

Stressulcus

Sammendrag

Bakgrunn. Stressulcus opptrer særlig hos intensivpasienter som har gjennomgått større kirurgiske inngrep, traumer eller er kritisk syke. Tilstanden kan kompliseres av akutt blødning og perforasjon.

Materiale og metode. Vi presenterer en oversikt over sykdommen stressulcus basert på aktuell litteratur.

Resultater og fortolkning. Insidensen av stressulcus har avtatt de siste tiårene, hovedsakelig på grunn av bedret intensivbehandling og medikamentell profylakse. Indikasjon for profylakse og valg av medikament har lenge vært et omdiskutert tema. De fleste forfattere anbefaler å gi medikamentell profylakse kun til selekterte pasienter. H₂-reseptorantagonister anbefales som førstevalg på bakgrunn av foreliggende data. Basert på aktuell litteratur har vi utarbeidet retningslinjer for håndtering av pasienter med risiko for utvikling av stressulcus.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Kim Alexander Tønseth*
kim.tonseth@rikshospitalet.no

Olav Villanger
Kirurgisk avdeling
Rikshospitalet
0027 Oslo

* Nåværende adresse:
Plastikkirurgisk avdeling
Rikshospitalet

Pasienten. En 78 år gammel mann hadde i løpet av de siste årene utviklet økende angina pectoris og hjertesvikt. Etter utredning fant man indikasjon for kirurgisk behandling, og han ble derfor operert med biologisk aortaventil og trippel bypass.

Operasjonen og det umiddelbare postoperative forløpet var uten komplikasjoner, men fra fjerde postoperative dag utviklet

han økende magesmerter, og allmenntilstanden ble forverret. Dagen etter kvitterte han melena. Om morgenen sjette postoperative dag fikk han i løpet av noen timer hemoglobinfall fra 9,6 g/100 ml til 8,0 g/100 ml samt økende magesmerter. Han ble derfor overflyttet til gastrokirurgisk avdeling. Ved klinisk undersøkelse hadde han blodtrykk på 145/72 mm Hg og puls på 80. Han var afebril. Videre fant man moderat peritoneal irritasjon. Hemofec var positiv. Dagen før overflytting ble acetylsalisylsyre 160 mg seponert og man hadde startet med protonpumpehemmer (omeprazol 40 mg). Det ble tatt blodprøver som viste Hb 7,9, INR 3,2, CRP 325, for øvrig normale verdier. Røntgen thorax og røntgen oversikt abdomen viste ingen sikre patologiske funn. CT abdomen viste kun små mengder ascites. Det ble utført ekkokardiografi, som var normal. Det ble til slutt gjort gastroskopi, og man fant et ulcus med fastsittende koagel i toppen av duodenum, uten aktiv blødning. Man valgte å starte med protonpumpehemmer i form av omeprazol 8 mg per time i tillegg til antibiotika og generell intensivbehandling. I løpet av påfølgende natt registrerte man økende CRP og utvikling av peritonitt. Det ble besluttet å operere pasienten på grunn av mistanke om perforasjon. Peroperativt fant man et sirkulært sår på ca. 1 cm like distalt for pylorus, med perforasjon. Det ble gjort en duodenorafi.

Postoperativt krevde pasienten intensivbehandling, og han ble ekstubert tre dager etter operasjonen. Etter dette bedret den kliniske tilstanden seg og han ble overflyttet til lokalsykehus fem dager etter siste operasjon.

Overflatiske erosjoner og små mucosablødninger i ventrikel og duodenum oppstår hos 70–90 % av pasienter i intensivavdelinger (1). Dype lesjoner som går gjennom muscularis mucosa, kan oppstå etter større stressreaksjoner, som for eksempel gjennomgått kirurgi eller traume (2). Disse blir omtalt som stressulcus. Pasientens kliniske tilstand er avgjørende for utvikling av stressulcus – prevalensen varierer fra 0,1 % etter generelle kirurgiske inngrep til 20–60 % hos pasienter med sepsis som behandles i respirator (3).

Indikasjonsstilling og valg av medikamentell profylakse har lenge vært gjenstand for diskusjon. Medikamenter med en av de følgende farmakologiske egenskapene vil være aktuelle: nøytralisering av magesyre (antacider), beskyttelse av slimhinnen

Fakta

- Stressulcus kan opptre hos pasienter som har gjennomgått en betydelig stressreaksjon
- Tilstanden kan kompliseres av alvorlig blødning og perforasjon
- Selekterte pasienter bør få medikamentell profylakse

(sukralfat) eller reduksjon av syreproduksjonen (H₂-reseptorantagonister, protonpumpehemmere). Formålet med artikkelen er å gi en gjennomgang av relevant litteratur om stressutløst ulcus.

Materiale og metode

Litteraturen er hentet fra søk på Medline og Institute for Scientific Information (ISI) med søkeordene «stress», «ulcer», «bleeding», «perforation», «complication», «prophylaxis», «antacida», «sucralfate», «H₂-reseptor antagonist», «protonpump inhibitor». Vi har på bakgrunn av gjennomgått litteratur utarbeidet et forslag til veiledende retningslinjer for håndtering av pasienter med risiko for utvikling av stressulcus (ramme 1).

Resultater og diskusjon

Patofysiologi

Ved utvikling av stressulcus er det redusert slimhinneoksygenering, sannsynligvis på bakgrunn av nedsatt blodperfusjon i mucosa. Dette medfører økt produksjon av laktat og redusert konsentrasjon av ATP i vevet. Det blir redusert pH-verdi, og det frigjøres radikaler som virker direkte toksisk på mucosacellene, som dermed får nedsatt regenerasjonsevne. Videre får man en nedsatt prostaglandinkonsentrasjon som senker produksjonen av bikarbonat og slim og dermed gir redusert beskyttelse mot magesyre (4, 5). Syreproduksjonen er oftest nedsatt på grunn av vagussuppresjon (6).

De patofysiologiske mekanismene som kan medføre mucosaskade aktiveres allerede noen timer etter stressreaksjonen. Sykdommen kommer som oftest til klinisk uttrykk i løpet av de første tre dagene (7), men kan også opptre senere i forløpet hvis pasienten utsettes for vedvarende stress (8). Ved øvre endoskopi er det registrert ulcusforandringer fra oesophagus til distale duodenum. De fleste forfattere angir at lesjonene er vanligst i ventrikkelen (6).

Komplikasjoner

Noen av pasientene med stressutløst ulcus kan utvikle livstruende komplikasjoner, f.eks. blødning og perforasjon. I løpet av de siste tiårene har insidensen av stressutløst ulcus med symptomgivende blødning (blodtrykksfall, pulsstigning og/eller transfusjonsbehov) hos intensivpasienter avtatt fra 20–30 % til 0,6–6 % (6, 9, 10).

Perforasjon ved stressulcus er relativt sjeldent og er lite omtalt i litteraturen. Presentasjonsformen er som ved vanlig ulcus perforans: smerter i øvre abdomen, utvikling av peritonitt og forhøyede inflammasjonsmarkører, sekundær paralytisk ileus og som oftest fri luft i peritonealhulen som kan visualiseres bildediagnostisk. Minst 5 % av dem som utvikler blødende stressulcus får perforasjon (11).

Risikofaktorer

En av de mest refererte artiklene om blødende stressulcus hos intensivpasienter er en prospektiv, multisenter kohortstudie av Cook og medarbeidere (12). I en multivariat statistisk modell var respirasjonssvikt (respiratorbehandling > 48 timer) og koagulopati (trombocytter < $50 \cdot 10^9/l$, INR > 1,5 eller cefotest > 2 ganger kontrollverdi) de viktigste risikofaktorene for utvikling av klinisk blødning (blodtrykksfall, pulsøkning og/eller transfusjonsbehov). Blant pasienter med en av eller begge disse risikofaktorene fikk 3,7 % blødning, mot bare 0,1 % hos pasientene uten noen av risikofaktorene. Enkel regresjonsanalyse viste at sepsis, nyresvikt, leversvikt og bruk av antikoagulerende midler var risikofaktorer for blødning. Mortaliteten ved klinisk blødning var 48,5 %, mot 9,1 % i gruppen uten blødning ($p < 0,001$). Totalt sett fikk kun 1,5 % av pasientene ($n = 2\,252$) klinisk blødning.

Pasienter som tidligere har gjennomgått ulcus, har antakelig økt risiko for utvikling av stressulcus, men dokumentasjonen er beskjeden. Hos denne pasientgruppen er det anbefalt å gi rutinemessig stressulcusprofylakse ved pågående stressreaksjon (13).

Et betydelig antall pasienter innlagt i sykehus behandles med ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID). Denne pasientgruppen har økt risiko for utvikling av gastrointestinal ulcus (14). Pasienter som i tillegg utsettes for stress (langvarige operasjoner eller traumer), ansees derfor som spesielt sårbare for utvikling av ulcus og bør vurderes med tanke på profylaktisk behandling. Vi har ikke funnet noen artikler som belyser medikamentvalg hos pasienter som bruker NSAID-preparater og samtidig utsettes for stressreaksjon. Protonpumpehemmere gir imidlertid en signifikant reduksjonen av NSAID-relaterte ulcera i forhold til ranitidin (14) og bør derfor vurderes som førstevalg.

Curlings ulcus og Cushings ulcus defineres som stressutløst ulcus på bakgrunn av henholdsvis alvorlig brannskade (> 35 % av

! Ramme 1

Forslag til retningslinjer for stressulcusprofylakse

Målsetting

Forhindre stressulcus og eventuell gastrointestinal blødning eller perforasjon

Gjennomføring

1. Optimalisering av intensivbehandling
Optimalisere væskebehandling, sirkulasjon og respirasjon. Analgetika, ev. sedasjon
2. Tidligst mulig enteral ernæring
3. Medikamentell profylakse¹

Førstevalg:

H₂-reseptorantagonister; ranitidin

Dosering: 50 mg 3 ganger daglig intravenøst

Alternativt:

Sukralfat;

Dosering: 1 g 4 ganger daglig peroralt

Unntak:

Pasienter som behandles med NSAID-midler eller som tidligere har fått påvist ulcus:

Protonpumpehemmere; omeprazol

Dosering: 40 mg per dag intravenøst

¹Indikasjoner for medikamentell profylakse hos risikopasienter (pasienter under intensivbehandling eller pasienter som har gjennomgått større kirurgi/traumer)

1. Respirasjonssvikt (behov for > 48 timer respiratorbehandling)
2. Koagulopati (trombocytter < $50 \cdot 10^9/l$, INR > 1,5 eller cefotest > 2 x kontrollverdi)
3. Skade i sentralnervesystemet (Glasgow Coma Score < 9)
4. Store traumer (Injury Severity Score > 15)
5. Brannskade (> 35 % affeksjon av hudoverflaten)
6. Leversvikt og partiell hepatektomi
7. Transplantasjoner
8. Tidligere gjennomgått ulcus
9. To av følgende:
Sepsis
Opphold ved intensivavdelingen > 1 uke
Okkult blødning > 6 dager
Bruk av NSAID-preparater

kroppsoverflaten) og skade i sentralnervesystemet (Glasgow Coma Score ≤ 10). I disse pasientgruppene utvikler svært mange stressulcus (15, 16). Pasienter med skade i sentralnervesystemet og høyt intrakranielt trykk har oftest økt syreproduksjon (16).

Ikke-medikamentell profylakse

Bedret intensivbehandling er trolig hovedårsaken til reduksjonen av stressulcus de siste tiårene. Behandlingen innebærer optimalisering av væskebalanse (12, 17) og vevs-

oksygenering (18). Samtidig vil smertebehandling og sedasjon føre til redusert stressreaksjon.

Tidlig enteral ernæring beskytter sannsynligvis også mot utvikling av stressulcus. Undersøkelser tyder på at intragastrisk glukose og lipidoppløsninger gir signifikant lavere antall stressrelaterte mucosalesjoner enn natriumklorid 0,9 % (19).

Bedret behandling av peptisk ulcus og eradikasjon av *Helicobacter pylori* de siste tiårene, eventuelt spontane svingninger i prevalensen av *Helicobacter pylori*-infeksjon, kan muligens også ha medvirket til lavere insidens av stressulcus. Man kan tenke seg at det tidligere var en større pasientgruppe som hadde lett for å utvikle stressulcus. Patogenesen for utvikling av *Helicobacter pylori*-assosiert ulcus er imidlertid ulik den iskemisk betingede situasjonen hos pasienter med stressulcus, og det mangler vitenskapelig dokumentasjon for betydningen av *Helicobacter pylori* hos disse pasientene.

Medikamentell profylakse

Bruk av medikamentell profylakse mot stressulcus anbefales på grunn av den gunstige effekten mot utvikling av blødning (20). En metaanalyse har vist at medikamentell profylakse medfører en halvering av risikoen for klinisk blødning (21). Ved bruk av syrenøytraliserende og syresekresjonshemmende medikamenter (antacider, H₂-reseptorantagonister eller protonpumpehemmere) hever man pH i ventrikkelen. Foruten mindre syrebelastning fører dette også til redusert aktivering av pepsin og redusert mukolytisk effekt på slimhinnen (19). Undersøkelser viser at H₂-reseptorantagonister også kan ha en gunstig immunmodulerende effekt, men den eksakte mekanismen for dette er fortsatt ukjent (22). Medikamenter som gir økt beskyttelse av slimhinnen (sukralfat), hindrer pepsin i å bryte ned mucosa.

Dersom det oppstår blødning, er det nødvendig å heve pH-verdien til 5,0 eller mer for å oppnå hemostase. Lavere pH-verdi gir dysfunksjonell koagulasjon og plateaggregasjon samt trombolyse av eventuelle koagler (23). De mest effektive syredempende medikamentene (protonpumpehemmere) er derfor å anbefale ved blødende ulcus (24).

Valg av medikament

Inntil 1980 ble det hovedsakelig benyttet antacider (Link, Novaluzid, Talcid og Titralac) som profylakse mot stressulcus. Siden da har man fått flere alternativer, men valg av medikament har helt frem til nå vært omdiskutert. Frem til midten av 1990-årene ble sukralfat (Antepsin) mest benyttet fordi det var antatt å gi lavere insidens av respiratorassosiert pneumoni enn syredempende antacider og H₂-reseptorantagonister (25). Man mente at økt pH-nivå i ventrikkelen kunne føre til kolonisering med gramnegative bakterier, som via «stille aspirasjon»

hos respiratorbehandlede pasienter kunne gi pneumoni.

I den hittil største randomiserte multisen-terstudien sammenlikner Cook og medarbei-dere sukralfat og ranitidin hos 1 200 pasien-ter (26). Studien viste at ranitidin gav signi-fikant lavere risiko for klinisk relevant blødning enn sukralfat, mens det ikke var signifikant forskjell i forekomst av respira- torassosiert pneumoni eller dødelighet.

Når det gjelder bruk av protonpumpehem- mere i forbindelse med stressulcus, forelig- ger det kun få og små studier.

Imidlertid er protonpumpehemmere førs- tevalg til behandling av verifisert ulcus, Zollinger-Ellisons syndrom og gastroso- fageal refluksykdom (23). Det foreligger kun to sammenliknende studier av omepra- zol og ranitidin i profylakse av stressulcus. De viser at bruk av protonpumpehemmere gir færre signifikante blødninger enn H₂-re- septorantagonister (27, 28).

Begge studiene var imidlertid små (67 og 58 pasienter), og insidensen av klinisk blød- ning hos omeprazolbehandlede pasienter (henholdsvis 3 % og 6 %) lå nær den insi- densen som tidligere er rapportert hos pa- sienter behandlet med ranitidin.

Metabolske bivirkninger og utvikling av respiratorassosiert pneumoni er ikke til- fredsstillende undersøkt ved bruk av proton- pumpehemmere i profylakse av stressulcus. Protonpumpehemmere metaboliseres ute- lukkende av cytokrom P-450-isoenzymer. Ved bruk av andre medikamenter som meta- boliseres av samme enzymgruppe, kan det oppstå toksisk høye konsentrasjoner av medikamentgruppen med lavest affinitet for cytokrom P-450 (for eksempel diazepam) (23).

En nylig publisert studie tyder på at ome- prazol forårsaker nedsatt baktericid aktivitet av nøytrofile granulocytter på grunn av økt intracellulær kalsiumkonsentrasjon (29). Dette er ikke videre undersøkt hos intensiv- pasienter, men det kan tenkes å ha negative effekter hos kritisk syke og muligens gi økt infeksjonsfare.

Siden insidensen av blødende stressulcus er lav, kan den oppnådde gevinsten ved bruk av omeprazol være liten i forhold til en negativ bivirkningsprofil (30).

Vi mener at H₂-reseptorantagonister fore- løpig bør være førstevalg ved profylakse mot stressulcus inntil det eventuelt forelig- ger større randomiserte sammenliknende studier som også inkluderer protonpumpe- hemmere. Dette samsvarer med internasjon- ale anbefalinger (24, 30, 31).

Konklusjon

De fleste studier indikerer at kun selekterte pasienter skal få profylakse. Dette gjelder pasienter som har vært utsatt for en betyde- lig stressreaksjon og som i tillegg har en eller flere risikofaktorer for utvikling av stressulcus. H₂-reseptorantagonister bør da være førstevalg.

Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

5. Miller TA. Mechanisms of stress-related mucosal damage. *Am J Med* 1987; 83: 8–14.
6. Schepp W. Stress ulcer prophylaxis: still a valid option in the 1990s? *Digestion* 1993; 54: 189–99.
9. Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, Heyland DK, Grif- fith LE, Buckingham L et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. *JAMA* 1996; 275: 308–14.
10. de Fijter CW, Strack van Schijndel RJ, Thijs LG. Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143: 2519–23.
12. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, Marshall JC, Leasa D, Hall R et al. Risk factors for gastrointest- inal bleeding in critically ill patients. Canadian Crit- ical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 377–81.
13. Cochard JF, Leger A, Pinaquy C. Gastrointestinal bleeding in trauma ICU patients: incidence and risk factors. *Intensive Care Med* 1997; 23 (suppl 1): 140.
14. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastroin- testinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888–99.
15. Czaja AJ, McAlhany JC, Pruitt BA jr. Acute duo- denitis and duodenal ulceration after burns. Clin- ical and pathological characteristics. *JAMA* 1975; 232: 621–4.
16. Larson GM, Koch S, O'Dorisio TM, Osadchey B, McGraw P, Richardson JD. Gastric response to severe head injury. *Am J Surg* 1984; 147: 97–105.
17. Maier RV, Mitchell D, Gentilello L. Optimal ther- apy for stress gastritis. *Ann Surg* 1994; 220: 353–60.
18. Geus WP, Lamers CB. Prevention of stress ulcer bleeding: a review. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1990; 178: 32–41.
19. Ephgrave KS, Kleiman-Wexler RL, Adair CG. Enteral nutrients prevent stress ulceration and increase intragastric volume. *Crit Care Med* 1990; 18: 621–4.
21. Cook DJ, Witt LG, Cook RJ, Guyatt GH. Stress ulcer prophylaxis in the critically ill: a meta-analy- sis. *Am J Med* 1991; 91: 519–27.
23. Geus WP. Are there indications for intravenous acid-inhibition in the prevention and treatment of upper GI bleeding? *Scand J Gastroenterol Suppl* 2000; 232: 10–20.
24. Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gas- troesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology* 2000; 118 (2 suppl 1): 9–31.
25. Pickworth KK, Falcone RE, Hoogeboom JE, Santa- nello SA. Occurrence of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated trauma patients: a compa- rison of sucralfate and ranitidine. *Crit Care Med* 1993; 21: 1856–62.
26. Cook D, Guyatt G, Marshall J, Leasa D, Fuller H, Hall R et al. A comparison of sucralfate and raniti- dine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventila- tion. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 791–7.
29. Zedtwitz-Liebenstein K, Wenisch C, Patruta S, Parschalk B, Daxböck F, Graninger W. Omepra- zole treatment diminishes intra- and extracellular neutrophil reactive oxygen production and bacteri- cid activity. *Crit Care Med* 2002; 30: 1118–22.
30. Noble DW. Proton pump inhibitors and stress ulcer prophylaxis: Pause for thought? *Crit Care Med* 2002; 30: 1175–6.
31. ASHP commission on therapeutics. ASHP thera- peutic guidelines on stress ulcer prophylaxis. *Am J Health-Syst Pharm* 1999; 56: 347–79.