

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Risiko ved syrehæmning

Det kan forekomme paradoksalt, at vi bruger enorme summer på at bekæmpe et fysiologisk fænomen som mavesyre, som efter alt at dømme ikke giver symptomer, medmindre det regurgiteres til øsofagus eller »kradser« i et mavesår.

Farmakologisk hæmning af syresekretionen kan – i hvert fald teoretisk – afficere absorptionen blandt andet gennem ændret enzymatisk aktivitet og medføre øget risiko for fødeborne infektioner. Der er imidlertid ingen tegn på, at langvarig syrehæmning har nogen klinisk betydning, for så vidt angår assimilation af fødeemner, vitaminer eller sporstoffer. Der synes derimod at være en øget risiko for *Campylobacter*-gastroenteritis og *Clostridium difficile*-infektion ved PPI-behandling. En tidlig rejst mistanke om øget risiko for malignitet i ventriklen efter syrehæmmende behandling har ikke kunnet verificeres, selv efter mere end 20 års brug.

Behandling med PPI bevirker ændringer i ventriklens syresekretion. Efter ophør af mindst otte ugers behandling med PPI er der påvist en øgning af syresekretionen (*acid rebound*) [10]. Denne øgede syresekretion kan muligvis forårsage klinisk betydningsfulde syrerelaterede symptomer, som kunne tænkes at være en af årsagerne både til det stigende forbrug og til tendensen til langtidsbehandling med PPI. Baggrunden for den øgede syreproduktion efter ophør med PPI er ikke kendt i detaljer, men formentlig indgår der en pH-afhængig stigning i gastrinniveauet under syrehæmningen. Varigheden af *rebound*-fænomenet er uafklaret, og der foreligger meget få data til belysning af den kliniske relevans af fænomenet, blandt andet fordi det i kliniske undersøgelser af patienter vil være meget svært at skelne mellem symptomer induceret af *rebound* og symptomer med baggrund i lidelsens naturhistorie.

Korrespondance: Peter Bytzer, Medicinsk Afdeling, Gastroenterologisk Sektion, Køge Sygehus, DK-4600 Køge. E-mail: peter.bytzer@dadlnet.dk

Antaget: 25. april 2007

Interessekonflikter: Forfatteren har modtaget forskningsmidler fra AstraZeneca, Eisai og Janssen-Cilag, honorar som konsulent for AstraZeneca, Eisai, Janssen-Cilag og Wyeth samt honorar for undervisning og andre uddannelsesaktiviteter fra AstraZeneca, Eisai, Janssen-Cilag, Nycomed og Wyeth.

Statusartiklen er skrevet på baggrund af forfatterens tiltrædelsesforelæsning som klinisk professor i intern medicin ved Københavns Universitet, den 2. februar 2007.

Litteratur

1. Lassen AT, Pedersen FM, Bytzer P et al. Helicobacter pylori test and eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:455-60.
2. Bytzer P. Management of the dyspeptic patient: anything goes? *Am J Gastroenterol* 2006;101:1209-10.
3. Bytzer P, Hansen JM, Rune S et al. Response to acid suppression in dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1485-94.
4. Madsen LG, Wallin L, Bytzer P. Identifying response to acid suppressive therapy in functional dyspepsia using a random starting day trial – is gastro-oesophageal reflux important? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:423-30.
5. Bytzer P, Morocutti A, Kennerly P et al. Effect of rabeprazole and omeprazole on the onset of gastro-oesophageal reflux disease symptom relief during the first seven days of treatment. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:1132-40.
6. Bytzer P, Blum A, de Herdt D et al. Six-month trial of on-demand rabeprazole 10 mg maintains symptom relief in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:181-8.
7. Bytzer P, Teglbjærg PS, Danish Ulcer Study Group. Helicobacter pylori-negative duodenal ulcers: prevalence, clinical characteristics and prognosis – results from a clinical trial with 2 year follow-up. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1409-16.
8. Bytzer P, Talley NJ. Dyspepsia. *Ann Intern Med* 2001;134:115-22.
9. Lassen A, Hallas J, Schaffalitzky de Muckadell OB. Use of anti-secretory medication: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:577-83.
10. Gillen D, McColl KEL. Problems related to acid rebound and tachyphylaxis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15:487-95.

Intraabdominal hypertension og abdominalt kompartmentsyndrom

Reservelæge Morten Sonne & afdelingslæge Jens Hillingsø

Bispebjerg Hospital Research Unit for Anaesthesia and Intensive Care (B.R.A.IN), Afdeling Z, og Rigshospitalet, Abdominalcentret, Kirurgisk Afdeling C

Intraabdominal hypertension (IAH) og abdominalt kompartmentsyndrom (ACS) er sjældne men alvorlige komplikationer i forbindelse med svær intra- og ekstraabdominal sygdom. Selv med korrekt behandling har IAH og ACS høj mortalitet [1].

Definitioner**Intraabdominalt tryk**

Intraabdominalt tryk (IAP) er *steady state*-trykket i det abdominale rum. IAP er respirations- og lejringsafhængigt. Det normale IAP er omkring fem mmHg [2] og 5-7 mmHg hos kritisk syge voksne [3].

Intraabdominal trykmåling

Det intraabdominale tryk måles slutekspiratorisk på crista iliaca ud for midtaksillærlijen, mens patienten ligger i fladt rygleje, og trykmåleren er nulstillet. Patientens abdominalmuskulatur skal være afslappet. Trykket opgives i mmHg.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Definitioner af og årsager til intraabdominal hypertension og abdominalt kompartmentsyndrom [2-4].

Tilstand	Definition	Årsag
IAH	IAP > 12 mmHg	For stort abdominalt indhold i forhold til bugvæggens komplians Inddeles i grader, som er vejledende for den kliniske behandling: Grad I: IAP = 12-15 mmHg Grad II: IAP = 16-20 mmHg Grad III: IAP = 21-25 mmHg Grad IV: IAP > 25 mmHg
Kronisk IAH	IAP-stigning over måneder til år	Kan skyldes graviditet, fedme/højt <i>body mass index</i> , ascites og tumorer
Subakut IAH	IAP-stigning over dage	Skyldes ofte tilstande som sepsis, infektion, større forbrændinger, m.m.
Akut IAH	IAP-stigning over timer	Skyldes typisk større intraabdominal blødning
Hyperakut IAH	IAP-stigning over sekunder til minutter	Skyldes normale fysiologiske tilstande som nys, hoste, brug af bugpresse og fysisk aktivitet
ACS	Vedvarende IAP > 20 mmHg med eller uden et APP < 60 mmHg associeret med nyopstået organdysfunktion	IAP så højt, at organperfusionen påvirkes i negativ retning. Graderes ikke
Primær ACS	ACS på baggrund af sygdom/pathologisk tilstand i abdomen og/eller i bækkenet	Udvikles ofte hurtigt på baggrund af akut eller subakut IAH. Primær ACS skyldes sygdom, postoperative komplikationer eller traumatiske skader i abdomen eller pelvis
Sekundær ACS	ACS på baggrund af sygdom/pathologisk tilstand i organer uden for abdomen og bækkenet	Udvikles oftest på baggrund af kronisk eller subakut IAH. Tilstanden skyldes sygdom uden for abdomen og bækken, hvor patienten udvikler kapillær-lækage pga. sepsis, pankreatitis, forbrændinger etc. Disse sygdomme kræver ofte aggressiv væsketerapi. Kombinationen af kapillær lækage og stor væskeindgift kan medføre organødem og dermed øget IAP
Recurrent ACS	ACS opstået efter behandling af primær eller sekundær ACS	Beskriver den tilstand, hvor patienten udvikler tegn på ACS efter medicinsk eller kirurgisk behandling af primær eller sekundær ACS eller IAH. <i>Recurrent ACS</i> kan udvikles på trods af »åbent abdomen«. Tilstanden kaldes åbent abdominalt kompartmentsyndrom

IAH = Intraabdominal hypertension; ACS = Abdominalt kompartmentsyndrom; IAP = Intraabdominalt tryk.

Det abdominale perfusionstryk (APP) defineres som differensen mellem middelarterietrykket (MAP) og IAP: $APP = MAP - IAP$ [4].

Intraabdominal hypertension

Grænsen mellem normalt IAP og IAH debatteres fortsat, men der er p.t. enighed om, at 12 mmHg udgør grænseværdien.

I enkelte studier har man dog påvist skadelig effekt på intraabdominale organer ved IAP så lavt som 10 mmHg. *Malbarin et al* foreslår, at IAH opdeles i graderne I-IV [4], og man kan ligeledes opdele, efter den tid den har været under udvikling, i kronisk, subakut, akut og hyperakut IAH (Tabel 1) [3].

Abdominalt kompartmentsyndrom

Der har gennem tiderne været mange forskellige definitioner på ACS. I øjeblikket defineres ACS som et vedvarende IAP > 20 mmHg associeret med nyopstået organdysfunktion [3]. Det er primært akut og subakut IAH, der kan udløse ACS. Tilstanden opdeles i primær, sekundær og *recurrent ACS* (Tabel 1) [4].

Forekomst

Både subakut og akut IAH samt ACS er sjældent forekommende tilstande, der primært ses blandt patienter, der er indlagt på et intensivt terapiafsnit (ITA). Der findes kun få studier, som viser den egentlige forekomst af ACS og IAP. I et enkelt større multicenterstudie har man påvist, at incidensen af IAH og ACS efter indlæggelse på ITA i minimum 24 timer udgør henholdsvis 32,1% og 4,2% [1].

Ætiologi

En række patologiske tilstande og medicinske behandlingsmodaliteter kan medføre øget intraabdominalt indhold [2, 3].

Kirurgiske tilstande

De kirurgiske tilstande, som kan medføre øget intraabdominalt indhold er: stumpede og penetrerende traumer, abdominal- og herniekirurgi, intra- eller retroperitoneal blødning, laparoskopisk og pneumoperitoneum, postoperativ gastrisk *banding*, paralytisk eller mekanisk ileus, pseudoobstruktion og aggressiv væsketerapi.

Medicinske tilstande

De medicinske tilstande, som kan medføre øget intraabdominalt indhold er: aggressiv væsketerapi, peritonitis (pankreatitis), sepsis/*systemic inflammatory response syndrome*, intraabdominal infektion, leversygdom og ascites, mekanisk ventilation med eller uden *positive end expiratory pressure*, store forbrændinger, højt *body mass index* og intra- eller retroperitoneale tumorer.

Når det intraabdominale indhold når et vist volumen, vil bugvæggens komplians overskrides, og IAP vil stige [2].

Ved forhøjet IAP vil perfusionen af de intraabdominale organer blive påvirket i negativ retning, hvorved organernes funktion gradvis sætter ud, og de kan tage skade.

Patienten opfylder nu de diagnostiske krav for ACS. Udvikling af IAH og ACS er oftest multifaktoriel [2-4].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Klinik

I studier er det blevet påvist, at man ikke ved klinisk undersøgelse præcis kan vurdere IAP [4]. Ved mistanke om intraabdominal trykstigning er det derfor nødvendigt at måle IAP. Til bestemmelse af IAP findes forskellige målemetoder: 1) direkte vha. trykmåler i abdomen eller åbent dræn fra abdomen [5] og 2) indirekte via rectum, uterus, vena cava inferior, ventrikel eller vesica urinaria [6].

I Danmark benyttes blære- og ventrikeltrykmåling [7], hvilket svarer til de internationale anbefalinger [3].

Ventrikeltrykmåling udføres på følgende måde: Der anlægges en specialfremstillet sonde til ventrikel via øsofagus. Beliggenheden røntgenkontrolleres, og trykmåleren giver herefter kontinuerlige IAP-værdier (**Figur 1A**).

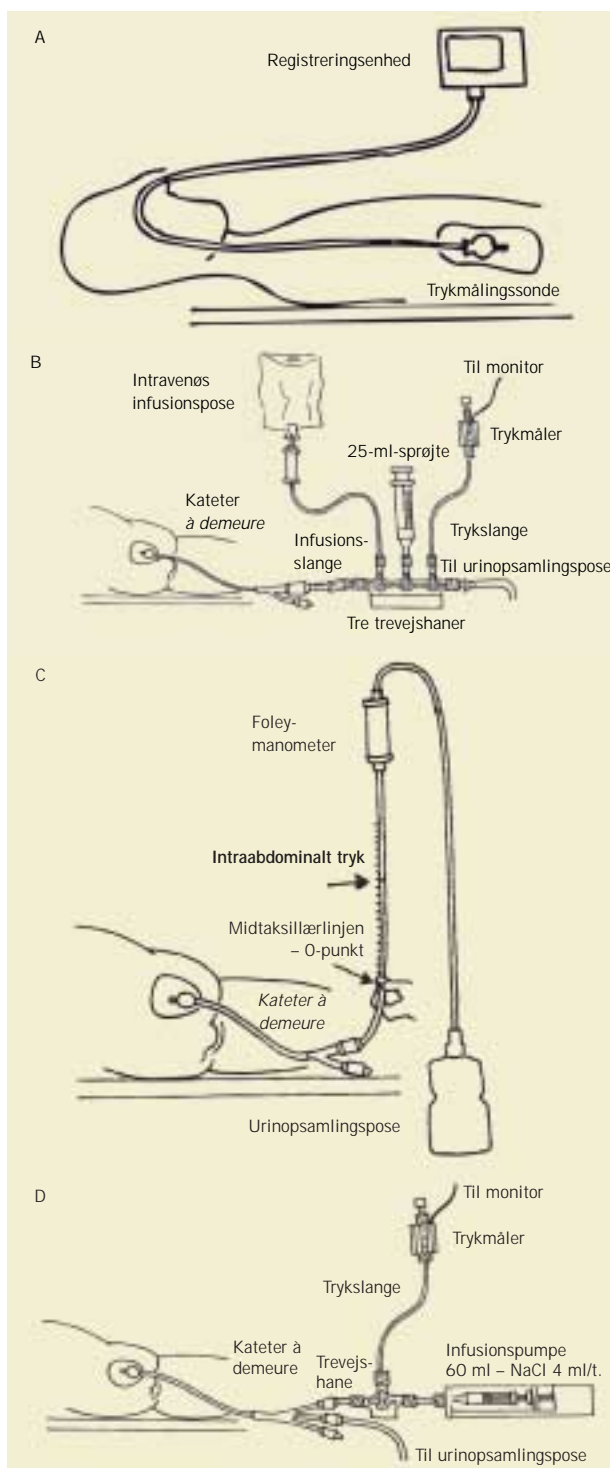
Blæretrykmåling udføres på følgende måde: Til intermitterende målinger benyttes kateter *à demeure* (KAD). Mellem KAD og urinopsamlingsposen placeres tre trevejshaner, således at systemet er lukket. En hane forbindes med et infusionsæt med 1.000 ml NaCl, en til en 25 ml sprøjte og en til en trykmåler. Trykmåleren nulstilles ud for midtaksillærinen (**Figur 1B**). Ved måling instilleres 25 ml NaCl i blæren, og trevejshanerne indstilles, så der er åbent fra KAD til trykmåleren. Alternativt kan et Holtech Foley-manometer tilsluttes patientens KAD. Manometerets nulpunkt holdes ud for patientens midtaksillærline, og når en ligevægt har indstillet sig, svarer urinsøjlsens højde til IAP (**Figur 1C**) [6]. Til kontinuerlig blæretrykmåling benyttes et trælumenurinvejskateter. Det ene ben sluttes til urinopsamlingspose, det andet til et trykmålingssæt med infusion af isoton NaCl 4 ml/t, og i det tredje ben installeres væske i KAD-ballonen. Tryksættet kobles til en monitor. Systemet nulstilles, og tryksættet fikseres ud for midtaksillærinen (**Figur 1D**) [2].

I Danmark findes der ikke tværfaglige retningslinjer for, hvilke patientgrupper der skal have målt IAP, og i et dansk studie har man påvist stor forskel på, hvilke patientgrupper der fik målt IAP [7]. Af **Tabel 2** fremgår World Society of ACS's anbefalinger.

Organerne i kroppens forskellige compartments påvirkes af det forhøjede tryk i bughulen

Lungerne: Ved stigende IAP påvirkes diaphragma kranialt, hvilket medfører trykstigninger i thorax. Dette reducerer lungernes komplians, så luftvejstrykket stiger, og tidalvolumina falder. Trykket fra diaphragma øger risikoen for basale atelektaser. Disse forhold kan resultere i nedsat evne til at udlufte CO₂ og dermed øget risiko for respiratorisk acidose samt nedsat evne til oxygenering eventuelt kombineret med nedsat organperfusion, der kan medføre metabolisk acidose [2, 4].

Hjertet og kredsløbet: Stigende IAP medfører faldende minutvolumen (*cardiac output*). Dette skyldes en kombination af nedsat *preload* pga. stigende intratorakalt tryk og stigende *afterload* pga. øget total perifer modstand. Samtidig stiger det pulmonale arterielle tryk og indkilingstrykket. Det centrale



Figur 1. Ventrikeltrykmåling. **A.** En specialfremstillet trykmålingssonde ligger med spidsen i ventrikel. Sonden er tilsluttet en registreringsenhed, der viser kontinuerlige intraabdominale trykværdier. **B.** Intermitterende blæretrykmåling med lukket system. Mellem patientens kateter *à demeure* og urinopsamlingsposen er der placeret tre trevejshaner. En hane forbindes med et infusionsæt med 1.000 ml NaCl, en hane forbindes med en 25-ml-sprøjte og en med en trykmåler. Trykmåleren nulstilles ud for midtaksillærinen. Ved hver trykmåling sprøjtes 25 ml NaCl fra infusionsposen ind i patientens blære, herefter indstilles trevejshanerne, så der kun er åbent mellem patientens kateter *à demeure* og trykmåleren. Det intraabdominale tryk kan herefter aflæses på patientens monitor. **C.** Intermitterende blæretrykmåling. Et Holtech Foley-manometer er tilsluttet patientens kateter *à demeure*. Manometerets nulpunkt holdes ud for patientens midtaksillærline. Når en ligevægt har indstillet sig, svarer urinsøjlsens højde til det intraabdominale tryk. **D.** Kontinuerlig blæretrykmåling. Et trælumenurinvejskateter benyttes. Det ene ben er sluttet til en urinopsamlingspose, det andet ben til et trykmålingssæt med infusion af isoton NaCl 4 ml/t. Trykmåleren er koblet til en monitor, der løbende viser patientens intraabdominale tryk. Trykmåleren er nulstillet og fikseret ud for patientens midtaksillærline.

Tabel 2. Patientgrupper, som World Society of the Abdominal Compartment Syndrome anbefaler, får målt intraabdominalt tryk.

Abdominalkirurgiske patienter postoperativt
Patienter med penetrerende eller stumpt abdominalt traume
Respiratorbehandlede ITA-patienter med flere organsvigt vurderet ud fra SOFA-score
Patienter med udspilet abdomen og tegn på ACS:
A: oliguri
B: hypoksi
C: hypotension
D: uforklaret acidose
E: mesenteriel iskæmi
F: forhøjet intrakranielt tryk
Patienter med pakket abdomen og midlertidig abdominal lukning efter multitraume
Patienter med åbent abdomen, specielt ved »Bogota-bag«-lukning i den tidlige postoperative fase. Her kan ACS stadig udvikles
Ikkeopererede patienter, der har modtaget store væskemængder intravenøst i sammenhæng med kapillær lækage-syndrom (pankreatitis, septisk shock, traume, forbrænding osv.)
ITA = Intensivt terapiåfnsnit; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; ACS = Abdominalt kompartmentsyndrom.

venøse tryk stiger pga. nedsat venøst tilbageløb, og dermed ses en øget risiko for venøse tromber. Ved stigende IAP kan det centrale venøse tryk og indkilingstrykket være en misvisende parameter til vurdering af volumenstatus og *preload* [2, 4]. Nyrerne: Ved stigende IAP falder *cardiac output* og MAP. Den renale filtrationsgradient (RFG) kan beregnes ved: $RFG = MAP - 2 \times IAP$. Heraf ses det, at RFG falder markant ved stigende IAP. Det har dog ikke været muligt at påvise en direkte sammenhæng mellem IAH/ACS og nyrepåvirkning, da mange ITA-patienter har nyrepåvirkning, inden IAH/ACS udvikles [2, 4].

Centralnervesystemet: Når IAP stiger, displaceres diaphragma kranialt, hvorved det intratorakale tryk stiger [2, 4], hvilket medfører øget centralt venøst tryk, hvorved der opstår venøs stase intrakranielt. Dette kan ofte kompenseres af den intrakranielle komplians, hvorfor det intrakranielle tryk ikke umiddelbart stiger. Hvis der er en intrakranial rumopfyldende patologisk tilstand som f.eks. blødning hos traumepatienter, vil den intrakranielle komplians være begrænset, hvorved den venøse stase vil kunne udløse intrakranial trykstigning [4].

Mave-tarm-kanalen: Ved stigende IAP vil perfusionen af mave-tarm-kanalen blive nedsat, og mucosa-pH vil falde. Dette kan medføre bakteriel translokation, iskæmi (metabolisk acidose) og påvirke sårheling i negativ retning [2].

Behandling

Det er af afgørende betydning, at der handles hurtigt ved mistanke om ACS. Det centrale er at få IAP reduceret, så organperfusionen bedres. Der er forskellige medicinske og kirurgiske behandlingsmodaliteter, som kan reducere trykket i abdomen. De kan opdeles i to grupper.

Behandlinger, der reducerer det intra- og retroperitoneale

indhold: sugning i ventriklen, klyx og rektal sonde, gastroprokinetika, coloprokinetika, furosemidbehandling med eller uden humant albumin 20%, kontinuerlig venovenøs hæmofiltration med aggressiv ultrafiltration, botulinum i den interne anale sfinkter. Behandlinger, der øger bugvæggens komplians: paracentese, sedation, relaxering, kropsløjring og eksplorativ laparotomi [2]. Til behandling af ACS betragtes alene eksplorativ laparotomi (abdominal dekompresion) som kurativ. Hud og fascie skal ved denne behandlingsmodalitet deles fra processus xiphoideus til symfyse, og der skal anlægges laparostomi. IAP-målingerne skal fortsættes, indtil lukning af abdomen kan foretages, da patienten fortsat er i risiko for at der udvikles rekurrent ACS, hvilket også er tilfældet, efter at abdomen lukkes endeligt. Der er ikke påvist en sikker effekt på mortalitet, men sikker reduktion af IAP ved eksplorativ laparotomi [7]. Det anbefales, at udvalgte patienter med grad III- og alle patienter med grad IV-IAH og ACS skal have udført eksplorativ laparotomi/ abdominal dekompresion [3].

Der er ikke foretaget kontrollerede undersøgelser af kirurgisk behandling (dekomprimerende laparotomi) over for medicinske behandlingsformer. Den kirurgiske behandling er overvejende beskrevet i forbindelse med større abdominale operationer [2], ved traumer efter *damage control*, laparotomier [8] og brandsårsresuscitering [9]. Disse arbejder understøtter anbefalinger fra World Society of ACS, men mindre invasive indgreb kan også have den tilsigtede effekt [2]. Nonterapeutiske laparotomier ved traumer hos ellers raske personer har en betydende morbiditet, hvoraf ca. 5% er alvorlige, hvilket skal indgå i overvejelserne før en evt. dekomprimerende operation. Komplikationerne i forbindelse med det åbne abdomen er betydelige og bliver mere omfattende, hvis ikke primær lukning foretages inden for ca. ni døgn.

Fistulering og langvarige indlæggelser med sekundær sårheling og omfattende operationer for at rekonstruere bugvæggen med ledsagende morbiditet kan forventes [8, 9].

Der foreligger ikke evidensniveau 1-underbyggede anbefalinger for dekomprimerende laparotomi ved IAH eller ACS, men ACS anses for at være en irreversibel tilstand med en så høj dødelighed, at en laparotomi med resuscitation for øje skal overvejes som angivet i internationale anbefalinger.

Prognose

IAH og ACS er forbundet med høj mortalitet. I et studie fra en amerikansk traume-ITA evaluerede man 706 patienter: Ni patienter fik i første indlæggelsesdøgn diagnosticeret IAH, heraf døde to patienter uden at have fået abdominal dekompresion, og seks patienter fik diagnosen ACS, og på trods af abdominal dekompresion døde tre af disse [10].

Konklusion

Da der er vist store forskelle i behandling og håndtering af tilstandene på kirurgiske afdelinger og ITA'er [7], kan de inter-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | INTERNATIONAL FORSKNING

nationale retningslinjer lavet af World Society of ACS være vejledende, indtil man i et tværfagligt samarbejde laver nationale retningslinjer. Tværfagligheden er betinget af den patienttype, som oftest er indlagt på ITA, og den ultimative behandlingsform, som er kirurgi. Det åbne abdomen er vanskeligt at håndtere. Er primær lukning ikke mulig, følger langvarige indlæggelsesforløb med flere kirurgiske indgreb med betydelig morbiditet.

Korrespondance: Morten Sonne, Esthersvej 5, 1. th., DK-2900 Hellerup.
E-mail: morten_sonne@hotmail.com

Antaget: 12. maj 2007
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Malbrain ML, Chiumello D, Pelosi P et al. Incidence and prognosis of intra-abdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: a multiple-center epidemiological study. *Crit Care Med* 2005;33:315-22.
2. Surgue M. Abdominal compartment syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11:333-8.
3. Malbrain ML, Cheatham ML, Kirkpatrick A et al. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions. *Intensive Care Med* 2006;32:1722-32.
4. Malbrain ML, Deeren D, De Potter TJ. Intra-abdominal hypertension in the critically ill: it is time to pay attention. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:156-71.
5. Brooks AJ, Simpson A, Delbridge M et al. Validation of direct intraabdominal pressure measurement using a continuous indwelling compartment pressure monitor. *J Trauma* 2005;58:830-2.
6. Malbrain ML. Different techniques to measure intra-abdominal pressure (IAP): time for a critical re-appraisal. *Intensive Care Med* 2004;30:357-71.
7. Sonne ME, Hillingsø JG, Hestad S et al. Måling af intraabdominalt tryk og abdominalt kompartmentsyndrom på kirurgiske og intensiv terapi-afdelinger. *Ugeskr Læger* 2007;169:705-10.
8. Ertel W, Oberholzer A, Platz A et al. Incidence and clinical pattern of the abdominal compartment syndrome after "damage-control" laparotomy in 311 patients with severe abdominal and/or pelvic trauma. *Crit Care Med* 2000;28:1747-53.
9. Hobson KG, Young KM, Ciraulo A et al. Release of abdominal compartment syndrome improves survival in patients with burn injury. *J Trauma* 2002;53: 1129-33.
10. Hong JJ, Cohn SM, Perez JM et al. Prospective study of the incidence and outcome of intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *Br J Surg* 2002;89:591-6.

Diabetes og hypertension

Resultater fra ADVANCE-studiet

Forskningsansvarlig overlæge Jesper Mehlsen
E-mail: j_mehlsen@mac.com

Første del af ADVANCE-undersøgelsen [1] blev fremlagt ved årets kongres i European Society of Cardiology og var det studie, der tiltrak sig den største opmærksomhed. ADVANCE-studiet blev planlagt i slutningen af 1990'erne med det formål at undersøge fordele og ulemper ved mere intensiv blodtryks- og blodsukkerkontrol hos patienter med type 2-diabetes og forøget kardiovaskulær risiko. På planlægningsstidspunktet stammede den bedste evidens fra United Kingdom Prospective Diabetes Study [2]. I dette studie opnåede den »tæt« regulerede gruppe et gennemsnitligt blodtryk på 144/82 mmHg, og der blev påvist 24% reduktion i kombinerede mikro- og makrovaskulære endepunkter sammenlignet med kontrolgruppen, hvor blodtrykket var 154/87 mmHg.

I den første del af studiet undersøgte effekten af at tillægge kombinationen af angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hæmmeren perindopril og det thiazidlignende diuretikum indapamid til patienternes øvrige behandling uanset blodtryksforhold. Undersøgelsen var randomiseret og placebo-kontrolleret, og det eneste krav til den øvrige behandling var, at der ikke måtte bruges thiazidpræparater i placebogruppen, og at patienterne skulle have perindopril 2 mg eller 4 mg, hvis der blev fundet indikation for ACE-hæmmer-behandling. Patienterne skulle være mindst 55 år gamle og have yderligere mindst en risikofaktor for kardiovaskulær sygdom. Den pri-

mære effektparameter var en kombination af makro- og mikrovasculære begivenheder, og sekundære parametre var blandt andet mortalitet, kardiale begivenheder, apopleksi, nefropati og retinopati.

I alt indgik der 11.400 patienter, som blev fulgt gennemsnitligt i 4,3 år, og kun 15 patienter var *lost to follow-up*. I den analyserede del af studiet var patienterne randomiseret til – ud over den øvrige behandling – at modtage enten perindopril 2 mg kombineret med indapamid 0,625 mg eller placebo. Doserne blev efter de første tre måneder øget til det dobbelte for begge farmaka. Henholdsvis 73% (aktiv) og 74% (placebo) af patienterne fastholdt behandlingen gennem hele forløbet. Ved randomisering var blodtrykket i begge grupper 145/81 mmHg, og glykeret hæmoglobin (HbA_{1c}) var 7,5%. I begge grupper havde knap en tredjedel makrovaskulære komplikationer, og en fjerdedel havde mikroalbuminuri. Tre fjerdedele af patienterne var i antihypertensiv behandling, over 90% fik perorale antidiabetika, godt 35% var i lipidsænkende behandling, og halvdelen modtog trombocythæmmende farmaka. Ved afslutning af studiets første del var blodtrykket henholdsvis 136/74 mmHg (aktiv) og 140/75 mmHg (placebo), HbA_{1c} var 6,9% i begge grupper, og totalcholesterol var henholdsvis 4,7 mmol/l (aktiv) og 4,6 mmol/l (placebo).

Forekomsten af mikro- eller makrovaskulære komplikationer blev reduceret med 17%, hvilket kan oversættes til, at der skal behandles 66 patienter i fem år for at undgå en sådan komplikation. Den totale mortalitet var 14% lavere i den aktive gruppe, svarende til at der skal behandles 79 patienter