

Minna Bäcklund ja Ville Pettilä

## Stressiulkusprofylaksi vain valikoiduille tehohoitopotilaille

**K**riittisessä sairaudessa elimistön homeostaasi järkkyy ja sympaattinen hermosto käynnistää ”taistele tai pakene” -reaktion. Kolmivaiheinen vaste erilaisiin elimistön tasapainotilan akuutteihin poikkeamiin on kuvattu jo 1930-luvulla. Osana tätä vastetta, stressireaktion alkuvaiheessa, ruoansulatuskanavan limakalvoilla ilmenee eroosioita sekä muutoksia bikarbonaatinerityksessä ja verenkierrossa (1,2).

Eroosioita on havaittu sekä kirurgisilla että septisillä tehohoitopotilailla, joilla ilmeni myös hengitysvajausta, hypotoniaa ja keltaisuutta (3). Endoskooppisten tutkimusten perusteella limakalvovaurioita ilmenee yli 75 %:lla kriittisesti sairasta potilaista (4). Kliinisesti merkittävien, hemodynaamikkaan vaikuttavien tai verensiirtoa vaativien, suolistovuotojen (GI-vuotojen) ilmaantuvuus on kuitenkin vähentynyt tehohoidon kehittymisen myötä ja on noin 2–4 % (5–7).

Kriittisesti sairaan potilaan GI-vuoto ilmenee useimmiten tehohoidon alkuvaiheessa ensimmäisten 48 tunnin aikana (6). Riskitekijöitä on selvitetty laajoilla havainnoivilla tutkimuksilla (6). Lisäksi aiheesta on pienempiä tutkimuksia ja takautuvia alaryhmäanalyysejä (5).

Protonipumpun estäjät (PPI, proton pump inhibitors) vähentävät mahalaukun happamuutta tehokkaasti ja ovat tavallisimmin, jopa yli 70 %:ssa, tehohoitopotilaan stressiulkusprofylaksissa käytetty lääkeryhmä (6,8,9). Myös histamiinin H<sub>2</sub>-reseptorin salpaajat ehkäisevät tehokkaasti kliinisesti merkittäviä GI-vuotoja (10). Tutkimustulokset enteraalisen

ravitsemuksen merkityksestä stressiulkusprofylaksina ovat ristiriitaisia. Enteraalinen ravitsemus näyttäisi parantavan limakalvon verenkiertoa ja vähentävän mahalaukun happamuutta, mutta päinvastaisiakin tuloksia on julkaistu (11,12).

PPI-lääkkeiden laajaa käyttöä tehohoidossa on kritisoitu GI-vuotojen ilmaantuvuuden vähäisyyden ja mahdollisten haittojen vuoksi (6). Vuonna 2014 julkaistun meta-analyysin mukaan happosalpaajien vaikutusta kuolleisuuteen ei voitane

koskaan osoittaa (13). PPI-lääkkeiden käyttöön saattaa kuitenkin liittyä infektiokomplikaatioita, kuten keuhkokuumetta ja *Clostridium difficile* -infektioita, koska mahalaukun happamuus vähenee, mikä lisää poikkeavan bakteerikasvuston riskiä (5,8,14,15). PPI-lääkkeillä saattaa olla myös immuunivastetta muuntavia vaikutuksia muun muassa neutrofilien toimintaan ja fagosytoosiin (16,17).

Vuonna 2018 julkaistiin aiheesta tähän mennessä laajin satunnaistettu monikeskustutkimus SUP-ICU (7). PPI-lääkitystä verrattiin lumelääkitykseen tehohoitopotilailla, joilla oli vähintään yksi kliinisesti merkittävän GI-vuodon riskitekijä (sokki, akuutti munuaisvaurio ja munuaiskorvaushoito, mekaaninen ventilaatio, antikoagulaatiohoito, tiedossa oleva tai tehohoitoon johtaneeseen sairauteen liittyvä hyytymisjärjestelmän poikkeama eli koagulopatia tai krooninen maksasairaus). Tutkimuksessa satunnaistettiin 3 298 kriittisesti sairasta potilasta saamaan tehohoidon ajan joko 40 mg pantopratsolia suonensisäisesti tai lumehoitoa.

Ensisijaisena päätemuuttujana tutkittiin 90 päivän kuolleisuutta ja toissijaisina kliinisesti merkittävien GI-vuotojen, keuhkokuumeen, *C. difficile* -infektioiden ja sydänlihaskemian ilmaantuvuutta. Tutkimusprotokolla oli käytännönläheinen, ja muu tehohoito annettiin paikallisten käytäntöjen mukaan. Kliinisesti merkittäviä GI-vuotoja havaittiin vähemmän PPI-lääkeryhmässä kuin lumehoitoa saaneilla (2,5 % vs 4,2 %, ARR 1,7 %, NNT 58). Merkittävää eroa ei havaittu 90 päivän kuolleisuudessa eikä infektioiden tai sydänlihaskemian ilmaantuvuudessa.

PPI-lääkityksen kesto oli lyhyt (mediaani 4 vrk) verrattuna aiempiin tutkimuksiin, joissa akuuttien infektiokomplikaatioiden havaittiin lisääntyvän vasta 7–14 vrk:n kuluttua lääkityksen aloittamisesta (14,15). Tässä tutkimuksessa kolmantena tehohoitopäivänä jo 81 % potilasta sai enteraalista ravitsemusta, minkä yhteyttä merkittävien GI-vuotojen määrään ei kuitenkaan voitu osoittaa.

Meta-analyysin perusteella PPI-lääkkeillä ja histamiinin H2-reseptorin salpaajilla voidaan hieman vähentää suuren riskin potilaiden kliinisesti merkittävien GI-vuotojen ilmaantuvuutta (8). Viimeisimmissä satunnaistetuissa tutkimuksissa PPI-ryhmäläisten vuotoriski oli kuitenkin vastannut lumeryhmäläisten riskiä ja ollut jopa suurempi kuin H2-reseptorin salpaajia saaneiden (14,18).

Laajoissa satunnaistetuissa tutkimuksissa tehohoitopotilailla ei siis ole voitu osoittaa ulkusprofylaksin kuolleisuutta vähentävää vaikutusta (7,18,19). Aiemmasta laajasta käytöstä poiketen stressiulkusprofylaksia voidaankin suositella vain niille kriittisesti sairaille, joiden

**TAULUKKO.** Kliinisesti merkittävän suolistovuodon riskitekijät (5,6).

### Vahva näyttö (6)

- Sokki tai monielinhäiriö
- Mekaaninen ventilaatio
- Krooninen maksasairaus
- Koagulopatia tai antikoagulaatiohoito
- Dialyysihoitoa edellyttävä akuutti munuaisvaurio

### Muut mahdolliset (5)

- Aivo-, selkäydin- tai palovamma
- Helicobacter pylori* -kolonisaatio
- Suuriannoksen glukokortikoidihoito
- Elinsiirto

GI-vuotoriski on suuri mekaanisen ventilaation, maksasairauden, koagulopatian, antikoagulaatiohoidon tai akuutin munuaisvaurion takia (**TAULUKKO**). Näitä tutkimustuloksia ei tule yleistää GI-vuodon osalta pienen riskin potilaisiin, eikä rutiinimaista stressiulkusprofylaksia voida heille suositella (8). ■



**MINNA BÄCKLUND, dosentti, tehohoidon ylilääkäri**



**VILLE PETTILÄ, professori, toimialajohtaja**  
Leikkaussalit, teho- ja kivunhoito  
Helsingin yliopisto ja HUS

### SIDONNAISUUDET

Bäcklund Minna: Ei sidonnaisuuksia

Pettilä Ville: Apuraha (GE, Faron tutkimusapurahat), luottamustoimet (STM asiantuntija), muut sidonnaisuudet (Kansallinen tutkimuksesta vastaava lääkäri: RECAP, SCARLET, INTEREST, ASTONISH, REVIVAL, REMAP-CAP)

## KIRJALLISUUTTA

1. Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature* 1936;138:32
2. ASHP therapeutic guidelines on stress ulcer prophylaxis. *Am J Health-Syst Pharm* 1999;15:347-79.
3. Skillman JJ, Bushnell LS, Goldman H, ym. Respiratory failure, hypotension, sepsis, and jaundice. A clinical syndrome associated with lethal hemorrhage from acute stress ulceration of the stomach. *Am J Surg* 1969;117:523-30
4. Alhazzani W, Alshahrani M, Moayyedi P, ym. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: review of the evidence. *Pol Arch Med Wewn.* 2012;122:107-14
5. Barletta JF, Bruno JJ, Buckley MS, ym. Stress Ulcer Prophylaxis. *Crit Care Med* 2016;44:1395-405.
6. Krag M, Perner A, Wetterslev J, ym. SUP-ICU co-authors: prevalence and outcome of gastrointestinal bleeding and use of acid suppressants in acutely ill adult intensive care patients. *Intensive Care Med* 2015;41:833-45
7. Krag M, Marker S, Perner A, ym. Pantoprazole in patients at risk for gastrointestinal bleeding in the ICU. *N Engl J Med* 2018;379:2199-208.
8. Wang Y, Ge L, Ye Z, ym. Efficacy and safety of gastrointestinal bleeding prophylaxis in critically ill patients: an updated systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Med.* 2020;46:1987-2000.
9. Barletta JF, Kanji S, MacLaren R, ym. American-Canadian consortium for Intensive care Drug utilization (ACID) Investigators: Pharmacoepidemiology of stress ulcer prophylaxis in the United States and Canada. *J Crit Care* 2014;29:955-60.
10. Kantorova I, Svoboda P, Scheer P, ym. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Hepatogastroenterology* 2004;51:757-61.
11. Hurt RT, Frazier TH, McClave SA, ym. Stress prophylaxis in intensive care unit patients and the role of enteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012;36:721-31.
12. El-Kersh K, Jalil B, McClave SA, et al. Enteral nutrition as stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a randomized controlled exploratory study. *J Crit Care* 2018;43:108-13.
13. Krag M, Perner A, Wetterslev J, ym. Stress ulcer prophylaxis versus placebo or no prophylaxis in critically ill patients. A systematic review of randomized clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2014;40:11-22.
14. MacLaren R, Reynolds PM, Allen RR. Histamine-2 receptor antagonists vs proton pump inhibitors on gastrointestinal tract hemorrhage and infectious complications in the intensive care unit. *JAMA Intern Med* 2014;174:564-74.
15. MacLaren R, Kassel LE, Kiser TH, ym. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists in the intensive care setting: focus on therapeutic and adverse events. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:269-80.
16. Zedtwitz-Liebenstein K, Wenisch C, Patruta S, ym. Omeprazole treatment diminishes intra- and extracellular neutrophil reactive oxygen production and bactericidal activity. *Crit Care Med* 2002;30:1118-22.
17. Kedika RR, Souza RF, Spechler SJ. Potential anti-inflammatory effects of proton pump inhibitors: a review and discussion of the clinical implications. *Dig Dis Sci* 2009;54:2312-17.
18. Selvanderan SP, Summers MJ, Finnish ME ym. Pantoprazole or placebo for stress ulcer prophylaxis (POP-UP): randomized double-blind exploratory study. *Crit Care Med* 2016;44:1842-50.
19. Alhazzani W, Guyatt G, Alshahrani M, ym. Withholding pantoprazole for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. A pilot randomized clinical trial and meta-analysis. *Crit Care Med* 2017;45:1121-29.