

deles i fem risikokategorier, for hvilke der er forskellige anbefalede visitationsstrategier.

Disse omfatter: observation under indlæggelse, CT-C og/eller bestemmelse af serum-S100B, der er en hjerneskademarkør med en meget høj negativ prædiktiv værdi.

KORRESPONDANCE: Vagn Eskesen, Neurokirurgisk Klinik 2092, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø. E-mail: vagn.eskesen@rh.regionh.dk

ANTAGET: 18. november 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 17. februar 2014

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

LITTERATUR

- Engberg AW, William T. Epidemiologi og behandling af hovedtraumer i Danmark 1994-2002, belyst ved sygestatistik. Ugeskr Læger 2007;169:199-203.
- Geijerstam JL, Britton M. Mild head injury – mortality and complication rate: meta-analysis of findings in a systematic literature review. Acta Neurochir 2003;145:843-50.
- Servadei F, Teasdale G, Merry G et al. Defining acute mild head injury in adults: a proposal based on prognostic factors, diagnosis, and management. J Neurotrauma 2001;18:657-64.
- National Institute for Clinical Excellence. Head injury: triage, assessment, investigation an early management of head injury in infants, children and adults. 2007. www.nice.org.uk (15. jun 2013).
- Stiell IG, Wells GA, Vandemheen K et al. The Canadian CT Head Rule for patients with minor head injury. Lancet 2001;357:1391-6.
- Romner B, Ingebrigtsen T, Kock-Jensen C. Skandinaviska riktlinjer för omhändertagande av skallskador. Ugeskr Læger 2000;162:3839-45.
- Müller K, Waterloo K, Romner B et al. Mild head injuries: impact of a national strategy for implementation of management guidelines. J Trauma 2003;55:1029-34.
- Geijerstam JL, Oredsson S, Britton M. Medical outcome after immediate computed tomography or admission for observation in patients with mild head injury: randomised controlled trial. BMJ 2006;333:465-8.
- SBU rapport: Hjärnskakning. Övervakning på sjukhus eller datortomografi och hemgång? Uppdatering av SBU rapport nr 153. Statens Beredning för medicinsk utvärdering. December 2006. www.sbu.se (15. jun 2013).
- Jeter CB, Hergenroeder GW, Hylin MJ et al. Biomarkers for the diagnosis and prognosis of mild traumatic brain injury/concussion. J Neurotrauma 2013;30:657-70.
- Springborg JB, Undén J, Ingebrigtsen T et al. Hjerneskademærkøren S100B kan mindske brugen af computertomografi ved lette hovedtraumer. Ugeskr Læger 2009;171:978-81.
- Undén J, Ingebrigtsen T, Romner B; Scandinavian Neurotrauma Committee (SNC). Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate head injuries in adults: an evidence and consensus-based update. BMC Med 2013;11:50-87.

Enterocoating af acetylsalicylsyre reducerer ikke forekomsten af gastrointestinale bivirkninger

Peter Haastrup & Dorte Ejg Jarbøl

Behandling med lave doser af acetylsalicylsyre (ASA) er effektivt som trombocytæmmende middel ved både primær og sekundær tromboseprofylakse. Ca. 420.000 danskere er i behandling med ASA [1]. Be-

handlingen øger risikoen for såvel dyspepsi som ulcussygdom, og næsten halvdelen af de 2.000 patienter, der årligt får konstateret ulcusblødning, er i behandling med ASA [2]. Behandling med ASA øger den relative risiko for ulcusblødning med en faktor 2-3, afhængig af dosis og behandlingsvarighed [3]. Ulcusblødning er en alvorlig tilstand med en 30-dagesmortalitet i Danmark på omkring 11% [2].

Gastrointestinale bivirkninger af behandling med ASA skyldes sandsynligvis den irreversible hæmning af cyklooxygenasezymer, hvilket resulterer i nedsat produktion af prostaglandiner og dermed nedsat hæmning af syresekretionen og nedsat mucin- og bikarbonatproduktion.

Det er dog endnu ikke afklaret, hvorvidt de gastrointestinale bivirkninger skyldes en topikal effekt af ASA direkte på slimhinden eller en systemisk effekt. Med baggrund i teorien om topikal skadevirkning er der udviklet enterocoatede formuleringer af ASA (EC-ASA), hvor ASA først udløses i det mere basiske miljø i øverste del af tyndtarmen. Det er imidler-

STATUSARTIKEL

Forskningsenheden for Almen Praksis, Institut for Sundhedstjenesteforskning, Syddansk Universitet

Ugeskr Læger
2014;176:V09130544



Gastrointestinale gener er en kendt bivirkning af behandling med acetylsalicylsyre. Foto: Colourbox

 TABEL 1

Incidens af dyspepsi.

Reference	Followup	Incidens, n/N	
		ASA	EC-ASA
Petroski [5]	12 uger	5/21	3/22
Cole et al [6]	5 dage	1/12	1/12
Dammann et al [7]	7 dage	1/19	1/21
Blondon et al [8]	8 dage	1/24	1/24
Chowdhury et al [9]	8 uger	0/22	0/25
Total		8/98	6/104

ASA = acetylsalicylsyre; EC-ASA = enterocoatede formuleringer af ASA.

tid endnu ikke påvist, om brugen af EC-ASA giver en lavere forekomst af gastrointestinale bivirkninger end den vanlige ASA-behandling.

Formålet med denne artikel er at belyse denne problemstilling. Artiklen er baseret på en gennemgang af studier, som er fundet ved søgning i PubMed og Embase og efterfølgende opsøgning af referencers referencer efter sneboldmetoden [4]. Såvel kliniske som observationelle studier blev inkluderet.

Effekten af EC-ASA sammenlignet med effekten af ASA blev vurderet med henblik på gastrointestinale bivirkninger (dyspepsi, endoskopisk påvist slimhindskeade, ulcus og gastrointestinal blødning).

RESULTATER

I alt fandt vi otte artikler, hvor man sammenligner forekomsten af forskellige gastrointestinale bivirkninger ved behandling med hhv. ASA og EC-ASA.

Incident dyspepsi

Vi fandt ingen studier, hvor man målte på forekomsten af dyspepsi som primært endepunkt, men i fem studier opgjorde man gastrointestinale symptomer som sekundære endemål (Tabel 1). Der blev ikke fundet nogen statistisk signifikant forskel mellem incidensen af dyspepsi hos personer, der var blevet behandlet med hhv. ASA og EC-ASA (8/98 vs. 6/104, *sample size weighted pooled proportions* $p = 0,59$).

Endoskopisk påvist slimhindskeade

I randomiseret kontrolleret design havde man i fire studier [6-8, 10] undersøgt graden af slimhindskeade hos raske forsøgspersoner, der enten havde taget EC-ASA eller ASA i en periode. Slimhindskeaderne blev vurderet ved endoskopi efter forskellige scoringssystemer. I alle studier fandt man signifikant færre slimhindskeader hos de personer, der havde fået EC-ASA. I ingen af studierne fandt man alvorlige erosioner/ulcera.

Gastrointestinal blødning

Ved hjælp af indgift af mærkede erythrocytter og efterfølgende fæcesanalyse fandt Savon et al [11], at såvel ASA som EC-ASA øgede det okkulte gastrointestinale blodtab signifikant ved både kort- og langtidsbehandling. ASA-behandlede patienter udskilte 2,6 ml/døgn ($\pm 0,68$ ml), mens EC-ASA-behandlede patienter udskilte 1,12 ml/døgn ($\pm 0,31$ ml) ved langvarig behandling.

I et japansk studie af Endo et al [12] undersøgte man blandt patienter, der fik foretaget kapselendoskopi på indikationen okkult gastrointestinal blødning, hvor mange der før undersøgelsen havde brugt hhv. bufferet ASA og EC-ASA i mere end tre måneder. Resultaterne indikerede, at der var signifikant flere slimhindskeader i tyndtarmen i form af erosioner og ulcera blandt de patienter, der havde brugt lavdosis-EC-ASA, end blandt de patienter, der før undersøgelsen havde brugt lavdosis-ASA. I et systematisk review fandt Rodriguez et al [13] en relativ risiko for alvorlig øvre gastrointestinal komplikation (blødning, perforation eller anden komplikation, der krævede indlæggelse/henvisning til specialist) på 2,6 (95% konfidensinterval (KI): 2,3-2,9) for ASA og 2,4 (95% KI: 1,9-2,9) for EC-ASA.

DISKUSSION

I vores søgning fandt vi flere studier, hvor man sammenlignede forekomsten af gastrointestinale bivirkninger hos personer, som var blevet behandlet med hhv. ASA og EC-ASA.

Resultaterne af de fleste af studierne tyder på, at EC-ASA er forbundet med en lavere forekomst af mindre alvorlig slimhindskeade, og et enkelt studie tyder også på en beskedent gevinst i forhold til okkult blodtab.

I et nyere japansk studie indikeres dog højere forekomst af tyndtarmserosioner og ulcera påvist ved



FAKTABOKS

Behandling med lave doser af acetylsalicylsyre (ASA) som tromboseprofylakse er forbundet med en væsentlig risiko for gastrointestinale bivirkninger.

Enterocoatede formuleringer af ASA er forbundet med en lavere forekomst af overfladisk gastrointestinal slimhindskeade og ikkeklinisk betydende okkult blodtab (surrogatendepunkter) end sædvanlig ASA.

Enterocoatede formuleringer af ASA reducerer ikke forekomsten af dyspepsi, alvorlig slimhindskeade eller klinisk betydende gastrointestinal blødning (hårde endepunkter).

Ved bivirkninger af ASA-behandling eller høj risiko for gastrointestinale komplikationer anbefales seponering/dosisreduktion eller tillæg af protonpumpehæmmer.

kaspelendoskopi blandt EC-ASA-behandlede patienter end blandt patienter, som blev behandlet med ASA.

I ingen af studierne kunne man påvise en positiv effekt af EC-ASA i forhold til klinisk relevante endepunkter som symptomer eller alvorlige gastrointestinale komplikationer. Flere af studierne resultater skal tages med forbehold, idet en del af dem er ganske små. Desuden kan undersøgelsespopulationerne af yngre raske personer have andre farmakokinetiske egenskaber end de ældre patienter, som er i risiko for at få hjerte-kar-sygdom og er den primære målgruppe for den forebyggende behandling i den kliniske hverdag. Endelig bliver der i flere af studierne brugt væsentligt større doser ASA/EC-ASA (op til 300 mg) end den anbefalede dosering ved langvarig tromboseprofylakse (75 mg).

KONKLUSION

I den foreliggende litteratur fandt vi ikke, at EC-ASA entydigt var forbundet med en lavere forekomst af gastrointestinale bivirkninger end ASA. Der foreligger således ikke evidens for, at EC-ASA skulle være at foretrække frem for ASA. Ved bivirkninger af ASA-behandling eller høj risiko for gastrointestinale komplikationer bør EC-ASA ikke være et alternativ til den eksisterende vejledning om seponering/dosisreduktion og evt. tillæg af protonpump hæmmer [14].

KORRESPONDANCE: Peter Haastrup, Forskningsenheden for Almen Praksis, J.B. Winsløvs Vej 9A, 5000 Odense C. E-mail: phaastруп@health.sdu.dk

ANTAGET: 3. december 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 10. marts 2014

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

LITTERATUR

1. Statens Serum Institut. www.medstat.dk. (11. apr 2013).
2. Det Nationale Indikatorprojekt. Akut mave-tarm kirurgi. National auditrapport 2011. www.sundhed.dk/content/cms/63/4663_national-%C3%A5rsrapport-akut-mave-tarm-kirurgi-2011_161211_final.pdf (11. apr 2013).
3. Lanan A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. Gut 2006;55:1731-8.
4. Greenhalgh T, Peacock R. Effectiveness and efficiency of search methods in systematic reviews of complex evidence: audit of primary sources. BMJ 2005;331:1064-5.
5. Petroski D. Endoscopic comparison of three aspirin preparations and placebo. Clin Ther 1993;15:314-20.
6. Cole AT, Hudson N, Liew LC et al. Protection of human gastric mucosa against aspirin – enteric coating or dose reduction? Aliment Pharmacol Ther 1999;13:187-93.
7. Dammann HG, Burkhardt F, Wolf N. Enteric coating of aspirin significantly decreases gastroduodenal mucosal lesions. Aliment Pharmacol Ther 1999;13:1109-14.
8. Blondon H, Barbier JP, Mahé I et al. Gastroduodenal tolerability of medium dose enteric-coated aspirin: a placebo controlled endoscopic study of new enteric-coated formulation versus regular formulation in healthy volunteers. Fundam Clin Pharmacol 2000;14:155-7.
9. Chowdhury A, Ganguly G, Chowdhury D et al. Gastro-duodenal mucosal changes associated with low-dose aspirin therapy: a prospective, endoscopic study. Indian J Gastroenterol 2001;20:227-9.
10. Hawthorne A, Mahida YR, Cole AT. Aspirin-induced gastric mucosal damage: prevention by enteric-coating and relation to prostaglandin synthesis. Br J Clin Pharmacol 1991;32:77-83.
11. Savon JJ, Allen ML, DiMarino AJ et al. Gastrointestinal blood loss with low dose (325 mg) plain and enteric-coated aspirin administration. Am J Gastroenterol 1995;90:581-5.
12. Endo H, Sakai E, Higuraki T et al. Differences in the severity of small bowel mucosal injury based on the type of aspirin as evaluated by capsule endoscopy. Dig Liver Dis 2012;44:833-8.
13. Rodriguez LAG, Hernandez-Diaz S, de Abajo FJ. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. Br J Clin Pharmacol 2001;52:563-71.
14. Dansk Selskab for Almen Medicin. Dyspepsi. Udredning og behandling af voksne med symptomer fra øvre mave-tarm-kanal. København: Lægeforeningens forlag, 2009.

Bacille Calmette-Guérin-vaccination kan muligvis sænke den generelle sygelighed hos børn

Thomas Nørrellykke Nissen¹, Lisbeth Marianne Thøstesen², Nina Marie Birk¹, Gitte Pihl², Jesper Kjærgaard³ & Lone Graff Stensballe³

Det er historisk såvel som nu en stor udfordring at udvikle vacciner mod sygdomme med epidemisk potentiale og stor global udbredelse. Vaccination mod tuberkulose (tb) er ingen undtagelse. *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) blev første gang beskrevet af Robert Koch i 1882, og i 1921 blev *bacille Calmette-Guérin* (BCG)-vaccinen introduceret. Under 2. verdenskrig udviklede Selman Waksman og Albert Schatz streptomycin, som viste sig at være bakteriestatisk

mod Mtb. Dette gav store forhåbninger om, at man kunne udrydde tb. Dog viste det sig, at Mtb hurtigt udvikler resistens over for antibiotika.

I 1993 erklærede WHO igen tb for at være et »global emergency«. På trods af forsøg på at udvikle nye vacciner er BCG-vaccinen – nu næsten 100 år gammel – stadig en af de mest anvendte vacciner i verden og udgør den primære hjørnestein i forebyggelsen af tb [1].

STATUSARTIKEL

- 1) Børneafdelingen, Hvidovre Hospital
- 2) Børneafdelingen, Kolding Sygehus
- 3) BørneUngeKlinikken, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2014;176:V12120700