

Effekt
Bivirkninger × pris = Rationel
Farmakoterapi

Medicinsk behandling af ulcusblødning

Af Stig Borbjerg Laursen og Ove B Schaffalitzky de Muckadell*

I Danmark diagnosticeres årligt omkring 2000 patienter med ulcusblødning. Sygdommen har en 30-dages dødelighed på omkring 11% og en betydelig komorbiditet, hvilket understreges af, at næsten en tredjedel af de patienter, der dør inden for 30 dage, dør af hjertekarsygdom. Den medicinske behandling skal således både bidrage til at sikre effektiv såropheling og modvirke destabilisering af eksisterende komorbiditet.

Syrepumpehæmmere

Syrepumpehæmmere udgør hjørnenstenen i den medicinske behandling af ulcusblødning, men der er *ikke* indikation for behandling med syrepumpehæmmere på baggrund af symptomer på ulcusblødning alene. Behandling med syrepumpehæmmere forud for diagnostisk endoskopi nedsætter hverken reblødningsrate, behov for operativ hæmostase eller dødelighed.

Ved gastroskopi ses hos halvdelen af patienterne et sår uden aktiv blødning eller synligt kar, og hos disse patienter vil oral behandling med syrepumpehæmmer i standarddosering medføre en reduceret reblødningsrate sammenlignet med behandling med

H₂-receptorantagonister eller placebo. Ækvieffektive standarddoser for de forskellige typer af syrepumpehæmmere er illustreret i tabel 1.

Hos patienter, hvor den øvre endoskopi afslører et sår med aktiv blødning eller synligt kar, og hvor der er udført endoskopisk behandling, skal syrepumpehæmmere derimod gives i højere dosering de første 72 timer. I praksis gives f.eks. 80 mg esomeprazol som intravenøs bolus efterfulgt af 72 timers intravenøs infusion ækvieffektivt til 8 mg esomeprazol per time.

Idet der er tale om kompliceret ulcussygdom, synes det rationelt, at behandlingen med syrepumpehæmmer opretholdes, indtil såret er fuldt ophelet. Den samlede varighed af behandlingen afhænger af sårets lokalisation. Sår i duodenum anbefales

behandlet med syrepumpehæmmer i standarddosering i fire uger, hvilket er forbundet med en helingsrate på 91-99%. En tilsvarende behandling af ventrikelsår vil imidlertid kun medføre en helingsrate omkring 50-70%. Derfor anbefales ventrikelsår behandlet med syrepumpehæmmer i standarddosering i seks uger, hvilket er forbundet med en betydelig højere helingsrate (85-90%).

Helicobacter pylori

Udvikling af ulcusblødning er i omkring en tredjedel af tilfældene relateret til infektion med *Helicobacter pylori* (HP). En Cochrane-analyse har vist, at HP-eradikation er forbundet med en lavere reblødningsrate sammenlignet med langtidsbehandling med syrepumpehæmmer i profylaktisk øjemed (1,6% vs. 5,6%, NNT=25).

Tabel 1. Ækvieffektive standarddoser af syrepumpehæmmere ved behandling af ulcussygdom.

Præparat	Dosis	Pris per døgn
Omeprazol	20 mg	0,38 kr.
Lansoprazol	30 mg	0,63 kr.
Pantoprazol	40 mg	0,84 kr.
Esomeprazol	20 mg	5,04 kr.
Rabeprazol	20 mg	10,06 kr.

* Odense Universitetshospital, medicinsk gastroenterologisk afdeling S

Alle patienter med ulcusblødning skal derfor udredes for eventuel HP-infektion og HP-positive patienter tilbydes behandling. På baggrund af faldende HP-prævalens er det i dag kun omkring halvdelen af de duodenale ulcera, der er relateret til HP. Derfor skal alle patienter HP-testes forud for eventuel HP-eradikation.

Førstevalgsbehandling ved påvist HP-infektion er en uges behandling med clarithromycin (500 mg × 2) kombineret med amoxicillin (1 g × 2) eller metronidazol (500 mg × 2) samt syrepumpehæmmer (standarddosis × 2). For at sikre vellykket HP-eradikation bør alle patienter udredes med fornyet HP-test efter endt HP-eradikationsbehandling. Kontrol af HP-status bør tidligst foretages 2 uger efter afsluttet eller pauseret behandling med syrepumpehæmmer og tidligst 4 uger efter afsluttet eradikationsbehandling, da testen ellers vil tendere til at give forkert resultat.

Ved behandlingssvigt gøres nyt forsøg på HP-eradikation i form af 2 ugers behandling med bismuthsubsalicylat (125 mg × 4), tetracyclin (250-500 mg × 4), metronidazol (250 mg × 4) og syrepumpehæmmer (standarddosis × 2) i henhold til de nationale retningslinjer. Alternativt kan vælges 14 dages behandling med amoxicillin (1 g × 2) eller tetracyclin (500 mg × 2) i kombination med metronidazol (500 mg × 2) og syrepumpehæmmer (standarddosis × 2) i 14 dage.

Trombocythæmmere

Næsten halvdelen af de patienter, der får konstateret ulcusblødning, er i behandling med lav-dosis acetylsalicylsyre (ASA) på diagnosetidspunktet. Behandling med ASA øger den relative risiko for udvikling af ulcusblødning med en faktor 2-3 afhængig af dosis og behandlingsvarighed.

Idet ASA modvirker sårheling og trombocyttaggregation bør selv lav-dosis ASA-behandling pauseres ved symptomer på ulcusblødning. Ophør af behandling med ASA medfører imidler-

tid en protrombotisk tilstand, hvor risikoen for tromboemboliske komplikationer stiger betydeligt på baggrund af en stigende produktion af tromboxaner og hæmning af fibrinolysen. Blandt patienter med iskæmisk hjertesygdom tredobles risikoen for iskæmiske events. Som følge af produktion af blodplader stiger det absolute antal af funktionelle blodplader med omkring 10% om dagen efter ophør med ASA. Ved normal aktivitet af 20% af blodpladerne, dvs. få dage efter ophør med ASA vil mange have en normal koagulatv funktion. Set i lyset af at 30% af de patienter, der dør inden for 30 dage, dør af hjertekarsygdom, bør velindiceret ASA-behandling genoptages så tidligt i løbet som muligt. Det anbefales, under forudsætning af igangværende syrepumpehæmmerbehandling, at genoptage ASA-behandlingen efter et døgn såfremt patienten ikke har symptomer på reblødning, hvilket også understøttes af et større klinisk forsøg.

En stigende andel af de patienter, der diagnosticeres med ulcusblødning, er i behandling med ADP-receptorhæmmere (clopidogrel, ticagrelor, prasugrel). Behandling med ADP-receptorhæmmere bør pauseres ved mistanke om ulcusblødning. Det optimale tidspunkt for genoptagelse af behandlingen er ukendt. Risici forbundet med pausering er specielt kompleks blandt patienter med koronare stents, idet den afhænger af stentens alder (større risiko for trombose af stents anlagt inden for 30 dage) og type af stent (medicinfrigivende eller ren metalstent). Tillige bør risikoen for og konsekvensen af reblødning ved tidlig genoptagelse af ADP-receptorhæmmer tages i betragtning (sår med aktiv blødning, problemer ved endoskopisk terapi). Generelt anbefales genoptagelse af ADP-receptorhæmmerbehandling efter 3 døgn og da altid i kombination med syrepumpehæmmer i standarddosis (Tabel 1). Ved tvivl anbefales kardiologisk vurdering af patientens risiko for stenttrombose.

NSAID

Over 20% af de patienter, der diagnosticeres med ulcusblødning, er i behandling med *non-steroidal antiinflammatory drugs* (NSAID) på diagnosetidspunktet. Behandling med uselektive NSAID-præparater øger risikoen for udvikling af ulcusblødning med en faktor 3-14, afhængigt af præparattype og dosis.

NSAID anbefales pauseret ved klinisk mistanke om ulcusblødning, og indikationen for NSAID-behandlingen må revurderes i det enkelte tilfælde. Genoptagelse af behandlingen er forbundet med en 6-13 gange forøget risiko for fornyet blødningstilfælde sammenlignet med NSAID-behandlede patienter, der ikke tidligere har haft gastrointestinal blødning. Behandlingen kan ofte omlægges til analgetika (paracetamol, tramadol, kodein) uden ulcerogene bivirkninger. I enkelte tilfælde kan NSAID være eneste behandlingsmulighed, og på tvingende indikation kan patienten behandles så kort tid som muligt og under samtidig forebyggende behandling med syrepumpehæmmer i halv standarddosering (Tabel 1). Kombinationsbehandling med et uspecifikt NSAID-præparat og en syrepumpehæmmer foretrækkes fremfor selektive COX-2-hæmmere givet alene.

Antikoagulantia

På diagnosetidspunktet er godt 20% i behandling med antikoagulantia, herunder især K-vitamin-antagonister. Der er ikke overbevisende evidens for, at K-vitamin-antagonister i sig selv er ulcerogene, selvom behandling med K-vitamin-antagonister er forbundet med en lettere øget risiko (*Rate ratio*: 1,94) for øvre gastrointestinal blødning. Til gengæld synes der at være en additiv effekt ved samtidig behandling med ASA, hvorved behandling med K-vitamin-antagonister er forbundet med en justeret *rate ratio* på 6,48 for udvikling af øvre gastrointestinal blødning.

Behandlingen bør pauseres ved symptomer på ulcusblødning. Hos en

del af patienterne er den koagulative funktion så kompromitteret, at korrektion forud for endoskopi er ønskværdigt. Et skotsk kohortestudie synes at vise, at primær hæmostase-rate, reblødningsrate og operationsrate kan nedbringes til samme niveau som for patienter, der ikke er i K-vitamin-antagonist-behandling, ved præ-endoskopisk behandling med frisk frosset plasma (FFP), indtil *International Normalised Ratio* (INR) er under 2,5. Et amerikansk studie har vist, at tidlig aggressiv væskebehandling kombineret med korrektion af den koagulative funktion til INR under 1,8 er forbundet med bedre overlevelse for patienter med øvre gastrointestinal blødning generelt. På baggrund af ovenstående anbefales patienter i K-vitamin-antagonist-behandling behandlet med FFP, ved behov kombineret med phytomenadion (K-vitamin), indtil INR ligger i niveaue 1,5-1,8. Behandling med frisk frosset plasma foretrækkes i den akutte fase som følge af den hurtigere effekt. I de fleste tilfælde vil behandling med 10-20 ml FFP per kilo være passende. Ved dysreguleret antikoagulationsbehandling kan suppleres med 5 mg phytomenadion. K-vitamin-antagonist-behandlingen genoptages, når risikoen for reblødning er mindre end risikoen for tromboemboliske komplikationer. Generelt anbefales behandlingen genoptaget

inden for fem døgn, såfremt der ikke er tegn på reblødning.

En mindre del af patienterne er i antikoagulationsbehandling med heparin. Et spansk studie fandt overraskende, at blandt patienter indlagt med venøse tromboembolier og planlagt behandlet med heparin havde 10% sår i ventriklen og 14% duodenale sår. Som følge heraf vil der efter indledning af heparinbehandling være en risiko for udvikling af ulcusblødning, selvom der ikke er evidens for, at heparin i sig selv er ulcerogent. Ved udvikling af symptomer på ulcusblødning skal eventuel heparinbehandling pauseres, og der kan eventuelt gives protaminsulfat som antidot.

SSRI

Flere studier har fundet, at behandling med selektive serotoningenoptagelses-hæmmere (SSRI) øger risikoen for øvre gastrointestinal blødning. Et dansk *case-control* studie har vist, at SSRI også virker direkte ulcerogent og er forbundet med en justeret *odds ratio* på 1,50 for udvikling af ulcus-sygdom. Som følge af ændringer i serotoninkoncentrationen i blodpladerne følges behandling med SSRI ofte af nedsat trombocyttaggregation og dermed forlænget blødningstid. Der er dog ikke evidens for, hvorvidt opretholdelse af eventuel SSRI-behandling ved ulcusblødning har betydning for udfaldet. På baggrund af de

observerede ændringer i blodpladernes funktion kan SSRI, efter lægeligt skøn under hensyn til indikation, pauseres ved symptomer på ulcusblødning. Behandlingen kan genoptages efter fem døgn, såfremt der ikke er tegn på reblødning.

Steroid

En mindre del af patienterne er i behandling med steroid på diagnosetidspunktet. Steroid synes ikke i sig selv at være ulcerogent. Et nyligt studie har derimod sandsynliggjort, at steroidbehandling har en hæmmende effekt på trombocyttaggregation. Data er imidlertid utilstrækkelige til, at man vil anbefale ændringer af velindiceret steroidbehandling hos patienter med ulcusblødning.

Jern

Omkring 80% af patienterne indlagt med ulcusblødning har anæmi på udskrivelsestidspunktet. Der er ingen evidens for jernbehandling efter udskrivelsen, men det synes rimeligt, at anæmiske patienter får kontrolleret hæmoglobin. Ved fortsat anæmi må man anbefale oral jernbehandling, som dog kan afvente til efter en uge fra udskrivelsestidspunktet, idet man herved lettere opdager eventuel genudvikling af melæna.

Referencer og habilitet

Se artiklen på www.irf.dk.

Hvordan rykker IRFs budskaber?

Af Dorte Glintborg, IRF

Gentagne klare, skriftlige budskaber for førstevalg rykker, hvorimod mere nuancerede budskaber trænger mindre godt igennem. Det tyder svar på fem spørgsmål, som 329 læger har svaret på, da de besøgte IRFs stand på Lægedage i Bellacenter.

Spørgsmålene omfattede fem terapeutiske områder, hvor IRF har

udsendt budskaber via hjemmesiden irf.dk indenfor det seneste år.

1. Er der indikation for statin hos en rask 50 årig mand, ikke-ryger, systolisk blodtryk 160 og total-kolesterol på 7 mmol/l?

De, som ikke lige havde resultatet af SCORE present, fik oplyst, at patien-

tens 10 års-risiko for kardiovaskulær død var under 5%, inden de svarede. Alligevel ville ca. 1 ud af 3 behandle patienten med statin, selvom der sædvanligvis ikke er indikation for medicinsk intervention. En af begrundelserne lød, at patienten skal scores, som var han 10 år ældre (aktuelle alder + 10 års risiko), hvorved 10-års

risikoen for kardiovaskulær død overstiger 5%. Ekstrapolation til risikoen som 60-årig har dog kun til formål at danne baggrund for en god samtale med patienten om mulig reduktion af risikofaktorer og kan ikke bruges som indikation for farmakologisk behandling. Trods en »høj« risiko er det vigtigt at erindre, at statin ikke »fjerner« risikoen for død eller hjertekarsygdom, men i bedste fald nedsætter denne med få procent eller udsætter hændelsen med få måneder.

2. Ved behov for NSAID til patienter med erkendt hjertekarsygdom er naproxen førstevalg.

Naproxen er det NSAID, som har den laveste kardiovaskulære risiko, og er derfor – også ifølge Dansk Cardiologisk Selskab – førstevalg ved tvingende indikation for NSAID hos patienter med hjerte-karsygdom. Under halvdelen af lægerne svarede ja til dette. De fleste mente, at ibuprofen er førstevalg pga. lav ulcusrisiko, hvilket også er i overensstemmelse med IRFs anbefalinger – bare ikke hos denne særlige patientgruppe.

3. Patienter med compliance-problemer mht. at følge doseringen af Marevan bør skifte til Pradaxa eller Xarelto.

Patienter, som er vanskelige at monitorere på Marevan (warfarin), kan være kandidater til en af de nye orale antikoagulantia. Det var baggrunden for, at 2 ud af 3 læger svarede ja til udsagnet. Efter moden overvejelse mente flere dog, at en patient med et complianceproblem på Marevan formodentlig fortsat vil have dette problem,

selvom de skifter behandling. Andre mente, at compliance blev bedre, fordi doseringen for Pradaxa og Xarelto er fast. I alle tilfælde mistes muligheden for INR-kontrol og dermed en mulighed for kontrol af, om patienten tager medicinen.

4. P-piller med 4. generationsgestagen er førstevalg til kvinder over 35 år.

Næsten alle vidste, at 2. generations-p-piller er 1. valg og havde dermed svaret nej til udsagnet, hvilket er i tråd med, at IRF gentagne gange har

formidlet budskabet meget klart og tydeligt via irf.dk, det elektroniske nyhedsbrev, og senest i månedsbladet Rationel Farmakoterapi.

5. Hos ældre har smerteplastre færre bivirkninger end tabletter med depotmorfin?

Nej, og det var heller ikke den generelle opfattelse, da 3 ud af 4 har svaret nej til spørgsmålet. Det var enkeltes erfaring, at smerteplastre gav mindre obstipation, men evidensen herfor er ikke entydig.

Spørgsmål	IRFs svar
1. Er der indikation for statin hos en rask 50-årig mand, ikke-ryger, systolisk blodtryk 160 og totalcholesterol på 7 mmol/l? <i>Raske uden anden risiko end kolesterol højt i normalområdet skal ikke have statin</i>	Nej
2. Ved behov for NSAID til patienter med erkendt hjertekarsygdom er naproxen førstevalg. <i>Naproxen er det NSAID, som har den laveste kardiovaskulære risiko</i>	Ja
3. Patienter med compliance-problemer mht. at følge doseringen af Marevan bør skifte til Pradaxa eller Xarelto? <i>Muligheden for at tjekke, om medicinen overhovedet tages (INR-kontrol), forsvinder</i>	Nej
4. P-piller med 4. generationsgestagen er førstevalg til kvinder over 35 år? <i>P-piller med 2. generationsgestagen er 1. valg til alle – både yngre og ældre</i>	Nej
5. Hos ældre har smerteplastre færre bivirkninger end tabletter med depotmorfin? <i>Det er der ikke evidens for, såfremt der anvendes de samme (ækvivalente) doser</i>	Nej