z, Lin S. Food protein-derived iron-chelating peptides: The binding mode and promotive effects of iron bioavailability. *Food Res Int* 2020;131:108976.

Hamano H, Niimura T, Horinouchi Y, Zamami Y, Takechi K, Goda M. Proton pump inhibitors block iron absorption through direct regulation of hepcidin via the aryl hydrocarbon receptor-mediated pathway. *Toxicol Lett* 2020;318:86-91.

Hutchinson C, Geissler C, Powell J, Bomford A. Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary haemochromatosis. *Gut* 2007;56:1291-5.

Sharma V, Brannon M, Carlsson E. Effect of omeprazole on oral iron replacement in patients with iron deficiency anemia. *South Med J* 2004;97:887-9.

Shalev H, Quider AA, Harosh MB, Kapelushnik J. Proton pump inhibitors use suppresses iron absorption in congenital dyserythropoietic anemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2016;33(7-8):457-61. doi:10.1080/08880018.2016.1247392.

Imai R, Higuchi T, Morimoto M, Koyamada R, Okada S. Iron deficiency anemia due to the long-term use of a proton pump inhibitor. *Intern Med* 2018;57(6):899-901. doi:10.2169/internalmedicine.9554-17.

Tempel M, Chawla A, Messina C, Celiker MY. Effects of omeprazole on iron absorption: preliminary study. *Turk J Haematol* 2013;30(3):307-10. doi:10.4274/tjh.2013.0042.

Yang YX. Chronic proton pump inhibitor therapy and calcium metabolism. *Curr Gastroenterol Rep* 2012;14(6):473-9. doi:10.1007/s11894-012-0290-4.

Sheikh MS, Santa Ana CA, Nicar MJ, Schiller LR, Fordtran JS. Gastrointestinal absorption of calcium from milk and calcium salts. *N Engl J Med* 1987;317(9):532-6.

Nilas L, Christiansen C, Christiansen J. Regulation of vitamin D and calcium metabolism after gastrectomy. *Gut* 1985 Mar;26(3):252-7.

O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, Heaney RP, Kerzner LJ. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am J Med* 2005;118:778-81.

Lyu B, Jorgenson M, Hansen KE, Djamali A, Astor BC. Proton pump inhibitors, but not H2 receptor antagonists, are associated with incident fractures among kidney transplant recipients. *Transplantation* 2020. DOI: 10.1097/tp.0000000000003178.

Wang Y, Wintzell V, Ludvigsson JF, Svanström H, Pasternak B. Association between proton pump inhibitor use and risk of fracture in children. *JAMA Pediatr* 2020;174(6):543-51. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.0007.

Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ* 2008;179:319-26.

Nava-Ocampo AA, Velázquez-Armenta EY, Han JY, Koren G. Use of proton pump inhibitors during pregnancy and breastfeeding. *Can Fam Physician* 2006;52(7):853-4.

Gerson LB. Treatment of gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2012;8(11):763-4.

Thélin CS, Richter JE. Review article: the management of heartburn during pregnancy and lactation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(4):421-34.

Nikfar S, Abdollahi M, Moretti ME, Magee LA, Koren G. Use of proton pump inhibitors during pregnancy and rates of major malformations. A meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2002;47:1526-9.

Kallen B. Delivery outcome after the use of acid-suppressing drugs in early pregnancy with special reference to omeprazole. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:877-81.

Li CM, Zhernakova A, Engstrand L, Wijmenga C, Brusselaers N. Systematic review with meta-analysis: the risks of proton pump inhibitors during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51(4):410-20.

Plante L, Ferron GM, Unruh M, Mayer PR. Excretion of pantoprazole in human breast milk. *J Reprod Med* 2004;49:825-7.

Diav-Citrin O, Arnon J, Shechtman S, Schaefer C, van Tonningen MR, Clementi M, et al. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: a multicentre prospective controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:269-75.

Koyyada A, Orsu P. Role of hypothyroidism and associated pathways in pregnancy and infertility: Clinical insights. *Tzu Chi Med J*. In Press 2020. DOI: 10.4103/tcmj.tcmj_255_19.

Lee L, Ramos-Alvarez I, Ito T, Jensen RT. Insights into Effects/risks of chronic hypergastrinemia and lifelong PPI treatment in man based on studies of patients with Zollinger–Ellison syndrome. *Int J Mol Sci* 2019;20:5128. doi:10.3390/ijms20205128.

Cats A, Schenk BE, Bloemena E, Roosendaal R, Lindeman J, Biemond I, et al. Parietal cell protrusions and fundic gland cysts during omeprazole maintenance treatment. *Hum Pathol* 2000;31:684-90.

Jalving M, Koornstra JJ, Wesseling J, Boezen HM, De Jong S, Kleibeuker JH. Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1341-8.

Lundell L, Havu N, Miettinen P, Myrvold HE, Wallin L, Julkunen R, et al. Changes of gastric mucosal architecture during long-term omeprazole therapy: results of a randomized clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:639-47.

Lin JL, Lin JX, Zheng CH, Xie JW, Wang JB, Lu J, et al. Long-term proton pump inhibitor use and the incidence of gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastric Surgery* 2020; 2(1): 1-11. <https://doi.org/10.36159/jgs.v2i1.17>.

Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, Snel P, Mitchell B, Prichard P, et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000;118:661-9.

McCarthy DM. Proton pump inhibitor use, hypergastrinemia, and gastric carcinoids-what is the relationship? *Int J Mol Sci* 2020;21:662. <https://doi.org/10.3390/ijms21020662>.

Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmitko PE, Austin PC, Tu JV, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009;180(7): 713-8.

Blanco Dorado S, Maroñas Amigo O, Latorre-Pellicer A, Rodriguez Jato MT, Lopez Vizcaino A, Gomez Marquez A, et al. A multicentre prospective study evaluating the impact of proton-pump inhibitors omeprazole and pantoprazole on voriconazole plasma concentrations. *Br J Clin Pharmacol* 2020 Feb. DOI: 10.1111/bcp.14267.

Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *New Engl J Med* 2010;363(20):1909-17.

Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009;301(9):937-44.

Sukhovshin RA, Cooke JP. How may proton pump inhibitors impair cardiovascular health? *Am J Cardiovasc Drugs* 2016;16(3):153- 61. doi:10.1007/s40256-016-0160-9.

Valkhoff VE, t Jong GW, Van Soest EM, Kuipers EJ, Sturkenboom MC. Risk of recurrent myocardial infarction with the concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33(1):77-88.

Demcsák A, Lantos T, Bálint ER, Hartmann P, Vincze Á, Bajor J, et al. PPIs are not responsible for elevating cardiovascular risk in patients on clopidogrel-a systematic review and metaanalysis. *Front Physiol* 2018;9:1550. doi: 10.3389/fphys.2018.01550.

Pang J, Wu Q, Zhang Z, Zheng TZ, Xiang Q, Zhang P, et al. Efficacy and safety of clopidogrel only vs. clopidogrel added proton pump inhibitors in the treatment of patients with coronary heart disease after percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2019;23:100317.

Serbin MA, Guzauskas GF, Veenstra DL. Clopidogrel-proton pump inhibitor drug-drug interaction and risk of adverse clinical outcomes among PCI-treated ACS patients: a meta-analysis. *J Manag Care Spec Pharm* 2016;22(8):939-47.

Wilton LV, Key C, Shakir SA. The pharmacovigilance of pantoprazole: the results of postmarketing surveillance on 11 541 patients in England. *Drug Saf* 2003;26:121-32.

Martin RM, Dunn NR, Freemantle S, Shakir S. The rates of common adverse events reported during treatment with proton pump inhibitors used in general practice in England: cohort studies. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:366-72.

Seo SI, You SC, Park CH, Kim TJ, Ko YS, Kim Y, et al. Comparative risk of *Clostridium difficile* infection between proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists: a 15-year hospital cohort study using a common data model. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;10.1111/jgh.14983. doi:10.1111/jgh.14983. <https://doi.org/10.1111/jgh.14983>.

Doorduyn Y, Van Pelt W, Siezen CL, Van der Host F, Van Duynhoven YTHP, Hoebee B, et al. Novel insight in the association between salmonellosis or campylobacteriosis and chronic illness, and the role of host genetics in susceptibility to these diseases. *Epidemiol Infect* 2008;136:1225-34.

Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A, Panes J. Use of acid-suppressing drugs and the risk of bacterial gastroenteritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1418-23.

Esan OB, Perera R, McCarthy N, Violato M, Fanshawe TR. Incidence, risk factors, and health service burden of sequelae of campylobacter and non-typhoidal salmonella infections in England, 2000–2015: A retrospective cohort study using linked electronic health records. *J Infect.* 2020;S01634453(20)30306-6.

Kader SA, Mansour AM, Mohran Z, el-Taoil A, Abdalla KF. A study on the relation between proton pump inhibitor and gastric giardiasis. *J Egypt Soc Parasitol* 1998;28:149-57.

Reynaert H, Fernandes E, Bourgain C, Smekens L, Devis G. Proton-pump inhibition and gastric giardiasis: a causal or casual association? *J Gastroenterol* 1995;30:775-8.

Nguyen PA, Islam M, Galvin CJ, Chang CC, An SY, Yang HC, et al. Meta-analysis of proton pump inhibitors induced risk of community-acquired pneumonia. *Int J Qual Health Care* 2020;32(5):292-9.

Wang KN, Bell JS, Tan ECK, Gilmartin-Thomas JFM, Dooley MJ, Ilomäki J. Proton pump inhibitors and infection-related hospitalizations among residents of long-term care facilities: a casecontrol study. *Drugs Aging* 2019;36:1027-34.

William JH, Nelson R, Hayman N, Mukamal KJ, Danziger J. Proton-pump inhibitor use is associated with lower urinary magnesium excretion. *Nephrology (Carlton)* 2014;19(12):798-801.

Cokro F, Arrang ST. Long-term proton pump inhibitors induces recurrent urinary tract infections: a case study. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science* 2019; 239:012017. DOI: 10.1088/1755-1315/293/1/012017.

(Martin, Chenevix-Trench et al. 2016)

Eingeschlossene Studien:

Zelter A, Fernandez J, 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.

Jalving M, Koornstra JJ, Wesseling J, Boezen HM, de Jong S, Kleibeuker JH. Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1341–8.

Ally MR, Veerappan GR, Maydonovitch CL, et al. Chronic proton pump inhibitor therapy associated with increased development of fundic gland polyps. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 2617–22.

Choudhry U, Boyce HW Jr, Coppola D. Proton pump inhibitor-associated gastric polyps: a retrospective analysis of their frequency, and endoscopic, histologic, and ultrastructural characteristics. *Am J Clin Pathol* 1998; 110: 615–21.

Vieth M, Stolte M. Fundic gland polyps are not induced by proton pump inhibitor therapy. *Am J Clin Pathol* 2001; 116: 716–20.

Kroupa R, Jecmenova M, Dastyh M, Dolina J, Hep A. Is there a real risk of the long term medical treatment of gastroesophageal reflux disease? *United European Gastroenterol J* 2014; 2: A264.

Hsu WH, Wu IC, Kuo CH, et al. Influence of proton pump inhibitor use in gastrointestinal polyps. *Kao Hsiung I Hsueh Ko Hsueh Tsa Chih* 2010; 26: 76–83.

Yoshida N, Yamada S, Fukumoto K, et al. W1083 the development of fundic gland polyps associated with chronic proton pump inhibitor therapy involves in increased expression of Aquaporin 4. *Gastroenterology* 2010; 138: S-648.

Camilo SM, Almeida EC, Miranzi BA, Silva JC, Nomelini RS, Etchebehere RM. Endoscopic and histopathologic gastric changes in chronic users of protonpump inhibitors. *Arq Gastroenterol* 2015; 52,59–64.

Cao HL, Qu R, Zhang ZH, et al. Sporadic fundic gland polyps are not associated with proton pump inhibitors therapy but negatively correlate with *Helicobacter pylori* infection in China. *Chin Med J (Engl)* 2014; 127: 1239–43.

Huang CZ, Lai RX, Mai L, et al. Relative risk factors associated with the development of fundic gland polyps. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 1217–21.

Fiocca R, Mastracci L, Attwood SE, et al. ; Lotus Trial Collaborators. Gastric exocrine and endocrine cell morphology under prolonged acid inhibition therapy: results of a 5-year follow-up in the LOTUS trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 959–71.

Declich P, Tavani E, Ferrara A, Caruso S, Bellone S. Sporadic fundic gland polyps: clinico-pathologic features and associated diseases. *Pol J Pathol* 2005; 56: 131–7.

Dickey W, Kenny BD, McConnell JB. Prevalence of fundic gland polyps in a western European population. *J Clin Gastroenterol* 1996; 23:73–5.

Garcia-Alonso FJ, Martin-Mateos RM, Gonzalez Martin JA, Foruny JR, Vazquez-Sequeiros E, de Boixeda Miquel D. Gastric polyps: analysis of endoscopic and histological features in

our center. *Rev Esp Enferm Dig* 2011; 103: 416–20.

Hongo M, Fujimoto K. Incidence and risk factor of fundic gland polyp and hyperplastic polyp in long-term proton pump inhibitor therapy: a prospective study in Japan. *J Gastroenterol* 2010; 45: 618–24.

Levy MDB, Bhattacharya B. Sporadic fundic gland polyps with low-grade dysplasia: a large case series evaluating pathologic and immunohistochemical findings and clinical behavior. *Am J Clin Pathol* 2015; 144: 592–600.

Pashankar DSI, Israel DM. Gastric polyps and nodules in children receiving long-term omeprazole therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 658–62.

Samarasam I, Roberts-Thomson J, Brockwell D. Gastric fundic gland polyps: a clinico-pathological study from North West Tasmania. *ANZ J Surg* 2009; 79: 467–70.

Torbenson M, Lee JH, Cruz-Correa M, et al. Sporadic fundic gland polyposis: a clinical, histological, and molecular analysis. *Mod Pathol* 2002; 15: 718–23

Neuere Evidenz vorhanden

(Segna, Brusselsaers et al. 2021)

Eingeschlossene Studien:

Tamim H, Duranceau A, Chen LQ, et al. Association between use of acid-suppressive drugs and risk of gastric cancer. *Drug Saf* 2008; 31: 675–684.

Poulsen AH, Christensen S, McLaughlin JK, et al. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study. *Br J Cancer* 2009; 100: 1503–1507.

Brusselaers N, Lagergren J and Engstrand L. Duration of use of proton pump inhibitors and the risk of gastric and oesophageal cancer. *Cancer Epidemiol* 2019; 62: 101585.

Brusselaers N, Wahlin K, Engstrand L, et al. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open* 2017; 7: e017739.

Niikura R, Hayakawa Y, Hirata Y, et al. Longterm proton pump inhibitor use is a risk factor of gastric cancer after treatment for *Helicobacter pylori*: a retrospective cohort analysis. *Gut* 2017; 22: 22.

Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, et al. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut* 2018; 67: 28–35.

Lai SW, Lai HC, Lin CL, et al. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer in a casecontrol study. *Gut* 2019; 68: 765–767.

Peng YC, Huang LR, Lin CL, et al. Association between proton pump inhibitors use and risk of gastric cancer in patients with GERD. *Gut* 2019; 68: 374–376.

Lee JK, Merchant SA, Schneider JL, et al. Long-term proton pump inhibitor use and risk of gastrointestinal cancers. *Gastroenterology* 2019; 156: 163.

García Rodríguez LA, Lagergren J and Lindblad M. Gastric acid suppression and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma: a nested case control study in the UK. *Gut* 2006; 55: 1538–1544.

Crane SJ, Locke GR 3rd, Harmsen WS, et al. Subsite-specific risk factors for esophageal and gastric adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1596–1602.

Wennerstrom ECM, Simonsen J, Camargo MC, et al. Acid-suppressing therapies and subsitespecific risk of stomach cancer. *Br J Cancer* 2017; 116: 1234–1238.

Liu P, McMenamin ÚC, Johnston BT, et al. Use of proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists and risk of gastric cancer in two population-based studies. *Br J Cancer* 2020; 123: 307–315

(Song, Jeon et al. 2020)

Eingeschlossene Studien:

Suleiman UL, Harrison M, Britton A, McPherson K, Bates T (2000) H₂-receptor antagonists may increase the risk of cardiooesophageal adenocarcinoma: a case-control study. *Eur J Cancer Prev* 9:185–191

Tan MC, El-Serag HB, Yu X, Thrift AP (2018) Acid suppression medications reduce risk of oesophageal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: a nested case-control study in US male veterans. *Aliment Pharmacol Ther* 48:469–477. <https://doi.org/10.1111/apt.14895>

Duan L, Wu AH, Sullivan-Halley J, Bernstein L (2009) Antacid drug use and risk of esophageal and gastric adenocarcinomas in Los Angeles County. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 18:526–533. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0764>

Farrow DC, Vaughan TL, Sweeney C, Gammon MD, Chow WH, Risch HA, Stanford JL, Hansten PD, Mayne ST, Schoenberg JB, Rotterdam H, Ahsan H, West AB, Dubrow R, Raumeni JF Jr, Blot WJ (2000) Gastroesophageal reflux disease, use of H₂ receptor antagonists, and risk of esophageal and gastric cancer. *Cancer Causes Control* 11:231–238. <https://doi.org/10.1023/a:1008913828105>

Habel LA, Levin TR, Friedman GD (2000) Cimetidine use and risk of breast, prostate, and other cancers. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 9:149–155. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1557\(200003/04\)9:23.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1557(200003/04)9:23.0.CO;2-1)

García Rodríguez LA, Lagergren J, Lindblad M (2006) Gastric acid suppression and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma: a nested case control study in the UK. *Gut* 55:1538–1544. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.086579>

Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, Chen L, Wong ICK, Leung WK (2018) Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut* 67:28–35. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314605>

Johnson AG, Jick SS, Perera DR, Jick H (1996) Histamine-2 receptor antagonists and gastric cancer. *Epidemiology* 7:434–436. <https://doi.org/10.1097/00001648-199607000-00016>

La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Franceschi S (1990) Histamine-2-receptor antagonists and gastric cancer risk. *Lancet* 336:355–357. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)91888-h](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)91888-h)

Niikura R, Hayakawa Y, Hirata Y, Yamada A, Fujishiro M, Koike K (2018) Long-term proton pump inhibitor use is a risk factor of gastric cancer after treatment for *Helicobacter pylori*: a retrospective cohort analysis. *Gut* 67:1908–1910. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315710>

Poulsen AH, Christensen S, McLaughlin JK, Thomsen RW, Sørensen HT, Olsen JH, Friis S (2009) Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study. *Br J Cancer* 100:1503–1507. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605024>

Tamim H, Duranceau A, Chen LQ, Leloirier J (2008) Association between use of acid-suppressive drugs and risk of gastric cancer. A nested case-control study. *Drug Saf* 31:675–684. <https://doi.org/10.2165/00002018-200831080-00004> 1454 *Eur J Clin Pharmacol* (2020) 76:1437–1456

Chubak J, Boudreau DM, Rulyak SJ, Mandelson MT (2009) Colorectal cancer risk in relation to use of acid suppressive medications. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 18:540–544. <https://doi.org/10.1002/pds.1749>

Hwang IC, Chang J, Park SM (2017) Emerging hazard effects of proton pump inhibitor on the risk of colorectal cancer in low-risk populations: a Korean nationwide prospective cohort study. *PLoS One* 12:e0189114. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189114>

Robertson DJ, Larsson H, Friis S, Pedersen L, Baron JA, Sørensen HT (2007) Proton pump inhibitor use and risk of colorectal cancer: a population-based, case-control study. *Gastroenterology* 133:755–760. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.06.014>

Siersema PD, Yu S, Sahbaie P, Steyerberg EW, Simpson PW, Kuipers EJ, Triadafilopoulos G (2006) Colorectal neoplasia in veterans is associated with Barrett's esophagus but not with protonpump inhibitor or aspirin/NSAID use. *Gastrointest Endosc* 63:581–586. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2005.08.043>

Yang YX, Hennessy S, Propert K, Hwang WT, Sedarat A, Lewis JD (2007) Chronic proton pump inhibitor therapy and the risk of colorectal cancer. *Gastroenterology* 133:748–754. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.06.022>

van Soest EM, van Rossum LG, Dieleman JP, van Oijen MG, Siersema PD, Sturkenboom MC, Kuipers EJ (2008) Proton pump inhibitors and the risk of colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 103: 966–973. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01665.x>

Kao WY, Su CW, Chia-Hui Tan E, Lee PC, Chen PH, Tang JH, Huang YH, Huo TI, Chang CC, Hou MC, Lin HC, Wu JC (2019) Proton pump inhibitors and risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B or C. *Hepatology* 69:1151–1164. <https://doi.org/10.1002/hep.30247>

Li DK, Yan P, Abou-Samra AB, Chung RT, Butt AA (2018) Proton pump inhibitors are associated with accelerated development of cirrhosis, hepatic decompensation and hepatocellular carcinoma in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C infection: results from ERCHIVES. *Aliment Pharmacol Ther* 47:246–258. <https://doi.org/10.1111/apt.14391>

Peng YC, Lin CL, Hsu WY, Chow WK, Lee SW, Yeh HZ, Chen CC, Kao CH (2018) Association between cholangiocarcinoma and proton pump inhibitors use: a nested case-control study. *Front Pharmacol* 9:718. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00718>

Shao YJ, Chan TS, Tsai K, Wu SY (2018) Association between proton pump inhibitors and the risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 48:460–468. <https://doi.org/10.1111/apt.14835>

Tran KT, McMenamin ÚC, Hicks B, Murchie P, Thrift AP, Coleman HG, Iversen L, Johnston BT, Lee AJ, Cardwell CR (2018) Proton pump inhibitor and histamine-2 receptor antagonist use and risk of liver cancer in two population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther* 48:55–64. <https://doi.org/10.1111/apt.14796>

Bradley MC, Murray LJ, Cantwell MM, Hughes CM (2012) Proton pump inhibitors and histamine-2-receptor antagonists and pancreatic cancer risk: a nested case-control study. *Br J Cancer* 106:233–239. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.511>

Hicks B, Friis S, Pottegård A (2018) Use of proton pump inhibitors and risk of pancreatic cancer. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 27: 926–930. <https://doi.org/10.1002/pds.4576>

Hwang IC, Chang J, Park SM (2018) Association between proton pump inhibitor use and the risk of pancreatic cancer: a Korean nationwide cohort study. *PLoS One* 13:e0203918. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203918>

Kearns MD, Boursi B, Yang YX (2017) Proton pump inhibitors on pancreatic cancer risk and survival. *Cancer Epidemiol* 46:80–84. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2016.12.006>

Lai SW, Sung FC, Lin CL, Liao KF (2014) Use of proton pump inhibitors correlates with increased risk of pancreatic cancer: a case-control study in Taiwan. *J Kuwait Med Assoc* 46:44–48

Peng YC, Lin CL, Hsu WY, Lu IT, Yeh HZ, Chang CS, Kao CH (2018) Proton pump inhibitor use is associated with risk of pancreatic cancer: a nested case-control study. *Dose-Response* 16(4): 1559325818803283. <https://doi.org/10.1177/1559325818803283>

Hsu CL, Chang CH, Lin JW, Wu LC, Chuang LM, Lai MS (2013) Histamine-2 receptor antagonists and risk of lung cancer in diabetic patients – an exploratory analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 22:632–640. <https://doi.org/10.1002/pds.3441>

Chen CH, Lee CZ, Lin YC, Kao LT, Lin HC (2019) Negative association of proton pump inhibitors with subsequent development of breast cancer: a nationwide population-based study. *J Clin Pharmacol* 59:350–355. <https://doi.org/10.1002/jcph.1329>

Coogan PF, Zhang Y, Palmer JR, Strom BL, Rosenberg L (2005) Cimetidine and other histamine 2-receptor antagonist use in relation to risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 14:1012–1015. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-04-0547>

Ding DC, Sung FC, Chen W, Wang JH, Lin SZ (2019) Proton pump inhibitors reduce breast cancer risk in gastric ulcer patients: a population-based cohort study. *Breast J* 26:474–478. <https://doi.org/10.1111/tbj.13519>

Hálfðánarson ÓÖ, Fall K, Ogmundsdóttir MH, Lund SH, Steingrímsson E, Ogmundsdóttir HM, Zoega H (2019) Proton pump inhibitor use and risk of breast cancer, prostate cancer, and malignant melanoma: an Icelandic population-based case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 28:471–478. <https://doi.org/10.1002/pds.4702>

Mathes RW, Malone KE, Daling JR, Porter PL, Li CI (2008) Relationship between histamine 2-receptor antagonist medications and risk of invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 17:67–72. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-0765>

Velicer CM, Dublin S, White E (2006) Cimetidine use and the risk for prostate cancer: results from the VITAL cohort study. *Ann Epidemiol* 16:895–900. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2006.03.003>

Nayan M, Juurlink DN, Austin PC, Macdonald EM, Finelli A, Kulkarni GS, Hamilton RJ (2017) Canadian Drug Safety and Effectiveness Research Network (CDSEEN). Medication use and kidney cancer risk: a population-based study. *Eur J Cancer* 83:203–210. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.07.001>

Beiderbeck AB, Holly EA, Sturkenboom MC, Coebergh JW, Stricker BH, Leufkens HG (2003) Prescription medications associated with a decreased risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Epidemiol* 157:510–516. <https://doi.org/10.1093/aje/kwg004>

Chien LN, Huang YJ, Shao YH, Chang CJ, Chuang MT, Chiou HY, Yen Y (2016) Proton pump inhibitors and risk of periampullary cancers - a nested case-control study. *Int J Cancer* 138:1401–1409. <https://doi.org/10.1002/ijc.29896>

(Lundell, Vieth et al. 2015)

Eingeschlossene Studien:

Bardhan KD, Bishop AE, Polak JM, et al. Pantoprazole in severe acid-peptic disease: the effectiveness and safety of 5 years' continuous treatment. *Dig Liver Dis* 2005; 37:10–22.

Brunner GH, Lamberts R, Creutzfeldt W. Efficacy and safety of omeprazole in the long-term treatment of peptic ulcer and reflux oesophagitis resistant to ranitidine. *Digestion* 1990; 47(Suppl. 1): 64–8.

Brunner G, Arnold R, Hennig U, Fuchs W. An open trial of long-term therapy with lansoprazole in patients with peptic ulceration resistant to extended high-dose ranitidine treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7(Suppl. 1): 51–5.

Hage E, Hendel L, Gustafsen J, Hendel J. Histopathology of the gastric oxyntic mucosa in two different patient groups during long-term treatment with omeprazole. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 781–9.

Hendel L, Hage E, Hendel J, Stentoft P. Omeprazole in the long-term treatment of severe gastro-oesophageal reflux disease in patients with systemic sclerosis. *Aliment Pharmacol Ther* 1992; 6: 565–77.

Rindi G, Fiocca R, Morocutti A, Jacobs A, Miller N, Thjodleifsson B. Effects of 5 years of treatment with rabeprazole or omeprazole on the gastric mucosa. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 559–66.

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.

Lundell L, Havu N, Miettinen P, et al. Changes of gastric mucosal architecture during long-term omeprazole therapy: results of a randomized clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 639–47.

Klinkenberg-Knol EC, Festen HP, Jansen JB, et al. Long-term treatment with omeprazole for refractory reflux esophagitis: efficacy and safety. *Ann Intern Med* 1994; 121: 161–7.

Lamberts R, Creutzfeldt W, Struber HG, Brunner G, Solcia E. Long-term omeprazole therapy in peptic ulcer disease: gastrin, endocrine cell growth, and gastritis. *Gastroenterology* 1993; 104: 1356–70.

Lamberts R, Brunner G, Solcia E. Effects of very long (up to 10 years) proton pump blockade on human gastric mucosa. *Digestion* 2001; 64: 205–13.

Brunner G, Athmann C, Schneider A. Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 37–47.

Eissele R, Brunner G, Simon B, Solcia E, Arnold R. Gastric mucosa during treatment with lansoprazole: *Helicobacter pylori* is a risk factor for argyrophil cell hyperplasia. *Gastroenterology* 1997; 112: 707–17.

Freston JW, Hisada M, Peura DA, et al. The clinical safety of long-term lansoprazole for the maintenance of healed erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 1249–60.

Geboes K, Dekker W, Mulder CJ, Nusteling K. Long-term lansoprazole treatment for gastro-oesophageal reflux disease: clinical efficacy and influence on gastric mucosa. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1819–26.

Fiocca R, Mastracci L, Attwood SE, et al. Gastric exocrine and endocrine cell morphology under prolonged acid inhibition therapy: results of a 5-year follow-up in the LOTUS trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 959–71

(Chinzon, Domingues et al. 2022)

Eingeschlossene Studien:

Baik SH, Fung K-W, McDonald CJ. The mortality risk of proton pump inhibitors in 1.9 million US seniors: an extended cox survival analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;13:21.

Yu L-Y, Sun L-N, Zhang X-H, Li Y-Q, Yu L, Yuan Z-Q-Y, et al. A review of the novel application and potential adverse effects of proton pump inhibitors. *Adv Ther.* 2017;34:1070-86.

Eid SM, Boueiz A, Paranj S, Mativo C, BA RL, Abougergi MS. Patterns and predictors of proton pump inhibitor overuse among academic and non-academic hospitalists. *Intern Med.* 2010;49:2561-8.

Haastrup PF, Thompson W, Søndergaard J, Jarbøl DE. Side effects of longterm proton pump inhibitor use: a review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2018;123:114*21.

HILL AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med.* 1965;58:295-300.

Cheung KS, Leung WK. Long-term use of proton-pump inhibitors and risk of gastric cancer: a review of the current evidence. *Ther Adv Gastroenterol.* 2019;12:1-11.

Engstrand L, Graham DY. Microbiome and gastric cancer. *Dig Dis Sci.* 2020;65:865-73.

Wang TC, Dangler CA, Chen D, Goldenring JR, Koh T, Raychowdhury R, et al. Synergistic interaction between hypergastrinemia and helicobacter infection in a mouse model of gastric cancer. *Gastroenterology.* 2000;118:36-47.

Fox JG, Wang TC. Inflammation, atrophy, and gastric cancer. *J Clin Invest*. 2007;117:60-9.

Havu N. Enterochromaffin-like cell carcinoids of gastric mucosa in rats after life-long inhibition of gastric secretion. *Digestion*. 1986;35:42-55.

Jianu CS, Fossmark R, Viset T, Qvigstad G, Sørdal Ø, Mårvik R, et al. Gastric carcinoids after long-term use of a proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:644-9.

Sjöblom S-M, Sipponen P, Miettinen M, Karonen S-L, Järvinen HJ. Gastroscopic screening for gastric carcinoids and carcinoma in pernicious anemia. *Endoscopy*. 1988;20:52-6.

Joo MK, Park JJ, Chun HJ. Proton pump inhibitor: The dual role in gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2019;25:2058-70.

Evatt ML, Terry PD, Ziegler TR, Oakley GP. Association between vitamin B 12 -containing supplement consumption and prevalence of biochemically defined B 12 deficiency in adults in NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey). *Public Health Nutr*. 2010;13:25-31.

Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B 12 deficiency. *JAMA*. 2013;310:2435-42.

Lo W, Chan WW. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11:483-90.

Attwood SE, Ell C, Galmiche JP, Fiocca R, Hatlebakk JG, Hasselgren B, et al. Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomised clinical trial conditions: data from the SOPRAN and LOTUS studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:1162-74.

Al Menhali A, Keeley TM, Demitrack ES, Samuelson LC. Gastrin induces parathyroid hormone-like hormone expression in gastric parietal cells. *Am J Physiol Liver Physiol*. 2017;312:G649-57.

O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, Heaney RP, Kerzner LJ. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: A randomized crossover trial. *Am J Med*. 2005;118:778-81.

Sarzynski E, Puttarajappa C, Xie Y, Grover M, Laird-Fick H. Association between proton pump inhibitor use and anemia: a retrospective cohort study. *Dig Dis Sci*. 2011;56:2349-53.

Shikata T, Sasaki N, Ueda M, Kimura T, Itohara K, Sugahara M, et al. Use of proton pump inhibitors is associated with anemia in cardiovascular outpatients. *Circ J*. 2014;79:193-200.

Lam JR, Schneider JL, Quesenberry CP, Corley DA. proton pump inhibitor and histamine-2 receptor antagonist use and iron deficiency. *Gastroenterology*. 2017;152:821-9.e1.

Liao S, Gan L, Mei Z. Does the use of proton pump inhibitors increase the risk of hypomagnesemia. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e15011.

William JH, Danziger J. Proton-pump inhibitor-induced hypomagnesemia: Current research and proposed mechanisms. *World J Nephrol.* 2016;5:152.

Janett S, Camozzi P, Peeters GGAM, Lava SAG, Simonetti GD, Goeggel Simonetti B, et al. Hypomagnesemia induced by long-term treatment with proton-pump inhibitors. *Gastroenterol Res Pract.* 2015;2015:1-7.

Cavalcoli F, Zilli A, Conte D, Massironi S. Micronutrient deficiencies in patients with chronic atrophic autoimmune gastritis: a review. *World J Gastroenterol.* 2017;23:563.

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.

Jaynes M, Kumar AB. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. *Ther Adv Drug Saf.* 2019;10:1-13.

Waldum HL, Qvigstad G, Fossmark R, Kleveland PM, Sandvik AK. Rebound acid hypersecretion from a physiological, pathophysiological and clinical viewpoint. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45:389-94.

Lodrup AB, Reimer C, Bytzer P. Systematic review: symptoms of rebound acid hypersecretion following proton pump inhibitor treatment. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48:515-22.

Su T, Lai S, Lee A, He X, Chen S. Meta-analysis: proton pump inhibitors moderately increase the risk of small intestinal bacterial overgrowth. *J Gastroenterol.* 2018;53:27-36.

Singh A, Cresci GA, Kirby DF. Proton pump inhibitors: risks and rewards and emerging consequences to the gut microbiome. *Nutr Clin Pract.* 2018;33:614-24.

Walker KJ, Gilliland SS, Vance-Bryan K, Moody JA, Larsson AJ, Rotschafer JC, et al. *Clostridium difficile* colonization in residents of long-term care facilities: prevalence and risk factors. *J Am Geriatr Soc.* 1993;41:940-6.

Pant C, Madonia P, Minocha A. Does PPI therapy predispose to *Clostridium difficile* infection? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;6:555-7.

Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN. *Clostridium difficile* -associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1001-10.

Tariq R, Singh S, Gupta A, Pardi DS, Khanna S. Association of gastric acid suppression with recurrent *clostridium difficile* infection. *JAMA Intern Med.* 2017;177:784.

Trifan A, Stanciu C, Girleanu I, Stoica OC, Singeap AM, Maxim R, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of *Clostridium difficile* infection: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2017;23:6500-15.

Min YW, Lim KS, Min B-H, Gwak G-Y, Paik YH, Choi MS, et al. Proton pump inhibitor use significantly increases the risk of spontaneous bacterial peritonitis in 1965 patients with cirrhosis and ascites: a propensity score matched cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40:695-704.

Xu HB, Wang HD, Li CH, Ye S, Dong MS, Xia QJ, et al. Proton pump inhibitor use and risk of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a systematic review and meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2015;14:7490-501.

Terg R, Casciato P, Garbe C, Cartier M, Stieben T, Mendizabal M, et al. Proton pump inhibitor therapy does not increase the incidence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: A multicenter prospective study. *J Hepatol*. 2015;62:1056-60.

Zhou B, Huang Y, Li H, Sun W, Liu J. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2016;27:339-47.

Fraser L-A, Leslie WD, Targownik LE, Papaioannou A, Adachi JD. The effect of proton pump inhibitors on fracture risk: report from the canadian multicenter osteoporosis study. *Osteoporos Int*. 2013;24:1161-8.

Thong BKS, Ima-Nirwana S, Chin KY. Proton pump inhibitors and fracture risk: a review of current evidence and mechanisms involved. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16:1571.

FDA Drug Safety Communication. Possible increased risk of fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors. [Internet]. 2011. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm213206.htm>

Ito T, Jensen RT. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010;12:448-57.

Khalili H, Huang ES, Jacobson BC, Camargo CA, Feskanich D, Chan AT. 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–e372.

Hansen KE, Nieves JW, Nudurupati S, Metz DC, Perez MC. Dexlansoprazole and esomeprazole do not affect bone homeostasis in healthy postmenopausal women. *Gastroenterology*. 2019;156:926-34.e6.

Haenisch B, von Holt K, Wiese B, Prokein J, Lange C, Ernst A, et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;265:419-28.

Ortiz-Guerrero G, Amador-Muñoz D, Calderón-Ospina CA, López-Fuentes D, Mesa MON. Proton pump inhibitors and dementia: physiopathological mechanisms and clinical consequences. *Neural Plast*. 2018;2018:5257285.

Gomm W, von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, et al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia. *JAMA Neurol*. 2016;73:410.

Lochhead P, Hagan K, Joshi AD, Khalili H, Nguyen LH, Grodstein F, et al. Association between proton pump inhibitor use and cognitive function in women. *Gastroenterology*. 2017;153:971-9.e4.

Taipale H, Tolppanen A-M, Tiihonen M, Tanskanen A, Tiihonen J, Hartikainen S. No association between proton pump inhibitor use and risk of alzheimer's disease. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:1802-8.

Desai M, Nutalapati V, Srinivasan S, Fathallah J, Dasari C, Chandrasekhar VT, et al. Proton pump inhibitors do not increase the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Dis Esophagus*. 2020;33:doaa041.

Li M, Luo Z, Yu S, Tang Z. Proton pump inhibitor use and risk of dementia: Systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98: e14422.

Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med*. 2016;176:238.

Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Balasubramanian S, Al-Aly Z. Proton pump inhibitors and risk of incident ckd and progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:3153-63.

Nehra AK, Alexander JA, Loftus CG, Nehra V. Proton pump inhibitors: review of emerging concerns. *Mayo Clin Proc*. 2018;93:240-6.

Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, Gomes T, Mamdani MM, Garg AX, et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. *C Open*. 2015;3:E166-71.

Klatte DCF, Gasparini A, Xu H, de Deco P, Trevisan M, Johansson ALV, et al. Association between proton pump inhibitor use and risk of progression of chronic kidney disease. *Gastroenterology*. 2017;153:702-10.

Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med*. 2016;176:238-46.

Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Yan Y, Al-Aly Z. Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. *BMJ Open*. 2017;7:e015735.

Xie Y, Bowe B, Yan Y, Xian H, Li T, Al-Aly Z. Estimates of all cause mortality and cause specific mortality associated with proton pump inhibitors among US veterans: cohort study. *BMJ*. 29;365:11580.

Ghebremariam YT, LePendur P, Lee JC, Erlanson DA, Slaviero A, Shah NH, et al. Unexpected effect of proton pump inhibitors: elevation of the cardiovascular risk factor asymmetric dimethylarginine. *Circulation*. 2013;128:845-53.

Tommasi S, Elliot DJ, Hulin JA, Lewis BC, McEvoy M, Mangoni AA. Human dimethylarginine dimethylaminohydrolase 1 inhibition by proton pump inhibitors and the cardiovascular risk marker asymmetric dimethylarginine: in vitro and in vivo significance. *Sci Rep*. 2017;7:2871.

Costarelli L, Giacconi R, Malavolta M, Basso A, Piacenza F, Provinciali M, et al. Different transcriptional profiling between senescent and non-senescent human coronary artery

endothelial cells (HCAECs) by Omeprazole and Lansoprazole treatment. *Biogerontology*. 2017;18:217-36.

Yepuri G, Sukhovshin R, Nazari-Shafti TZ, Petrascheck M, Ghebre YT, Cooke JP. Proton pump inhibitors accelerate endothelial senescence. *Circ Res*. 2016;118:e36-42.

Schillinger W, Teucher N, Sossalla S, Kettlewell S, Werner C, Raddatz D, et al. Negative inotropy of the gastric proton pump inhibitor pantoprazole in myocardium from humans and rabbits. *Circulation*. 2007;116:57-66.

Furuta T, Iwaki T, Umemura K. Influences of different proton pump inhibitors on the anti-platelet function of clopidogrel in relation to CYP2C19 genotypes. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70:383-92.

Gupta E, Bansal D, Sotos J, Olden K. Risk of adverse clinical outcomes with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following percutaneous coronary intervention. *Dig Dis Sci*. 2010;55:1964-8.

(Jiang, Jiang et al. 2019)

Eingeschlossene Studien:

Poulsen AH, Christensen S, McLaughlin JK et al. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study. *Br. J. Cancer* 2009; 100: 1503–7.

Brusselaers N, Wahlin K, Engstrand L et al. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open* 2017; 7: e017739.

Cheung KS, Chan EW, Wong AY, Chen L, Wong IC, Leung WK. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a populationbased study. *Gut* 2018; 67:28–35.

Tamim H, Duranceau A, Chen LQ et al. Association between use of acid-suppressive drugs and risk of gastric cancer: a nested case-control study. *Drug Saf*. 2008; 31: 675–84.

Crane SJ, Locke IGR, Harmsen WS et al. Subsite-specific risk factors for esophageal and gastric adenocarcinoma. *Am. J. Gastroenterol*. 2007; 102: 1596–602.

Niikura R, Hayakawa Y, Hirata Y, Yamada A, Fujishiro M, Koike K. Long-term proton pump inhibitor use is a risk factor of gastric cancer after treatment for *Helicobacter pylori*: a retrospective cohort analysis. *Gut* 2018; 67: 1908–10.

Garcia Rodriguez LA, Lagergren J, Lindblad M. Gastric acid suppression and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma: a nested case control study in the UK. *Gut* 2006; 55: 1538–44.

Ausgeschlossene Studien Schlüsselfragen 2

Wiederholung der eingeschlossenen Studien

(Strykowska-Gora, Karczmarek-Borowska et al. 2015)

Eingeschlossene Studien:

Singh PP, Singh S. Statins are associated with reduced risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2013;24:1721–30.

Singh S, Singh AG, Singh PP, Murad MH, Iyer PG. Statins are associated with reduced risk of esophageal cancer, particularly in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:620–9.

Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol.* 2013;144:323–32.

Indirektheit

(Seo, Park et al. 2022)

Eingeschlossene Studien

Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, et al. Aspirin and risk of gastric cancer after helicobacter pylori eradication: a territory- wide study. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(7):743- 749.

Kim MH, Chang J, Kim WJ, Banerjee S, Park SM. Cumulative dose threshold for the chemopreventive effect of aspirin against gastric cancer. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(6):845-854.

Murff HJ, Roumie CL, Greevy RA, et al. Metformin use and incidence cancer risk: evidence for a selective protective effect against liver cancer. *Cancer Causes Control.* 2018;29(9):823-832.

Zheng J, Xie SH, Santoni G, Lagergren J. Metformin use and risk of gastric adenocarcinoma in a Swedish population- based cohort study. *Br J Cancer.* 2019;121(10):877- 882.

Lin CJ, Liao WC, Lin HJ, et al. Statins attenuate Helicobacter pylori CagA translocation and reduce incidence of gastric cancer. In vitro and population- based case- control studies. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146432.

You HS, You N, Lee JW, Lim HJ, Kim J, Kang HT. Inverse association between statin use and stomach cancer incidence in individuals with hypercholesterolemia, from the 2002– 2015 NHIS- HEALS Data. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(3):1054.

Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, et al. Statins were associated with a reduced gastric cancer risk in patients with eradicated *Helicobacter Pylori* infection: a territory- wide propensity score matched study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2020;29(2):493- 499.

Zaridze D, Borisova E, Maximovitch D, Chkhikvadze V. Aspirin protects against gastric cancer: results of a case- control study from Moscow, Russia. *Int J Cancer.* 1999;82(4):473- 476.

Coogan PF, Rosenberg L, Palmer JR, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of digestive cancers at sites other than the large bowel. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000;9(1):119- 123.

Akre K, Ekström AM, Signorello LB, Hansson LE, Nyrén O. Aspirin and risk for gastric cancer: a population- based casecontrol study in Sweden. *Br J Cancer.* 2001;84(7):965- 968.

Lindblad M, Lagergren J, García Rodríguez LA. Nonsteroidal anti- inflammatory drugs and risk of esophageal and gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(2):444- 450.

Fortuny J, Johnson CC, Bohlke K, et al. Use of anti- inflammatory drugs and lower esophageal sphincter- relaxing drugs and risk of esophageal and gastric cancers. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(10):1154- 1159.

Duan L, Wu AH, Sullivan- Halley J, Bernstein L. Nonsteroidal anti- inflammatory drugs and risk of esophageal and gastric adenocarcinomas in Los Angeles County. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(1):126- 134.

Figuerola JD, Terry MB, Gammon MD, et al. Cigarette smoking, body mass index, gastro- esophageal reflux disease, and nonsteroidal anti- inflammatory drug use and risk of subtypes of esophageal and gastric cancers by P53 overexpression. *Cancer Causes Control.* 2009;20(3):361- 368.

Bertuccio P, Bravi F, Bosetti C, Negri E, La Vecchia C. Aspirin and gastric cancer risk. *Eur J Cancer Prev.* 2010;19(6):426- 427.

Abnet CC, Freedman ND, Kamangar F, Leitzmann MF, Hollenbeck AR, Schatzkin A. Non- steroidal anti- inflammatory drugs and risk of gastric and oesophageal adenocarcinomas: results from a cohort study and a meta- analysis. *Br J Cancer.* 2009;100(3):551- 557.

Andere Endpunkte

(Yuan, Han et al. 2022)

Eingeschlossene Studien

P. R. Yang, Y. Y. Tsai, K. J. Chen, Y. H. Yang, and W. T. Shih, "Statin use improves overall survival of patients with gastric cancer after surgery and adjuvant chemotherapy in taiwan: a nationwide matched cohort study," *Cancers*, vol. 12, no. 8, p. 2055, 2020

D. H. Nam, H. Lee, J. C. Park et al., "Long-term statin therapy improves oncological outcome after radical gastrectomy for stage II and III gastric cancer," *Anticancer Research*, vol. 34, no. 1, pp. 355–361, 2014.

S. T. Kim, J. H. Kang, J. Lee et al., "Simvastatin plus capecitabine-cisplatin versus placebo plus capecitabine-cisplatin in patients with previously untreated advanced gastric cancer: a double-blind randomised phase 3 study," *European Journal of Cancer*, vol. 50, no. 16, pp. 2822–2830, 2014.

A. D. Spence, J. Busby, C. M. Hughes, B. T. Johnston, H. G. Coleman, and C. R. Cardwell, "Statin use and survival in patients with gastric cancer in two independent populationbased cohorts," *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, vol. 28, no. 4, pp. 460–470, 2019

L. Bujanda, A. Rodr 'iguez-Gonzalez, C. Sarasqueta et al., ' "Effect of pravastatin on the survival of patients with advanced gastric cancer," *Oncotarget*, vol. 7, no. 4, pp. 4379–4384, 2016

Neuere oder bessere Evidenz vorhanden

(Ma, Wang et al. 2015)

Eingeschlossene Studien:

Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Exposure to statins and risk of common cancers: A series of nested case-control studies. *BMC Cancer* 2011;11:409.

Chiu HF, Ho SC, Chang CC, Wu TN, Yang CY. Statins are associated with a reduced risk of gastric cancer: A population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2011;106:2098-103.

Leung HW, Chan AL, Lo D, Leung JH, Chen HL. Common cancer risk and statins: A population-based case-control study in a Chinese population. *Exp Opin Drug Saf* 2013;12:19-27

Graaf MR, Beiderbeck AB, Egberts AC, Richel DJ, Guchelaar HJ. The risk of cancer in users of statins. *J Clin Oncol* 2004;22:2388-94.

Lee J, Lee SH, Hur KY, Woo SY, Kim SW, Kang WK. Statins and the risk of gastric cancer in diabetes patients. *BMC Cancer* 2012;12:596.

Lai SW, Liao KF, Lin CY, Lin CL, Sung FC. Statins on the risk of gastric cancer: A population-based observation in Taiwan. *Am J Gastroenterol* 2013;108:147-9.

Kaye JA, Jick H. Statin use and cancer risk in the General Practice Research Database. *Br J Cancer* 2004;90:635-7.

(Bai, Ding et al. 2023)

Eingeschlossene Studien:

Abnet, C.C.; Freedman, N.D.; Kamangar, F.; Leitzmann, M.F.; Hollenbeck, A.R.; Schatzkin, A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of gastric and oesophageal adenocarcinomas: Results from a cohort study and a meta-analysis. *Br. J. Cancer* 2009, 100, 551–557.

Ahn, J.S.; Eom, C.S.; Jeon, C.Y.; Park, S.M. Acid suppressive drugs and gastric cancer: A meta-analysis of observational studies. *World J. Gastroenterol.* 2013, 19, 2560–2568.

Cai, D.; Qin, J.; Chen, G.; Feng, W.; Liu, J. Bisphosphonates use and risk of gastric cancer: An updated meta-analysis of cohort and case-control studies. *Minerva Med.* 2017, 108, 464–472.

Deng, Y.; Zhang, Z.; Jia, X.; Cheng, W.; Zhou, X.; Liu, Y.; Wang, M. Oral bisphosphonates and incidence of cancers in patients with osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Arch. Osteoporos.* 2018, 14, 1.

Huang, X.Z.; Chen, Y.; Wu, J.; Zhang, X.; Wu, C.C.; Zhang, C.Y.; Sun, S.S.; Chen, W.J. Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs use reduce gastric cancer risk: A dose-response meta-analysis. *Oncotarget* 2017, 8, 4781–4795.

Ma, Z.; Wang, W.; Jin, G.; Chu, P.; Li, H. Effect of statins on gastric cancer incidence: A meta-analysis of case control studies. *J. Cancer Res. Ther.* 2014, 10, 859–865.

Tian, W.; Zhao, Y.; Liu, S.; Li, X. Meta-analysis on the relationship between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and gastric cancer. *Eur. J. Cancer Prev.: Off. J. Eur. Cancer Prev. Organ. (ECP)* 2010, 19, 288–298.

Wang, L.; Zhang, R.; Yu, L.; Xiao, J.; Zhou, X.; Li, X.; Song, P.; Li, X. Aspirin Use and Common Cancer Risk: A Meta-Analysis of Cohort Studies and Randomized Controlled Trials. *Front. Oncol.* 2021, 11, 690219.

You, S.; Sun, G.; Yao, Q.; Wan, Z.; Huang, X. Statin use and risk of gastrointestinal cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2018, 11, 1437–1447.

Zeng, R.; Cheng, Y.; Luo, D.; Wang, J.; Yang, J.; Jiang, L.; Zhuo, Z.; Guo, K.; Wu, H.; Leung, F.W.; et al. Comprehensive analysis of proton pump inhibitors and risk of digestive tract cancers. *Eur. J. Cancer* 2021, 156, 190–201.

Zhang, K.; Bai, P.; Dai, H.; Deng, Z. Metformin and risk of cancer among patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Prim. Care Diabetes* 2021, 15, 52–58.

(Bae 2022)

Eingeschlossene Studien:

Park BJ, Cho YK, Kim SA. Construction of the Korea Elderly Pharmacoepidemiologic Cohort: drug utilization review of cephalosporins in geriatric inpatients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001;10(6):487-492.

Jones JK. Pharmacogenetics and pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001;10(5):457-461.

Suissa S, Dell’Aniello S. Time-related biases in pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2020;29(9):1101- 1110.

Suissa S. Immortal time bias in observational studies of drug effects. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16(3):241-249.

Suissa S. Immortal time bias in pharmaco-epidemiology. *Am J Epidemiol* 2008;167(4):492-499.

Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric cancer: epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies. *Int J Mol Sci* 2020;21(11): 4012.

Shah SC, Peek RM Jr. Chemoprevention against gastric cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2021;31(3):519-542.

Liu Q, Xia H, Zhou S, Tang Q, Zhou J, Ren M, et al. Simvastatin inhibits the malignant behaviors of gastric cancer cells by simultaneously suppressing YAP and β -catenin signaling. *Onco Targets Ther* 2020;13:2057-2066.

den Hoed CM, Kuipers EJ. Gastric cancer: how can we reduce the incidence of this disease? *Curr Gastroenterol Rep* 2016; 18(7):34.

Singh PP, Singh S. Statins are associated with reduced risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2013;24(7):1721-1730.

Wu XD, Zeng K, Xue FQ, Chen JH, Chen YQ. Statins are associated with reduced risk of gastric cancer: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69(10):1855-1860.

Seo SI, Park CH, Kim TJ, Bang CS, Kim JY, Lee KJ, et al. Aspirin, metformin, and statin use on the risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Korea with systematic review and meta-analysis. *Cancer Med* 2022;11(4): 1217-1231.

Harris RJ, Deeks JJ, Altman DG, Bradburn MJ, Harbord RM, Sterne JA. Metan: fixed-and random-effects meta-analysis. *Stata J* 2008;8(1):3-28.

Bae JM. Meta-epidemiology. *Epidemiol Health* 2014;36: e2014019. 15. Friedman GD, Flick ED, Udaltsova N, Chan J, Quesenberry CP Jr, Habel LA. Screening statins for possible carcinogenic risk: up to 9 years of follow-up of 361,859 recipients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17(1):27-36.

Haukka J, Sankila R, Klaukka T, Lonnqvist J, Niskanen L, Tanskanen A, et al. Incidence of cancer and statin usage--record linkage study. *Int J Cancer* 2010;126(1):279-284.

Cheung KS, Chan EW, Wong AY, Chen L, Seto WK, Wong IC, et al. Statins were associated with a reduced gastric cancer risk in patients with eradicated helicobacter pylori infection: a territory-wide propensity score matched study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2020;29(2):493-499.

You HS, You N, Lee JW, Lim HJ, Kim J, Kang HT. Inverse association between statin use and stomach cancer incidence in individuals with hypercholesterolemia, from the 2002-2015 NHIS-HEALS data. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(3): 1054.

Sato S, Ajiki W, Kobayashi T, Awata N; PCS Study Group. Pravastatin use and the five-year incidence of cancer in coronary heart disease patients: from the prevention of coronary scle-427 Statin & Gastric Cancer Risk rosis study. *J Epidemiol* 2006;16(5):201-206.

Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *BMJ* 2010;340: c2197.

Matsushita Y, Sugihara M, Kaburagi J, Ozawa M, Iwashita M, Yoshida S, et al. Pravastatin use and cancer risk: a meta-analysis of individual patient data from long-term prospective controlled trials in Japan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19(2): 196-202.

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Emberson JR, Kearney PM, Blackwell L, Newman C, Reith C, et al. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. PLoS One 2012;7(1):e29849.

Oh TK, Song IA. Drug-specific and dosage effects of statins and the risk of cancer: a population-based cohort study in South Korea. Eur J Cancer Prev 2021;30(2):188-194.

Cho MH, Yoo TG, Jeong SM, Shin DW. Association of aspirin, metformin, and statin use with gastric cancer incidence and mortality: a nationwide cohort study. Cancer Prev Res (Phila) 2021;14(1):95-104.

Shariff SZ, Cuerden MS, Jain AK, Garg AX. The secret of immortal time bias in epidemiologic studies. J Am Soc Nephrol 2008; 19(5):841-843.