

Syrepumpehæmmerbehandling ved ulcusblødning – en gennemgang af et Cochranereview

Stig Borbjerg Laursen & Ove B. Schaffalitzky de Muckadell

EVIDENSBASERET MEDICIN

Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling S, Odense Universitets-hospital

Ugeskr Læger
2014;176:V08130529

Siden 1990'erne har syrepumpehæmmere (PPI) udgjort hjørnestenen i den medicinske behandling af ulcusblødning. PPI-behandling nedsætter reblødningsraten, operationsraten og behovet for gentaget endoskopisk behandling sammenlignet med behandling med H₂-receptorantagonister eller placebo [1]. Ved sår med aktiv blødning eller synligt kar nedsætter PPI-behandling tillige dødeligheden [1].

Effekten skyldes formentlig, at plasmakoagulation, trombocytfunktion og fibrinolyse er pH-afhængige [2]. Ved en pH-værdi på 6,0 tager fibrinudviklingen fire gange længere tid end normalt [2]. Ved pH-værdier under 5,9 ophører trombocytternes aggregationsevne, og ved pH-værdier under 4,0 nedbrydes fibrin aktivt [3]. Indledning af potent syrehæmmende behandling ved ulcusblødning synes således rationelt.

Trods evidens for den gavnlige effekt af PPI-behandling er det uklart, hvilket præparat samt hvilken dosis og administrationsvej der er bedst. Dette er undersøgt i en nyligt publiceret Cochraneanalyse [4], hvor man har sammenlignet effekten af forskellige PPI-regimer ved ulcusblødning. Formålet med nærværende artikel er at give et overblik over metode, resultater og konklusioner fra Cochraneanalysen.

METODE

Analysen inkluderede alle randomiserede kontrollerede studier (RCT), hvor man sammenlignede mindst to PPI-regimer ved ulcusblødning såfremt: 1) øvrige behandlinger var ens fordelt mellem grupperne, 2) diagnosen var verificeret endoskopisk, 3) relevante data var tilgængelige og 4) mindst ét af følgende endepunkter var registreret: dødelighed, reblødning, kirurgisk hæmostase, gentaget endoskopisk behandling, indlæggelsesvarighed og transfusionsbehov. Den tilgrundliggende søgemetode er beskrevet i nedenstående abstract.

RESULTATER

Der blev fundet 1.277 potentielle studier, hvoraf 22 blev inkluderet. Størstedelen af studierne var præget af høj risiko for bias, især pga. manglende eller utilfredsstillende blinding, utilstrækkelig redegørelse for randomiseringsproceduren og mangelfuld opgørelse af manglende data.

I 12 studier (n = 1.667) sammenlignede man dødeligheden ved behandling med højdosis (kumuleret PPI-dosis over 600 mg inden for 72 timer) versus ikkehøjdosis PPI. Højdosis PPI-behandling var i den overordnede analyse ikke forbundet med en ændret dødelighed. Post hoc-analyser og delgruppeanalyser i forhold til blødningsstigmata, administrationsvej, PPI-præparat, lokalisation af ulcus, geografisk lokalisation og risiko for bias viste samme resultat.

Der blev foretaget tilsvarende analyser af reblødningsrate (13 studier, 1.716 patienter), operationsrate (ni studier, 1.270 patienter), behov for gentaget endoskopisk behandling (seks studier, 902 patienter), indlæggelsesvarighed (seks studier, 1.069 patienter) og transfusionsbehov (seks studier, 1.069 patienter). Ingen af de overordnede analyser, post hoc-analyser eller delgruppeanalyser viste signifikante forskelle på førnævnte effektmål, afhængigt af om der var anvendt højdosis eller ikkehøjdosis PPI.

Sammenhængen mellem PPI-dosis og de enkelte effektmål er beskrevet nærmere i nedenstående abstract.

DISKUSSION

Der er således ikke evidens for, at behandling med højdosis PPI er forbundet med et bedre udfald sammenlignet med ikkehøjdosis PPI. Dette er dog ikke med sikkerhed udtryk for, at behandlingerne er ligeværdige.

De foreliggende studier, især inden for effektmålene mortalitet, reblødningsrate, operationsrate og behov for gentaget endoskopisk behandling, er forbundet med stor risiko for bias. Studierne er tillige – som andre studier af ulcusblødning – præget af en meget lav eventrate (i alt 46). Dødeligheden var samlet set 2,8% i de inkluderede studier. Dette står i skærende kontrast til 30-dages dødeligheden på 9-11% blandt danske patienter med ulcusblødning [5], selvom en mindre forskel er forventelig som følge af længere opfølgningstid. Tilsvarende var den samlede operationsrate 2,1%, hvilket er betydeligt lavere end den overordnede operationsrate i Danmark (4-5%) [5]. Førnævnte tyder på, at de inkluderede patienter har haft nogle relativt fredelige blødningskilder. Patienterne med størst behandlingsbehov – og dermed den delgruppe af patienter, der potentielt



ABSTRACT

Comparison of different regimens of proton pump inhibitors for acute peptic ulcer bleeding

Neumann I¹, Letelier LM¹, Rada G¹, Claro JC¹, Martin J², Howden CW³, Yuan Y⁴, Leontiadis GI⁴

1) Department of Internal Medicine, Evidence Based Health Care Program, Faculty of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

2) Departments of Anesthesia & Perioperative Medicine, Epidemiology & Biostatistics, Schulich School of Medicine & Dentistry, University of Western Ontario, London, Canada.

3) Division of Gastroenterology, Northwestern University Feinberg Medical School, Chicago, Illinois, USA.

4) Department of Medicine, Division of Gastroenterology, McMaster University, Hamilton, Canada

Contact address: Grigorios I Leontiadis, Department of Medicine, Division of Gastroenterology, McMaster University, 1280 Main

Street West, Hamilton, Ontario, L8S 4K1, Canada. leontia@mcmaster.ca.

Editorial group: Cochrane Upper Gastrointestinal and Pancreatic Diseases Group.

Publication status and date: New, published in Issue 6, 2013.

Review content assessed as up-to-date: 30 September 2010.

Citation: Neumann I, Letelier LM, Rada G, Claro JC, Martin J, Howden CW, Yuan Y, Leontiadis GI. Comparison of different regimens of proton pump inhibitors for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 6. Art. No.: D007999. DOI: 10.1002/14651858.CD007999.pub2.

Copyright © 2013 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

BACKGROUND

Treatment with proton pump inhibitors (PPIs) improves clinical outcomes in patients with peptic ulcer bleeding. However, the optimal dose and route of administration of PPIs remains controversial.

OBJECTIVES

To evaluate the efficacy of different regimens of PPIs in the management of acute peptic ulcer bleeding using evidence from direct comparison randomized controlled trials (RCTs).

We specifically intended to assess the differential effect of the dose and route of administration of PPI on mortality, rebleeding, surgical intervention, further endoscopic haemostatic treatment (EHT), length of hospital stay, transfusion requirements and adverse events.

SEARCH METHODS

We searched CENTRAL (in The Cochrane Library 2010, Issue 3), MEDLINE and EMBASE (from inception to September 2010) and proceedings of major gastroenterology meetings (January 2000 to September 2010), without language restrictions. Original investigators were contacted to request missing data.

SELECTION CRITERIA

RCTs that compared at least two different regimens of the same or a different PPI in patients with acute peptic ulcer bleeding, diagnosed endoscopically.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS

Two reviewers independently selected studies, extracted data and assessed risk of bias. We synthesized data using the Mantel-Haenszel random-effects method and performed multivariate meta-regression with random permutations based on Monte Carlo simulation. We measured heterogeneity with the I² statistic and Cochrane Q test and assessed publication bias with funnel plots and Egger's test. We graded the overall quality of evidence using the GRADE approach.

MAIN RESULTS

Twenty two RCTs were included; risk of bias was high in 17 and unclear in 5. The main analysis included 13 studies (1716 patients) comparing "high" dose regimens (72-hour cumulative dose > 600 mg of intravenous PPI) to other doses; there was no significant heterogeneity for any clinical outcome. We found low quality evidence that did not exclude a potential reduction or increase in mortality, rebleeding, surgical interventions or endoscopic haemostatic treatment (EHT) with "high" dose regimens. For mortality, pooled risk ratio (RR) was 0.85 (95% confidence interval (CI) 0.47 to 1.54); pooled risk difference (RD) was 0 more deaths per 100 patients treated with "high" dose (95% CI from 1 fewer to 2 more deaths per 100 treated). For rebleeding, pooled RR was 1.27 (95% CI 0.96 to 1.67); pooled RD was 2 more rebleeding events per 100 patients treated with "high" dose (95% CI from 0 fewer to 5 more rebleeding events per 100 treated). For surgical interventions, pooled RR was 1.33 (95% CI 0.63 to 2.77); pooled RD was 1 more surgical intervention per 100 patients treated with "high" dose (95% CI from 1 fewer to 2 more surgical interventions per 100 treated). For further EHT, pooled RR was 1.39 (95% CI 0.88 to 2.18), pooled RD was 2 more events per 100 patients treated with "high" dose PPI (95% CI from 1 fewer to 5 more events per 100 treated). We found moderate quality evidence suggesting no important difference between the two regimens with regards to length of hospital stay (mean difference (MD) 0.26 days; 95% CI -0.08 to 0.6 days) or blood transfusion requirements (MD 0.05 units; 95% CI -0.21 to 0.3 units). There was visual and statistical evidence of "inverse" publication bias for mortality (missing small studies with favourable outcomes for "high" dose), but not for any other outcome. The results were similar for all subgroup analyses (according to risk of bias, geographical location, route of administration for non-"high" dose regimens, continuous infusion vs. bolus administration for intravenous non-"high" regimens group), sensitivity analyses (restriction to patients who had EHT for high risk stigmata, use of different dose thresholds for comparative regimens) and post hoc analyses (inclusion of all studies (N = 22) that compared at least two PPI regimens with different cumulative 72 hour doses; restriction of the previous analysis to patients who had EHT for high risk stigmata). Meta-regression analysis did not show any statistically significant associations between treatment effect (for the outcomes of mortality, rebleeding and surgical intervention) and the three study-level factors that were assessed (geographical location (Asia versus not Asia), route of PPI administration (intravenous versus oral), within-study ratio among the 72-hour cumulative doses of the two PPI regimens).

AUTHORS' CONCLUSIONS

There is insufficient evidence for concluding superiority, inferiority or equivalence of high dose PPI treatment over lower doses in peptic ulcer bleeding.

kunne have haft en gevinst af en højere PPI-dosis – er således ikke sufficient repræsenteret. Herudover bemærker forfatterne tegn på publikationsbias i form af fravær af små studier med resultater til fordel for høj-dosis PPI-behandling. En af årsagerne til, at man ikke

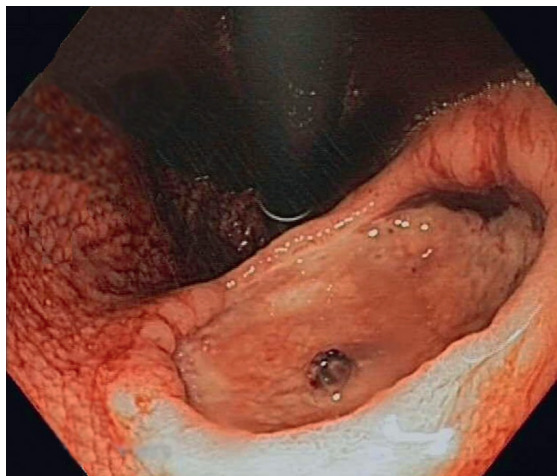
har fundet en gevinst ved højdosis PPI-behandling kan således være betinget af en type II-fejl som følge af manglende styrke eller et resultat af bias (patient-selektion, studiedesign, publikationsbias).

Analysen bygger kun på studier publiceret indtil

 FIGUR 1

Patient med blødende ulcus med centralt kar lokaliseret på angulus ventriculi. Ved blødning fra sår med fastsiddende koagel, synligt kar eller aktiv blødning bør der efter endoskopisk terapi indledes højdosis syrepumpehæmmerbehandling.

Foto: Finn Møller Pedersen.



2010. Dette menes dog ikke at have afgørende betydning, idet der efterfølgende ikke er publiceret studier, der har tilstrækkelig styrke til at ændre på konklusionerne.

Sammenfattende konkluderer forfatterne, at den foreliggende evidens er utilstrækkelig til at identificere en eventuel forskel i effekten mellem højdosis og ikkehøjdosis PPI-behandling. Idet det er uklart, hvilken behandlingsform der er bedst, synes det at være rationelt at anbefale den bedst dokumenterede behandling. Der foreligger klart flest studier, der dokumenterer effekten af højdosis PPI-behandling ved ulcusblødning; især når resultater fra randomiserede kontrollerede studier af PPI versus placebo inkluderes. Idet evidensen for anvendelse af lavere dosis er mere beskedent, anbefaler forfatterne bag Cochrane-

analysen, at patienter med endoskopisk behandlingskrævende ulcusblødning behandles med højdosis PPI.

Siden 2011 har man i Danmark anbefalet, at patienter, som har sår med aktiv blødning (Figur 1), synligt kar eller fastsiddende koagel efter endoskopisk terapi, behandles med 80 mg i.v. PPI som bolus efterfulgt af 8 mg i.v. PPI pr. time i 72 timer [6]. Konklusionen på Cochraneanalysen er således i god overensstemmelse med de danske anbefalinger. Der er brug for yderligere studier, inden det med sikkerhed kan afklares, om den anbefalede PPI-infusion kan erstattes af peroral behandling. Højdosis PPI-infusion koster, afhængigt af præparat, op til 2.000 kr. mere pr. patient end peroral behandling. Trods dette synes det på baggrund af et bedre evidensgrundlag at være rimeligt fortsat at anbefale PPI-infusion til patienter med endoskopisk behandlingskrævende ulcusblødning (Figur 1).

Hos halvdelen af patienterne med ulcusblødning stammer blødningen fra et sår, som er karakteriseret ved enten en ren fibrinbelagt ulcusbund eller beskeden hæmatinaflejring. Disse lavrisikoulcera er forbundet med en lav komplikationsrate og kan derfor behandles suffieient med peroral PPI i standarddoser [6].

KORRESPONDANCE: Stig Borbjerg Laursen, Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling S, Odense Universitetshospital, Sdr. Boulevard 29, 5000 Odense C. E-mail: stig.laursen@rsyd.dk

ANTAGET: 9. oktober 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 3. februar 2014

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD002094.
2. Green FW, Kaplan MM, Curtis LE et al. Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation. *Gastroenterology* 1978;74:38-43.
3. Patchett SE, Enright H, Afdhal N et al. Clot lysis by gastric juice: an in vitro study. *Gut* 1989;30:1704-7.
4. Neumann I, Letellier LM, Rada G et al. Comparison of different regimens of proton pump inhibitors for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD007999.
5. Akut kirurgi databasen. National årsrapport 2012. Version 2. www.sundhed.dk (7. nov 2013).
6. Laursen SB, Jørgensen HS, Schaffalitzky de Muckadell OB. Management of bleeding gastroduodenal ulcers. *Dan Med J* 2012;59:C4473.

AKADEMISK AFHANDLING



Christian Høyer:

Diagnosis of peripheral arterial disease based on distal limb pressures

Ph.d.-afhandling

E-MAIL: christian.hoyer@midt.rm.dk

UDGÅR FRA: Klinisk Fysiologisk Afdeling, Regionshospitalet Viborg, Viborg.

FORSVARET FINDER STED: den 28. marts 2014, kl. 13.00, Auditorium 21-22, Regionshospitalet Viborg.

BEDØMMERE: Peter Søgaard, Lene Rørddam og Eric Wahlberg, Sverige.

VEJLEDERE: Lars J. Petersen og Jes Sandermann.