

Aus der Klinik und Poliklinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie (Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Stephan Kersting) der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

Thema:

Aktuelle Praxis der Stressulkusprophylaxe bei Patienten auf chirurgischen Normalstationen in Mecklenburg-Vorpommern

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin
(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Universität Greifswald

2023

vorgelegt von: Julia Herbst, geb. Rauch
geb. am: 13.04.1992
in: Meiningen

Dekan: Herr Prof. Dr. med. Karlhans Endlich
1. Gutachter: Herr PD Dr. Tobias Schulze
2. Gutachter: Herr Prof. Dr. Stefan Maier
Ort, Raum: Universitätsmedizin Greifswald, Seminarraum der Station
D2, Raum- Nr. L02.22
Tag der Disputation: 29.02.2024

3.1.2.2	Risikofaktoren nach Bez et al.	9
3.1.2.3	Risikofaktoren nach aktueller Leitlinie	10
3.2	Befragung chirurgischer Akutkliniken in MV zur Handhabung der SUP	10
3.3	Datenmanagement und statistische Datenanalyse	10
4	Ergebnisse	11
4.1	Aktuelle Praxis der Stressulkusprophylaxe bei einer chirurgischen Patientenkohorte an der UMG	11
4.1.1	Demografische Daten, medikamentöse und krankheitsbezogene Merkmale	11
4.1.2	Vorliegen von Risikofaktoren für die Ausbildung eines Stressulkus und Verordnungshäufigkeit einer SUP	14
4.1.3	Indikation der SUP während des Klinikaufenthaltes	15
4.1.4	Merkmale der SUP-Behandlung während des Krankenhausaufenthaltes	16
4.1.5	Blutungen des oberen gastrointestinalen Traktes und Ösophagogastroduodenoskopien während des Klinikaufenthaltes	17
4.1.6	Reevaluation der SUP bei Entlassung	17
4.1.7	Angemessenheit der SUP in der vorbestehenden Hausmedikation	18
4.2	Aktuelle Praxis der Stressulkusprophylaxe an Akutkliniken in MV	18
4.2.1	Übersicht	18
4.2.2	Vorhandensein einer SOP zur SUP	18
4.2.3	Einschätzung der Praxis der SUP-Verordnung durch den Abteilungsleiter	19
4.2.4	Handhabung der SUP-Verordnung seitens der Mitarbeiter	20
4.2.5	Einstellungen und Kenntnisse über die Entstehung und Häufigkeiten von Stressulzera und stressulkusbedingter Blutungen sowie die entsprechende Prophylaxe	23

5	Diskussion	25
	5.1 Aktuelle Praxis der Stressulkusprophylaxe in einer chirurgischen Patientenkohorte an der UMG	25
	5.2 Aktuelle Praxis der Stressulkusprophylaxe an Akutkliniken in MV	27
6	Zusammenfassung	29
7	Literaturverzeichnis	31
8	Anhang	37
	8.1 Abbildungen und Diagramme zu 4.1	37
	8.2 Abbildungen und Diagramme zu 4.2	40
	8.3 Fragebogen an Abteilungsleiter	44
	8.4 Fragebogen an Mitarbeiter	47
9	Publikationen	53
	9.1 Aktuelle Praxis der Stressulkusprophylaxe einer chirurgischen Patientenkohorte an der UMG	53
	9.2 Aktuelle Praxis der Stressulkusprophylaxe an Akutkliniken in MV	64
10	Danksagung	77

I Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
AC	Allgemeinchirurgie
AHB	Anschlussheilbehandlung
AL	Abteilungsleiter
ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	Body-Mass-Index
COX-I	Cyclooxygenase-Inhibitor
GeC	Gefäßchirurgie
GCA	gemischte chirurgische Abteilungen
GIB	gastrointestinale Blutung
HC	Herzchirurgie
IMC	Intermediate Care
ISS	Injury Severity Score
ITS	Intensivstation
It	laut
MA	Mitarbeiter
MV	Mecklenburg-Vorpommern
NSAID	nonsteroidal anti-inflammatory drugs/nichtsteroidales Antirheumatikum
O	Orthopädie
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
SHT	Schädelhirntrauma
SOP	Standard operating procedure/Standardarbeitsanweisung
SUP	Stressulkusprophylaxe
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
UC	Unfallchirurgie
UMG	Universitätsmedizin Greifswald
VC	Viszeralchirurgie

II **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1:	Übersicht über die Patientenauswahl	11
Abbildung 2 A/B:	Häufigkeit der Reevaluation der SUP bei Verlegung oder Entlassung lt. MA	21
Abbildung 3 A/B:	Persönliche Verschreibungspraxis der SUP	23

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Demografische Daten; Vergleich Patienten mit und ohne säurehemmende Medikation während des Krankenhausaufenthaltes	12
Tabelle 2:	SUP-Verabreichung in Bezug auf Aufenthaltsdauer, IMC-Aufenthalt, chirurgischer Fachbereich, Therapieform	13
Tabelle 3:	Auswertung nach aktueller Leitlinie, Risikofaktoren nach Bez et al. und Risikofaktoren nach Herzig et al.	15
Tabelle 4:	Endoskopie- und gastrointestinale Blutungshäufigkeit	17
Tabelle 5:	Existenz einer SOP zur SUP lt. AL	19
Tabelle 6:	SUP-Verabreichung im Bereich Intensiv- und Normalstation lt. AL	20
Tabelle 7:	Häufigkeit der SUP-Substanzklassen lt. AL	20
Tabelle 8:	Reevaluation der SUP bei Verlegung oder Entlassung; Auswertung nach chirurgischen Disziplinen	22
Tabelle 9:	Häufigkeit der zur SUP verwendeten Substanzklasse lt. MA	22

1 Einleitung

1.1 Das Stressulkus

1.1.1 Epidemiologie des Stressulkus

Das Stressulkus wird in der Literatur vornehmlich bei Intensivpatienten und somit kritisch erkrankten Patienten beschrieben.

Stressulzera wurden erstmals im Jahr 1969 bei 7 von 150 Patienten während der Obduktion beschrieben [1, 2]. Die Inzidenz gastrointestinaler Mukosaschädigungen wurde bei kritisch erkrankten Patienten etwa mit 74 bis 100 % angegeben [2, 3]. Dabei traten 5 bis 25 % okkulte und 4 % offene Blutungen auf [4]. Klinisch signifikante Blutungen sind mit 1,5 % ein seltenes Ereignis [2, 4]. Grube et al. gaben in den 1970er Jahren die Inzidenz stressulkusbedingter Blutungen mit etwa 20 bis 30 % an. In den 90er Jahren wird die Inzidenz des Auftretens von Stressulzera in der Intensivmedizin hingegen nur noch mit 1,4 bis 15 % beschrieben [5]. Ein Jahrzehnt später lag die Inzidenz bei einem gemischten, intensivmedizinisch betreuten Patientenkollektiv (internistische, postoperative und traumatologische Patienten) bei 1,5 % [6].

Plummer et al. weisen allerdings darauf hin, dass die Angaben zur Prävalenz durch eine sehr unterschiedliche Definition klinisch signifikanter Blutungen sehr heterogen sind [2].

Durch Stressulzera entstandene obere gastrointestinale Blutungen, welche wiederum mit einer hämodynamischen Instabilität einhergehen können, sind mit einem längeren Krankenhausaufenthalt sowie einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden [7]. Die Inzidenz dieser Blutungen in Studien vor 1978 lag bei 5,3 bis 33 % [8]. Pinilla et al. beschrieben im Jahr 1985 eine Häufigkeit von stressulkusbedingten gastrointestinalen Blutungen von 1,6 % [9]. Im selben Jahr veröffentlichten Peura et al. ein Auftreten endoskopisch bestätigter, klinisch bedeutsamer stressinduzierter Blutungen bei 7 von 18 intensivmedizinisch betreuten Patienten ohne Prophylaxe (39 %) [10]. Im Bereich der Intensivmedizin veröffentlichten Krag et al. im Jahr 2015 eine internationale 7-tägige Prävalenzstudie, in der das Auftreten klinisch relevanter gastrointestinaler Blutungen mit einer Häufigkeit von 2,7 % beschrieben wurde [11].

Eine Studie von Herzig et al. untersuchte die Daten nicht intensivpflichtiger Patienten und gaben die Häufigkeit einer gastrointestinalen Blutung mit 0,26-0,27 % an [12].

Angesichts des Fortschrittes des intensivmedizinischen Managements scheint die Inzidenz stressulkusbedingter Blutungen bei intensivmedizinisch betreuten Patienten in den letzten Jahren zurückzugehen [13].

1.1.2 Pathogenese des Stressulkus

Faktoren wie Hypovolämie, bei beispielsweise älteren exsikkierten Patienten, ein vermindertes Herzzeitvolumen und die Ausschüttung proinflammatorischer Mediatoren bei verschiedensten Prozessen, welche bei Operationen und diversen Erkrankungen im Körper eines Menschen ablaufen, begünstigen die Entstehung eines Stressulkus. Dabei führen diese Prozesse in der Regel zu einer mukosalen Minderperfusion sowie einer Sauerstoffminderversorgung des Splanchnikusgebietes. Diese Schädigung führt zur Ausbildung von Erosionen und Ulzerationen, welche dann wiederum zum Auftreten oberer gastrointestinaler Blutungen und den daraus resultierenden klinischen Folgen führen [7].

1.1.3 Risikofaktoren für die Ausbildung eines Stressulkus

Für die Bestimmung des individuellen Risikos eines Patienten, eine obere gastrointestinale stressulkusbedingte Blutung zu erleiden, wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen Risikofaktoren identifiziert. Diese stellen in der klinischen Praxis ein Hilfsmittel dar, um die Notwendigkeit der Verschreibung säurehemmender Medikamente als Stressulkusprophylaxe rational abzuschätzen [14, 15].

Weiterhin gibt es Studien, welche Risikofaktoren in Risiko-Scores zusammengestellt haben, um die Handhabung der SUP im klinischen Alltag zu vereinfachen.

Sie nutzen zuvor identifizierte Risikofaktoren und daraus entwickelte Risiko-Scores, um eine Einschätzung des Risikos des jeweiligen Patienten, eine gastrointestinale Blutung zu entwickeln, abschätzen zu können [12, 16].

Risikofaktoren für ein Stressulkus sind sehr vielfältig. In verschiedensten Studien werden vor allem Patienten beschrieben, die kritisch erkrankt sind und eine intensivmedizinische Betreuung benötigen [4, 6, 12, 16]. Vor allem Patienten mit respiratorischem Versagen, einer Koagulopathie, Patienten mit SHT, schweren Verbrennungen oder großen chirurgischen Eingriffen (OP-Dauer > 4 Stunden) sind mit einem höheren Risiko belastet, ein stressbedingtes Ulkus zu entwickeln [4, 6, 12, 16].

1.1.4 Diagnose des Stressulkus

Eine gastrointestinale Blutung, welche aus einem Stressulkus resultieren kann, manifestiert sich häufig durch Hämatemesis, Melaena, Hämatochezie oder auch durch blutige oder hämatinhaltige Sekretion über eine einliegende Magensonde [6, 11]. Paraklinisch zeigt sich häufig ein Hämoglobinverlust. Die weitere Diagnostik erfolgt mit Hilfe der Endoskopie [6, 17].

Die Definition einer klinisch bedeutsamen gastrointestinalen Blutung beruht weiterhin auf mindestens einem der folgenden, innerhalb von 24 Stunden auftretenden Merkmale:

- Beginn/Erhöhung der notwendigen Vasopressor-Gabe um mindestens 20 %
- Blutdruckabfall um mindestens 20 mmHg systolisch
- Abnahme des Hämoglobins um mindestens 2 g/dl (1,24 mmol/l)
- Notwendigkeit der Transfusion von mindestens zwei Erythrozytenkonzentraten während der Blutung [11].

1.1.5 Therapie des Stressulkus

Die Therapie von Stressulzera soll vor allem das Auftreten gastrointestinaler Blutungen verhindern. Sie erfolgt primär durch die Gabe von Medikamenten zur gastralen Säuresekretionshemmung. Zu den am häufigsten verwendeten Medikamentengruppen zählen an erster Stelle die Protonenpumpeninhibitoren und H2-Blocker, gefolgt von den Antazida und Sucralfaten [18, 19].

Eine frühzeitige enterale Ernährung trägt ebenfalls zur Optimierung der splanchnischen Verteilung des Blutflusses und zur Verringerung makroskopisch sichtbarer Ulzeration bei [19, 20].

1.2 Stressulkusprophylaxe

1.2.1 Medikamente zur Stressulkusprophylaxe

Die Gruppe der säurehemmenden Medikamente galt lange Zeit als äußerst nebenwirkungsarm. Vornehmlich die Kosten für die Verschreibung säurehemmender Medikamente spielten eine Rolle [21, 22]. Jedoch stellte sich in den vergangenen Jahren heraus, dass die Nebenwirkungen möglicherweise nicht ganz so trivial sind. Nebenwirkungen wie eine bakterielle Gastroenteritis [23], eine akute interstitielle Nephritis [24], ein Vitamin B12-Mangel [25], ein erhöhtes Risiko für eine COVID-19

Infektion [26], ambulant und nosokomial erworbene Pneumonien, eine Demenzerkrankung, Osteoporose sowie Elektrolytstörungen [27] scheinen, wenn auch die Pathophysiologie zum Teil noch nicht eindeutig geklärt ist, im Zusammenhang mit säurehemmenden Medikamenten zu stehen.

1.2.1.1 Protonenpumpenhemmer

Protonenpumpeninhibitoren werden als die wirksamsten Medikamente in der Prophylaxe säureassoziiierter Ulzerationen gewertet [2, 28]. Sie inaktivieren das Enzym H^+/K^+ -ATPase an der sekretorischen Oberfläche der Parietalzellen. Dadurch hemmen sie die Sekretion von H^+ -Ionen und erhöhen somit den gastralen pH-Wert [2]. Im Gegensatz zu H_2 -Blockern scheint die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren mit keiner „Gewöhnung“ einherzugehen [2, 29]. Es wurde gezeigt, dass bei einer über drei Tage dauernden Behandlung mit dem PPI Omeprazol der pH-Wert des Magens weiterhin über 4 lag [2, 29]. Alhazzani et al. beschrieben die größere Wirksamkeit von PPI gegenüber H_2 -Blockern vor allem bei der Reduktion klinisch signifikanter Magen-Darm-Blutungen [30]. PPI können sowohl oral als auch intravenös verabreicht werden. Sie interagieren über den Stoffwechselweg des Cytochrom-P450-Enzymsystems der Leber mit verschiedensten Medikamenten [31]. Clopidogrel beispielsweise wird durch das Enzym CYP2C19 in der Leber aktiviert [31]. Durch die gleichzeitige Behandlung mit PPI wie Omeprazol, Lansoprazol und wahrscheinlich auch Rabeprazol wird dieses Enzym gehemmt [31]. Somit ist bei gleichzeitiger Einnahme bestimmter PPI mit Clopidogrel die Gefahr kardiovaskulärer Ereignisse deutlich erhöht [31].

Medikamente, wie Diazepam, Carbamazepin, Phenytoin, trizyklische Antidepressiva, Escitalopram, Disulfiram, Metoclopramid und Voriconazol, können in ihrer Wirkung verlängert werden [31].

1.2.1.2 H_2 -Blocker

Eine weitere Möglichkeit, die gastrale Säureproduktion zu minimieren, ist die Anwendung von H_2 -Blockern. Diese hemmen kompetitiv die Histaminbindung an die auf der basolateralen Membran der Parietalzellen befindlichen G-Protein gekoppelten Histamin-2-Rezeptoren. Somit wird weniger Magensäure produziert. Vor der Einführung der PPI waren H_2 -Blocker eine weit verbreitete Medikamentengruppe in der medikamentösen Prophylaxe von Stressulzera [32]. Allerdings kommt es unter

einer Therapie mit H₂-Blockern zu einer schnell eintretenden Tachyphylaxie [2]. Es konnte an gesunden Probanden gezeigt werden, dass sich der anti-sekretorische Effekt von Ranitidin bei kontinuierlicher intravenöser Gabe in den ersten Tagen stark reduziert [2, 29]. H₂-Blocker können sowohl oral als auch intravenös verabreicht werden. Sie können mit Medikamenten wie Phenytoin, Theophyllin, Warfarin, Betablockern, Antidiabetika und auch Benzodiazepinen interagieren und deren Wirkdauer verändern [31].

1.2.1.3 Antazida

Antazida sind ebenfalls weit verbreitete Medikamente zur Prophylaxe von Stressulzera. Allerdings sind sie deutlich weniger effektiv als PPI und H₂-Blocker [8]. Das liegt an der vor allem lokalen Wirkung dieser Medikamente im Magen. Sie müssen oral oder per Magensonde verabreicht werden [8]. Eine Verabreichung über eine Duodenal- oder Jejunalsonde würde den Ort ihrer Wirksamkeit verfehlen. Ihre Wirkung beruht auf der Modulation der Pepsin- und Mukusproduktion, der Arachidonsäure- und Bicarbonatsekretion und der Anregung des Gewebewachstums und -reparatur [8].

Diese Medikamente bilden eine physikalische zytoprotektive Barriere an der Magenschleimhaut und schützen sie somit vor den Einwirkungen von Säure und Pepsin [2]. Antazida können die Aufnahme anderer oral applizierter Medikamente beeinträchtigen und zur Bildung von Bezoarsteinen beitragen [2, 8].

Aufgrund der weit verbreiteten Anwendung der PPI und H₂-Blocker werden Antazida heute deutlich seltener zur Stressulkusprophylaxe eingesetzt [2, 31].

1.2.2 Stressulkusprophylaxe in der Intensivmedizin

In der aktuellsten Leitlinie zur SUP wird eine generelle Gabe säurehemmender Medikamente im intensivmedizinischen Setting zur SUP nicht empfohlen [8]. Studien der Versorgungsforschung zeigen aber, dass in einem nicht geringen Anteil von Intensivstationen ein flächendeckender Einsatz der medikamentösen SUP erfolgt [33]. Die intensivmedizinische Versorgung hat sich in den vergangenen Jahrzehnten deutlich weiterentwickelt. Zudem können mit Hilfe der fiberoptischen Endoskopie GIB interventionell wesentlich schneller und besser erkannt und behandelt werden als dies früher der Fall war. Diese Fortschritte führten zu einer deutlichen Reduktion der Inzidenz klinisch relevanter gastrointestinaler Blutungen im intensivmedizinischen Patientenkollektiv mit einer heute beschriebenen Blutungsinzidenz von 2,7 % [34, 35].

Aktuelle Richtlinien empfehlen daher keine standardmäßige SUP bei Intensivpatienten ohne entsprechende Risikofaktoren [8, 31, 36, 37].

1.2.3 Stressulkusprophylaxe auf Normalstationen

1.2.3.1 Stressulkusprophylaxe auf internistischen Normalstationen

Aus nicht intensivmedizinischen Krankenhausbereichen berichteten Gulotta et al. vor mehr als 20 Jahren über die häufige nicht indizierte Verabreichung säurehemmender Medikamente [38]. In den darauffolgenden Jahren erschienen mehrere Studien aus der Inneren Medizin, die beschreiben, dass die prophylaktische Gabe von Säurehemmern ohne entsprechende Indikation mit 36,9 % bis 100 % ein häufiges Ereignis im klinischen Alltag darstellt [21, 39-45].

1.2.3.2 Stressulkusprophylaxe auf chirurgischen Normalstationen

Im chirurgischen Bereich fehlen weitestgehend Angaben zur Verabreichung einer SUP in der klinischen Routine. Verschiedene Autoren berichteten, dass die Stressulkusprophylaxe bei chirurgischen Patienten eine, wenn nicht die häufigste, Indikation für die Verordnung säurehemmender Medikamente darstellt [16, 39, 46]. Zink et al. zeigten in ihrer Arbeit, dass bei etwa 60 % der stationären chirurgischen Patienten mit neu initiiertem säurehemmender Medikation eine Indikation für die Verordnung fehlte. Von diesen Patienten wurden 34 % mit einer medikamentösen Säurehemmung in die Häuslichkeit entlassen. Drei bis sechs Monate nach der Entlassung wurde die SUP bei über 50 % dieser Patienten immer noch beibehalten [39]. Parente et al. zeigten in einem Kollektiv von 153 chirurgischen Patienten mit neu initiiertem Gabe einer säurehemmenden Medikation, dass eine ungerechtfertigte Verordnung bei etwa 67 % der Patienten vorlag [46]. In der Studie von Bez et al. betraf dies 79 % der untersuchten 320 Patienten [16].

2 Herleitung der Fragestellung dieser Arbeit

Die Entstehung eines Stressulkus und das daraus resultierende Auftreten einer oberen gastrointestinalen Blutung ist eine gefürchtete Komplikation in der Medizin. In den 80er und 90er Jahren des vergangenen Jahrhunderts konnte gezeigt werden, dass eine medikamentöse SUP eine deutliche Senkung der Häufigkeit stressulkusbedingter Blutungen bewirken konnte [47]. In der aktuellen Leitlinie zur SUP wird eine unselektive Gabe einer SUP im Bereich der intensivmedizinischen Versorgung unter den heutigen Bedingungen allerdings nicht mehr empfohlen [8]. Studien der Versorgungsforschung zeigen jedoch, dass im Bereich der intensivmedizinischen Betreuung eine recht flächendeckende Verordnung von medikamentöser SUP erfolgt [33].

Die unselektive Verordnung einer SUP scheint auch bei der Versorgung nicht kritisch erkrankter Patienten ein häufiges Phänomen zu sein [40, 42, 45, 46].

Für chirurgische, nicht kritisch erkrankte Patienten gibt es bislang nur wenige Studien zur aktuell gelebten klinischen Praxis der medikamentösen SUP [16, 46]. Sie zeigen allerdings, dass eine nicht indizierte Verordnung säurehemmender Medikamente bei bis zu 67 % [46] beziehungsweise 79 % vorlagen [16].

Da zur aktuell gelebten Praxis der Verordnung einer SUP bei nicht kritisch erkrankten Patienten der Chirurgie nur wenige Daten vorliegen, ist es das Ziel dieser Arbeit, die Anwendung einer SUP bei chirurgischen Patienten an der Universitätsmedizin Greifswald und in ausgewählten Kliniken in MV zu eruieren. Es wurden bereits etablierte Risiko-Scores/Indices herangezogen, um die Indikationen für eine SUP eines jeden Patienten zu überprüfen [12, 14-16]. Diese Arbeit soll aber auch einen Einblick in die aktuelle Einstellung chirurgisch tätiger Ärzte zur Verwendung säurehemmender Medikamente zur SUP geben. So soll eine Basis für die Einschätzung der Notwendigkeit der Erstellung von SOPs zur SUP bei chirurgischen Patienten der Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie auf der Normalstation geschaffen werden.

3 Material und Methoden

3.1 Datenerfassung und Patientenkollektiv an der Universitätsmedizin Greifswald

3.1.1 Untersuchtes Patientenkollektiv

Es handelt sich bei der vorliegenden Analyse um eine retrospektive Beobachtungsstudie. Zur Datenerhebung wurden die elektronischen Patientenakten der Universitätsmedizin Greifswald genutzt. Es wurden Daten von 1132 Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren ausgewertet, die im Zeitraum von Januar bis Juni 2016 in der Abteilung für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Thorax- oder Gefäßchirurgie der Universitätsmedizin Greifswald aufgenommen wurden. Das Studiendesign wurde von der Klinischen Ethikkommission der Universitätsmedizin Greifswald genehmigt.

Patienten mit der Hauptdiagnose einer Ulkuserkrankung und Patienten mit einer primären Aufnahme über die Intensivstation oder eines intensivmedizinischen Aufenthaltes während der Hospitalisierung wurden ausgeschlossen. Erfolgte mehrere stationäre Aufnahmen im beschriebenen Zeitraum, so wurde lediglich der erste chirurgische Aufenthalt erfasst.

Die aus den elektronischen Patientenakten erhobenen Daten umfassen demographische und behandlungsassoziierte Daten sowie Anamnese und Krankenvorgeschichte der jeweiligen Patienten.

Weiterhin wurde untersucht, ob die im Indexaufenthalt neu begonnene Gabe der säurehemmenden Medikation zum Zeitpunkt der Entlassung weiter verordnet oder abgesetzt wurde. Erfolgte eine, nach den unten definierten Indikationskriterien, nicht indizierte Verordnung der säurehemmenden Medikamente, so wurden diese Patienten beziehungsweise Hausärzte schriftlich kontaktiert, um die Dauer der Fortführung der nicht indizierten säurehemmenden Medikation im ambulanten Setting zu eruieren.

3.1.2 Festlegung des Risikos für die Entwicklung eines Stressulkus

Das individuelle Risiko für die Entwicklung einer stressbedingten oberen gastrointestinalen Blutung wurde nach etablierten Risiko-Scores berechnet [12, 14-16].

3.1.2.1 Risiko-Score nach Herzig et al.

Herzig et al. ermittelten Risikofaktoren, um eine Einschätzung des Risikos des individuellen Patienten, eine gastrointestinale Blutung zu entwickeln, abschätzen zu können [12].

- Alter > 60 Jahre
- Männliches Geschlecht
- Lebererkrankungen
- Akutes Nierenversagen
- Sepsis
- Medizinische Behandlungen (z.B. im Rahmen kardiologischer, pulmologischer, nephrologischer, diabetologischer oder onkologischer Erkrankungen)
- Prophylaktische Antikoagulation
- Koagulopathie [12]

3.1.2.2 Risikofaktoren nach Bez et al.

Von einer anderen Arbeitsgruppe wurden ebenfalls Risikofaktoren für die Entstehung eines Stressulkus identifiziert.

- Respiratorisches Versagen
- Koagulopathie
- Rezentes Ulkus/obere gastrointestinale Blutung
- Schädelhirntrauma mit einer Glasgow Coma Scale ≤ 10
- Verbrennung > 35 % der Körperoberfläche
- Partielle Hepatektomie
- Polytrauma mit ISS > 16
- Leber- und Nierentransplantation
- Leberversagen
- Wirbelsäulenverletzung
- Niereninsuffizienz Kreatinin-Clearance < 40 ml/min
- Sepsis nach Sepsiskriterien 2010
- ITS-Aufenthalt > 1 Woche
- Kortikosteroide > 250 mg Hydrokortisonäquivalent [16]

3.1.2.3 Risikofaktoren nach aktueller Leitlinie

Für die Bestimmung des individuellen Risikos der Patienten wurden mit Hilfe der aktuellen Leitlinie (S2k-Leitlinie Helicobacter Pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit) Risikofaktoren definiert, auf deren Vorliegen das oben beschriebene Patientenklientel untersucht wurde [14, 15].

3.2 Befragung chirurgischer Akutkliniken in MV zur Handhabung der SUP

In Kooperation mit der Community Medicine Greifswald wurden Fragebögen erstellt, um die aktuell praktizierte Handhabung der SUP bei nicht intensivpflichtigen chirurgischen Patienten der Akutkliniken in MV zu eruieren.

Anhand des Krankenhausplans 2012 des Landes MV zum Krankenhauswesen konnten 50 chirurgische Abteilungen in Akutkliniken des Landes MV identifiziert und schriftlich kontaktiert werden, von denen 25 antworteten [48]. Zur klinischen Praxis der SUP wurden die Abteilungen der Allgemein-, Viszeral-, Gefäß-, Herz-, Thorax- und Orthopädie/Unfallchirurgie befragt.

Es wurden zwei Fragebögen erarbeitet. Der erste Fragebogen richtete sich an die ärztlichen Leiter der jeweiligen Abteilung. Der zweite Fragebogen wurde an die Mitarbeiter adressiert. Beide Fragebögen finden sich im Anhang (Anhang 8.3 und 8.4).

3.3 Datenmanagement und statistische Datenanalyse

Die Speicherung der Daten erfolgte in ACCESS. Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte anschließend mittels der Statistiksoftware SPSS 25.0 (IBM Inc., Armonk, NY) [49, 50].

Zum Vergleich kategorialer Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt, für den Vergleich kleinerer Gruppen erfolgte die Auswertung mit Hilfe des exakten Tests nach Fisher [49, 50]. Für die kontinuierlichen Variablen wurde, nach der Überprüfung der Gaußschen Normalverteilung durch den Kolmogorov-Smirnow-Test, der t-Test verwendet [49, 50]. Zeigten die Variablen keine Gaußsche Normalverteilung, wurde der Mann-Whitney-Test angewendet [49, 50].

4 Ergebnisse

4.1 Aktuelle Praxis der Stressulkusprophylaxe bei einer chirurgischen Patientenkohorte an der UMG

4.1.1 Demografische Daten, medikamentöse und krankheitsbezogene Merkmale

Die Ergebnisse dieses Abschnittes wurden in der Publikation Rauch et al. ausführlich erläutert. Abbildung 1 zeigt die primär erfassten 1132 chirurgischen Patienten sowie die Filterung dieser nach den aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien [49].

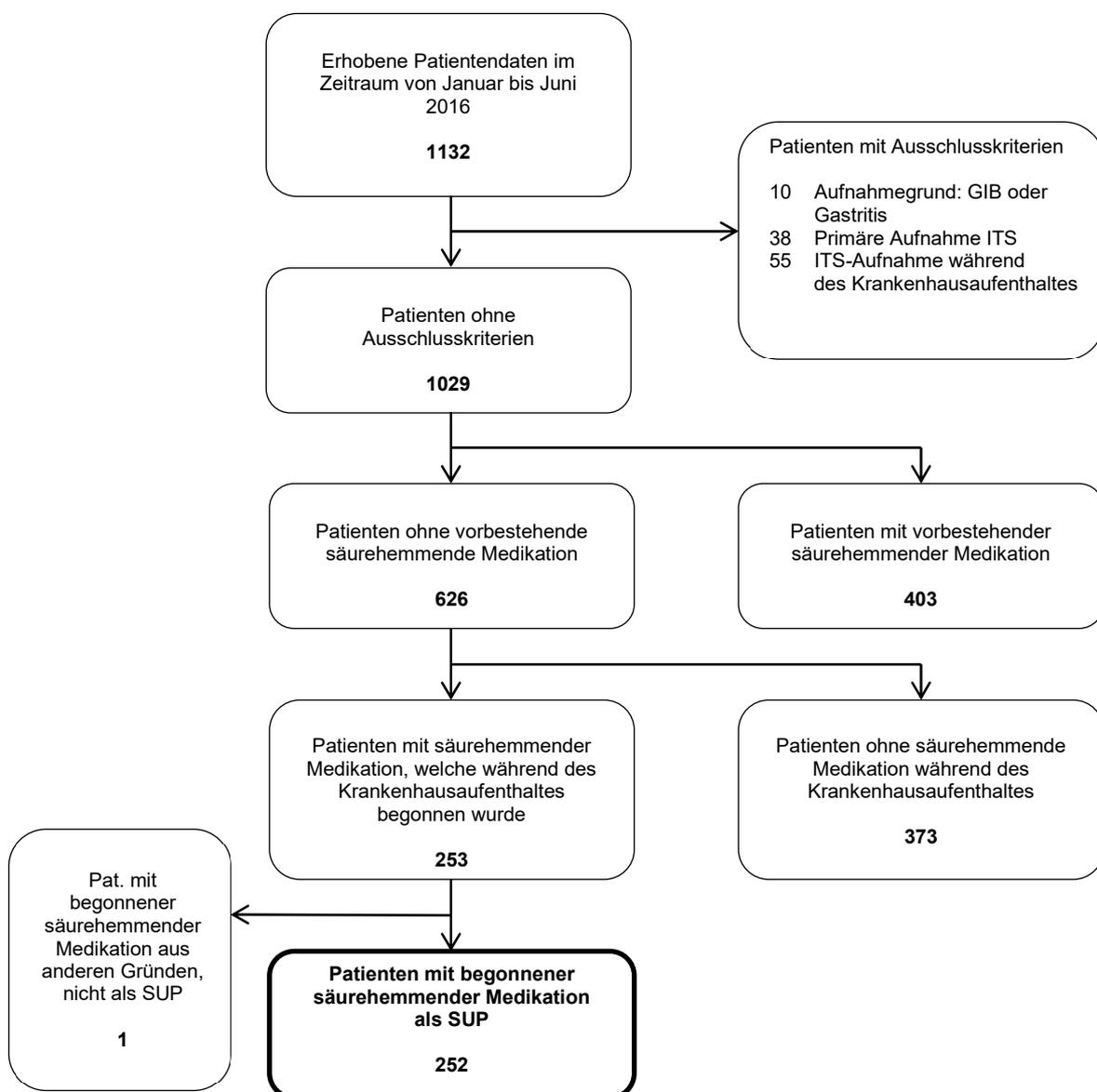


Abbildung 1: Übersicht über die Patientenauswahl.

Übersicht über die Patientenauswahl sowie Ein- und Ausschlusskriterien der Patientenkohorte.

Tabelle 1 vergleicht die Charakteristika der Patienten ohne vorbestehende säurehemmende Hausmedikation sowie ohne und mit SUP im stationären Aufenthalt [49]. Es konnte gezeigt werden, dass die Einnahme von NSAIDs, Glukokortikoiden und SSRI sowie die ASA Gruppierung III und IV bei den Patienten mit SUP im stationären Verlauf häufiger vorlagen [49].

	Patienten ohne vorbestehende säurehemmende Medikation, mit SUP während des Krankenhausaufenthaltes (n = 252)	Patienten ohne vorbestehende säurehemmende Medikation und ohne SUP während des Krankenhausaufenthaltes (n = 373)	p
Alter Mittelwert \pm SD	56.6 \pm 16.5	53.8 \pm 17.2	0.43
Geschlecht Männlich (%) Weiblich (%)	139 (55.2) 113 (44.8)	226 (60.6) 147 (39.4)	0.19
BMI \pm SD	27.6 \pm 5.7	28.0 \pm 6.1	0.71
ASA I II III IV	39 (15.5) 132 (52.4) 75 (29.8) 6 (2.4)	66 (17.7) 218 (58.4) 87 (23.3) 2 (0.5)	0.05
Medikamente bei Krankenhausaufnahme (%)			
NSAID/COX2-I NSAID COX2-I Keine	3 (1.2) 6 (2.4) 243 (96.4)	1 (0.3) 1 (0.3) 371 (99.4)	0.02
Glukokortikoide Ja Nein	6 (2.4) 246 (97.6)	3 (0.8) 370 (99.2)	0.17
SSRI Ja Nein	13 (5.2) 239 (94.8)	9 (2.4) 364 (97.6)	0.08
Antikoagulation bei Krankenhausaufnahme (%)			
Keine Plasmatisch TAH Beide	192 (76.2) 10 (4.0) 47 (18.7) 3 (1.2)	284 (76.1) 17 (4.6) 69 (18.5) 3 (0.8)	0.95

Tabelle 1: Demografische Daten; Vergleich Patienten mit und ohne säurehemmende Medikation während des Krankenhausaufenthaltes.

Demografische Daten von Patienten, die ohne vorherige säureunterdrückende Medikation ins Krankenhaus eingeliefert wurden. Patienten, die während des Krankenhausaufenthaltes eine SUP erhielten, wurden mit Patienten ohne SUP verglichen, n = 625.

Deutlich wurde hierbei, dass Patienten ohne eine vorbestehende säurehemmende Medikation, jedoch mit SUP im Aufenthalt in der Regel länger hospitalisiert waren als Patienten ohne SUP im stationären Aufenthalt [49]. Auch Patienten mit einer zwischenzeitlichen Behandlungsphase im Bereich der IMC erhielten häufiger eine SUP (65,5 % versus 8,3 %; $p < 0,05$), (Tabelle 2) [49]. Der Vergleich der Verordnungshäufigkeit in den verschiedenen chirurgischen Fachbereichen zeigt, dass vor allem in der Thoraxchirurgie häufiger eine SUP angeordnet wurde (72 % der Patienten mit SUP während des Krankenhausaufenthaltes versus 28 % der Patienten ohne SUP während des Krankenhausaufenthaltes), (Tabelle 2) [49].

	Patienten ohne vorbestehende säurehemmende Medikation, mit SUP während des Krankenhausaufenthaltes (n = 252)	Patienten ohne vorbestehende säurehemmende Medikation und ohne SUP während des Krankenhausaufenthaltes (n = 373)	p
Aufenthaltsdauer im Krankenhaus (Tage) Mittelwert \pm SD	8.3 \pm 10.5	3.0 \pm 3.8	< 0.05
IMC-Aufenthalt (%)			
Ja	165 (65.5)	31 (8.3)	< 0.05
Nein	87 (34.5)	342 (91.7)	
Chirurgischer Fachbereich (%)			
Allgemeinchirurgie	35 (13.9)	128 (34.3)	< 0.05
Viszeralchirurgie	118 (46.8)	168 (45.0)	
Thoraxchirurgie	59 (23.4)	23 (6.2)	
Gefäßchirurgie	39 (15.5)	54 (14.5)	
Therapie (%)			
Konservativ	27 (10.9)	60 (16.2)	0.11
Interventionell	23 (9.3)	41 (11.1)	
Chirurgisch	198 (79.8)	270 (72.8)	

Tabelle 2: SUP-Verabreichung in Bezug auf Aufenthaltsdauer, IMC-Aufenthalt, chirurgischer Fachbereich, Therapieform.

Behandlungsdaten von Patienten, welche keine säureunterdrückende Medikation vor dem Krankenhausaufenthalt erhielten. Patienten, die während des Krankenhausaufenthaltes eine SUP erhielten, werden mit Patienten ohne SUP verglichen, n = 625.

Weiterhin wurde die Art der Diagnose bei Patienten ohne vorbestehende säurehemmende Medikation, die im stationären Aufenthalt mit und ohne SUP versorgt wurden, deskriptiv untersucht (siehe Anhang 2) [49].

4.1.2 Vorliegen von Risikofaktoren für die Ausbildung eines Stressulkus und Verordnungshäufigkeit einer SUP

Das beschriebene Patientenkollektiv wurde auf das individuelle Risiko, eine gastrointestinale Blutung zu erleiden, untersucht. Dies erfolgte nach dem medikamentös bedingten Risiko [14, 15], dem Risiko-Score nach Bez et al. [16] und dem Herzig-Index [12]. Die Daten in Tabelle 3 zeigen, dass bezüglich der Anzahl der vorliegenden medikamentösen Risikofaktoren zwischen Patienten denen eine SUP verordnet wurde und Patienten, die im stationären Aufenthalt keine SUP erhielten, kein signifikanter Unterschied bestand. Auch bezüglich des Risiko-Scores nach Bez et al. [16] erzielten diese beiden Patientengruppen statistisch nicht signifikant unterschiedliche Score-Werte. Lediglich bei den Punktwerten des Herzig-Index befanden sich mehr Patienten mit einer höheren Punktzahl und damit einem höheren Risiko in der Gruppe, bei der sich die behandelnden Ärzte auch für die Verordnung einer SUP entschieden [12].

	Patienten ohne vorbestehende säurehemmende Medikation, mit SUP während des Krankenhausaufenthaltes (n = 252)	Patienten ohne vorbestehende säurehemmende Medikation und ohne SUP während des Krankenhausaufenthaltes (n = 373)	p
Anzahl pharmakologischer Risikofaktoren (%)			0.12
0	216 (85.7)	337 (90.3)	
1	35 (13.9)	36 (9.7)	
2	1 (0.4)	0	
3	0	0	
4	0	0	
5	0	0	
6	0	0	
Anzahl der Risikofaktoren nach Bez et al.			0.28
0	238 (94.4)	360 (96.5)	
1	13 (5.2)	13 (3.5)	
> 1	1 (0.4)	0	
Anzahl der Risikofaktoren nach Herzig et al.			< 0.05
< 6	153 (60.7)	270 (72.4)	
≥ 6	76 (30.2)	87 (23.3)	
≥ 8	22 (8.7)	16 (4.3)	
≥ 10	1 (0.4)	0	
≥ 12	0	0	

Tabelle 3: Auswertung nach aktueller Leitlinie, Risikofaktoren nach Bez et al. und Risikofaktoren nach Herzig et al.

Vorhandensein oder Fehlen von Risikofaktoren für gastrointestinale Blutungen bei Patienten, die ohne vorherige säureunterdrückende Medikation ins Krankenhaus eingeliefert wurden. Patienten, die während des Krankenhausaufenthaltes eine SUP erhielten, werden mit Patienten ohne SUP verglichen, n = 625.

4.1.3 Indikation der SUP während des Klinikaufenthaltes

Werden die beschriebenen pharmakologischen Risikofaktoren zugrunde gelegt, bestand bei lediglich 72 Patienten (11,52 % der Gesamtgruppe der Patienten ohne vorbestehende säurehemmende Medikation) eine Indikation (Vorliegen eines Risikofaktors) für die Gabe einer SUP im stationären Aufenthalt. Jeweils 36 Patienten dieser 72 Patienten erhielten eine SUP beziehungsweise erhielten keine SUP (Tabelle 3) [14, 15, 49].

Nach den Kriterien von Bez et al. wiesen insgesamt 27 Patienten einen Risikofaktor auf, der die Gabe einer SUP gerechtfertigt hätte (Tabelle 3) [16, 49]. Auch hier verteilten sich diese Patienten zu gleichen Teilen auf die Gruppe derjenigen, die letztendlich eine SUP erhalten haben und derer, denen keine SUP verschrieben wurde

[16, 49]. Wiederum 238 Patienten erhielten während des Krankenhausaufenthaltes eine SUP, ohne ein entsprechendes Blutungsrisiko nach dem Bez-Index aufzuweisen (Tabelle 3) [16, 49].

Wurde der Indikationsfindung der Score nach Herzig zugrunde gelegt, erfüllte nur ein Patient die durch die Autoren angegebene Risikokonstellation für die Gabe einer SUP. Nach diesen Kriterien erhielten in der klinischen Realität 99,6 % der Patienten mit einer SUP diese Medikation ohne rechtfertigende Indikation (Tabelle 3) [12, 49].

Nach Zugrundelegung aller 3 in der Literatur verwendeten Werkzeuge zur Bestimmung des Risikos einer stressinduzierten Blutung erhielt der überwiegende Teil der Patienten diese Medikation ohne nachvollziehbare Indikation [49].

4.1.4 Merkmale der SUP-Behandlung während des Krankenhausaufenthaltes

Bei Patienten ohne reproduzierbare Indikation für eine SUP wurde diese 2 ± 4 Tage nach Krankenhausaufnahme initiiert [49]. Patienten mit einer nachvollziehbaren Indikation für eine SUP erhielten diese $4,2 \pm 7,4$ Tage nach Aufnahme im Krankenhaus [49]. Der Beginn der SUP liegt also in der erstgenannten Gruppe eher präoperativ/präinterventionell, bei den Patienten mit nachvollziehbarer Indikation dagegen eher postoperativ/postinterventionell [49].

Insgesamt 165 Patienten der 252 Patienten, welche während des Krankenhausaufenthaltes eine SUP erhielten, wurden zwischenzeitlich im Bereich der chirurgisch geführten IMC betreut [49]. Eine Indikation für eine SUP stellte sich bei 36 der 252 Patienten heraus. Das Patientenkollektiv, welches im Bereich der IMC betreut wurde, erhielt signifikant häufiger eine SUP als Patienten ohne IMC-Aufenthalt (29 Patienten (17,6 %) versus 7 Patienten (9,1 %); $p < 0,05$) [49]. Von den 216 Patienten ohne reproduzierbare Indikation für eine SUP wurden 136 Patienten zwischenzeitlich im Bereich der IMC betreut. Hier setzte man die SUP bei 12 Patienten zum Zeitpunkt der Verlegung auf die Normalstation ab [49].

Die am häufigsten als SUP verwandte pharmakologische Gruppe, war die der Protonenpumpeninhibitoren [49].

4.1.5 Blutungen des oberen gastrointestinalen Traktes und

Ösophagogastroduodenoskopien während des Klinikaufenthaltes

Die Inzidenz der tatsächlich im stationären Aufenthalt auftretenden oberen GIB lag bei 0,4 % (1 Patient) [49]. Der betroffene Patient hat eine SUP erhalten [49]. Eine Ösophagogastroduodenoskopie wurde im betrachteten Patientenkollektiv im stationären Aufenthalt bei nur 11 Patienten durchgeführt, bei 9 Patienten in der Gruppe mit und bei 2 Patienten in der Gruppe ohne SUP [49]. In Tabelle 4 sind die Ergebnisse zusammengefasst.

		Patienten ohne vorbestehende säurehemmende Medikation, mit SUP während des Krankenhausaufenthaltes (n = 252)	Patienten ohne vorbestehende säurehemmende Medikation und ohne SUP während des Krankenhausaufenthaltes (n = 373)	p
Gastrointestinale Blutungen	Stressulkusbedingt	1 (0.4)	0	0.403
	Andere Gründe	0	0	
	Keine	251 (99.6)	373 (100)	
Ösophago-gastroduodenoskopie	Grund:			1.0
	GIB	1 (0.4)	0	
	Andere Gründe	8 (3.2)	2	
	Keine	243 (96.4)	371 (99.5)	

Tabelle 4: Endoskopie- und gastrointestinale Blutungshäufigkeit.

Gastrointestinale Blutungen und Endoskopie des oberen Gastrointestinaltrakts bei Patienten, die ohne vorherige säureunterdrückende Medikation ins Krankenhaus eingeliefert wurden. Patienten, die während des Krankenhausaufenthaltes eine SUP erhielten, werden mit Patienten ohne SUP verglichen, n = 625.

4.1.6 Reevaluation der SUP bei Entlassung

Das Absetzen der säurehemmenden Medikation bei Patienten ohne nachvollziehbare Indikation für eine SUP erfolgte in 68,1 % (147 Patienten) der Fälle [49]. Bei 12 Patienten erfolgte ein Absetzen der SUP, obwohl diese weiterhin indiziert gewesen wäre [49]. Siebzig Patienten, welche eine SUP trotz fehlender Indikation in der Entlassungsmedikation gelistet hatten, wurden schriftlich kontaktiert (beziehungsweise deren Hausarzt), um die Einnahmedauer der SUP in der Häuslichkeit zu bestimmen [49]. Eine Rückmeldung erfolgte von 27 Patienten

(38,57 %) [49]. Drei dieser Patienten (11,1 %) erhielten eine säurehemmende Medikation über einen Zeitraum von mehr als neun Monaten (siehe Anhang 4) [49].

4.1.7 Angemessenheit der SUP in der vorbestehenden Hausmedikation

Weiterhin erfolgte eine Betrachtung der Patienten mit bestehender säurehemmender Medikation vor dem jeweiligen Krankenhausaufenthalt [49]. Eine säurehemmende Medikation erhielten 403 Patienten [49]. Die Indikation hierfür konnte bei 188 Patienten nachvollzogen werden. Bei 215 Patienten war dies nicht der Fall [49]. In 100 % der Fälle wurde die säurehemmende Medikation jedoch während des Krankenhausaufenthaltes beibehalten [49]. Zum Zeitpunkt der Entlassung wurden diese Medikamente in der Patientengruppe ohne reproduzierbare Indikation in 6,5 % der Fälle abgesetzt [49].

4.2 Aktuelle Praxis der Stressulcusprophylaxe an Akutkliniken in MV

4.2.1 Übersicht

Anhand des Krankenhausplans 2012 des Landes Mecklenburg-Vorpommern konnten 29 Akutkrankenhäuser mit insgesamt 50 chirurgischen Abteilungen (Allgemein- und Viszeralchirurgie, Thoraxchirurgie, Orthopädie und Unfallchirurgie sowie Herz- und Gefäßchirurgie) identifiziert werden [50]. Von den 50 kontaktierten Abteilungsleitern antworteten 25 (50 %) [50]. Anhand deren Rückmeldungen konnte ermittelt werden, dass zu diesem Zeitpunkt 358 Chirurgen in diesen Häusern beschäftigt waren [50]. Aus den insgesamt 50 kontaktierten Abteilungen antworteten 137 Mitarbeiter aus 30 chirurgischen Abteilungen [50].

4.2.2 Vorhandensein einer SOP zur SUP

Von den 25 antwortenden Abteilungsleitern gaben 8 an, dass die SUP in ihrer Abteilung durch eine SOP geregelt ist [50].

In keinem der befragten Krankenhäuser mit einer Bettenanzahl von unter 100 Betten existierte eine SOP zur SUP (Tabelle 5) [50]. Im Gegensatz dazu wurde in der Gruppe der Krankenhäuser mittlerer Größe die Existenz einer SOP zur SUP in 37,5 % der Fälle bestätigt (Tabelle 5) [50]. Abteilungen in Krankenhäusern mit über 500 Betten bejahten in 33,3 % der Fälle die Existenz einer SOP zur SUP (Tabelle 5) [50]. Die Abteilungen in Krankenhäusern mit mehr als 500 Betten, welche angaben, auf der

Basis einer SOP zur SUP zu arbeiten, konnten alle einem Klinikum zugeordnet werden [50].

Bettenanzahl	Keine SOP vorhanden n = 17	SOP vorhanden n = 8	p
< 100	3 (100)	0	0,441
100 - 500	10 (62,5)	6 (37,5)	
> 500	4 (66,67)	2 (33,33)	

Tabelle 5: Existenz einer SOP zur SUP lt. AL.

Einteilung nach Krankenhausgröße, n = 25.

Die antwortenden Mitarbeiter wurden anschließend in eine Gruppe mit und eine Gruppe ohne vorliegende Rückmeldung des jeweiligen Abteilungsleiters eingeteilt (n = 120 Mitarbeiter versus n = 17 Mitarbeiter) [50].

Anhand der Antworten der Mitarbeiter der Abteilungen mit SOP zur SUP konnte die Aktualität der SUP ermittelt werden. Die Rückmeldungen erfolgten im Jahr 2017. In sieben Abteilungen bestand zu diesem Zeitpunkt bereits seit zwei Jahren eine SOP [50]. In einem Haus bestand diese seit fünf, in zwei weiteren Häusern bereits seit sechs Jahren (siehe Anhang 11) [50].

Von den 137 Mitarbeitern, die den Fragebogen beantworteten, bestätigten 29,2 % die Existenz einer SOP zur SUP [50]. Die Existenz einer SOP zur SUP in den Abteilungen, in denen die Existenz einer SOP durch den Abteilungsleiter bestätigt wurde, war hier allerdings nur 47,6 % der antwortenden Mitarbeiter bekannt [50]. Unter den Mitarbeitern der Abteilungen mit bestätigter Existenz einer SOP gaben lediglich 42,9 % an, diese gelesen zu haben und mit dem Inhalt vertraut zu sein [50].

4.2.3 Einschätzung der Praxis der SUP-Verordnung durch den Abteilungsleiter

Verglichen wurden die Antworten der Abteilungsleiter der Abteilungen mit und ohne SOP zur SUP zu Fragen der Handhabung der SUP-Verordnung auf der Intensivstation und auf der Normalstation [50].

Zusammenfassend ist zu sagen, dass eine SUP im Bereich der Intensivstation von Ärzten, deren Abteilungen eine SOP zur SUP besitzen, in 87,5 % routinemäßig verordnet wird, in den Abteilungen ohne SOP dagegen nur in 58,8 % [50].

Im Bereich der Normalstationen erfolgt die Verordnung einer SUP am häufigsten risikoadaptiert (Tabelle 6) [50].

	Abteilungen mit einer SOP für eine SUP (n = 8)	Abteilungen ohne SOP für eine SUP (n = 17)	p
Intensivstation			
Keine Antwort	0	1 (5.9)	0,49
Ja	7 (87.5)	10 (58.8)	
Nein	0	2 (11.8)	
Risikoadaptiert	1 (12.5)	4 (23.5)	
Normalstation			
Keine Antwort	0	1 (5.9)	0,46
Ja	2 (25)	1 (5.9)	
Nein	2 (25)	7 (41.2)	
Risikoadaptiert	4 (50)	8 (47.1)	

Tabelle 6: SUP-Verabreichung im Bereich Intensiv- und Normalstation lt. AL.

SUP auf der Intensivstation und Normalstation der teilnehmenden chirurgischen Abteilungen (Antworten lt. Abteilungsleiter; n = 25). Antwort auf die Frage: „Werden die Patienten auf der Intensivstation/der Normalstation routinemäßig mit einer SUP versorgt?“, n = 25.

Die vorwiegend angewandte Substanzklasse für eine SUP sind in Abteilungen mit und ohne SUP die Protonenpumpeninhibitoren (Tabelle 7) [50].

Substanzklasse	Abteilungsleiter n = 25		p
	Keine SOP vorhanden n = 17	SOP vorhanden n = 8	
H2-Blocker	2 (11,8)	0	0,45
PPI	14 (82,4)	8 (100)	
Anderes	1 (5,9)	0	

Tabelle 7: Häufigkeit der SUP-Substanzklassen lt. AL.

Vergleich der Gruppen Abteilungsleiter mit und ohne SOP für eine SUP in Bezug auf die verwendete Substanzklasse, n = 25.

4.2.4 Handhabung der SUP-Verordnung seitens der Mitarbeiter

Die antwortenden Mitarbeiter wurden hinsichtlich der Reevaluation der Indikation der SUP bei Verlegung der Patienten von der Intensivstation auf die Normalstation befragt [50]. Eine entsprechende Reevaluation erfolgte hier zu 21.2 % „immer“, beziehungsweise zu 23,4 % „oft“ (Abbildung 2 A) [50]. Weiterhin wurden die Angaben der Mitarbeiter verschiedener chirurgischer Fachrichtungen zu Ihrem Routinevorgehen verglichen (Tabelle 8) [50]. Im Bereich der Viszeralchirurgie und der Intensivmedizin

(ITS/IMC) erfolgte eine entsprechende Reevaluation zu 35,3 %, beziehungsweise 20 % „immer“ und zu 29,4 % beziehungsweise 60 % „oft“ und damit signifikant häufiger als in anderen untersuchten Abteilungen [50].

Die Mitarbeiter wurden außerdem zur Reevaluation der SUP bei Entlassung der Patienten in die Häuslichkeit oder in die AHB befragt [50]. Die Mitarbeiter beantworteten diese Frage zu 24,1 % mit „immer“ beziehungsweise zu 31,4 % mit „oft“ (Abbildung 2 B) [50].

Auch hier erfolgte eine Auswertung der Frage in Gruppen der einzelnen chirurgischen Fachabteilungen.

Eine Reevaluation erfolgte in den Bereichen Viszeralchirurgie und ITS/IMC zu 47,1 %, beziehungsweise 60 % „immer“. Am häufigsten antworteten die Mitarbeiter der Viszeralchirurgie und der ITS/IMC mit „oft“ (29,4 % versus 40 %), (Tabelle 8) [50].

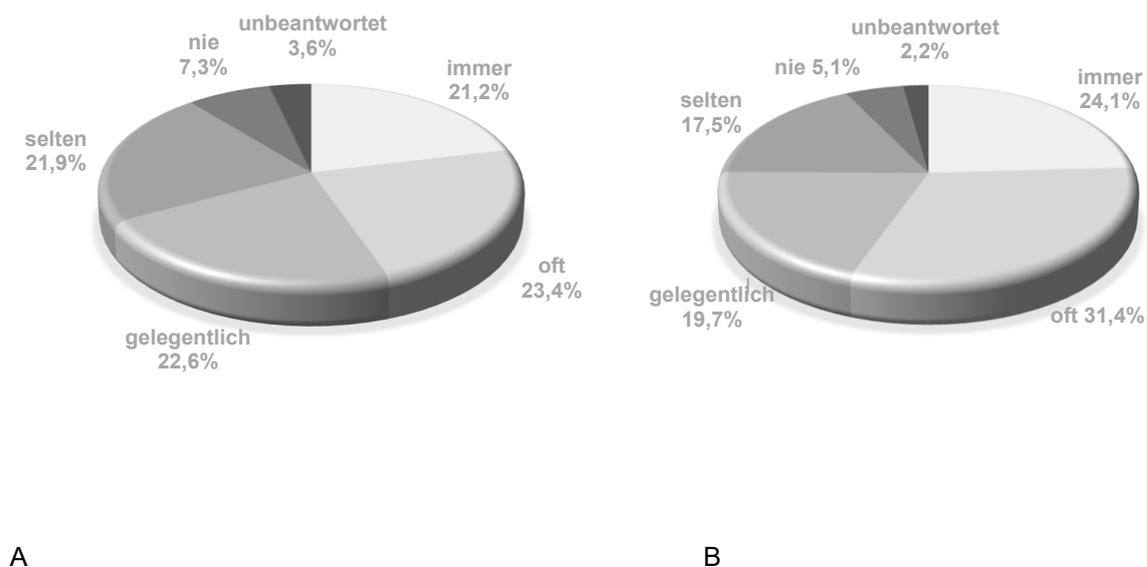


Abbildung 2: Häufigkeit der Reevaluation der SUP bei Verlegung oder Entlassung lt. MA.

Routinemäßige Praxis der SUP laut der antwortenden Mitarbeiter. Mitarbeiter wurden befragt, ob in ihrer persönlichen täglichen Praxis die SUP-Indikation anlässlich der Verlegung der Patienten von der ITS/IMC auf die Normalstation (A) und vor der Entlassung des Patienten aus dem Krankenhaus in die Häuslichkeit oder die AHB (B) systematisch neu bewertet werden, n = 137.

	AC n = 55	VC n = 17	GC n = 13	ITS/IMC n = 5	O/UCH n = 43	Andere n = 4	p
Neubewertung der SUP-Indikationen bei Verlegung von der Intensivstation auf die Normalstation							
Immer	8 (14.5)	6 (35.3)	1 (7.7)	1 (20)	13 (30.2)	0	< 0,05
Oft	17 (30.9)	5 (29.4)	4 (30.8)	3 (60)	3 (7.0)	0	
Gelegentlich	15 (27.3)	4 (23.5)	4 (30.8)	0	8 (18.6)	0	
Selten	12 (21.8)	1 (5.9)	3 (23.1)	0	13 (30.2)	1 (25.0)	
Nie	2 (3.6)	0	0	0	5 (11.6)	3 (75.0)	
Unbeantwortet	1 (1.8)	1 (5.9)	1 (7.7)	1 (20)	1 (2.3)	0	
Neubewertung der SUP bei Entlassung der Patienten							
Immer	11 (20.0)	8 (47.1)	2 (15.4)	3 (60.0)	9 (20.9)	0	< 0,05
Oft	22 (40.0)	5 (29.4)	2 (15.4)	2 (40.0)	12 (27.9)	0	
Gelegentlich	13 (23.6)	4 (23.5)	5 (38.5)	0	5 (11.6)	0	
Selten	7 (12.7)	0	4 (30.8)	0	10 (23.3)	3 (75.0)	
Nie	1 (1.8)	0	0	0	5 (11.6)	1 (25.0)	
Unbeantwortet	1 (1.8)	0	0	0	2 (4.7)	0	

Tabelle 8: Reevaluation der SUP bei Verlegung oder Entlassung; Auswertung nach chirurgischen Disziplinen.

Die Mitarbeiter wurden gefragt, ob sie in ihrer persönlichen täglichen Praxis die Indikation der SUP-Verordnung bei der Verlegung von der ITS/IMC auf die Normalstation und vor der Entlassung des Patienten aus dem Krankenhaus in die Häuslichkeit oder die AHB systematisch neu bewerten, überdenken und evaluieren. Einteilung der Ergebnisse nach der führenden beruflichen Tätigkeit der Befragten, n = 137.

Weiterhin wurden auch die Mitarbeiter zu den am häufigsten verwendeten Medikamentengruppen für eine SUP befragt. Dies ist mit 93,4 % die Gruppe der Protonenpumpeninhibitoren, gefolgt von den H2-Rezeptor-Antagonisten (5,8 %) (Tabelle 9) [50].

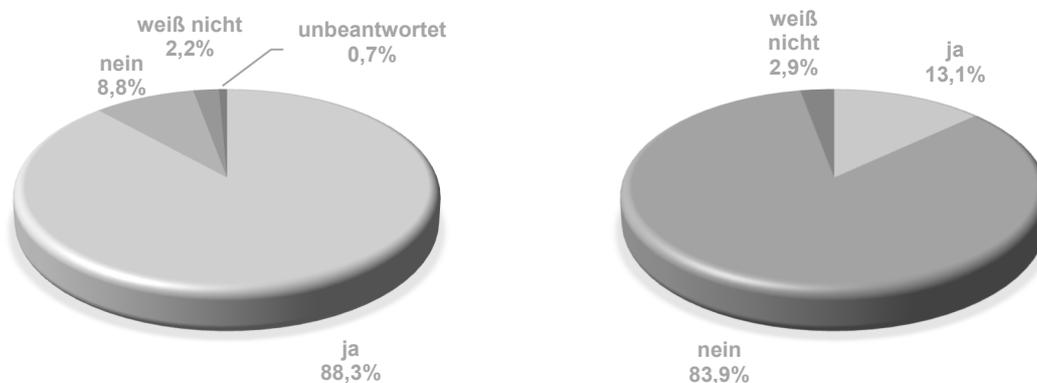
Substanzklasse	Alle antwortenden Mitarbeiter n = 137
H2-Blocker	8 (5,8)
Protonenpumpeninhibitoren	128 (93,4)
Unbeantwortet	1 (0,7)

Tabelle 9: Häufigkeit der zur SUP verwendeten Substanzklasse lt. MA.

Zur SUP verwendete säurehemmende Medikation in der klinischen Praxis laut antwortender chirurgischer Mitarbeiter, n = 137.

4.2.5 Einstellungen und Kenntnisse über die Entstehung und Häufigkeiten von Stressulzera und stressulkusbedingter Blutungen sowie die entsprechende Prophylaxe

Das Statement „Meine Entscheidung zur Verschreibung einer SUP basiert auf meiner Einschätzung des individuellen Risikos der Patienten für eine Stressulkusblutung.“ wurde von 88,3 % der Mitarbeiter bejaht [50]. Trotzdem stimmten 13,1 % der Befragten dem Statement „Aufgrund der hohen Inzidenz vermeidbarer Magen-Darm-Blutungen durch Stressulzera verschreibe ich eine SUP jedem Krankenhauspatienten.“ zu (Abbildung 3 A und B) [50].



A

B

Abbildung 3: Persönliche Verschreibungspraxis der SUP.

Befragung der Mitarbeiter, ob sie den folgenden Aussagen zustimmen oder nicht: „Meine Entscheidung zur Verschreibung einer SUP basiert auf meiner Einschätzung des individuellen Risikos der Patienten für eine Stressulkusblutung.“ (A) und „Aufgrund der hohen Inzidenz vermeidbarer Magen-Darm-Blutungen durch Stressulzera verschreibe ich eine SUP jedem Krankenhauspatienten.“ (B), n = 137.

Verglichen wurde weiterhin die subjektiv wahrgenommene Inzidenz von Stressulkusblutungen auf der ITS mit Angaben hierzu in der medizinischen Literatur. Laut einer rezenten Veröffentlichung liegt das Risiko hierfür bei 2,7 % [11]. Nur 20,4 % der Antworten lagen in einem Fehlerbereich von ± 50 % um diesen Wert [50]. Mehr als dreimal so viele Teilnehmer (64,9 %) überschätzten das Risiko einer

Stressulkusblutung [50]. Dagegen unterschätzten 11,7 % der Mitarbeiter die Inzidenz von stressulkusinduzierten Blutungen (siehe Anhang 10) [50].

Zur Stressulkusprophylaxe existieren offizielle Leitlinien für Intensivpatienten [8]. Nur 18,2 % der Mitarbeiter beantworteten die Frage hiernach korrekt [50]. Der größte Teil (46,0 %) gab an, nicht zu wissen, ob eine entsprechende Leitlinie überhaupt existiert [50].

5 Diskussion

5.1 Aktuelle Praxis der Stressulkusprophylaxe in einer chirurgischen Patientenkohorte an der UMG

In der Vergangenheit war die Verordnung säurehemmender Medikamente zur Vermeidung von Stressulzera und der daraus resultierenden oberen gastrointestinalen Blutungen ein weit verbreitetes und fast schon regelhaftes Vorgehen [16, 21, 33, 39, 41, 42, 46, 49, 51].

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer höheren ASA-Klassifikation häufiger eine SUP verschrieben bekamen [49]. Das Gleiche gilt für Patienten mit einem Aufenthalt auf der IMC-Station [49]. Dies legt nahe, dass diesen Patienten intuitiv ein erhöhtes Risiko, ein Stressulcus oder sogar eine stressulkusbedingte gastrointestinale Blutung zu erleiden, zugeschrieben wurde [49]. Allerdings konnte anhand der aktuell zur Verfügung stehenden Werkzeuge zur Risikoabschätzung auch gezeigt werden, dass das vorliegende Risiko nur in einer Minderheit der Patienten, die eine SUP erhielten, diese Verordnung rechtfertigt [49]. Weiterhin zeigen die hier veröffentlichten Daten, dass das intuitive Vorgehen bei der Verordnung der SUP nicht mit ausreichender Genauigkeit zwischen den Patienten mit und ohne Risiko für eine Stressulkusblutung unterscheiden kann [49]. Die niedrige Inzidenz stressulkusbedingter Blutungen in der in dieser Arbeit analysierten Patientenkohorte bestätigt einmal mehr, dass ein solches Ereignis bei nicht kritisch erkrankten Patienten eine sehr seltene Komplikation darstellt [49]. Auch die häufig fehlende Reevaluation der SUP bei Patienten mit bestehender säurehemmender Medikation zu Beginn des Krankenhausaufenthaltes oder bei Entlassung lässt auf eine fehlende Sensibilisierung der behandelnden Ärzte im Umgang mit dieser Medikamentengruppe schließen [49]. Somit könnte die routinemäßige Ermittlung eines Risiko-Score ein geeignetes Hilfsmittel sein, um das Risiko eines jeden Patienten adäquater zu evaluieren und gegebenenfalls evidenzbasiert eine SUP initiieren zu können [49].

Offizielle Leitlinien zur Durchführung der Stressulkusprophylaxe bei chirurgischen Normalstationspatienten existieren in der Literatur nicht. Sie finden lediglich in der Leitlinie zur SUP in der Intensivmedizin kurze Erwähnung [8]. Des Weiteren stellen bereits entwickelte Risiko-Scores/Indices eine Möglichkeit dar, das Risiko für die

Entwicklung von Stressulzera und das Blutungsrisiko einschätzen zu schätzen [12, 16].

Die Verwendung solcher Hilfsmittel bzw. die Aufstellung von geeigneten SOPs zur klinischen Risikobewertung für das Auftreten stressulkusbedingter GIB könnte folglich die Angemessenheit der Verwendung säurehemmender Medikamente zur SUP erhöhen.

Weiterhin hat die vorliegende Studie gezeigt, dass die Gruppe der Protonenpumpeninhibitoren die am häufigsten zur SUP verwendete Medikamentengruppe ist. Dies entspricht den Beobachtungen anderer Untersucher [21, 39, 42, 43, 45]. Im Gegensatz zu H₂-Blockern scheinen Protonenpumpeninhibitoren zunächst mit keiner „Gewöhnung“ einherzugehen [29]. Allerdings wurden in der Vergangenheit zunehmend Nebenwirkungen wie bakterielle Gastroenteritis [23], akute interstitielle Nephritis [24], Vitamin-B12-Mangel [25], ein erhöhtes Risiko für eine Covid-19-Infektion [26], ambulant und nosokomial erworbene Pneumonien, eine Demenzerkrankung, Osteoporose sowie Elektrolytstörungen (zur Übersicht siehe [27]) beschrieben, wenn auch die genaue Pathophysiologie weitgehend noch ungeklärt ist. Auch epidemiologische Studien zur Langzeitanwendung von PPI und Krebserkrankungen wie z.B. Magen- oder Bauchspeicheldrüsenkrebs liegen vor [52-54]. Aus diesen Gründen sollte die undifferenzierte Anwendung säurehemmender Medikamente zur SUP bei chirurgischen Patienten auf der Normalstation überdacht und standardisiert reevaluiert werden. Das Bewusstsein hinsichtlich der Nebenwirkungen scheint bei den Ärzten in den Kliniken demnach noch nicht ausreichend ausgeprägt zu sein. Die Befragung der Hausärzte zur Reevaluation der SUP nach Krankenhausaufenthalt zeigte allerdings auch, dass in den meisten Fällen die nicht indizierte säurehemmende Medikation innerhalb der ersten drei Monate nach Krankenhausaufenthalt abgesetzt wurde. Dies unterscheidet sich von älteren Berichten, die zeigten, dass eine im Krankenhausaufenthalt begonnene und bei Entlassung nicht abgesetzte SUP in 46-79,4 % der Fälle auch noch 3 Monate nach Entlassung fortgeführt wurde [39, 46]. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Indikation einer vorbestehenden säurehemmenden Medikation in der Regel nicht durch die behandelnden Chirurgen hinterfragt und auch zum Entlassungszeitpunkt nicht reevaluiert wurde [49].

Zusammenfassend kann gezeigt werden, dass die Verschreibung einer medikamentösen SUP auch heute noch eine weit verbreitete Praxis bei der

Behandlung chirurgischer, nicht kritisch erkrankter Patienten darstellt. Die vor mehr als 20 Jahren veröffentlichte Leitlinie zur SUP zu kritisch kranken Patienten rät von einer routinemäßigen Gabe einer SUP bei chirurgischen, nicht intensivmedizinisch betreuten Patienten ab [8]. Die Entwicklung einheitlicher Empfehlungen und Richtlinien zur Handhabung von einer SUP bei chirurgischen Patienten auf der Normalstation erscheint angesichts der dargestellten Daten dringend notwendig.

5.2 Aktuelle Praxis der Stressulkusprophylaxe an Akutkliniken in MV

Im zweiten Teil der Arbeit wurden Abteilungsleiter und Mitarbeiter chirurgischer Abteilungen mit Hilfe spezieller Fragebögen zur Handhabung der Verschreibung einer SUP im klinischen Alltag befragt.

SOPs für die Verabreichung von SUP im klinischen Alltag könnten ein hilfreiches Werkzeug sein, um eine unangemessene Anwendung von säurehemmenden Medikamenten zur SUP zu vermeiden [50].

Offizielle Leitlinien zur Durchführung der SUP bei chirurgischen Normalstationspatienten existieren in der Literatur nicht. Lediglich in einer Leitlinie der Intensivmedizin findet die SUP für diese Patientengruppe kurze Erwähnung [8]. Des Weiteren wurden bereits Risiko-Scores/Indices zur Beurteilung des Risikos einer stressbedingten GIB entworfen. Sie stellen eine gute Möglichkeit dar, das Ulzeraentstehungs- und Blutungsrisiko entsprechend einzuschätzen [12, 16]. Vor allem in kleinen Krankenhäusern mit unter 100 Betten fehlen entsprechende SOPs [50]. Die Kenntnis der in der eigenen Klinik existierenden SOP, unter den Mitarbeitern, ist nur gering verbreitet. Eine kritische Reevaluation der SUP-Gabe im stationären Verlauf erfolgt routinemäßig nur durch knapp mehr als der Hälfte aller befragten chirurgischen Mitarbeiter. Der Mangel an dem kritischen Hinterfragen der SUP-Indikation kann ein Grund für die übermäßige Verschreibung von SUP in der klinischen Praxis sein. Eine wiederkehrende Reevaluation der SUP bei stationären Patienten ist eine Voraussetzung, um die Verschreibung dieser Medikamente in der klinischen Praxis so gering wie möglich zu halten, vor allem in Hinblick auf die mittlerweile bekannten möglichen Nebenwirkungen dieser Medikamente [23-27, 52-54].

Bis heute gibt es keine spezifische Leitlinie zur SUP bei Patienten außerhalb der Intensivstation. Viele verschiedene Empfehlungen unterschiedlicher Fachgesellschaften existieren [12, 14, 15, 31, 37, 43]. Dies unterstreicht, wie wichtig die Entwicklung einer nationalen Leitlinie chirurgischer Fachgesellschaften oder

zumindest lokaler SOPs zur SUP sind. Kontinuierliche medizinische Fort- und Weiterbildungen zum Thema SUP-Management bei chirurgischen Patienten können die Verbreitung der notwendigen medizinischen Kenntnisse unterstützen.

6 Zusammenfassung

Die Verordnung einer Stressulkusprophylaxe im Rahmen stationärer Aufenthalte ist im medizinischen Alltag weit verbreitet. Die Verschreibungspraxis einer SUP wurde bisher vor allem im Bereich der Intensivmedizin und der Inneren Medizin untersucht [33, 40, 42, 45, 46]. Allerdings konnte gezeigt werden, dass eine stressulkusbedingte gastrointestinale Blutung unter stationären Bedingungen ein sehr seltenes Ereignis darstellt [12,17]. Im Bereich chirurgischer, nicht kritisch erkrankter Patienten gibt es bislang nur wenige Studien zur aktuellen Praxis der Verschreibung einer SUP [16, 46]. Um die aktuelle Verschreibungspraxis einer SUP in einem chirurgischen Patientenkollektiv beschreiben und bezüglich des Vorliegens einer Indikation nach aktuellen Leitlinien charakterisieren zu können, wurden retrospektiv von Januar bis Juni 2016 Patientendaten an der Universitätsmedizin Greifswald erhoben und ausgewertet [49]. Des Weiteren erfolgte eine Untersuchung der landesweiten Verschreibungspraxis einer SUP auf der Basis einer Befragung der Abteilungsleiter und Mitarbeiter chirurgischer Abteilungen der Akutkliniken in Mecklenburg-Vorpommern [50].

Die Auswertung der retrospektiv erhobenen Patientendaten zeigte eindeutig, dass im weit überwiegenden Anteil der Patienten mit neu verordneter SUP keine Risikofaktoren für die Ausbildung von Stressulzera und stressulkusbedingten Blutungen vorlagen [49]. In 85.7-99.6 % der Patienten mit SUP konnte die Indikation für die Gabe nicht nachvollzogen werden [49].

Die Befragung chirurgisch tätiger Ärzte in Mecklenburg-Vorpommern zeigte, dass die Verschreibung der SUP nur in einer Minderzahl der Kliniken durch eine SOP geregelt war [50]. In den Kliniken mit vorhandener SUP war deren Inhalt nur einer Minderheit der klinisch tätigen Ärzte inhaltlich bekannt [50]. Eine kritische Reevaluation der Indikation einer SUP erfolgte nicht regelhaft bei Verlegung von Intensiv- auf die Normalstation oder bei Entlassung [50].

Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass bei chirurgischen Patienten auch heute noch eine massive Überverschreibung einer medikamentösen Stressulkusprophylaxe zur medizinischen Routine gehört [49, 50]. Dabei scheint von den behandelnden Ärzten das Risiko eines Auftretens stressulkusbedingter Blutungen massiv überschätzt beziehungsweise den Patientengruppen nicht regelrecht zugeordnet werden zu können [49, 50]. Angesichts der Tatsache, dass den zur SUP verwendeten

Medikamente eine zunehmend größere Zahl unerwünschter Nebenwirkungen (bakterielle Gastroenteritis, akute interstitielle Nephritis, Vitamin-B12-Mangel, ein erhöhtes Risiko für eine Covid-19-Infektion, ambulant und nosokomial erworbene Pneumonien, Demenzerkrankungen, Osteoporose sowie Elektrolytstörungen) zugeordnet werden kann, sollte die Verschreibung der SUP nach einem festen Indikationsschemas erfolgen und im Laufe des stationären Aufenthaltes wiederholt kritisch hinterfragt werden [23-27].

Die Entwicklung einheitlicher Empfehlungen und Richtlinien zur Handhabung von SUP und die Sensibilisierung chirurgisch tätiger Ärzte im Rahmen von Fort- und Weiterbildungen erscheint somit, angesichts der erarbeiteten Daten, dringend notwendig zu sein.

7 Literaturverzeichnis

1. Skillman JJ, Bushnell LS, Goldman H, Silen W. 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(4): 523-530.
2. Plummer MP, Blaser AR, Deane AM. Stress ulceration: prevalence, pathology and association with adverse outcomes. *Plummer et al. Critical Care* 2014, 18:213.
3. Mutlu GM, Mutlu EA, Factor P. GI complications in patients receiving mechanical ventilation. *Chest.* 2001; 119(4): 1222-1241.
4. Stadlbauer V. Protonenpumpenhemmer für den Intensivpatienten - Sorgfältige Patientenselektion und Strategien zum Nebenwirkungsmanagement. *Wien klin Mag* 2018 · 21:48–53.
5. Grube RR, May DB. Stress ulcer prophylaxis in hospitalized patients not in intensive care units. *Am J Health Syst Pharm.* 2007; 64(13): 1396-1400.
6. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, Marshall JC, Leasa D, Hall R, Winton TL, Rutledge F, Todd TJ, Roy P, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med.* 1994; 330(6): 377-381.
7. Braun G, Messmann H. Stressulkusprophylaxe. *Der Gastroenterologe* 2014; 9: 535-540.
8. ASHP. ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer Prophylaxis. ASHP Commission on Therapeutics and approved by the ASHP Board of Directors on November 14, 1998. *Am J Health Syst Pharm.* 1999; 56(4): 347-379.
9. Pinilla JC, Oleniuk FH, Reed D, Malik B, Lavery WH. Does antacid prophylaxis prevent upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients? *Crit Care Med.* 1985; 13(8): 646-650.
10. Peura DA, Johnson LF. Cimetidine for prevention and treatment of gastroduodenal mucosal lesions in patients in an intensive care unit. *Ann Intern Med.* 1985; 103(2): 173-177.
11. Krag M, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Borthwick M, Bendel S, McArthur C, Cook D, Nielsen N, Pelosi P, Keus F, Guttormsen AB, Moller AD, Moller MH. Prevalence and outcome of gastrointestinal bleeding and use of acid

- suppressants in acutely ill adult intensive care patients. *Intensive Care Med* 2015; 41(5): 833-845.
12. Herzig SJ, Rothberg MB, Feinbloom DB, Howell MD, Ho KK, Ngo LH, Marcantonio ER. Risk factors for nosocomial gastrointestinal bleeding and use of acid-suppressive medication in non-critically ill patients. *J Gen Intern Med* 2013; 28(5): 683-690.
 13. Tryba M, Kurz-Muller K, Zschachlitz L, Thole H. [Modern concepts for the prevention of acute stress hemorrhage]. *Z Gastroenterol Verh.* 1991; 26: 26-28.
 14. Fischbach W, Darius H, Gross M, Koop H, Kruck I, Petersen KU. [Concomitant use of platelet aggregation inhibitors and proton pump inhibitors (PPIs): Position paper of the German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) and the German Society of Cardiology (DGK).]. *Z Gastroenterol* 2010; 48(9): 1156-1163.
 15. Fischbach W, Malfertheiner P, Lynen Jansen P, Bolten W, Bornschein J, Buderus S, Glocker E, Hoffmann JC, Koletzko S, Labenz J, Mayerle J, Miehle S, Mossner J, Peitz U, Prinz C, Selgrad M, Suerbaum S, Venerito M, Vieth M. [S2k-guideline *Helicobacter pylori* and gastroduodenal ulcer disease]. *Z Gastroenterol* 2016; 54(4): 327-363.
 16. Bez C, Perrottet N, Zingg T, Leung Ki EL, Demartines N, Pannatier A. Stress ulcer prophylaxis in non-critically ill patients: a prospective evaluation of current practice in a general surgery department. *J Eval Clin Pract* 2013; 19(2): 374-378.
 17. Qadeer MA, Richter JE, Brotman DJ. Hospital-acquired gastrointestinal bleeding outside the critical care unit: risk factors, role of acid suppression, and endoscopy findings. *J Hosp Med.* 2006; 1(1): 13-20.
 18. Levy MJ, Seelig CB, Robinson NJ, Ranney JE. Comparison of omeprazole and ranitidine for stress ulcer prophylaxis. *Dig Dis Sci.* 1997; 42(6): 1255-1259.
 19. Quenot JP, Thiery N, Barbar S. When should stress ulcer prophylaxis be used in the ICU? *Curr Opin Crit Care.* 2009; 15(2): 139-143.
 20. Buendgens L, Koch A, Tacke F. Prevention of stress-related ulcer bleeding at the intensive care unit: Risks and benefits of stress ulcer prophylaxis. *World J Crit Care Med* 2016; 5(1): 57-64.

21. Heidelbaugh JJ, Inadomi JM. Magnitude and economic impact of inappropriate use of stress ulcer prophylaxis in non-ICU hospitalized patients. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101(10): 2200-2205.
22. Ajumobi AB, Vuong R, Ahaneku H. Analysis of nonformulary use of PPIs and excess drug cost in a Veterans Affairs population. *J Manag Care Pharm* 2012; 18(1): 63-67.
23. Wei L, Ratnayake L, Phillips G, McGuigan CC, Morant SV, Flynn RW, Mackenzie IS, MacDonald TM. Acid-suppression medications and bacterial gastroenteritis: a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83(6): 1298-1308.
24. Arora P, Gupta A, Golzy M, Patel N, Carter RL, Jalal K, Lohr JW. Proton pump inhibitors are associated with increased risk of development of chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2016; 17(1): 016-0325.
25. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *Jama* 2013; 310(22): 2435-2442.
26. Almario CV, Chey WD, Spiegel BMR. Increased Risk of COVID-19 Among Users of Proton Pump Inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2020; 115(10): 1707-1715.
27. Malfertheiner P, Kandulski A, Venerito M. Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14(12): 697-710.
28. Mossner J. The Indications, Applications, and Risks of Proton Pump Inhibitors. *Dtsch* 2016; 113(27-28): 477-483.
29. Netzer P, Gaia C, Sandoz M, Huluk T, Gut A, Halter F, HÃ¼sler J, Inauen W. Effect of repeated injection and continuous infusion of omeprazole and ranitidine on intragastric pH over 72 hours. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94(2): 351-357.
30. Alhazzani W, Alenezi F, Jaeschke RZ, Moayyedi P, Cook DJ. Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2013; 41(3): 693-705.
31. Madsen KR, Lorentzen K, Clausen N, Oberg E, Kirkegaard PR, Maymann-Holler N, Moller MH. Guideline for stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit. *Dan Med J* 2014;61(3):C4811.

32. Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, Heyland DK, Griffith LE, Buckingham L, Tryba M. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. *Jama*. 1996; 275(4): 308-314.
33. Daley RJ, Rebuck JA, Welage LS, Rogers FB. Prevention of stress ulceration: current trends in critical care. *Crit Care Med*. 2004; 32(10): 2008-2013.
34. Fogelman MJ, Garvey JM. Acute gastroduodenal ulceration incident to surgery and disease. Analysis and review of eighty-eight cases. *Am J Surg*. 1966; 112(5): 651-656.
35. Krag M, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Borthwick M, Bendel S, McArthur C, Cook D, Nielsen N, Pelosi P, Keus F, Guttormsen AB, Moller AD, Moller MH. Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit: an international survey of 97 units in 11 countries. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015; 59(5): 576-585.
36. Erstad BL, Barletta JF, Jacobi J, Killian AD, Kramer KM, Martin SJ. Survey of stress ulcer prophylaxis. *Crit Care*. 1999; 3(6): 145-149.
37. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochweg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellingham GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43(3): 304-377.
38. Gullotta R, Ferraris L, Cortelezzi C, Minoli G, Prada A, Comin U, Rocca F, Ferrara A, Curzio M. Are we correctly using the inhibitors of gastric acid secretion and cytoprotective drugs? Results of a multicentre study. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1997; 29(4): 325-329.
39. Zink DA, Pohlman M, Barnes M, Cannon ME. Long-term use of acid suppression started inappropriately during hospitalization. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 21(10): 1203-1209.

40. Nardino RJ, Vender RJ, Herbert PN. Overuse of acid-suppressive therapy in hospitalized patients. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95(11): 3118-3122.
41. Pham CQ, Regal RE, Bostwick TR, Knauf KS. Acid suppressive therapy use on an inpatient internal medicine service. *Ann Pharmacother.* 2006; 40(7-8): 1261-1266. Epub 2006 Jun 1227.
42. Sheikh-Taha M, Alaeddine S, Nassif J. Use of acid suppressive therapy in hospitalized non-critically ill patients. *World* 2012; 3(6): 93-96.
43. Hong MT, Monye LC, Seifert CF. Acid Suppressive Therapy for Stress Ulcer Prophylaxis in Noncritically Ill Patients. *Ann Pharmacother* 2015; 49(9): 1004-1008.
44. Walker NM, McDonald J. An evaluation of the use of proton pump inhibitors. *Pharm World Sci.* 2001; 23(3): 116-117. doi: 110.1023/a:1011278030001.
45. Scagliarini R, Magnani E, Pratico A, Bocchini R, Sambo P, Pazzi P. Inadequate use of acid-suppressive therapy in hospitalized patients and its implications for general practice. *Dig Dis Sci.* 2005; 50(12): 2307-2311.
46. Parente F, Cucino C, Gallus S, Bargiggia S, Greco S, Pastore L, Bianchi Porro G. Hospital use of acid-suppressive medications and its fall-out on prescribing in general practice: a 1-month survey. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 17(12): 1503-1506.
47. Darlong V, Jayalakhsmi TS, Kaul HL, Tandon R. Stress ulcer prophylaxis in patients on ventilator. *Trop Gastroenterol.* 2003; 24(3): 124-128.
48. Ministerium für Soziales GuSM-V: Krankenhausplan 2012 des Landes Mecklenburg-Vorpommern, vol. 2022, Ministerium für Soziales, Gesundheit und Sport Mecklenburg-Vorpommern, 2012.
49. Rauch J, Patrzyk M, Heidecke CD, Schulze T. Current practice of stress ulcer prophylaxis in a surgical patient cohort in a German university hospital. *Langenbecks Arch Surg* 2021; 2021(14): 021-02325.
50. Rauch, J.; Franze, M.; Patrzyk, M.; Heidecke, C.-D.; Schulze, T. Current Practice of Stress Ulcer Prophylaxis in Surgical Departments in Mecklenburg Western Pomerania, Germany. *Healthcare* 2021, 9, 1490. <https://doi.org/10.3390/healthcare9111490>.
51. Gupta R, Garg P, Kottoor R, Munoz JC, Jamal MM, Lambiase LR, Vega KJ. Overuse of acid suppression therapy in hospitalized patients. *South Med J* 2010; 103(3): 207-211.

52. Brusselaers N, Wahlin K, Engstrand L, Lagergren J. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open* 2017; 7(10): 2017-017739.
53. Brusselaers N, Sadr-Azodi O, Engstrand L. Long-term proton pump inhibitor usage and the association with pancreatic cancer in Sweden. *J Gastroenterol* 2020; 55(4): 453-461.
54. Xie Y, Bowe B, Yan Y, Xian H, Li T, Al-Aly Z. Estimates of all cause mortality and cause specific mortality associated with proton pump inhibitors among US veterans: cohort study. *BMJ* 2019;365:l1580, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l1580>.

8 Anhang

8.1 Abbildungen und Diagramme zu 4.1

Risikofaktoren	Inhalt der Risikofaktoren
1	Thrombozytenaggregationshemmer mit einem der folgenden Faktoren: Alter > 60 Jahre Systemische Glukokortikoide Ulkusanamnese Systemische Erkrankungen (≥ 3)
2	Antikoagulation kombiniert mit ≥ 2 der bei 1 gelisteten Risikofaktoren
3	Kombination von 2 Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern
4	Dauertherapie mit NSAID
5	Kombination von Serotonin Reuptake Inhibitoren mit NSAID
6	Kombination von COX2-Inhibitoren mit Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern

Anhang 1: Medikamentöse Risikofaktoren nach aktueller Leitlinie [14, 15].

	Patienten ohne vorbestehende SUP, mit SUP während des Krankenhausaufenthaltes (n = 252)	Patienten ohne vorbestehende SUP und ohne SUP im Krankenhausaufenthalt (n = 373)	p
Pathologien im Thoraxbereich	n = 59	n = 23	
Schilddrüse benigne	37 (78,7)	10 (21,3)	0,139
Schilddrüse maligne	5 (83,3)	1 (16,7)	
Lunge benigne	5 (83,3)	1 (16,7)	
Lunge maligne	7 (46,7)	8 (53,3)	
Thorax anderes	5 (62,5)	3 (37,5)	
Gefäßkrankungen	n = 39	n = 54	
Arteriell Gefäßsystem	22 (44,9)	27 (55,1)	< 0,05
Venöses Gefäßsystem	2 (13,3)	13 (86,7)	
Gefäße anderes	15 (51,7)	14 (48,3)	
Viszerale Pathologien/abdominelle Pathologien	n = 149	n = 295	
Magen benigne	3 (100)	0	< 0,05
Magen maligne	3 (100)	0	
Kolorektal benigne	24 (37,5)	40 (62,5)	
Kolorektal maligne	25 (53,2)	22 (46,8)	
Dünndarm	6 (85,7)	1 (14,3)	
Hepatobiliär benigne	1 (50)	1 (50)	
Hepatobiliär maligne	7 (100)	0	
Hernien	9 (12,5)	63 (87,5)	
Appendizitis	17 (37)	29 (63)	
Cholezystitis/Cholezystolithiasis	21 (29,6)	50 (70,4)	
Viszeral anderes benigne	32 (29,1)	78 (70,9)	
Viszeral anderes maligne	1 (8,3)	11 (91,7)	

Anhang 2: Vergleichende Analyse der Krankheitsbilder in den Patientengruppen mit und ohne SUP im stationären Aufenthalt.

Detaillierte Diagnose bei der Entlassung von Patienten, die ohne vorherige säureunterdrückende Medikation ins Krankenhaus eingeliefert wurden. Patienten, die während des Krankenhausaufenthaltes eine SUP erhielten, werden mit Patienten ohne SUP verglichen. Prozentsätze sind innerhalb jeder diagnostischen Entität angegeben, n = 625.

	Patienten mit reproduzierbarer Indikation für eine SUP (n = 36)	Patienten ohne reproduzierbarer Indikation für eine SUP (n = 216)	p
Pharmakologische Gruppierung der als SUP genutzten Medikamente (%)			
PPI	33 (91.7)	209 (96.8)	0.16
H2-Antagonisten	3 (8.3)	7 (3.2)	
Beide	0	0	
Andere	0	0	

Anhang 3: Übersicht über die für die SUP genutzten Medikamentengruppen.

Für SUP verwendete pharmakologische Gruppen. Verglichen wurden Patientengruppen, die SUP mit und ohne reproduzierbare Indikation erhielten, n = 252.

	Patienten ohne reproduzierbare Indikation für eine SUP (n = 27)
Zeit bis zum Beenden der SUP (%)	
Sofortiges Beenden	7 (25.9)
< 1 Monat	0
1 - 3 Monate	10 (37.0)
4 - 6 Monate	4 (14.8)
7 - 9 Monate	2 (7.4)
Nicht abgesetzt	3 (11.1)
Einnahme bei Bedarf	1 (3.7)

Anhang 4: SUP-Einnahmedauer bei Patienten ohne nachvollziehbare Indikation nach Entlassung.

Zeit bis zum Absetzen von SUP nach Entlassung aus dem Krankenhaus, n = 27.

8.2 Abbildungen und Diagramme zu 4.2

Art der Abteilung	Anzahl (%)
Allgemeinchirurgie	1 (4)
Allgemein- & Viszeralchirurgie	5 (20)
Gefäß- & Herzchirurgie	1 (4)
Orthopädie and Unfallchirurgie	8 (32)
Gemischte chirurgische Abteilungen	10 (40)
Größe des Krankenhauses (Betten)	Anzahl (%)
< 100	3 (12)
100 - 500	16 (64)
> 500	6 (24)

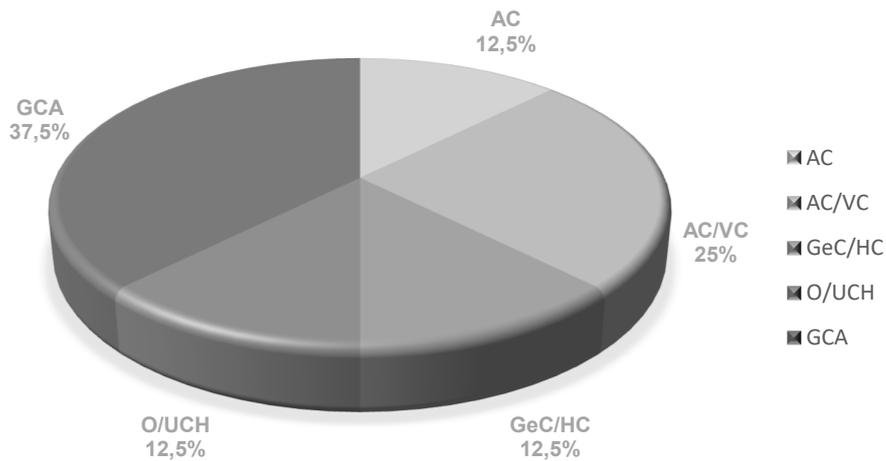
Anhang 5: Merkmale der an der Befragung teilnehmenden chirurgischen Abteilungen.

Merkmale der an der Befragung teilnehmenden chirurgischen Abteilungen (Befragung der Abteilungsleiter), n = 25.

	Antwort des Abteilungsleiters liegt vor n = 120 (%)	Antwort des Abteilungsleiters liegt nicht vor n = 17 (%)
Chirurgische Fachdisziplin		
Allgemeinchirurgie	42 (35)	13 (76.5)
Viszeralchirurgie	16 (13.3)	1 (5.9)
Gefäß- & Herzchirurgie	12 (10)	1 (5.9)
Orthopädie & Traumatologie	41 (34.2)	2 (11.7)
ITS/IMC	5 (4.2)	0
Andere	4 (3.3)	0
Keine Antwort	0 (0)	0
Größe der Krankenhäuser (Betten)		
< 100	9 (7.5)	7 (41.2)
100 - 500	64 (53.3)	2 (11.7)
> 500	47 (39.2)	8 (47.1)
Ausbildungsstand		
< 2 Jahre (Assistenzarzt)	15 (12.5)	3 (17.6)
> 2 Jahre (Assistenzarzt)	37 (30.8)	4 (23.5)
Facharzt	29 (24.2)	2 (11.8)
Oberarzt	39 (32.5)	8 (47.1)

Anhang 6: Merkmale der befragten chirurgischen Ärzte.

Merkmale der an der Umfrage teilnehmenden Mitarbeiter zur hauptsächlichen beruflichen Tätigkeit, berufliche Erfahrung und Größe des Krankenhauses, n = 137.



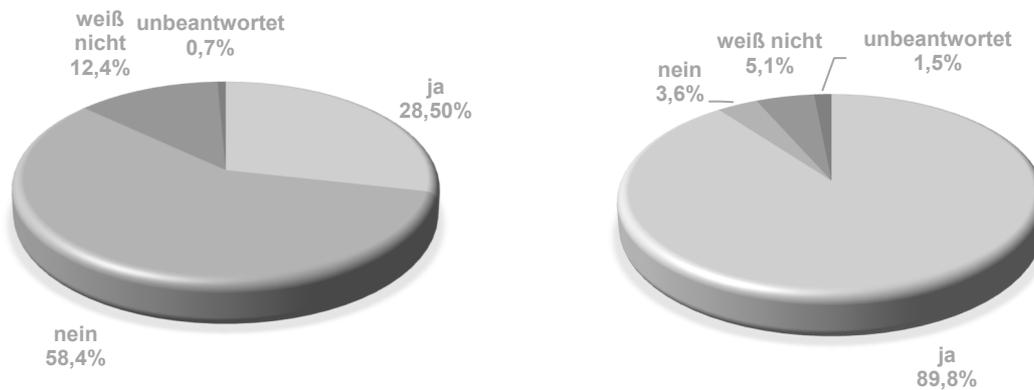
Anhang 7: SOP-Existenz lt. MA.

Vorhandensein einer SOP für SUP in chirurgischen Fachrichtungen in Mecklenburg-Vorpommern, Deutschland, n = 137.

	Neubeurteilung der Indikation für eine SUP bei Verlegung von der Intensivstation auf die Normalstation gemäß SOP n = 42	Absetzen von SUP nach Krankenhausentlassung gemäß SOP n = 42
Ja	12 (28.6)	8 (19.1)
Nein	7 (16.7)	5 (11.9)
Keine Antwort	20 (47.6)	20 (47.6)
Andere	3 (7.1)	9 (21.4)

Anhang 8: Reevaluation der SUP bei Verlegung oder Entlassung lt. MA.

Inhalt der SUP-SOP gemäß der Antworten der Mitarbeiter. Mitarbeiter wurden befragt, ob eine routinemäßige Neubewertung der Indikation der SUP bei Verlegung von der ITS/IMC auf Normalstation erfolgt und bei Entlassung. Es wurden die Antworten der Mitarbeiter genutzt, welche die Existenz einer SOP zur SUP bestätigten, n = 42.



A

B

Anhang 9: Sicherheit/Unsicherheit bezogen auf Risikoeinschätzung für GIB lt. MA.

Befragung der Mitarbeiter, ob sie den folgenden Aussagen zustimmen oder nicht: „Ich fühle mich unsicher, wenn ich gebeten werde, das Risiko von stressulkusbedingten Blutungen bei Patienten einzuschätzen.“ (A) und „Sind Sie sich der Vorteile und Risiken von SUP bewusst?“ (B), n = 137.

	% der teilnehmenden Mitarbeiter n = 137
Unterschätzen um mehr als 50 %	16 (11.7)
Korrekte Schätzung	28 (20.4)
Überschätzen um mehr als 50 %	32 (23.4)
Überschätzen um mehr als 100 %	3 (2.1)
Überschätzen um mehr als 200 %	54 (39.4)
Keine Antwort	4 (2.9)

Anhang 10: Inzidenzschätzung der stressulkusinduzierten GIB lt. MA.

Subjektiv wahrgenommene Inzidenz von stressulkusinduzierten GIB im Vergleich zur publizierten Inzidenz. Teilnehmende Mitarbeiter wurden dazu aufgefordert, die Inzidenz von stressulkusinduzierten GIB bei Intensivpatienten zu schätzen. Antworten innerhalb einer Fehlerspanne von ± 50 % der in der Literatur gefundenen Inzidenz (2,7 %) [34, 35] wurden als korrekt gewertet, n = 137.

Einführung SOP	Häufigkeiten n = 42
04/2011	2 (4,8)
04/2012	1 (2,4)
04/2015	7 (16,7)
Unbekannt	12 (28,6)
Unbeantwortet	20 (47,6)

Anhang 11: SOP-Einführung am jeweiligen Klinikum lt. MA.

Zeitpunkt der Einführung der SOP zur SUP laut der chirurgischen Mitarbeiter, die eine Existenz einer SOP zur SUP-Verordnung angeben, n = 42.

8.3 Fragebogen an Abteilungsleiter



Sehr geehrter Herr Prof /Frau Prof. etc. (individuell anschreiben),

in der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie der Universitätsmedizin Greifswald betreuen wir die Promotionsarbeit von Frau Julia Rauch, in der die derzeit in Mecklenburg-Vorpommern geübten Praxis der Stressulkusprophylaxe (SUP) näher untersucht werden soll. Hierbei sind wir auf Ihre Mithilfe angewiesen.

Wir möchten Sie bitten, die folgenden Fragen bezüglich der in Ihrem Hause praktizierten Stressulkusprophylaxe zu beantworten. Wir möchte Sie weiterhin bitten, die beigelegten Fragebögen an Ihre Mitarbeiter weiterzugeben und diese ausfüllen zu lassen. Einen Rückumschlag zum Zurücksenden der ausgefüllten Fragebögen legen wir diesem Brief bei.

Das Vorhaben wurde mit Votum vom 28.02.2017 von der Ethikkommission der Universitätsmedizin Greifswald positiv begutachtet [Reg.-Nr: BB 031/17].

Um den Rücklauf der Fragebögen kalkulieren zu können, möchten wir Sie bitten, zusätzlich Angaben zur Zahl Ihrer Mitarbeiter zu machen.

Wir danken Ihnen herzlich für Ihre Unterstützung und stehen für eventuelle Rückfragen gerne per E-Mail (schulzet@uni-greifswald.de) zur Verfügung.

Prof. Dr. med. C.-D. Heidecke
Direktor der Klinik für Allgemeine
Chirurgie, Viszeral-, Thorax- und
Gefäßchirurgie

Dr. Dr. med. T. Schulze
Studienleiter, Facharzt für
Allgemein- und Viszeral-,
Spezielle chirurgische
Intensivmedizin

Julia Rauch
Doktorandin

Wie viele Kollegen der jeweiligen Hierarchiestufe sind in Ihrer Abteilung tätig:

Oberarzt:

Facharzt:

Weiterbildungsassistent nach dem Common trunk:

Weiterbildungsassistent im Common trunk:

Fragebogen A Stressulkusprophylaxe:

1) Ist die Durchführung der SUP in Ihrer Abteilung durch ein festes und schriftlich fixiertes Schema geregelt?

- Ja
 Nein
 anderes (bitte ausführen)

Kommentar:

2) Erhalten bestimmte Patienten in Ihrer Abteilung regelhaft eine SUP?

	ja	nein	Risikoadaptiert (bitte ausführen)	anderes (bitte ausführen)
Normalstationspatienten				
Intensivstationspatienten				

Kommentar:

3) Welches ist die in Ihrer Abteilung vorwiegend zur SUP verwendete Substanzklasse (bitte nur eine Antwortmöglichkeit ankreuzen)?

- H2-Blocker
- Protonenpumpenhemmer
- anderes (bitte ausführen):

Kommentar:

8.4 Fragebogen an Mitarbeiter



Sehr geehrte Kollegin, sehr geehrter Kollege,

im Rahmen der Promotionsarbeit von Julia Rauch möchten wir die derzeit in Mecklenburg-Vorpommern geübte Praxis der Stressulkusprophylaxe (SUP) näher beleuchten. Dazu sind wir auf Ihre Mithilfe angewiesen. Das Vorhaben wurde mit Votum vom 28.02.2017 von der Ethikkommission der Universitätsmedizin Greifswald positiv begutachtet [Reg.-Nr.: BB 031/17].

Wir möchten Sie bitten, die folgenden Fragen bezüglich der in Ihrem Hause üblichen und von Ihnen verordneten Stressulkusprophylaxe möglichst spontan aber genau zu beantworten. Wir möchten darauf hinweisen, dass die Angaben der befragten Personen anonym behandelt werden. Lediglich der Bezug zur jeweiligen Klinik wird notiert.

Sollten Sie noch weitere Fragen zu der Studie haben, so zögern Sie nicht, uns zu kontaktieren. Wir werden diese Fragen gerne ausführlich beantworten.

Verantwortlicher Arzt/Doktorandin: Dr. Dr. med. Tobias Schulze /Julia Rauch
Klinik und Poliklinik für Chirurgie
Universitätsmedizin Greifswald
Telefon: +49-(0) 3834 86-6031
E-mail: schulzet@uni-greifswald.de

Wir möchten uns recht herzlich für Ihre Teilnahme an unserer Umfrage bedanken.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. C.-D. Heidecke
Direktor der Klinik für Allgemeine
Chirurgie, Viszeral-, Thorax- und
Gefäßchirurgie

Dr. Dr. med. T. Schulze
Studienleiter, Facharzt für
Allgemein- und Viszeral-,
Spezielle chirurgische
Intensivmedizin

Julia Rauch
Doktorandin

1. An welchem Klinikum in Mecklenburg-Vorpommern sind Sie tätig?

.....

2. Welche Tätigkeit üben Sie aus?

- Oberarzt
- Facharzt
- Weiterbildungsassistent nach dem Common Trunk
- Weiterbildungsassistent im Common Trunk

3. In welchem Bereich dieses Hauses sind Sie vorwiegend tätig?

- Allgemeinchirurgie
- Viszeralchirurgie
- Gefäßchirurgie
- Thoraxchirurgie
- Unfallchirurgie/Orthopädie
- Intensivstation/Intermediate Care
- anderes:

Inhaltliche Fragen zur Stressulcusprophylaxe (SUP)

4. Gibt es hierzu eine SOP (standard operating procedure) in Ihrem Hause?

- Ja
- nein
- anderes (bitte ausführen):

Kommentar:

Falls Sie „Ja“ angekreuzt haben: Bitte beantworten Sie auch die Fragen 5-8.	Falls Sie „Nein“ angekreuzt haben: Bitte beantworten Sie die Fragen ab Nr. 9.
--	--

5. Seit wann besteht diese SOP?

- Monat/Jahr: /.....
- unbekannt

6. Sind Sie mit dieser SOP vertraut, d.h. haben Sie diese vollständig gelesen?

- Ja
- nein
- anderes (bitte ausführen):

Kommentar:

7. Erfolgt gemäß der SOP eine regelhafte Beendigung der SUP bei Entlassung in die Häuslichkeit oder in die AHB?

- Ja
- nein
- anderes (bitte ausführen):

Kommentar:

8. Erfolgt gemäß der SOP eine regelhafte Re-Evaluation der Indikation der SUP bei Verlegung von der Intensivstation auf eine Normalstation?

- Ja
- nein
- anderes (bitte ausführen):

Kommentar:

9. Re-evaluieren Sie die Notwendigkeit einer SUP bei Patientenübernahmen von der Intensivstation und setzen diese ggf. ab?

- nie
- selten
- gelegentlich
- oft
- immer

Kommentar:

10. Re-evaluieren Sie die Notwendigkeit einer säuresupprimierenden Medikation bei Entlassung in die Häuslichkeit oder in die AHB und setzen diese ggf. ab?

- nie
- selten
- gelegentlich
- oft
- immer

Kommentar:

11. Welches ist die in Ihrem Hause am häufigsten zur SUP verwendete Medikamentengruppe (bitte hier nur eine Antwortmöglichkeit ankreuzen)?

- H2-Blocker
- Protonenpumpenhemmer
- anderes (bitte ausführen):

Kommentar:

12. Wie hoch schätzen Sie die Häufigkeit von oberen gastrointestinalen Blutungen im intensivmedizinischen Krankengut ohne Risikofaktoren?

..... (Ihre Eingabe in %)

13. Wie hoch schätzen Sie den Anteil der nicht durch eine Stressulkusprophylaxe zu vermeidenden Blutungsursachen in Intensivpatienten mit oberer gastrointestinaler Blutung?

..... (Ihre Eingabe in %)

14. Zur Stressulkusprophylaxe gibt es offizielle nationale oder europäische Leitlinien für (Mehrfachnennung möglich)

- a) Intensivmedizinische Patienten
- b) Internistische nicht-intensivmedizinische Patienten
- c) Chirurgische nicht-intensivmedizinische Patienten
- d) Für keines der 3 Patientenkollektive gibt es offizielle Leitlinien
- e) nicht bekannt

15. Bitte beurteilen Sie, in wie weit die folgenden Aussagen für Sie selber zutreffen:

	ja	nein	weiß nicht
Ich verschreibe eine medikamentöse Stressulkusprophylaxe in Abhängigkeit von meiner Risikoevaluation, dass ein Patient eine Stressulkusblutung erleiden könnte.			
Vorteile und Risiken einer Stressulkusprophylaxe sind mir bekannt.			
Aufgrund der großen Häufigkeit von durch Stressulkusprophylaxe zu vermeidenden gastrointestinalen Blutungen verschreibe ich jedem Patienten eine Stressulkusprophylaxe.			
Bezüglich der Einschätzung des Risikos eines Patienten, eine stressulkusbedingte Blutung zu erleiden, fühle ich mich unsicher.			

9 Publikationen

9.1 Aktuelle Praxis der Stressulcusprophylaxe einer chirurgischen Patientenkohorte an der UMG

Langenbeck's Archives of Surgery
<https://doi.org/10.1007/s00423-021-02325-3>

ORIGINAL ARTICLE



Current practice of stress ulcer prophylaxis in a surgical patient cohort in a German university hospital

Julia Rauch¹ · Maciej Patrzyk¹ · Claus-Dieter Heidecke^{1,2} · Tobias Schulze¹

Received: 3 April 2021 / Accepted: 5 September 2021
 © The Author(s) 2021

Abstract

Introduction Stress ulcer prophylaxis (SUP) has been a widespread practice both in intensive care units (ICU) and internal wards at the beginning of the twenty-first century. Clinical data suggests an important overuse of acid suppressive therapy (AST) for this indication. Data on current clinical practice of SUP in surgical patients in a non-ICU setting are sparse. In the light of a growing number of reports on serious side effects of AST, this study evaluates the use of AST for SUP in a normal surgical ward in a German university hospital.

Methods Between January 2016 and June 2016, SUP was analysed retrospectively in 1132 consecutive patients of the Department of Surgery of the Universitätsmedizin Greifswald.

Results The patients managed with and without SUP were similar with respect to demographic data and treatment with anticoagulants, SSRI and glucocorticoids. Patients with SUP were treated more frequently by cyclooxygenase inhibiting drugs (NSAID, COX2-inhibitors), were more frequently treated in the intermediated care unit and had a longer hospital stay. Risk factors for the development of stress ulcers were similarly present in patient groups managed with and without SUP. About 85.7–99.6% of patients were given SUP without an adequate risk for stress ulcer development, depending on the method used for risk assessment.

Discussion Still today, SUP is widely overused in non-ICU surgical patients. Information campaigns on risk factors for stress ulcer development and standard operating procedures for SUP are required to limit potential side effects and increased treatment costs.

Keywords Stress ulcer · Antacids · Perioperative care · Stress ulcer prophylaxis

Introduction

The occurrence of upper intestinal bleeding in seriously ill surgical patients has been initially reported more than 150 years ago [1]. The incidence of stress ulcer disease varied over the time and with the patient population considered. With the broad introduction of fibrotic endoscopy in clinical medicine in the 1970s, the presence of gastric mucosal lesions was detected in up to 100% of severely injured patients, resulting in clinically significant bleeding in 22% of

this population [2]. This is in accordance with the incidence of overt gastrointestinal (GI) bleeding in up to 25% of intensive care unit patients reported in 1978 by Hastings et al. [3]. Mortality from gastroduodenal ulceration in this setting was reported to be as high as 58% in this decade [4]. The high incidence and the potentially life threatening consequences of this condition resulted in the development of various pharmacological measures aiming at the prevention of stress ulcer disease. While antacids were the mainstay of pharmacologic treatment in the mid-twentieth century, a highly effective medical treatment became available with introduction of H₂-receptor antagonists (H₂RA) in 1978 and of the proton pump inhibitors (PPI) in 1988 [5]. In the light of the potentially severe sequel of stress-induced ulcer disease, use of pharmacologic stress ulcer prophylaxis was a routine treatment in the majority of intensive care units at the beginning of the twenty-first century [6]. At this time, clinically important GI bleeding occurred in 3.5% of ICU patients,

✉ Tobias Schulze
 tobias.schulze@med.uni-greifswald.de

¹ Department of General Surgery, Visceral, Thoracic and Vascular Surgery, Universitätsmedizin Greifswald, Ferdinand-Sauerbruch-Straße, 17475 Greifswald, Germany

² Present Address: IQTIG – Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen, Berlin, Germany

resulting in a 20–30% increase of mortality [7]. During the following years, diagnostic and therapeutic options and the process of care in intensive medicine further improved [8, 9] resulting in decreased incidence of GI bleeding in this patient population. In 2015, an international 7-day inception cohort study found an episode of clinically important GI bleeding in 2.7% of ICU patients, and the 90-day mortality was not increased in the confounder-adjusted analysis [10].

In contrast, stress ulcer formation with consecutive GI bleeding outside of the ICU setting appears to be a rare event, occurring in 0.26–0.27% of non-ICU medical patients [11]. Notwithstanding this fact, the current practice of pharmacological SUP in the ICU population has been largely extrapolated to non-critical ill patients in non-ICU wards and in skilled nursing facilities. Thus, up to 88.5% of patients in internal medicine wards and 65.3% of long-term care residents on AST for SUP receive these medications without reproducible indication [12, 13]. While many investigators confirm this observation in internal medicine and general medicine patients [12, 14–18], data on the incidence of inappropriate use of AST for SUP in surgical patients is sparse. A literature search revealed only two publications reporting on this issue. Bez et al. found that of all patients receiving AST for SUP in a general surgery ward, 79% presented no risk factors for stress ulcers [19]. Parente et al. described an inappropriate use of AST for SUP in 67% of surgical patients, an incidence comparable to an internal medicine cohort considered in the same study [20]. Growing concerns on potentially severe side effect of AST [21, 22] challenge the reported practice of SUP in non-ICU surgical patients. The present work addresses the question whether more than 30 years of ongoing controversy on the adequacy of SUP in this patient population [23] has elicited a modification of clinical practice in the Department of General Surgery, Visceral, Thoracic and Vascular Surgery of the University Medical Centre in the north of Germany.

Materials and methods

Setting, data collection and patients

In this retrospective observational study, data was collected from 1132 consecutive patients aged > 18 years admitted to the Department of General Surgery, Visceral, Thoracic and Vascular Surgery between January 2016 and June 2016 was performed. The study design was approved by the clinical ethics committee of the Universitätsmedizin Greifswald. Patients admitted to the hospital for peptic ulcer disease and gastritis, those who were primarily admitted to the ICU and those who were admitted to the ICU during the stay in the hospital were excluded from the analysis. Patient admitted twice or more frequently were not re-included. Patients with

other documented indications for perioperative de novo AST administration were as well excluded from the study (Fig. 1).

Data was collected from the paper-based patient records using a computer-based access form and included demographic data; data concerning previous illnesses including personal history of gastrointestinal bleeding, ulcer disease, GERD and dyspepsia; data concerning the motif for the present admission; treatment-associated data; information on gastrointestinal bleeding episodes during the hospital stay and medication during hospitalisation and prescribed in the hospital discharge letter. Detailed information on AST started during the index admission were retrieved, including the type of medication, the setting of prescription (intermediate care/normal care ward), the moment of prescription (preoperative/postoperative) and the duration of AST administration. Patients discharged with AST were contacted by letter in order to evaluate the duration AST prescribed in the discharge letter. Data for the evaluation of the individual bleeding risk were chosen according to the literature [11, 19, 24, 25].

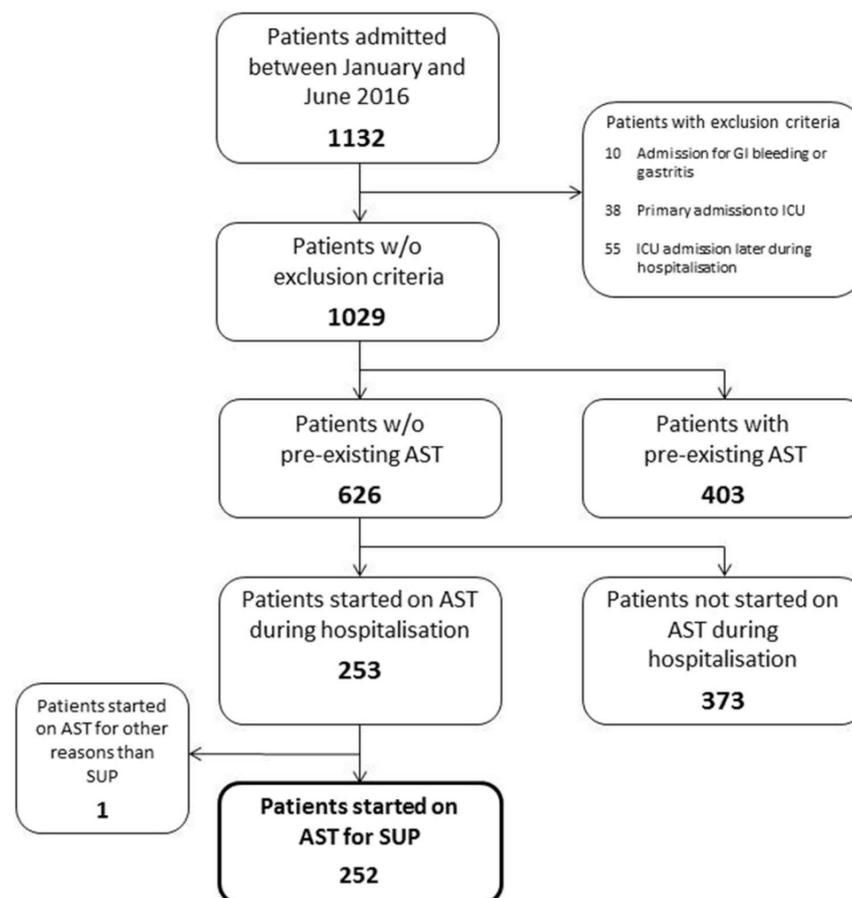
Risk evaluation

In order to evaluate the individual risk for gastrointestinal bleeding, six risk constellations for gastrointestinal bleeding were defined according to the current literature [24, 25]: risk constellation 1, antiplatelet agent combined with one of the factors such as age > 60 years, systemic glucocorticoids, personal history of ulcer disease or severe systemic disease (ASA ≥ 3); risk constellation 2, anticoagulant medication combined with ≥ 2 of the risk factors listed above; risk constellation 3, combination of at least two anticoagulant or antiplatelet agents; risk constellation 4, long-term therapy with NSAID; risk constellation 5, combination of serotonin reuptake inhibitors with NSAID or COX inhibitors; and risk constellation 6, combination of COX inhibitors with anticoagulants or antiplatelet agents. Pharmacological stress ulcer prophylaxis was considered indicated when at least one risk factor as described above was present. Alternatively, risk factors were defined as done by Bez et al. [19]. Presence of one risk factor according to Bez was considered as justifying pharmacological SUP. Finally, the clinical risk scoring system for nosocomial bleeding (CRSSNB) developed by Herzig et al. was used to determine the risk for a bleeding episode as described by the authors [11]. Risk groups for gastrointestinal bleeding were defined as previously reported [11]. A CRSSNB ≥ 10 was considered as indication for SUP [11].

Statistical analysis

Categorical variables are described using frequency. Continuous variables are described using the non-parametric

Fig. 1 Study population



measures median and interquartile range. For the comparison of categorical variables, chi-square tests were applied; for small data, the Fischer's exact test was used. For the continuous variables, the t-test was used after verification of Gaussian distribution by the Kolmogorov–Smirnov test. If the variables showed no Gaussian distribution, the Mann–Whitney test was applied. Statistical analysis was conducted using SPSS software version 25.0 (IBM Inc., Armonk, NY).

Results

Study population

Of the 1132 patients admitted to the Department of General, Visceral, Thoracic and Vascular Surgery of the University Medicine Greifswald during the study period, 103 patients presented exclusion criteria including admission for gastritis or GI bleeding, primary admission to the ICU or ICU

admission later during the index hospitalisation (Fig. 1). Among the remaining 1029 patients without exclusion criteria, 403 patients had AST listed in their home medication. Of the 626 patients admitted to the hospital without pre-existing AST, 252 patients were started on SUP; one further patient was given AST for other indications during the hospital stay. Three hundred seventy-three patients received no SUP during their stay in the hospital.

Demographic and treatment characteristics of patients with and without SUP during hospitalisation

Table 1 shows demographic data and home medication of the patients admitted to the hospital without pre-existing AST. The patient group started on SUP after admission was compared with those patients managed without SUP. Both patient groups were similar with respect to age, sex and body mass index. Patients with SUP had a tendency towards higher ASA levels; however, this difference was

Table 1 Demographic data of patients admitted to the hospital without previous acid suppressive medication. Patients being started on SUP during hospitalisation are compared to those without SUP. ASA ASA Physical Status Classification System, BMI body mass index, COX1-I=COX2-inhibitors

	Patients admitted to the hospital without ASM with SUP during hospitalisation (n = 252)	Patients admitted to the hospital without ASM without SUP during hospitalisation (n = 373)	p
Age			
Mean ± SD	56.6 ± 16.5	53.8 ± 17.2	0.43
Sex			
Male (%)	139 (55.2)	226 (60.6)	0.19
Female (%)	113 (44.8)	147 (39.4)	
BMI ± SD	27.6 ± 5.7	28.0 ± 6.1	0.71
ASA			
I	39 (15.5)	66 (17.7)	
II	132 (52.4)	218 (58.4)	0.05
III	75 (29.8)	87 (23.3)	
IV	6 (2.4)	2 (0.5)	
Medication at admission to hospital (%)			
NSAID/COX2-I			
NSAID	3 (1.2)	1 (0.3)	
COX2-I	6 (2.4)	1 (0.3)	0.02
None	243 (96.4)	371 (99.4)	
Glucocorticoids			
Yes	6 (2.4)	3 (0.8)	0.17
No	246 (97.6)	370 (99.2)	
SSRI			
Yes	13 (5.2)	9 (2.4)	0.08
No	239 (94.8)	364 (97.6)	
Anticoagulation when admitted to hospital (%)			
None	192 (76.2)	284 (76.1)	
Plasmatic	10 (4.0)	17 (4.6)	0.95
Antiplatelet	47 (18.7)	69 (18.5)	
Both	3 (1.2)	3 (0.8)	

not statistically significant. NSAIDs and COX2-inhibitors (COX2-I) were taken more frequently by patients being started on SUP; however, their absolute number was very low in both groups (with and without SUP). Other home medication (glucocorticoids, SSRI) predisposing patients to the development of gastric ulcers were pre-existing in both groups to a similar extent. Medication interfering with blood coagulation was similarly present in patients put on SUP or not.

Treatment characteristics of patients admitted to the hospital without pre-existing AST are summarised in Table 2. Patients started on SUP stayed in the hospital for 8.3 ± 10.5 days, while patients without SUP were discharged after 3.0 ± 3.8 days ($p < 0.05$). Patients sojourning in the intermediate care unit (IMC) during their hospitalisation were more likely to be started on SUP than patients who did not (65.5% versus 8.3%, $p < 0.05$). Interestingly, patients in the thoracic surgery branch of the department were more likely to be put on SUP (72.0%) than those in the vascular

surgery (41.9%), the visceral surgery (38.8%) or general surgery branch (22.0%). There was no difference between patients managed by conservative, interventional or surgical treatment concepts with respect to SUP initiation.

Table 3 shows the admission diagnosis of patients without AST in the home medication. Patients with thoracic pathologies were more likely to be set on SUP than patients suffering vascular or visceral pathologies. Within the group “visceral pathologies/pathologies affecting the abdominal wall”, patients with malignant diseases of the colorectum and hepatobiliary tract were more likely to receive SUP than patients with benign diseases. In the same category, patients with intraabdominal pathologies were more likely to receive SUP than those with diseases affecting the abdominal wall. Finally, all patients without previous AST and suffering from diseases of the stomach received SUP. Within the group with vascular pathology group, patients with diseases affecting the venous system were less likely to be put on SUP (Supplementary Table 1).

Table 2 Treatment data of patients admitted to the hospital without previous acid suppressive medication. Patients being started on SUP during hospitalisation are compared to those without SUP

	Patients admitted to the hospital without ASM with SUP during hospitalisation (<i>n</i> = 252)	Patients admitted to the hospital without ASM without SUP during hospitalisation (<i>n</i> = 373)	<i>p</i>
Length of hospital stay (days)			
Mean ± SD	8.3 ± 10.5	3.0 ± 3.8	< 0.05
Stay in the intermediate care unit (%)			
Yes	165 (65.5)	31 (8.3)	< 0.05
No	87 (34.5)	342 (91.7)	
Specialty (%)			
General surgery	35 (13.9)	128 (34.3)	
Visceral surgery	118 (46.8)	168 (45.0)	< 0.05
Thoracic surgery	59 (23.4)	23 (6.2)	
Vascular surgery	39 (15.5)	54 (14.5)	
Therapy (%)			
Conservative	27 (10.9)	60 (16.2)	
Interventional	23 (9.3)	41 (11.1)	0.11
Surgical	198 (79.8)	270 (72.8)	

Table 3 Diagnosis at discharge of patients admitted to the hospital without previous acid suppressive medication. Patients being started on SUP during hospitalisation are compared to those without SUP. Diagnoses were classified into "thoracic pathologies", "vascular

pathologies", "visceral pathologies and pathologies concerning the abdominal wall" as well as "others". Frequencies were compared between patients with and without SUP. Detailed diagnostic information within the diagnostic groups is shown in [supplementary table 1](#)

	Patients admitted to the hospital without ASM with SUP during hospitalisation (<i>n</i> = 252)	Patients admitted to the hospital without ASM without SUP during hospitalisation (<i>n</i> = 373)	<i>p</i>
Thoracic pathologies	59 (23.4)	23 (6.2)	
Vascular pathologies	39 (15.5)	54 (14.5)	
Visceral pathologies/pathologies of the abdominal wall	149 (59.1)	295 (79.1)	0.0
Others	5 (2.0)	1 (0.3)	

Risk for the development of stress ulcer disease and upper GI bleeding in patients without pre-existing AST

Based on the presence of individual risk factors in combination with concurrent risk medication, six risk constellations for gastrointestinal bleeding were defined according to the current literature [24, 25]. Interestingly, none of these risk constellations were present in the majority of patients both started or not on SUP (85.7% versus 90.3%) (Table 4). Only 35 patients among those with SUP and 36 patients among those without SUP had one risk constellation (with SUP: 13.9% versus without SUP: 9.7%). One patient presented more than one risk constellation in the patient group with SUP (with SUP: 0.4% versus without SUP: 0.0%). These differences were not statistically significant ($p = 0.12$).

In 1998, several risk factors for nosocomial gastrointestinal bleeding were identified and published by the American Society of Health-System Pharmacist in patients

hospitalised in the ICU [19, 26]. As expected in the non-ICU setting considered in this study, none of these risk factors were present in the majority of patients both in the group with and without SUP (94.4% versus 96.5%, respectively). One risk factor was present in 13 patients in each group (with SUP: 5.2% and without SUP: 3.5%). Only one patient had more than 1 risk factor, and this patient received SUP. The differences between the groups were not statistically significant.

Herzig et al. developed a scoring system for gastrointestinal bleeding in non-critically ill patients. Depending on the presence of individual risk factors, a maximum score of 12 points for the highest risk represents the highest risk for nosocomial bleeding. The authors consider a risk score of at least 10 to be an acceptable indication for the initiation of SUP [11]. Only one patient in the group with SUP reached a risk score of 10 (0.4%). However, patients put on SUP had significantly higher risk scores compared to patients without SUP (Table 4).

Table 4 Presence or absence of risk factors for gastrointestinal bleeding in patients admitted to the hospital without previous acid suppressive medication. Patients being started on SUP during hospitalisation are compared to those without SUP

	Patients admitted to the hospital without ASM with SUP during hospitalisation (<i>n</i> = 252)	Patients admitted to the hospital without ASM without SUP during hospitalisation (<i>n</i> = 373)	<i>p</i>
Number of pharmacological risk factors (%)			
0	216 (85.7)	337 (90.3)	
1	35 (13.9)	36 (9.7)	
2	1 (0.4)	0	
3	0	0	0.12
4	0	0	
5	0	0	
6	0	0	
Presence of risk factors according to Bez et al			
0	238 (94.4)	360 (96.5)	
1	13 (5.2)	13 (3.5)	0.28
> 1	1 (0.4)	0	
CRSSNB according to Herzig et al			
< 6	153 (60.7)	270 (72.4)	
≥ 6	76 (30.2)	87 (23.3)	
≥ 8	22 (8.7)	16 (4.3)	< 0.05
≥ 10	1 (0.4)	0	
≥ 12	0	0	

Gastrointestinal bleeding and esophagogastroduodenoscopy during hospitalisation

Of those patients without pre-existing AST, only 1 patient developed overt gastrointestinal bleeding (0.4%). This patient belonged to the group receiving SUP (Table 5). Upper gastrointestinal tract endoscopy was performed in 9 patients in the group receiving SUP and in 2 patients without SUP. However, suspicion of gastrointestinal bleeding was the indication for only one esophagogastroduodenoscopy in the SUP group (Table 5).

Appropriateness of SUP initiated during hospitalisation

Among the 252 patients started de novo on AST for SUP during the hospitalisation, the appropriateness of the indication was determined retrospectively. When the decision on the appropriateness of SUP was based on the presence of at least one risk constellation defined as described in materials and methods, initiation of SUP was indicated in 36 patients (14.3%). In 216 patients (85.7%), no indication for SUP could be identified based on the above mentioned criteria.

When the criteria for an increased risk of gastrointestinal bleeding under ICU conditions [26] were applied, 14

Table 5 Gastrointestinal bleeding and upper GI tract endoscopy in patients admitted to the hospital without previous acid suppressive medication. Patients being started on SUP during hospitalisation are compared to those without SUP

	Patients admitted to the hospital without ASM with SUP during hospitalisation (<i>n</i> = 252)	Patients admitted to the hospital without ASM without SUP during hospitalisation (<i>n</i> = 373)	<i>p</i>
Gastrointestinal bleeding			
Stress-ulcer related	1 (0.4)	0	
Other reasons	0	0	0.403
None	251 (99.6)	373 (100)	
Esophagogastroduodenoscopy			
For GI bleeding	1 (0.4)	0	
For other reasons	8 (3.2)	2	1.0
None	243 (96.4)	371 (99.5)	

patients (5.6%) presented a least 1 risk factor. Conversely, no indication for SUP could be found in 238 patients (94.4%) based in these criteria.

Finally, when the criteria defined by Herzig et al. were applied, SUP was indicated in only 1 patient in our cohort, corresponding to 0.4%. According to these criteria, no indication could be identified in 99.6% of patients.

Characteristics of SUP treatment during hospitalisation

In patients without any reproducible indication for SUP according to the risk constellations defined in the Materials and Methods section, this treatment was started 2.0 ± 4.2 days after admission to the hospital. In contrast, in patients presenting an indication, SUP was initiated 4.2 ± 7.4 days after admission. Accordingly, in patients receiving SUP with reproducible indication, the first dose of SUP was most frequently administered post-operatively/post-interventionally. In patients without an indication, SUP was started more often pre-operatively/pre-interventionally than in patients with indication for SUP. In patients requiring transfer to the intermediate care station (165 patients), SUP with reproducible indication was administered significantly more often than in patients without transition to the intermediate care station (29 patients (17.6%) versus 7 patients (9.1%), respectively, $p = 0.04$). In patients admitted to the intermediate care

station during the hospitalisation, treatment was discontinued when patients were transferred to the normal ward in 12 patients (8.8%) of 136 cases where SUP was given without reproducible indication.

The pharmacological group most frequently used for SUP were proton pump inhibitors. There was no difference between the patients receiving SUP with and without reproducible indication (Table 6).

Discontinuation of SUP after hospital discharge

In the majority of patients receiving SUP without reproducible indication, the treatment was discontinued on discharge from hospital (147 patients, 68.1%). In contrast, in patients with reproducible risk factors during the hospital stay, treatment was discontinued in only 58.3% (21 patients). However, 12 of the remaining patients of the latter group had risk factors justifying a continued medication with AST. Patients without risk factors and discharged from the hospital with continued AST were interviewed by questionnaire in order to assess whether and when AST was discontinued by the family practitioner (Table 7). From 70 patients contacted, 27 patients returned completed questioners. Only three of them (11.1%) still continued taking AST after more than 9 months. In the majority of cases, AST was discontinued by the family practitioner 1 to 3 months after discharge from hospital.

Table 6 Pharmacological groups used for SUP. Patient groups receiving SUP with and without reproducible indication were compared. *PPI* proton pump inhibitors, *H2-antagonist* histamine receptor 2 antagonist

	Patients receiving SUP with reproducible indication (<i>n</i> = 36)	Patients receiving SUP without reproducible indication (<i>n</i> = 216)	<i>p</i>
Pharmacological group used for SUP (%)			
PPI	33 (91.7)	209 (96.8)	0.16
H2-antagonist	3 (8.3)	7 (3.2)	
Both sequentially	0	0	
Others	0	0	

Table 7 Time to discontinuation of SUP after discharge from hospital

	Patients receiving SUP with reproducible indication (<i>n</i> = 3)	Patients receiving SUP without reproducible indication (<i>n</i> = 27)	<i>p</i>
Time elapsed until cessation of SUP (%)			
Immediately discontinued	2 (66.6)	7 (25.9)	0.5
< 1 month	0	0	
1–3 months	0	10 (37.0)	
4–6 months	1 (33.3)	4 (14.8)	
7–9 months	0	2 (7.4)	
No cessation	0	3 (11.1)	
Taken on demand	0	1 (3.7)	

Appropriateness of AST in the pre-existing home medication

Among the 1029 patients without exclusion criteria, 403 patients (39.1%) received AST. Of those, 188 patients (46.7%) presented a reproducible indication, while no risk factors or pathologies requiring AST could be identified in 215 patients (53.3%). In both groups, AST was maintained in 100% of patients during the hospitalisation. Interestingly, in those patients without a reproducible indication for AST on admission, this medication was discontinued in 6.5% of patients on discharge, while it was continued in 93.0%.

Discussion

Twenty years after the publication of the first report on the over-prescription of AST for the prevention of stress ulcers in non-ICU patients [27], SUP is still a widely used practice in patients on non-ICU surgical wards. Among the patients admitted without pre-existing ASM, 40.3% received SUP de novo. This is slightly less than the 54% frequency of newly started ASM in surgical patients found by Bez et al. in 2013 but comparable to that found in a mixed surgical and medical patient cohort described by Parente et al. in 2003 in surgical patients [19, 20]. In general medical ward patients, ASM for SUP is started de novo on hospital admission in 22.1–84% [15, 16, 18, 28, 29]. Thus, the frequency of SUP administration in surgical and internal medicine non-ICU wards seems to occur to a similar extent.

It is important to address the issue of the criteria on which the decision is based to prescribe SUP during hospitalisation. The comparison of patients started on SUP with those who were not showed no significant differences between demographic data of both groups. There was a tendency to higher ASA groups in patients receiving SUP. Pre-existing medication with NSAID/Cox-2 inhibitors was significantly more frequent in patients being started on SUP. However, the overall frequency of this medication was very low. Patients with de novo SUP had higher total days in hospital and required ICU monitoring more frequently than patients without SUP. These findings suggest that treating surgeons provided SUP preferentially to patients with more severe clinical courses. Accordingly, patients started on SUP had higher clinical risk scores for nosocomial GI bleeding than those not started on SUP. However, the absolute risk for gastrointestinal bleeding, as judged by the clinical risk score developed by Herzig, was very low in all but one patient in this study, ranging from 0.1 to 0.68%, not justifying SUP [11]. Our findings indicate that in clinical routine, the relative risk for the development of nosocomial gastrointestinal bleeding in patients on a normal surgical ward is correctly judged by the treating surgeon, while the absolute risk in

comparison to the potential side effects of AST is largely overestimated. The usage of clinical risk scores to assess the risk for nosocomial gastrointestinal bleeding could be an appropriate tool to remediate this misjudgement. The low incidence of stress ulcer-associated gastrointestinal bleeding found in our patient cohort suggest that the low risk of stress-induced gastrointestinal bleeding found in a mixed patient cohort on medical and non-medical normal wards also applies to non-critically ill surgical patients [11].

Appropriateness of newly started ASM for SUP during hospital admission has been defined very heterogeneously in publications during the last 20 years [12, 14–20, 28]. In consequence, the comparison of the incidences of inappropriate SUP between various reports is challenging. In surgical patients, SUP without adequate indication is reported in 67.0–72.6% of patients [19, 20]. In medical patients, SUP was given without indication to 36.9–100.0%. [12, 14–18, 28, 30]. According to the only official guideline on stress ulcer prophylaxis published to date, SUP is not recommended in patients outside the ICU [26]. Thus, in a strict interpretation of this recommendation, every stress ulcer prophylaxis initiated in non-ICU wards would be inadequate. However, the authors also state that “the presence of patient risk factors for clinically important bleeding, not just admission to an intensive care unit should determine the need for a stress ulcer prophylaxis”. Risk factors can be derived from current recommendations on gastric protection in presence of risk medication [24, 25]. Moreover, risk scores published and validated in the literature can be used to assess the patient risk to develop clinically significant GI bleeding [11, 19]. Depending on the criteria used to define appropriateness, SUP initiated in the surgical collective in this study was inappropriate in 85.7–99.6% of patients. Based on the risk score of Herzig et al., the majority of our patients started on SUP (99.6%) had a risk for clinically significant bleeding of less than 0.7%. In the majority of our patients (risk score ≤ 8), the number of needed-to-treat to prevent a bleeding episode is 500 or higher. This exceeds by far the number needed to harm for nosocomial pneumonia [31]. The application of clinical risk scores may improve the risk assessment for GI bleeding in clinical routine and thus increase the appropriateness of AST use for SUP.

In the current medical literature, there is only little evidence that a specific surgical procedure requires prophylactic SUP in the non-ICU setting. In most cases, the indication for prophylactic SUP results from the risk profile of the patient based on specific medications or co-morbidities. In contrast, in bariatric surgery, prophylactic administration of AST as SUP is a widely approved part of perioperative treatment protocols due to the high frequency of marginal ulcers occurring after this kind of surgery [32–34]. However, prophylactic perioperative use of AST has to be distinguished from the therapeutic perioperative administration of AST

for the treatment of postoperative functional dyspepsia or manifest gastritis or pre-existing pathologies [35].

In the majority of recent reports as well as in our study, PPI were the most frequently used drug class for SUP [12, 15, 17, 18, 28]. Although PPI have been considered to be a very safe drug after their introduction to the market, there is increasing controversy concerning potentially severe side effects of these molecules, including bacterial gastroenteritis [22], acute interstitial nephritis [36], vitamin B deficiency [37], community and hospital acquired pneumonia, dementia, osteoporosis and electrolyte disturbances (for review see [21]). There have also been epidemiological reports on long-term PPI use and increased risk of certain cancers, e.g. gastric cancer and pancreatic cancer [38–40]. Even if there is still considerable controversy whether or not the risk increase for certain side effects is sufficiently important to be clinically relevant, a valid indication should be verified before starting PPI administration. This was not the case in the vast majority of patients that have been started on SUP de novo during their hospital admission. Interestingly, the awareness for this problem seems to be more developed in the group of family doctors than in the surgical community, since the majority of non-indicated SUPs not discontinued on discharge were stopped during the 3 months following the end of the hospital stay. This is different from older reports, where ASM started without adequate indication during hospitalisation was still present in 46–79.4% of patients 3 months after discharge [15, 20].

There is an important fraction of patients admitted to the surgical department already receiving AST prescribed previously by their general practitioner. In our patient cohort, 39.1% of patients had AST in their home medication. This prevalence is slightly superior to those reported in internal medicine patients (10.7–33.1%) [14–16, 18] [12, 28]. Although no indication for this treatment could be determined upon review of the patient charts, AST was continued in virtually all patients during the hospitalisation, and prescription was continued in the discharge letter in the majority of patients (93%). This indicates that critical appraisal of the indication for this class of medication is not sufficiently developed in order to reduce the wide spread over-prescription of AST. In this setting, pharmacist-driven protocols or participation of pharmacists on ward rounds have been shown to effectively reduce the overuse of AST during and after hospitalisation [41].

In summary, despite the vigorous debate on AST over-prescription for SUP led in the current literature, SUP is still widely practised in surgical patients in the non-ICU setting. The official guideline on SUP was published more than 20 years ago, only briefly addresses SUP in the non-ICU setting and advises against routine SUP in adult medical and surgical patients in non-ICU settings [26]. However, various constellations involving risk medications, polypharmacy and

multimorbidity require more practicable recommendations on this issue. The development and implementation of local standard operating procedures addressing the issue of SUP as well as pharmacist-driven protocols may be successful tools to reduce the inappropriate overmedication with AST.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00423-021-02325-3>.

Acknowledgements We thank U. Walschus for statistical counselling.

Authors' contributions Conceptualization: J.R. and T.S. Methodology: J.R. and T.S. Data bank management: J.R. and T.S. Data collection: J.R. Validation: T.S., M.P. and C.-D. H. Data analysis: J.R. and T.S. Writing—original draft preparation: J.R. and T.S. Writing—review and editing: M.P. and C.-D.H. Supervision: T.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Declarations

Ethical approval The study design was approved by the clinical ethics committee of the Universitätsmedizin Greifswald.

Conflict of interest The authors declare no competing interests.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

1. Hubert JP Jr, Kiernan PD, Welch JS, ReMine WH, Beahrs OH (1980) The surgical management of bleeding stress ulcers. *Ann Surg* 191(6):672–679
2. Czaja AJ, McAlhany JC, Pruitt BA Jr (1974) Acute gastroduodenal disease after thermal injury. An endoscopic evaluation of incidence and natural history. *N Engl J Med*. 291(18):925–929
3. Hastings PR, Skillman JJ, Bushnell LS, Silen W (1978) Antacid titration in the prevention of acute gastrointestinal bleeding: a controlled, randomized trial in 100 critically ill patients. *N Engl J Med* 298(19):1041–1045
4. Fogelman MJ, Garvey JM (1966) Acute gastroduodenal ulceration incident to surgery and disease. Analysis and review of eighty-eight cases. *Am J Surg*. 112(5):651–656
5. Garnett WR (2003) History of acid suppression: focus on the hospital setting. *Pharmacotherapy* 23(10 Pt 2):56S–60S
6. Erstad BL, Barletta JF, Jacobi J, Killian AD, Kramer KM, Martin SJ (1999) Survey of stress ulcer prophylaxis. *Crit Care* 3(6):145–149

7. Cook DJ, Griffith LE, Walter SD, Guyatt GH, Meade MO, Heyland DK, Kirby A, Tryba M (2001) The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit Care* 5(6):368–375
8. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R (2014) Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000–2012. *JAMA* 311(13):1308–1316
9. Citerio G, Bakker J, Bassetti M, Benoit D, Cecconi M, Curtis JR, Hernandez G, Herridge M, Jaber S, Joannidis M, Papazian L, Peters M, Singer P, Smith M, Soares M, Torres A, Vieillard-Baron A, Timsit JF, Azoulay E (2014) Year in review in Intensive Care Medicine 2013: I. Acute kidney injury, ultrasound, hemodynamics, cardiac arrest, transfusion, neurocritical care, and nutrition. *Intensive Care Med* 40(2):147–159
10. Krag M, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Borthwick M, Bendel S, McArthur C, Cook D, Nielsen N, Pelosi P, Keus F, Guttormsen AB, Moller AD, Moller MH (2015) Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit: an international survey of 97 units in 11 countries. *Acta Anaesthesiol Scand* 59(5):576–585
11. Herzig SJ, Rothberg MB, Feinbloom DB, Howell MD, Ho KK, Ngo LH, Marcantonio ER (2013) Risk factors for nosocomial gastrointestinal bleeding and use of acid-suppressive medication in non-critically ill patients. *J Gen Intern Med* 28(5):683–690
12. Hong MT, Monye LC, Seifert CF (2015) Acid suppressive therapy for stress ulcer prophylaxis in noncritically ill patients. *Ann Pharmacother* 49(9):1004–1008
13. Patterson Burdsall D, Flores HC, Krueger J, Garretson S, Gorbien MJ, Iacch A, Dobbs V, Homa T (2013) Use of proton pump inhibitors with lack of diagnostic indications in 22 Midwestern US skilled nursing facilities. *J Am Med Dir Assoc* 14(6):429–432
14. Nardino RJ, Vender RJ, Herbert PN (2000) Overuse of acid-suppressive therapy in hospitalized patients. *Am J Gastroenterol* 95(11):3118–3122
15. Zink DA, Pohlman M, Barnes M, Cannon ME (2005) Long-term use of acid suppression started inappropriately during hospitalization. *Aliment Pharmacol Ther* 21(10):1203–1209
16. Pham CQ, Regal RE, Bostwick TR, Knauf KS (2006) Acid suppressive therapy use on an inpatient internal medicine service. *Ann Pharmacother* 40(7–8):1261–1266
17. Scagliarini R, Magnani E, Pratico A, Bocchini R, Sambo P, Pazzi P (2005) Inadequate use of acid-suppressive therapy in hospitalized patients and its implications for general practice. *Dig Dis Sci* 50(12):2307–2311
18. Sheikh-Taha M, Alaeddine S, Nassif J (2012) Use of acid suppressive therapy in hospitalized non-critically ill patients. *World* 3(6):93–96
19. Bez C, Perrotet N, Zingg T, Leung Ki EL, Demartines N, Pannatier A (2013) Stress ulcer prophylaxis in non-critically ill patients: a prospective evaluation of current practice in a general surgery department. *J Eval Clin Pract* 19(2):374–378
20. Parente F, Cucino C, Gallus S, Bargiggia S, Greco S, Pastore L, Bianchi PG (2003) Hospital use of acid-suppressive medications and its fall-out on prescribing in general practice: a 1-month survey. *Aliment Pharmacol Ther* 17(12):1503–1506
21. Malfertheiner P, Kandulski A, Venerito M (2017) Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 14(12):697–710
22. Wei L, Ratnayake L, Phillips G, McGuigan CC, Morant SV, Flynn RW, Mackenzie IS, MacDonald TM (2017) Acid-suppression medications and bacterial gastroenteritis: a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 83(6):1298–1308
23. Geroulanos S, Attinger B, Decurtins M (1990) Buchmann P [Nosocomial lung infections. Epidemiology and problems of stress ulcer prevention]. *Langenbecks Arch Chir Suppl II Verh Dtsch Ges Chir* 8:1063–1068
24. Fischbach W, Darius H, Gross M, Koop H, Kruck I, Petersen KU (2010) Concomitant use of platelet aggregation inhibitors and proton pump inhibitors (PPIs): position paper of the German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) and the German Society of Cardiology (DGK). *Z Gastroenterol* 48(9):1156–1163
25. Fischbach W, Malfertheiner P, Lynen Jansen P, Bolten W, Bornschein J, Buderus S, Glocker E, Hoffmann JC, Koletzko S, Labenz J, Mayerle J, Miehke S, Mossner J, Peitz U, Prinz C, Selgrad M, Suerbaum S, Venerito M, Vieth M (2016) S2k-guideline Helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer disease. *Z Gastroenterol* 54(4):327–363
26. ASHP (1999) ASHP therapeutic guidelines on stress ulcer prophylaxis. ASHP Commission on Therapeutics and approved by the ASHP Board of Directors on November 14, 1998. *Am J Health Syst Pharm* 56(4): 347–379
27. Gullotta R, Ferraris L, Cortelezzi C, Minoli G, Prada A, Comin U, Rocca F, Ferrara A, Curzio M (1997) Are we correctly using the inhibitors of gastric acid secretion and cytoprotective drugs? Results of a multicentre study. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 29(4):325–329
28. Heidelbaugh JJ, Inadomi JM (2006) Magnitude and economic impact of inappropriate use of stress ulcer prophylaxis in non-ICU hospitalized patients. *Am J Gastroenterol* 101(10):2200–2205
29. Gupta R, Garg P, Kottoor R, Munoz JC, Jamal MM, Lambiase LR, Vega KJ (2010) Overuse of acid suppression therapy in hospitalized patients. *South Med J* 103(3):207–211
30. Walker NM, McDonald J (2001) An evaluation of the use of proton pump inhibitors. *Pharm World Sci* 23(3):116–117
31. Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER (2009) Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA* 301(20):2120–2128
32. Ying VW, Kim SH, Khan KJ, Farrokhfar F, D'Souza J, Gmora S, Anvari M, Hong D (2015) Prophylactic PPI help reduce marginal ulcers after gastric bypass surgery: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Surg Endosc* 29(5):1018–1023
33. Gumbs AA, Duffy AJ, Bell RL (2006) Incidence and management of marginal ulceration after laparoscopic Roux-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2(4):460–463
34. Contival N, Menahem B, Gautier T, Le Roux Y, Alves A (2018) Guiding the non-bariatric surgeon through complications of bariatric surgery. *J Visc Surg* 155(1):27–40
35. Savarino V, Dulbecco P, de Bortoli N, Ottonello A, Savarino E (2017) The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): need for a reappraisal. *Eur J Intern Med* 37:19–24
36. Arora P, Gupta A, Golzy M, Patel N, Carter RL, Jalal K, Lohr JW (2016) Proton pump inhibitors are associated with increased risk of development of chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 17:112
37. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA (2013) Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA* 310(22):2435–2442
38. Brusselaers N, Wahlin K, Engstrand L, Lagergren J (2017) Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open* 7(10):e017739
39. Brusselaers N, Sadr-Azodi O, Engstrand L (2020) Long-term proton pump inhibitor usage and the association with pancreatic cancer in Sweden. *J Gastroenterol* 55(4):453–461
40. Xie Y, Bowe B, Yan Y, Xian H, Li T, Al-Aly Z (2019) Estimates of all cause mortality and cause specific mortality associated with proton pump inhibitors among US veterans: cohort study. *BMJ* 365:11580
41. Mersfelder TL, Jacob C, Lam JK, Kavanaugh KJ, Molnar CM (2019) Evaluation of a pharmacist-driven protocol to reduce inappropriate use of acid-suppressive medications in the non-ICU setting. *P* 44(8): 471–473.

Langenbeck's Archives of Surgery

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

9.2 Aktuelle Praxis der Stressulcusprophylaxe an Akutkliniken in MV



Article

Current Practice of Stress Ulcer Prophylaxis in Surgical Departments in Mecklenburg Western Pomerania, Germany

Julia Rauch ¹, Marco Franze ², Maciej Patrzyk ¹, Claus-Dieter Heidecke ^{1,3} and Tobias Schulze ^{1,*}

¹ Department of General Surgery, Visceral, Thoracic and Vascular Surgery, Universitätsmedizin Greifswald, 17475 Greifswald, Germany; julia.rauch@stud.uni-greifswald.de (J.R.); patrzyk@uni-greifswald.de (M.P.); heidecke@uni-greifswald.de (C.-D.H.)

² Institute of Community Medicine, Universitätsmedizin Greifswald, 17489 Greifswald, Germany; Marco.Franze@med.uni-greifswald.de

³ IQTIG—Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen, 10787 Berlin, Germany

* Correspondence: tobias.schulze@med.uni-greifswald.de



Citation: Rauch, J.; Franze, M.; Patrzyk, M.; Heidecke, C.-D.; Schulze, T. Current Practice of Stress Ulcer Prophylaxis in Surgical Departments in Mecklenburg Western Pomerania, Germany. *Healthcare* **2021**, *9*, 1490. <https://doi.org/10.3390/healthcare9111490>

Academic Editor: Alessandro Sartorio

Received: 7 October 2021

Accepted: 31 October 2021

Published: 2 November 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Background: Despite the growing concern over its potentially severe side effects and considerable economic burden, stress ulcer prophylaxis (SUP) is still frequently prescribed to patients in medical non-intensive care units. Recent data indicate that the situation is similar in surgical departments. Currently, data on the concepts within and regulation of routine SUP practice in surgical departments are sparse. The present study was designed to examine the current practice of SUP in Mecklenburg West Pomerania, Germany, and to identify possible reasons for the dissociation of medical literature and clinical practice. Methods: A questionnaire-based survey was conducted to elucidate current SUP practices in surgical departments of acute care hospitals in Mecklenburg Western Pomerania, Germany. Results: In most surgical departments (68%), a standard operating procedure (SOP) for SUP had not been developed. In departments with an existing SOP, 47.6% of responding medical staff members (MSM) with prescribing authority did not know of its existence. Of the MSMs aware of the existence of an SUP-SOP, only 42.9% indicated that they were familiar with its content. Critical re-evaluation of SUP indications upon transfer from the intensive care unit (ICU) to the general hospital ward (GHW) and before hospital discharge was performed frequently or systematically by only about half of the responding MSMs. Discussion: In the face of continued massive over-prescription of SUP in the perioperative routine, the development of easy-to-use local guidelines and their strict implementation in the clinical routine, as well as intensified medial education on this subject, may be effective tools to reduce acid-suppressive medication (ASM) associated side effects and economic burden.

Keywords: stress ulcer; acid suppressive therapy; perioperative care; stress ulcer prophylaxis

1. Introduction

More than 20 years ago, Gulotta et al. reported the widespread use of acid-suppressive medication (ASM) without adequate indication on hospital wards outside intensive care settings [1]. In the following two decades, multiple publications reported frequencies of inadequate use of ASM in hospitalized internal medicine patients varying from 36.9–100% [2–9]. Inappropriate ASM use has been seen in 67.0–72.6% of hospitalized non-ICU surgical ward patients [10,11]. The protection of the integrity of the gastric mucosa is one of the most common reasons found for non-indicated administration of ASM in patients on GHWs, especially in surgical patients [2,10,11]. The advent of fiberoptic endoscopy led to detection of gastric mucosal lesions in up to 100% of patients in this population, with clinically apparent bleeding in up to 22% of patients [12]. Whilst mortality from gastroduodenal ulceration in the intensive care setting was as high as 58% in this decade, the progress in treatment algorithms and techniques resulted in a compelling reduction in the incidence of clinically important GI bleeding in the ICU to 2.7% [13,14]. Thus, whilst pharmacological SUP was a

routine procedure at the end of the 20th century, current guidelines for SUP in the critical care setting recommend against SUP in intensive care patients without risk factors as well as against stress ulcer prophylaxis in GHW patients [15–18]. Since ASM has long been considered safe and without significant side effects, critics of its widespread use were initially concerned by the cost produced by this practice [7,19]. However, over the last two decades, evidence has accumulated for potentially severe side effects of ASM, including bacterial gastroenteritis [20], acute interstitial nephritis [21], vitamin B deficiency [22], increased risk for COVID-19 [23], community and hospital-acquired pneumonia, dementia, osteoporosis and electrolyte disturbances, to name a few (for review, see Malfertheiner et al. [24]). Both the lack of guidelines recommending routine SUP in non-critically ill patients and the growing list of known side effects of ASM put pressure on hospital practitioners to strictly limit SUP to patients with proven risk factors. However, in a recent study with 1132 surgical patients in a university hospital in the north of Germany, the authors found inappropriate ASM administration in 85.7–99.6% of patients put on *de novo* SUP during their hospitalization on a surgical non-intensive care ward [25]. These findings clearly show that inappropriate SUP is still a critical issue in current surgical practice in Germany.

Based on these findings, a questionnaire-based survey was designed to examine the current practice of SUP in the federal state of Mecklenburg West Pomerania in order to identify possible reasons for the dissociation of medical literature and clinical practice.

2. Materials and Methods

A written questionnaire-based survey on SUP practice in surgical departments in Mecklenburg West Pomerania was conducted between June 2017 and October 2017. The clinical ethics committee of the University Medicine Greifswald approved the study design. The identification of surgical departments in Mecklenburg West Pomerania was based on data contained in the hospital plan of the federal state government of Mecklenburg West Pomerania (Krankenhausplan 2012 des Landes Mecklenburg-Vorpommern, Stand Juni 2016). Departments of general surgery, visceral surgery, vascular and cardiac surgery, orthopedic and trauma surgery, and departments encompassing combinations of these specialties were included in the study. Information on the structure and size of each surgical department was retrieved from the document mentioned above.

Separate questionnaires for the head of department (HoD) and the MSMs were developed in cooperation with the Institute of Community Medicine of the University Medicine Greifswald. The questionnaire for the HoD contained questions concerning the department staffing, the existence of an SOP for SUP, the current practice of SUP in intensive and non-intensive care wards, and medications mainly used for SUP (Supplementary data 1). The questionnaire for MSM contained questions concerning their main professional activity, professional experience, content of and compliance with the SOP for SUP (when present), the personal practice of SUP in clinical routine, and questions on the epidemiology of stress ulcer development and associated risk of clinically relevant gastrointestinal bleeding (Supplementary data 2).

Data was collected from returned questionnaires using a computer-based Access form. Categorical variables were described using frequency. For the comparison of categorical variables, Chi square tests were applied, for small data, the Fischer's exact test was used. Statistical analysis was conducted using SPSS software version 25.0 (IBM Inc., Armonk, NY, USA).

3. Results

3.1. Characterization of Responding Heads of Department and Staff Members

Based on the hospital plan of the federal state government of Mecklenburg West Pomerania, 29 acute-care hospitals comprising in total 50 surgical departments were identified, including departments of general surgery, general and visceral surgery, thoracic surgery, orthopedic and trauma surgery, as well as cardiac and vascular surgery. Among the HoDs contacted, 25 responded to the survey (50%). The repartition of the corresponding

departments concerning surgical specialty and hospital size is shown in Table 1. A total of 137 MSMs from 30 of the 50 surgical departments contacted returned the questionnaire (60%). The essential characteristics concerning their principal clinical activity, hospital size, and professional experience are summarized in Table 2.

Table 1. Characteristics of surgical departments with HoD participating in the survey ($n = 25$).

Type of Department	Number (%)
General Surgery	1 (4)
General and Visceral Surgery	5 (20)
Vascular and Cardiac Surgery	1 (4)
Orthopaedic and Trauma Surgery	8 (32)
Mixed Surgical Departments	10 (40)
Size of Hospital (beds)	Number (%)
<100	3 (12)
100–500	16 (64)
>500	6 (24)

Table 2. Characteristics of MSM participating in the survey concerning principal professional activity, professional experience, and size of hospital ($n = 137$).

	HoD Responding $n = 120$ (%)	HoD Not Responding $n = 17$ (%)	
Principal professional activity			
General Surgery	42 (35)	13 (76.5)	
Visceral Surgery	16 (13.3)	1 (5.9)	
Vascular and Cardiac Surgery	12 (10)	1 (5.9)	
Orthopaedics and Trauma	41 (34.2)	2 (11.7)	$p = 0.05$
Intermediate Care/Intensive Care	5 (4.2)	0 (0)	
Others	4 (3.3)	0 (0)	
No answers	0 (0)	0 (0)	
Size of Hospital (beds)			
<100	9 (7.5)	7 (41.2)	
100–500	64 (53.3)	2 (11.7)	$p = 0.00$
>500	47 (39.2)	8 (47.1)	
Professional experience			
Resident < 2 years (Assistenzarzt)	15 (12.5)	3 (17.6)	
Resident > 2 years (Assistenzarzt)	37 (30.8)	4 (23.5)	
Specialist	29 (24.2)	2 (11.8)	$p = 0.55$
Consultant	39 (32.5)	8 (47.1)	

3.2. Existence of Standard Operating Procedures Concerning SUP in Surgical Departments

Among the 25 responding HoDs, only eight affirmed the existence of an SOP for SUP in their department (32.0%). While in none of the small hospitals (<100 beds), an SOP for SUP existed in 37.5% of surgical departments in medium-sized hospitals (100–500 beds) and 33.3% of surgical departments in hospitals with more than 500 beds. However, the departments with SOP in hospitals with more than 500 beds were localized within the same university hospital. The distribution of the SOPs across the surgical specialties is shown in Figure 1. The age of the SOP was unknown in 28.6%, >5 years in 7.1 %,

and ≤ 5 years in 16.7% of cases. The question of SOP age was unanswered by 47.9% of participants. When asked for the prescribing habits for SUP in the intensive care setting, 58.8% of HoDs in departments without SOP and 87.5% of HoDs in departments with SOP answered that intensive care patients were routinely given a SUP. In addition, 23.5% of HoDs of departments without SOP, and 12.5% of HoDs of departments with SOP stated that intensive care patients received a risk-adapted SUP. Outside the intensive care setting, 5.9% of HoDs of departments without SOP and 25% of HoDs of departments with SOP prescribed SUP routinely during hospitalization in the GHW, while patients received a risk-adapted therapy in 47.1% and 50% of departments without and with SOP, respectively (Table 3).

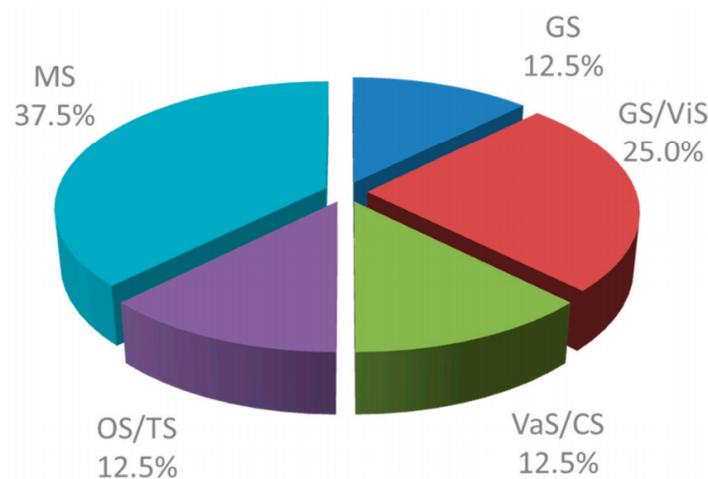


Figure 1. Presence of SOPs for SUP in surgical subspecialties in Mecklenburg West Pomerania, Germany GS: General surgery; GS/Vis: General and Visceral Surgery; VaS/CS: Vascular and cardiac surgery; OS/TS: Orthopedic and trauma surgery; MS: mixed surgical departments.

Table 3. Routine SUP in the intensive care unit and the GHW of participating surgical departments according to the HoD response to the question: “Do of patients in the ICU/GHW receive SUP routinely?” ($n = 25$).

	Departments with SOP for SUP ($n = 8$)	Departments without SOP for SUP ($n = 17$)	
Intensive care unit			
no answer	0	1 (5.9)	
yes	7 (87.5)	10 (58.8)	$p = 0.49$
no	0	2 (11.8)	
risk adapted	1 (12.5)	4 (23.5)	
General hospital ward			
no answer	0	1 (5.9)	
yes	2 (25)	1 (5.9)	$p = 0.46$
no	2 (25)	7 (41.2)	
risk adapted	4 (50)	8 (47.1)	

Of the 137 MSMs who returned the questionnaire, 40 surgeons confirmed the existence of an SOP for SUP in their surgical department (29.2%). A total of 47.6% of MSMs working in departments with an existing SOP were not aware of its existence. Of the MSMs in

departments with an SOP, 18 (42.9%) confirmed that they had read and were familiar. MSMs working in departments with existing SOPs were asked whether, according to the SOP, the SUP indication was reassessed when patients were transferred from the ICU to the GHW and whether SUP was systematically discontinued when patients were discharged from hospital. In response to the first question, only 28.6% of respondents confirmed that regular reassessment of the indications for SUP continuation after transfer from the ICU to the GHW was included in the SOP. For the second question, only 19% of respondents indicated that SUP discontinuation upon discharge from the hospital was stated in the SOP. However, 47.6% did not answer either question. In response to the first and second question, 7.1% and 21.4% chose the option “others”, respectively (Table 4).

Table 4. Content of the SUP-SOP according to the MSM answers. MSMs confirming the existence of a SUP in their departments were asked whether routine reassessment of the indication for SUP transfer from the ICU/ICM to the GHWs and whether SUP discontinuation after discharge was specified in the SOP. Percentages were calculated in relation to the number of MSMs confirming the existence of an SOP in their department ($n = 42$).

	Reassessment of Indications for SUP upon Transfer from the ICU to the GHW According to SOP $n = 42$	Discontinuation of SUP after Hospital Discharge According to SOP $n = 42$
yes	12 (28.6)	8 (19.1)
no	7 (16.7)	5 (11.9)
no answer	20 (47.6)	20 (47.6)
other	3 (7.1)	9 (21.4)

3.3. Current Practice of SUP in Surgical Departments in Mecklenburg West Pomerania

MSMs of surgical departments in Mecklenburg West Pomerania were asked about SUP in their daily routine. When asked whether the daily routine included a revision of the indication for SUP upon transfer of patients from the ICU/intermediate care station (IMC) to the GHW, only 44.6% of interviewees answered with “systematically” or “frequently”. In this setting, 22.6% and 21.9% responded that the indication was critically reassessed “occasionally” and “rarely”, respectively. Yet, 7.3% of MSMs answered that reassessment of the indication for SUP is “never” conducted in their daily routine (Figure 2). The routine assessment was most frequently done by MSMs whose main activity was in the intermediate care setting and visceral surgery, and most infrequently by MSM whose main activity was in vascular surgery and trauma/orthopedic surgery (Table 5).

When asked whether indications for continued SUP are routinely re-assessed when the patient is discharged from the hospital, 55.5% of MSMs answered “systematically” or “frequently” and 37.2% of interviewees answered with “occasionally” or “rarely”. Only 5.1% indicated that the indication for SUP was never reassessed before discharge (Figure 2). Routine assessment of the indication for continued SUP upon discharge was most frequently done by MSM whose main activity was in the intermediate care setting and visceral surgery, and most infrequently by those whose main activity was in vascular surgery (Table 5).

The most frequently used drug classes for SUP in GHW patients were proton pump inhibitors (93.4%), followed by H2 receptor antagonists (5.8%).

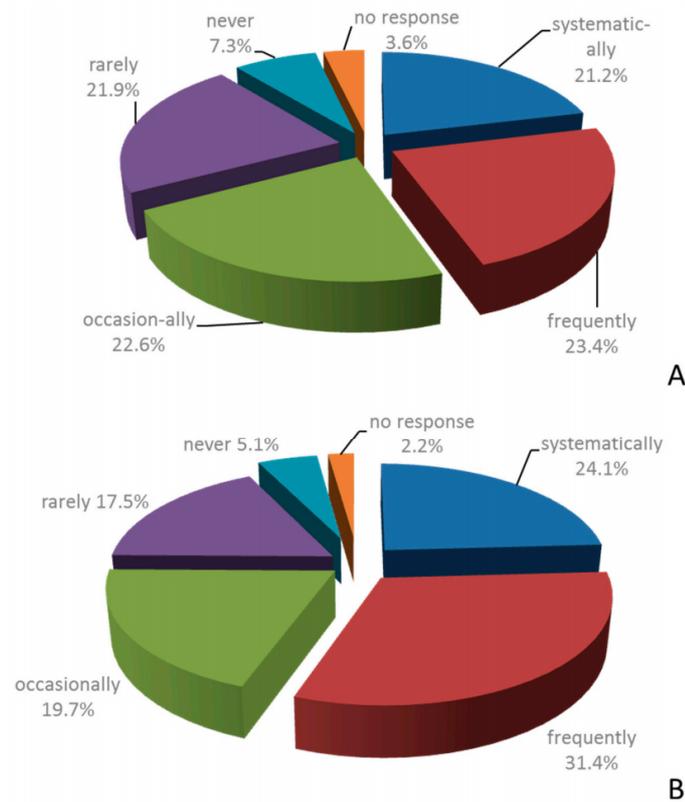


Figure 2. Routine practice of SUP according to MSMs. MSM staff members were asked whether, in their personal daily practice, SUP indication was systematically reassessed on the occasion of the transfer from the ICU/ICM to the GHWs (A) and before the discharge of the patient from the hospital (B). (n = 137).

Table 5. Routine practice of SUP according to MSMs. MSMs were asked whether, in their personal daily practice, SUP indication was systematically reassessed on transfer from the ICU/ICM to the GHWs and before the discharge of the patient from the hospital. Results are classified according to the leading professional activity of the respondents (n = 137).

	General Surgery n = 55	Visceral Surgery n = 17	Vascular Surgery n = 13	ICU/IMC n = 5	Trauma/ Orthopaedics n = 43	Others n = 4	
Reassessment of SUP indications upon transfer from ICU to normal ward							
systematically	8 (14.5)	6 (35.3)	1 (7.7)	1 (20)	13 (30.2)	0	p = 0.00
frequently	17 (30.9)	5 (29.4)	4 (30.8)	3 (60)	3 (7.0)	0	
occasionally	15 (27.3)	4 (23.5)	4 (30.8)	0	8 (18.6)	0	
rarely	12 (21.8)	1 (5.9)	3 (23.1)	0	13 (30.2)	1 (25.0)	
never	2 (3.6)	0	0	0	5 (11.6)	3 (75.0)	
no response	1 (1.8)	1 (5.9)	1 (7.7)	1 (20)	1 (2.3)	0	
Reassessment of SUP indications before hospital discharge							
systematically	11 (20.0)	8 (47.1)	2 (15.4)	3 (60.0)	9 (20.9)	0	p = 0.01
frequently	22 (40.0)	5 (29.4)	2 (15.4)	2 (40.0)	12 (27.9)	0	
occasionally	13 (23.6)	4 (23.5)	5 (38.5)	0	5 (11.6)	0	
rarely	7 (12.7)	0	4 (30.8)	0	10 (23.3)	3 (75.0)	
never	1 (1.8)	0	0	0	5 (11.6)	1 (25.0)	
no response	1 (1.8)	0	0	0	2 (4.7)	0	

3.4. Individual Knowledge in Stress Ulcer Disease and Prophylaxis

MSMs were asked to agree or disagree with the following two statements: “My decision on the prescription of SUP is based on my evaluation of the individual risk of the patients for stress ulcer bleeding.” and “Due to the high incidence of preventable gastrointestinal bleeding from stress ulcers I prescribe SUP to every hospitalized patient.” A total of 88.3% of MSMs agreed with the first statement, while 8.8% of MSMs disagreed. A total of 13.1% of MSMs agreed with the second statement; 83.9% disagreed (Figure 3).

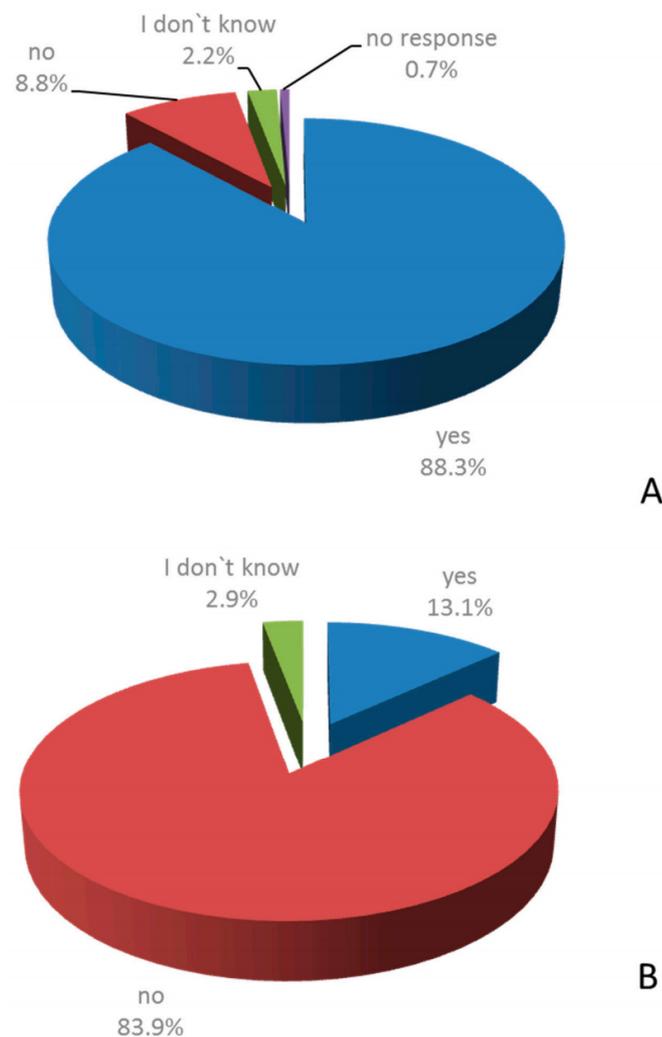


Figure 3. Agreement with statements on SUP in the clinical routine. Staff members were asked whether they agree or disagree with the following statements: “My decision on the prescription of SUP is based on my evaluation of the individual risk of the patients for stress ulcer bleeding” (A) and “Due to the high incidence of preventable gastrointestinal bleeding from stress ulcers I prescribe SUP to every hospitalized patient.” (B) ($n = 137$).

Although 88.3% of MSMs agreed to prescribe SUP based on their personal appraisal of the individual patient’s risk for developing bleeding from stress ulcers, as many as 28.5%

responded “yes” to the following statement: “I feel unconfident when asked to assess the risk of bleeding from stress ulcers in individual patients”. To this same statement, 58.4% responded “no” (Figure 4A).

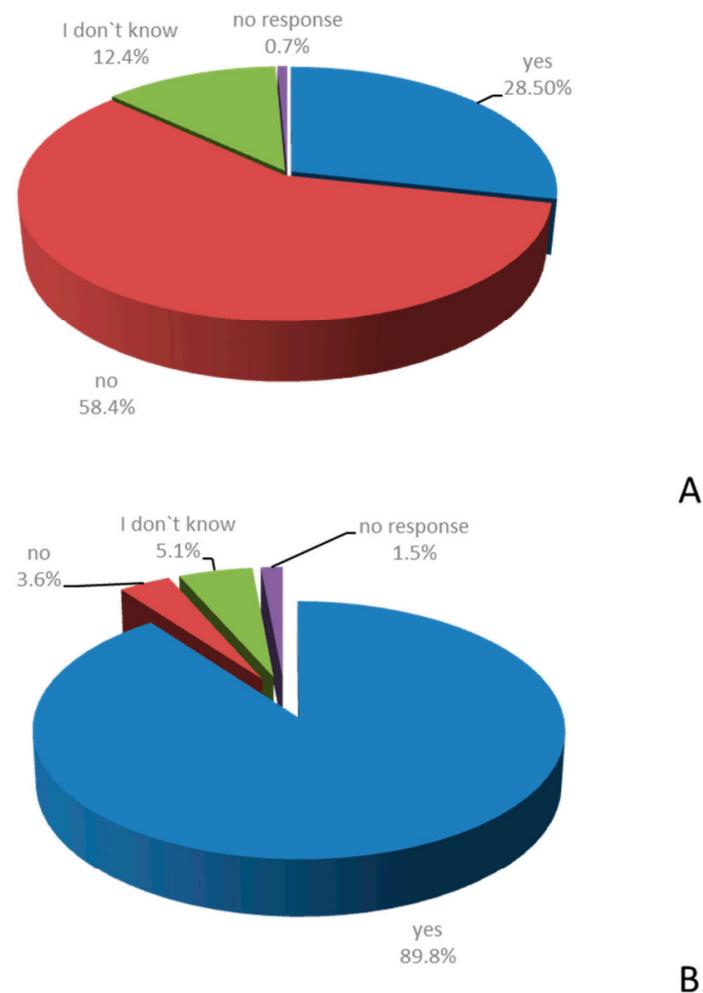


Figure 4. Agreement with statements on the personal experience with SUP in the clinical routine. MSMs were asked whether they agree or disagree with the following statements: “I feel unconfident when asked to assess the risk of bleeding from stress ulcers in individual patients.” (A) and “Do you feel aware of the benefits and risks of SUP?” (B) ($n = 137$).

To the question: “Do you feel aware of the benefits and risks of SUP?” 89.8% of participants answered: “yes,” while 3.6% responded with “no” (Figure 4B).

Most recent publications report a 2.7% incidence of stress ulcer-induced bleeding in intensive care patients [26]. When asked to estimate the incidence of stress ulcer-induced bleeding in intensive-care patients, only 20.4% of the answers fell within an accepted error range of 50% around this value. Totals of 64.9% and 11.7% of participants overestimated and underestimated the incidence of stress ulcer-induced bleeding, respectively (Table 6).

Table 6. Perceived incidence of stress-ulcer induced GI-bleeding. Participating MSMs were asked to estimate the incidence of stress ulcer-induced GI bleeding in intensive care patients. Answers within an error range of $\pm 50\%$ of the incidence found in the literature (2.7%) 26 were considered correct.

	% of Participating MSMs (n = 137)
Underestimation of more than 50%	16 (11.7)
Correct estimation	28 (20.4)
Overestimation of more than 50%	32 (23.4)
Overestimation of more than 100%	3 (2.1)
Overestimation of more than 200%	54 (39.4)
No answer	4 (2.9)

When asked whether official guidelines exist for SUP in intensive care patients, only 18.2% of medical general ward patients and surgical general ward patients correctly answered that there is only a guideline for SUP in intensive care patients. By far the highest percentage of respondents (46.0%) admitted to not knowing whether a guideline exists for any of these patient groups.

4. Discussion

SUP remains part of clinical routine in a substantial number of non-ICU surgical wards. Bez et al. reported that up to 54% of patients admitted to a surgical ward without prior ASM were started on SUP in 2010 [10]. In a mixed medical-surgical patient population, Parente et al. reported the start of ASM in 37% of patients upon admission to the hospital [11]. Our research group recently assessed the ASM prescription routine for SUP on non-ICU surgical wards in a German university hospital: SUP was initiated in 40.3% of patients admitted to the normal surgical ward, and for 85.7–99.6% of those patients, no adequate indication for SUP could be identified retrospectively [25]. Thus, although the first report on the non-indicated over-prescription of ASM for SUP was published more than 20 years ago [1], and although a plethora of literature documents this phenomenon in medical and intensive care patients, current surgical perioperative practice seems as yet unaffected by this scientific evidence. The findings reported in this work provide some information on the origins of this situation.

In the absence of a national guideline on SUP in surgical non-ICU patients, local SOPs that define the principles of perioperative SUP may be an efficient tool to prevent inappropriate use of ASM for SUP in surgical patients. However, they exist only in the minority of hospitals in Mecklenburg West Pomerania. Notably, in small hospitals with a size <100 beds, SOPs for perioperative SUP were absent. However, even in those departments where the HoD confirmed the existence of an SOP, only 52.4% of SMs were aware of its existence, and only 42.9% confirmed having read the document. Thus, even in departments where care was taken to create an SOP, compliance appears to be insufficient. Based on the statements of the MSMs, systematic reassessment of the indications for continued SUP upon transmission from the ICU/IMC to the GHW was part of the SOPs contained in less than 50% of cases. Accordingly, when asked for their personal routine, only 44.6% of responding MSM answered that they “routinely” or “frequently” assessed the indications for continued SUP in this setting. This practice contrasts with recommendations for the discontinuation of SUP after transferal to the GHW [17]. In clinical practice, 80% of patients were transferred from the ICU to the GHW with continued ASM, 60% of which were non-indicated [27]. Other authors found that up to 86.7% patients discharged from ICUs were unnecessarily exposed to ASM [28]. A lack of regular reassessment of SUP indication may be one critical point responsible for SUP overuse since patients sojourning on the IMC during hospital stays are more likely to be started on non-indicated SUP than patients on GHWs [25].

Routine discontinuation of SUP upon discharge from hospital was mentioned in less than 20% of SUP SOPs. Fortunately, more than 55% of MSMs indicated that reassessment of indications for continued SUP after hospital discharge was part of their personal routine. Repetitious reassessment of the indications for SUP in hospitalized patients is a prerequisite for the reduction of SUP overuse, especially against a background of increasing concerns over the side effects of ASM [20–22,24,29–31]. Our findings indicate a lack of implementation of local guidelines for SUP, including a lack of definition of critical checkpoints for the reassessment of SUP necessity during the hospital stay. Development and efficient implementation of guidelines and measures to increase compliance could improve perioperative ASM prescription practice.

The majority of MSMs indicated that, in their personal daily practice, SUP prescription is based on their personal appraisal of the individual patient risk for developing stress ulcers. Only 58.4% of MSMs disagreed with the following statement: “I feel unconfident when asked to assess the risk of bleeding from stress ulcers in individual patients”. This finding indicates the presence of significant uncertainty surrounding the correct indication for SUP. Moreover, in our survey, the risk for stress ulcer-related bleeding was massively overestimated, confirming previous findings indicating that although the relative risk of developing stress ulcer-related bleeding can be correctly assessed by the treating physician, the absolute risk is generally overestimated [25]. Compared with previous surveys, which showed a critical overestimation of the incidence of stress ulcer-induced bleeding in less than 50% of participants, the current investigation revealed a far more pronounced overestimation rate of 64.9%. These findings indicate that more intensive continued medical education on stress-induced ulcer disease, its clinical relevance, clinical risk factors, and indications for prophylactic medical treatment is required. Interventions involving intensified medical education have been shown to effectively reduce both the overall use and the non-indicated use of ASM in medical non-intensive care settings [32].

The correct indication for ASM in hospitalized non-ICU patients is complex. Evidence for and against the prophylactic administration of ASM is based on different treatment recommendations for specific disease entities or on extrapolations of recommendations for intensive-care patients of different medical societies, e.g., Surviving Sepsis Campaign, the German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGSV), the German Society of Cardiology, Danish Society of Intensive Care Medicine, and the Danish Society of Anesthesiology and Intensive Care Medicine [16,18,33,34] as well as on individual scientific publications [6,35]. To date, there is no specific SOP for SUP in non-ICU patients. This emphasizes the importance of developing a national guideline or at least local practice guidelines to systemize available evidence and translate it into uniform and coherent clinical practice. Additionally, continued medical education on this issue is required to implement this guideline into clinical routine.

Local implementation of pharmacist-developed guidelines has been shown to reduce SUP administration in non-surgical, non-ICU wards in up to 45% of cases [36]. Similarly, in the critical care setting, Coursol et al. reported a reduction in inappropriate SUP use after the implementation of a local guideline [37]. After the introduction of a practice guideline in the ICU setting, Moustafa et al. observed a reduction in overall-SUP use, of the percentage of inappropriate SUP use as well as a reduction in the economic burden caused by non-indicated SUP [38].

The participation of pharmacists in the decision process about the initiation of SUP, both in an intensive care setting and a non-intensive care setting either by chart review or by participating in interdisciplinary ward rounds, had a significant positive impact on both overall and inappropriate use of SUP as well as on ASM-associated inpatient costs [32,36,39–42]. However, this strategy will not be an option in small country hospitals with limited personnel and financial resources. In this context, intensified clinical educational programs may partly compensate for the absence of clinical pharmacists [32].

Several limitations of the present study need to be addressed when interpreting the results. First, the return rate of the questionnaires for HoDs and MSMs covered only 50%

and 60% of surgical departments in Mecklenburg West Pomerania, respectively. When interpreting the results, it should be considered that this response rate may have induced a selection bias. Second, direct questions as used in our questionnaire may induce answers which are judged socially positive by the respondent. Thus, possibly, the measurement might have been affected by a social desirability bias, resulting in a too positive picture of clinical reality of SUP in Mecklenburg Western Pomerania.

5. Conclusions

The results reported herein reveal a lack of SUP standardization, e.g., in SOPs, and, if SOPs exist, a lack of their implementation in clinical routine. Since the indication for ASM administration perioperatively is increasingly complex, developing a national SUP guideline or, alternatively, at least standardized local SUP protocols appears necessary. Furthermore, since our results show an insufficient implementation of already existing SUP SOPs in clinical routine, the provision of continued medical education on this subject is a second vital prerequisite to improve the appropriateness of perioperative SUP management in surgical non-ICU patients.

Supplementary Materials: The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/healthcare9111490/s1>, Supplementary data 1: Questionnaires addressed to the heads of surgical departments in acute care hospitals in Mecklenburg West Pomerania (English translation); Supplementary data 2: Questionnaires addressed to the MSMs of surgical departments in acute care hospitals in Mecklenburg West Pomerania (English translation).

Author Contributions: Conceptualization: J.R. and T.S.; development of the questionnaire and methodology: J.R., T.S. and M.F.; data bank management: J.R. and T.S.; data collection: J.R.; validation: T.S., M.P. and C.-D.H.; data analysis: J.R. and T.S.; writing—original draft preparation: J.R. and T.S.; writing—review and editing: M.P. and C.-D.H.; supervision: T.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study design was approved by the clinical ethics committee of the Universitätsmedizin Greifswald.

Data Availability Statement: Primary data can be obtained by the corresponding author upon request.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Gullotta, R.; Ferraris, L.; Cortelezzi, C.; Minoli, G.; Prada, A.; Comin, U.; Rocca, F.; Ferrara, A.; Curzio, M. Impact of a pharmacist-driven protocol to decrease proton pump inhibitor use in non-intensive care hospitalized adults. *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* **1997**, *29*, 325–329. [PubMed]
2. Zink, D.A.; Pohlman, M.; Barnes, M.; Cannon, M.E. Long-term use of acid suppression started inappropriately during hospitalization. *Aliment Pharm.* **2005**, *21*, 1203–1209. [CrossRef] [PubMed]
3. Nardino, R.J.; Vender, R.J.; Herbert, P.N. Overuse of acid-suppressive therapy in hospitalized patients. *Am. J. Gastroenterol.* **2000**, *95*, 3118–3122. [CrossRef] [PubMed]
4. Pham, C.Q.; Regal, R.E.; Bostwick, T.R.; Knauf, K.S. Acid suppressive therapy use on an inpatient internal medicine service. *Ann. Pharm.* **2006**, *40*, 1261–1266. [CrossRef]
5. Sheikh-Taha, M.; Alaeddine, S.; Nassif, J. Use of acid suppressive therapy in hospitalized non-critically ill patients. *World* **2012**, *3*, 93–96. [CrossRef]
6. Hong, M.T.; Monye, L.C.; Seifert, C.F. Acid Suppressive Therapy for Stress Ulcer Prophylaxis in Noncritically Ill Patients. *Ann Pharm.* **2015**, *49*, 1004–1008. [CrossRef]
7. Heidelbaugh, J.J.; Inadomi, J.M. Magnitude and economic impact of inappropriate use of stress ulcer prophylaxis in non-ICU hospitalized patients. *Am. J. Gastroenterol.* **2006**, *101*, 2200–2205. [CrossRef] [PubMed]
8. Walker, N.M.; McDonald, J. An evaluation of the use of proton pump inhibitors. *Pharm. World Sci.* **2001**, *23*, 116–117. [CrossRef]
9. Scagliarini, R.; Magnani, E.; Pratico, A.; Bocchini, R.; Sambo, P.; Pazzi, P. Inadequate use of acid-suppressive therapy in hospitalized patients and its implications for general practice. *Dig. Dis. Sci.* **2005**, *50*, 2307–2311. [CrossRef]
10. Bez, C.; Perrotet, N.; Zingg, T.; Leung Ki, E.L.; Demartines, N.; Pannatier, A. Stress ulcer prophylaxis in non-critically ill patients: A prospective evaluation of current practice in a general surgery department. *J. Eval. Clin. Pr.* **2013**, *19*, 374–378. [CrossRef]

11. Parente, F.; Cucino, C.; Gallus, S.; Bargiggia, S.; Greco, S.; Pastore, L.; Bianchi Porro, G. Hospital use of acid-suppressive medications and its fall-out on prescribing in general practice: A 1-month survey. *Aliment. Pharm.* **2003**, *17*, 1503–1506. [\[CrossRef\]](#)
12. Czaja, A.J.; McAlhany, J.C.; Pruitt, B.A., Jr. Acute gastroduodenal disease after thermal injury. An endoscopic evaluation of incidence and natural history. *N. Engl. J. Med.* **1974**, *291*, 925–929. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Fogelman, M.J.; Garvey, J.M. Acute gastroduodenal ulceration incident to surgery and disease. Analysis and review of eighty-eight cases. *Am. J. Surg.* **1966**, *112*, 651–656. [\[CrossRef\]](#)
14. Krag, M.; Perner, A.; Wetterslev, J.; Wise, M.P.; Borthwick, M.; Bendel, S.; McArthur, C.; Cook, D.; Nielsen, N.; Pelosi, P.; et al. Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit: An international survey of 97 units in 11 countries. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **2015**, *59*, 576–585. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Erstad, B.L.; Barletta, J.F.; Jacobi, J.; Killian, A.D.; Kramer, K.M.; Martin, S.J. Survey of stress ulcer prophylaxis. *Crit. Care.* **1999**, *3*, 145–149. [\[CrossRef\]](#)
16. Madsen, K.R.; Lorentzen, K.; Clausen, N.; Oberg, E.; Kirkegaard, P.R.; Maymann-Holler, N.; Moller, M.H. Guideline for stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit. *Dan* **2014**, *61*, C4811.
17. ASHP. ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer Prophylaxis. ASHP Commission on Therapeutics and approved by the ASHP Board of Directors on November 14, 1998. *Am. J. Health Syst. Pharm.* **1999**, *56*, 347–379.
18. Rhodes, A.; Evans, L.E.; Alhazzani, W.; Levy, M.M.; Antonelli, M.; Ferrer, R.; Kumar, A.; Sevransky, J.E.; Sprung, C.L.; Nunnally, M.E.; et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* **2017**, *43*, 304–377. [\[CrossRef\]](#)
19. Ajumobi, A.B.; Vuong, R.; Ahaneke, H. Analysis of nonformulary use of PPIs and excess drug cost in a Veterans Affairs population. *J. Manag. Care Pharm.* **2012**, *18*, 63–67. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
20. Wei, L.; Ratnayake, L.; Phillips, G.; McGuigan, C.C.; Morant, S.V.; Flynn, R.W.; Mackenzie, I.S.; MacDonald, T.M. Acid-suppression medications and bacterial gastroenteritis: A population-based cohort study. *Br. J. Clin. Pharm.* **2017**, *83*, 1298–1308. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
21. Arora, P.; Gupta, A.; Golzy, M.; Patel, N.; Carter, R.L.; Jalal, K.; Lohr, J.W. Proton pump inhibitors are associated with increased risk of development of chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* **2016**, *17*, 016–0325. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Lam, J.R.; Schneider, J.L.; Zhao, W.; Corley, D.A. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA* **2013**, *310*, 2435–2442. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Almario, C.V.; Chey, W.D.; Spiegel, B.M.R. Increased Risk of COVID-19 Among Users of Proton Pump Inhibitors. *Am. J. Gastroenterol.* **2020**, *115*, 1707–1715. [\[CrossRef\]](#)
24. Malfertheiner, P.; Kandulski, A.; Venerito, M. Proton-pump inhibitors: Understanding the complications and risks. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **2017**, *14*, 697–710. [\[CrossRef\]](#)
25. Rauch, J.; Patrzyk, M.; Heidecke, C.D.; Schulze, T. Current practice of stress ulcer prophylaxis in a surgical patient cohort in a German university hospital. *Langenbecks Arch. Surg.* **2021**. Online ahead of print. [\[CrossRef\]](#)
26. Krag, M.; Perner, A.; Wetterslev, J.; Wise, M.P.; Borthwick, M.; Bendel, S.; McArthur, C.; Cook, D.; Nielsen, N.; Pelosi, P.; et al. Prevalence and outcome of gastrointestinal bleeding and use of acid suppressants in acutely ill adult intensive care patients. *Intensive Care Med.* **2015**, *41*, 833–845. [\[CrossRef\]](#)
27. Wohl, P.D.; Hansen, L.A.; Fish, J.T. Inappropriate continuation of stress ulcer prophylactic therapy after discharge. *Ann. Pharm.* **2007**, *41*, 1611–1616. [\[CrossRef\]](#)
28. Murphy, C.E.; Stevens, A.M.; Ferrantino, N.; Crookes, B.A.; Hebert, J.C.; Freiburg, C.B.; A Rebeck, J. Frequency of inappropriate continuation of acid suppressive therapy after discharge in patients who began therapy in the surgical intensive care unit. *Pharmacotherapy* **2008**, *28*, 968–976. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
29. Brusselaers, N.; Wahlin, K.; Engstrand, L.; Lagergren, J. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: A nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open* **2017**, *7*, 2017–017739. [\[CrossRef\]](#)
30. Brusselaers, N.; Sadr-Azodi, O.; Engstrand, L. Long-term proton pump inhibitor usage and the association with pancreatic cancer in Sweden. *J. Gastroenterol.* **2020**, *55*, 453–461. [\[CrossRef\]](#)
31. Xie, Y.; Bowe, B.; Yan, Y.; Xian, H.; Li, T.; Al-Aly, Z. Estimates of all cause mortality and cause specific mortality associated with proton pump inhibitors among US veterans: Cohort study. *BMJ* **2019**, *365*, 11580. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
32. Regal, R.E.; Osta, A.D.; Parekh, V.I. Interventions to curb the overuse of Acid-suppressive medications on an inpatient general medicine service. *Pharm. Ther.* **2010**, *35*, 86–90. [\[PubMed\]](#)
33. Fischbach, W.; Darius, H.; Gross, M.; Koop, H.; Kruck, I.; Petersen, K.U. Concomitant use of platelet aggregation inhibitors and proton pump inhibitors (PPIs): Position paper of the German Society for Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) and the German Society of Cardiology (DGK). *Z. Gastroenterol.* **2010**, *48*, 1156–1163. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
34. Fischbach, W.; Malfertheiner, P.; Lynen Jansen, P.; Bolten, W.; Bornschein, J.; Buderus, S.; Glocker, E.; Hoffmann, C.J.; Koletzko, S.; Labenz, J.; et al. S2k-guideline Helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer disease. *Z. Gastroenterol.* **2016**, *54*, 327–363. [\[PubMed\]](#)
35. Herzig, S.J.; Rothberg, M.B.; Feinbloom, D.B.; Howell, M.D.; Ho, K.K.; Ngo, L.H.; Marcantonio, E.R. Risk factors for nosocomial gastrointestinal bleeding and use of acid-suppressive medication in non-critically ill patients. *J. Gen. Intern. Med.* **2013**, *28*, 683–690. [\[CrossRef\]](#)

36. Khalili, H.; Dashti-Khavidaki, S.; Hossein Talasaz, A.H.; Tabefar, H.; Hendoiee, N. Descriptive analysis of a clinical pharmacy intervention to improve the appropriate use of stress ulcer prophylaxis in a hospital infectious disease ward. *J. Manag. Care Pharm.* **2010**, *16*, 114–121. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Coursol, C.J.; Sanzari, S.E. Impact of stress ulcer prophylaxis algorithm study. *Ann. Pharm.* **2005**, *39*, 810–816. [[CrossRef](#)]
38. Mostafa, G.; Sing, R.F.; Matthews, B.D.; Pratt, B.L.; Norton, H.J.; Heniford, B.T. The economic benefit of practice guidelines for stress ulcer prophylaxis. *Am. Surg.* **2002**, *68*, 146–150.
39. Buckley, M.S.; Park, A.S.; Anderson, C.S.; Barletta, J.F.; Bikin, D.S.; Gerkin, R.D.; O'Malley, C.W.; Wicks, L.M.; Garcia-Orr, R.; Kane-Gill, S.L. Impact of a clinical pharmacist stress ulcer prophylaxis management program on inappropriate use in hospitalized patients. *Am. J. Med.* **2015**, *128*, 905–913. [[CrossRef](#)]
40. Michal, J.; Henry, T.; Street, C. Impact of a pharmacist-driven protocol to decrease proton pump inhibitor use in non-intensive care hospitalized adults. *Am. J. Health Syst. Pharm.* **2016**, *73* (17-Suppl. 4), S126–S132. [[CrossRef](#)]
41. Hatch, J.B.; Schulz, L.; Fish, J.T. Stress ulcer prophylaxis: Reducing non-indicated prescribing after hospital discharge. *Ann. Pharm.* **2010**, *44*, 1565–1571. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Hughes, G.J.; Belgeri, M.T.; Perry, H.M. The impact of pharmacist interventions on the inappropriate use of acid-suppression therapy. *Consult. Pharm.* **2011**, *26*, 485–490. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

10 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Dr. med. Tobias Schulze, Oberarzt des Kreiskrankenhauses Wolgast und Mitarbeiter der Universitätsmedizin Greifswald, für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, der freundlichen Unterstützung bei der gesamten Durchführung sowie den Publikationen, den vielen nützlichen Hinweisen und der Zeit zur Klärung aufgekommener Fragen.

Herrn Prof. Dr. med. Claus- Dieter Heidecke, ehemaliger Direktor für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, und seinem Nachfolger Prof. Dr. med. Stephan Kersting möchte ich für die Überlassung der entsprechenden Patientendaten der chirurgischen Abteilungen danken.

Ein weiterer Dank gilt Herrn Dr. Marco Franze, wissenschaftlicher Mitarbeiter des Instituts der Community Medicine für die Unterstützung bei der Erstellung der Fragebögen zur Befragung der Abteilungsleiter und Mitarbeiter der chirurgischen Abteilungen der Akutkliniken in Mecklenburg-Vorpommern zum Thema dieser Arbeit. Diesen gilt ebenfalls mein besonderer Dank, dass sie sich die Zeit zur Beantwortung der Fragebögen genommen haben.

Zum Abschluss möchte ich vor allem auch meinen Eltern und Großeltern, meinem Ehemann und seiner Familie danken, die mir mit ihrem Zuspruch und ihrem Verständnis eine große Stütze waren und ohne deren Hilfe diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.