

Behandling af blødende gastroduodenale ulcera

Forfattere og korrespondance

Stig Borbjerg Laursen, Henrik Stig Jørgensen & Ove B. Schaffalitzky de Muckadell (tovholder)

Korrespondance:

Ove B. Schaffalitzky de Muckadell
Afdeling for medicinske mavetarmsygdomme S,
Odense Universitetshospital
Sdr. Boulevard 29
5000 Odense C
E-mail: Sdm@ouh.regionsyddanmark.dk

Status

Første udgave:	15.03.2011
Revideret udgave:	15.12.2017
Guideline skal revideres senest:	01.10.2018

Afgrænsning af emnet:

Denne retningslinje omhandler behandling af patienter med blødning fra kroniske ulcerationer lokaliseret svarende til ventrikel og/eller duodenum.

Quick-guide

Modtagelse og cirkulatorisk genopretning

Patienterne modtages efter ABCDE-principperne

Der anlægges minimum to store perifere i.v. adgange

Ved hæmodynamisk påvirkning behandles med hurtig infusion af én eller flere boli (500-1000 ml) isoton NaCl

Ved livstruende blødning påbegyndes hurtigst muligt behandling med balanceret blodkomponentterapi i forholdene erythrocytter 3 : frisk frosset plasma 3 : trombocytter 1

Patienter uden hæmodynamisk påvirkning og uden betydende iskæmisk sygdom behandles med restriktiv blodkomponentterapi (transfusionsgrænse: B-hæmoglobin < 4.5 mM)

Anamnestic fokuseres på beskrivelse af eventuel haematemesis, melaena, hematochezi, lipothymi, NSAID/ASA/AK/SSRI-indtag, komorbiditet samt tidligere intervention på aorta abdominalis

Patienter med lav klinisk mistanke om betydende blødning og Glasgow Blatchford score ≤ 1 kan tilbydes ambulant udredning med gastroskopi inden for få dage

Initial monitorering

Puls, blodtryk, saturation, respirationsfrekvens, diurese og bevidsthedsniveau monitoreres hvert kvarter indtil patienten er stabiliseret og herefter én gang i timen

Der føres væskeskema

Patienterne skal observeres i et specialafsnit med specialtrænet personale

Timing af endoskopi

Bør generelt foretages inden for et døgn

Ved mistanke om alvorlig ulcusblødning foretages endoskopi inden for 12 timer

Såfremt patienten ikke kan kredsløbsstabiliseres foretages uopsættelig endoskopi på vital indikation

Endoskopisk behandling

Ulcera af typen Forrest I-IIb behandles endoskopisk

Injektion af 13-25 ml adrenalin-saltvand anbefales som første modalitet til at få overblik over blødningsstedet

Efter adrenalin-saltvandinjektion suppleres altid med en sekundær behandlingsmodalitet oftest i form af kontakt termisk probe eller hemoclips

I forbindelse med gastroskopi kan foretages risikostratificering med Rockall score

Invasive procedurer

Såfremt primær hæmostase ikke kan opnås endoskopisk anbefales TAE uden forsinkelse

Såfremt der ikke er mulighed for TAE foretages operation med gennemstikning af ulcus

Reblødning

Ved første reblødning gentages den endoskopiske behandling såfremt det er teknisk muligt

Ved gentagen reblødning overvejes fornyet terapeutisk endoskopi, TAE eller operation

Initial medicinsk behandling

Eventuel ASA, NSAID, clopidogrel, K-vitamin antagonist og SSRI behandling pauseres

Lav-risiko ulcera (Forrest IIc-III) behandles med peroral PPI i standarddosering

Endoskopisk behandlingskrævende ulcera behandles med PPI i form af intravenøs bolus efterfulgt af kontinuerlig infusion i 72 timer

Eventuel *Helicobacter pylori* infektion eradikeres

Patienter, der har fået udført operativ hæmostase, skal behandles med lav molekylært heparin og kompressionsstrømper postoperativt

Indledning:

Baggrund

Blødende gastroduodenale ulcera er hyppige og er årsag til knap 2000 indlæggelser årligt i Danmark.¹ På trods af udvikling af mere potent syrehæmmende medicin og forbedrede endoskopiske teknikker har mortaliteten gennem en lang årrække ligget uændret omkring 10 %. Dette er formentlig en konsekvens af stigende alder og øget niveau af konkurrerende sygdom i patientgruppen. Kendskab til optimal behandling er essentiel for at begrænse den høje mortalitet, der er forbundet med ulcusblødning.

Definitioner

Blødende ulcussygdom defineres som forekomst af hæmatemese og/eller melæna og/eller uforklaret fald i B-hæmoglobin hos en patient, hvor man ved efterfølgende endoskopi finder at den tilgrundliggende årsag er ulcussygdom. *Kroniske ulcerationer* defineres som ulcera med synlig substansstab, der penetrerer lamina muscularis mucosa et propria; disse vil normalt have en diameter ≥ 5 mm og bør på baggrund af det endoskopiske billede kunne adskilles fra akutte ulcerationer.

Evidensniveau for kliniske rekommandationer

Modtagelse og cirkulatorisk genopretning Hurtig og intensiv kredsløbsstabilisering er afgørende for overlevelsen	Evidens II
Kredsløbsgenopretning med infusion af kolloider er ikke mere effektiv end krystalloider, hvorfor sidstnævnte bør foretrækkes	Evidens Ia
Ved kredsløbssvigt indledes hurtigst muligt balanceret blodkomponentterapi	Evidens IV
Hæmodynamisk stabile patienter uden betydende iskæmisk sygdom bør behandles med en restriktiv blodkomponentterapi	Evidens Ib
Ved kredsløbspåvirkning behandles initialt med højest mulige ilttilskud	Evidens IV
Anlæggelse af ventrikelsonde bør ikke foretages rutinemæssigt	Evidens IV
Patienter med lav klinisk mistanke om betydende gastrointestinal blødning og GBS ≤ 1 kan udredes ambulant regi	Evidens IIa
Monitorering Patienter med øvre gastrointestinal blødning skal observeres i et specialafsnit med specialtrænet personale hvorved mortaliteten reduceres	Evidens II
Væskeskema anvendes til monitorering af væskebalance	Evidens IV

Tidsintervaller for observation efter ankomst, endoskopi og postoperativt	Evidens IV
Timing af endoskopi Endoskopi bør generelt foretages inden for et døgn, hvorved operationsrate, reblødningsrate og indlæggelsesvarighed nedsættes	Evidens II
Ved mistanke om alvorlig ulcusblødning og forekomst af blodigt ventrikelaspirat vil endoskopi indenfor tolv timer medføre hurtigere udskrivelse og nedsat transfusionsbehov	Evidens Ib
Generelt medfører endoskopi inden for 6-8 timer en øget risiko for dårlige oversigtsforhold, større risiko for aspiration samt en øget terapirate, der ikke forbedrer prognosen	Evidens IV
Endoskopisk behandling Der er indikation for endoskopisk behandling ved ulcera af typen Forrest I-IIb	Evidens Ia
Initial behandling med injektion af 13-25 ml adrenalin-saltvand er velegnet at opnå hæmostase og nedsætte reblødningsraten	Evidens Ib
Monoterapi med Adrenalin-saltvand-injektion eller heater probe bør undgås	Evidens Ia
Monoterapi med hemoclips er ligeså effektiv som kombinationsbehandling	Evidens Ia
Sekundær behandling med Heater Probe og hemoclips er ligeværdige	Evidens Ia
Invasive procedurer TAE og operation er ligeværdige hvad angår mortalitet	Evidens II
Ved kirurgisk hæmostase foretrækkes gennemstikning af ulcus	Evidens II
Reblødning Ved første reblødning gentages den endoskopiske behandling såfremt det vurderes teknisk muligt	Evidens Ib
Medicinsk behandling Behandling med PPI efter endoskopi nedsætter reblødningsraten og behovet for kirurgisk hæmostase	Evidens Ia
Efter succesfuld endoskopisk terapi bør behandles med PPI i form af intravenøs bolus efterfulgt af kontinuerlig infusion	Evidens Ib
ASA, clopidogrel, AK-behandling, NSAID og SSRI pauseres	Evidens III
Ved Forrest I-IIb ulcera kan lavdosis ASA genoptages efter et døgn, under samtidig højdosis PPI-infusion, såfremt der ikke er tegn på reblødning	Evidens Ib
Ernæring Patienter med Forrest IIc-III ulcera må få vanlig kost direkte efter endoskopi	Evidens IV
Patienter der er endoskopisk behandlet må få flydende kost første døgn efter proceduren og herefter fuldkost	Evidens IV

<p>Udskrivelse Patienter med Forrest IIc-III ulcera uden kredsløbsmæssig påvirkning, eller alvorlig konkurrerende sygdom, kan ofte udskrives inden for et døgn efter endoskopi</p>	<p>Evidens Ib</p>
<p>Patienter med endoskopisk behandlingskrævende ulcera udskrives ud fra individuelt skøn, men i reglen tidligst efter 72 timers PPI-infusion</p>	<p>Evidens IV</p>
<p>Efterbehandling Alle patienter med ulcussygdom bør udredes for infektion med Helicobacter pylori</p>	<p>Evidens Ia</p>
<p>Såfremt der hos patienter med ventrikelulcera ikke er udhænet et tilfredsstillende antal biopsier (5-7), eller den erfarne endoskopør er i tvivl omkring mulig malignitetsrisiko, skal der foretages kontrolgastroskopi</p>	<p>Evidens IV</p>
<p>Patienter med behov for fortsat ASA eller NSAID behandling bør sættes i profylaktisk behandling med PPI i standarddosering</p>	<p>Evidens Ib</p>
<p>Kombinationen af 75 mg ASA og PPI bør foretrækkes frem for monoterapi med clopidogrel hos patienter som har behov for trombocythæmmende behandling på baggrund af andre indikationer end koronare stents</p>	<p>Evidens II</p>

Emneopdelt gennemgang :

1. Modtagelse og cirkulatorisk genopretning

Den initiale modtagelse og behandling af patienter med mistænkt ulcusblødning bygger på ABCDE-principperne: Airway, Breathing, Circulation, Disability og Exposure/Environment.²

Der sikres initialt frie luftveje og sufficient respiration. Respirationen kontrolleres ved måling af den perifere ilt saturation, der bør være $\geq 93\%$. Ved kredsløbspåvirkede patienter gives initialt højest mulig ilttilskud (10-15L/min) med henblik på at sikre sufficient ilttilbud.³

Kredsløbsgenopretning er hjørnestenen i den initiale behandling. Der anlægges minimum to store perifere i.v.-adgange, hvor den ene holdes åben med isoton NaCl. Er patienten hæmodynamisk ustabil behandles med hurtig infusion af én eller flere boli (500-1000 ml) isoton NaCl, evt. Ringer acetat, med henblik på at sikre vævsperfusionen. En Cochrane-analyse har vist, at cirkulatorisk genopretning med infusion af kolloider ikke er mere effektiv end krystalloider, hvorfor sidstnævnte bør foretrækkes.⁴

I henhold til retningslinjerne fra Sundhedsstyrelsen⁵ indledes ved livstruende blødning hurtigst mulig behandling med balanceret blodkomponentterapi i forholdet:

erythrocytter 3 : frisk frosset plasma 3 : trombocytter 1

Der kan anvendes 0 rhesus negativt blod indtil der foreligger forligeligt blod. Trombocytter indgives fra begyndelsen samtidigt med, at frisk frosset plasma og erythrocytter transfunderes i hver sin venøse indgang i henhold til kredsløbsbehovet. Sidstnævnte vurderes klinisk bl.a. ved monitorering af blodtryk, puls, perifer gennemblødning og ilt saturation. Hos patienter med hjertesvigt skal man være opmærksom på risikoen for forværring af pumpefunktionen med eventuel udvikling af lungeødem.

Anlæggelse af ventrikelsonde kan hos kredsløbspåvirkede patienter være med til at sandsynliggøre, hvorvidt der er tale om kredsløbssvigt som følge af øvre gastrointestinal blødning. Omvendt kan klart ventrikelaspirat ikke udelukke selv livstruende duodenalblødning og må ikke bruges som argument for at udskyde øvre endoskopi. Anlæggelse af ventrikelsonde har ingen diagnostisk konsekvens hos kredsløbsupåvirkede patienter, idet de uafhængig af karakteren af sondeaspiratet skal gastroskoperes inden for 24 timer. Anlæggelse af ventrikelsonde skal derfor ikke foretages rutinemæssigt.

Følgende blodprøver tages initialt: B-hæmoglobin, B-Trombocytter, INR, P-Na, P-K, P-albumin, P-Kreatinin, P-Karbamid, BAC-test og EKG.

Anamnesticke kernepunkter omfatter beskrivelse af eventuel forekomst af kaffegrumsfarvede/friskblodige opkastninger, melæna/haematochezi og synkope i forbindelse førnævnte symptomer. Indtag af non-steroide antiinflammatoriske medikamenter (NSAID), acetylsalicylsyre (ASA), andre trombocythæmmende præparater, vitamin K-antagonister (AK) samt selektive serotonin receptor hæmmere (SSRI) registreres. Information, eller klinisk mistanke, om konkurrerende sygdomme (specielt hjerte-, lever-, nyre- og pancreas) og tidligere intervention på aorta er vigtig af prognostiske årsager, samt af hensyn til optimal kredsløbsgenopretning og vurdering af risikoen for variceblødning, aortoenterisk fistel eller blødning fra pseudocyste i pancreas.

1.1 Restriktiv transfusionspolitik

Anvendelse af en restriktiv blodtransfusionspolitik (anæmikorrektion ved B-hæmoglobin < 4,3 mM) ved behandling af patienter med øvre gastrointestinal blødning generelt synes at være forbundet med en bedre overlevelse, lavere reblødningsrate og færre komplikationer sammenlignet med anvendelse af en mere liberal transfusionspolitik (transfusion ved B-hæmoglobin < 5,6 mM).⁶ Det er vist i stratificerede analyser, at denne gevinst ikke gælder for patienter med ulcusblødning, men primært patienter med underliggende Child-Pugh A og B cirrose.⁶ Ved ulcusblødning anbefales anvendelse af en restriktiv blodkomponentterapi (anæmikorrektion ved B-hæmoglobin < 4,3 mM), idet dette synes at være ligeså sikkert som anvendelse af en mere liberal blodkomponentterapi og samtidig forbundet med færre transfusionsrelaterede komplikationer.⁶

Iskæmiske høj-risiko patienter (moderat/svær iskæmisk hjertesygdom, cerebral iskæmi (tidligere apopleksi/TCI) eller symptomatisk perifer iskæmi) anbefales behandlet med en mere liberal transfusionsstrategi (transfusion ved B-hæmoglobin < 6.0 mM). Hæmodynamisk ustabile patienter, skal behandles med balanceret blodkomponentterapi som led i den kredsløbsstabiliserende behandling.

1.2 Risikoscoringssystemer

Risikoscoringssystemer til vurdering af patienter med øvre gastrointestinal blødning har to formål: 1. identifikation af lav-risiko patienter der kan håndteres sikkert i ambulant regi og 2. identifikation af høj-risiko patienter med øget risiko for reblødning eller død.

1.2.1 Identifikation af patienter med symptomer på gastrointestinal blødning der sikkert kan håndteres i ambulant regi

Omkring 40 % af de patienter, der indlægges i Danmark på mistanke om øvre gastrointestinal blødning har ikke behov for blodtransfusion eller hæmostatisk intervention og overlever 30 dage efter debuttidspunktet.⁷

Glasgow Blatchford score (GBS) kan med høj sikkerhed afgrænse den patientgruppe, der kan håndteres ambulant, idet < 1 % af patienter med GBS = 0 har et blødningsrelateret indlæggelsesbehov.^{7,8} Den optimale skæringsværdi er vist at være $GBS \leq 1$, hvorved 15-20 % af alle indlæggelser for øvre gastrointestinal blødning forventes at kunne undgås.⁹ For patienter med $GBS \leq 1$ er risikoen for behov for blodtransfusion, endoskopisk eller operativ hæmostase eller død inden for 30 dage omkring 1 %.⁹

For alle patienter med symptomer på øvre gastrointestinal blødning anbefales beregning af GBS. Ved lav klinisk mistanke om betydende blødning, $GBS \leq 1$ og fravær af andre indlæggelseskrævende sygdomme kan patienten udredes ambulant med diagnostisk gastroskopi inden for få dage.

1.2.2 Identifikation af høj-risiko patienter med øget risiko for behandlingssvigt

De bedst validerede scoringssystemer til vurdering af patienter med ulcusblødning med henblik på risiko for behandlingssvigt i form af behov for endoskopisk terapi, kirurgisk intervention eller død er Rockall score og GBS. Begge systemer har en beskeden prædiktiv evne til at identificere høj-risiko patienter¹⁰ og der er ikke evidens for, at implementering af scoringssystemer med henblik på identifikation af høj-risiko patienter har nogen effekt på patientens udkomme. Patienter med en Rockall score ≥ 6 har en særlig høj risiko for reblødning og død og bør derfor observeres tæt med henblik på tidligst mulig identifikation af komplikationer.¹¹

2. Monitorering

Patienter med øvre gastrointestinal blødning bør modtages og observeres i et specialafsnit, hvilket er vist at reducere mortaliteten.¹²

Der foreligger kun et sparsomt antal studier omkring optimal observation ved ulcusblødning, hvorfor nedenstående anbefalinger bygger på konsensus.¹³

Vitalparametrene: Puls, blodtryk, ilt saturation, respirationsfrekvens, diurese og bevidsthedsniveau monitoreres hvert kvarter indtil patienten er stabiliseret og herefter én gang i timen. Der føres væskeskema.

I forbindelse med endoskopi observeres løbende bevidsthedsniveau, respirationsfrekvens, blodtryk, puls og ilt saturation. Kontinuerlig EKG-overvågning kan anvendes. Ved hæmodynamisk påvirkning kan supplerende overvågning med invasiv arteriel/venøs trykmåling og timediurese overvejes.

Efter hæmostatisk procedure observeres respirationsfrekvens, puls, blodtryk, bevidsthedsniveau og ilt saturation regelmæssigt med henblik på tidlig identifikation af eventuel reblødning. Indtil fire timer efter

opnået hæmostase anbefales kontrol af parametre hver halve time, fra 5-12 timer én gang i timen, fra 13-24 timer hver fjerde time og herefter minimum tre gange i døgnet.

Reblødning forekommer hos 10-15 %¹ og skal mistænkes ved genudvikling af hæmatemese, frisk melæna/haematochezi, lipothymi, arteriel hypotension, takykardi, faldende B-Hæmoglobin samt manglende fald i P-Karbamid.

3. Timing af endoskopi

Patienter med mistænkt ulcusblødning bør generelt endoskoperes inden for 24 timer fra indlæggelsen, hvorved behovet for kirurgisk hæmostase, reblødningsrate og indlæggelsesvarighed nedsættes.¹⁴

Ved mistanke om alvorlig ulcusblødning og forekomst af blodigt ventrikelaspirat tilstræbes endoskopi inden for tolv timer. Et randomiseret studie har vist, at man herved opnår tidligere udskrivelse og nedsætter transfusionsbehovet.¹⁵

Generelt medfører endoskopi inden for 6-8 timer en øget risiko for dårlige oversigtsforhold, større risiko for aspiration samt en øget terapirate, der ikke forbedrer prognosen.¹⁴

Såfremt kredsløbsstabilisering trods intensiv infusionsbehandling ikke er mulig, foretages hurtigst muligt øvre endoskopi på vital indikation.

4. Endoskopisk behandling

4.1 Indikation og formål

Der er generelt set indikation for endoskopisk behandling af Forrest I-IIb-ulcera. Endoskopisk behandling af Forrest I-IIa ulcera vil udover primær hæmostase medføre lavere reblødningsrate, operationsrate og mortalitet.¹⁶ Endoskopisk behandling af ulcera med fastsiddende koagel – dvs. koagel der ikke kan fjernes ved kraftig skyld eller sug – er fortsat omdiskuteret.¹⁷ En metaanalyse har imidlertid vist, at endoskopisk behandling ved denne type ulcera reducerer reblødningsraten og operationsraten, omend mortaliteten forbliver uændret.¹⁸

Metodologisk set er behandlingen heterogen i de tilgængelige studier. Den hyppigst anvendte behandling er injektionsbehandling med indgift af 5-10 ml adrenalin-saltvand i refraktære doser efterfulgt af forsigtig fjernelse af koaglet med skyld og sug, biopsitang eller slynge. Ved påvisning af underliggende kar eller aktiv blødning fra ulcusbunden behandles som beskrevet under pkt. 4.2.

4.2 Terapiformer

4.2.1 Injektion adrenalin-saltvand

Behandling med injektion af adrenalin-saltvand (1:10.000) er i de fleste tilfælde et oplagt valg som første modalitet, idet metoden er god til at opnå hæmostase¹⁹⁻²² og skabe overblik over blødningskilden. Der er klar sammenhæng mellem mængden af injiceret adrenalin-saltvand og reblødningsraten.²³⁻²⁵ Således kan reblødningsraten halveres ved injektion af et totalvolumen på 13-20 ml i forhold til et totalvolumen på 5-10 ml.²³ Idet reblødning er forbundet med en op til seks gange øget dødelighed, når der justeres for øvrige faktorer af prognostisk betydning,¹¹ er det vigtigt at man er opmærksom på at indgive et sufficient totalvolumen. Af hensyn til at reducere reblødningsraten anbefales derfor altid at injicere et totalvolumen på minimum 13 ml adrenalin-saltvand, også selv om der i hele forløbet er hæmostase. Ved injektion af et totalvolumen større end 30ml øges risikoen for udvikling af perforation (5 %) samt længerevarende abdominalsmerter (67 %) hvorfor dette skal undgås.²⁴

I praksis injiceres kvadrantvis 1-2 mL adrenalin-saltvand 2-3 mm fra blødningspunktet (depoterne skal anlægges ekstravasalt) til et totalvolumen på 13-30 ml.

4.2.2 Kontakt termisk probe

Behandling med kontakt termiske prober omfatter heater probe og multipolær elektrokoagulation. Begge typer af termiske prober er effektive.²⁶⁻²⁸ Virkningsmekanismen er koaktiv koagulation.

Sandsynligheden for at opnå koaktiv koagulation øges ved at placere proben med et fast tryk svarende til ulcusbunden (afklemmer underliggende blodflow), hvorefter proben aktiveres (3x30 J ved 10F heater probe) og efterfølgende trækkes proben forsigtigt tilbage under skyl (hjælper proben med at slippe ulcusbunden). For at fjerne blodforsyningen svarende til blødningspunktet behandles initialt 6-8 steder cirkumferentielt rundt om blødningspunktet, hvorefter der behandles 2-3 gange svarende til blødningspunktet.

4.2.3 Hemoclips

Formålet med behandling med hemoclips er at opnå mekanisk hæmostase. Hemoclips er især velegnede ved synlige kar. Applicering af hemoclips kan være teknisk udfordrende især i retrofleksion og ved sår svarende til bagvæggen af bulbus duodeni. Evidensen for effektiviteten af behandling med hemoclips i forhold til termisk probe er sparsom og i flere tilfælde modstridende.²⁹⁻³¹ Overordnet set synes behandlingerne ligeværdige.³²

Den optimale applicering af hæmoclipps ved øvre gastrointestinal blødning er beskrevet af Kaltenbach.³³

4.2.4 Injektion med skleroserende farmaka

Injektionsbehandling med skleroserende farmaka som bl.a. polydocanol (Aethoxysklerol) og ethanol har tidligere været hyppigt anvendt ved ulcussygdom. På baggrund af beskrevne tilfælde med efterfølgende fatal nekrotisering³⁴⁻³⁵ og forekomst af bedre alternativer bør injektionsbehandling med skleroserende farmaka ikke længere anvendes til behandling af ulcusblødning.

4.2.5 Argon plasma koagulation

Evidensen for behandling af ulcusblødning med argon plasma koagulation er beskeden. Et randomiseret studie synes at vise, at behandling med argon plasma koagulation er forbundet med en højere risiko for reblødning, operation eller død sammenlignet med behandling med hemoclips (16 % versus 6 %).³⁶ Alle de tilgængelige studier på området præges af patientpopulationer, der er markant forskellige fra den danske, af utilstrækkelig styrke og stor risiko for bias.

Effekten af argon plasma koagulation hæmmes formentlig af beskeden dybdevirkning og manglende mulighed for koaktiv koagulation. Behandling af ulcusblødning med argon plasma koagulation kan derfor ikke anbefales.

4.3 Mono- versus dobbeltterapi

Der foreligger talrige studier, herunder flere metaanalyser, der sammenligner forskellige former for endoskopisk terapi. Et vigtigt aspekt i denne henseende er, hvorvidt monoterapi med en given terapiform er forbundet med samme udfald som dobbeltterapi. Desværre er der på flere områder divergens mellem studierne.

Anvendelse af injektion adrenalin-saltvand som monoterapi er forbundet med en reblødningsrate på knap 20 %.³⁷ En Cochrane-analyse har vist, at man ved tillæg af en sekundær behandlingsmodalitet kan nedsætte såvel reblødningsrate, operationsrate som mortalitet.³⁷ Injektion af adrenalin-saltvand bør derfor altid suppleres med en sekundær terapiform.

Tre metaanalyser har sammenlignet effekten af monoterapi med termiske prober i forhold til endoskopisk kombinationsbehandling.³⁸⁻⁴⁰ Studierne er divergerende, har utilstrækkelig styrke og konklusionerne er omdiskuterede.⁴¹⁻⁴³ En metaanalyse fandt at monoterapi med heater probe var forbundet med en højere reblødningsrate sammenlignet med kombinationsbehandling.⁴⁰ Evidensen er usikker, men på baggrund af sidstnævnte studie anbefales på det foreliggende grundlag, at behandling med termisk probe altid suppleres med en sekundær terapiform.

Der foreligger kun få studier, der sammenligner monoterapi med hemoclips med kombinationsbehandling. I de tidligere beskrevne metaanalyser findes monoterapi med hemoclips ligeværdig med kombinationsbehandling.³⁸⁻⁴⁰

5. Invasive procedurer

Ved endoskopi-refraktær blødning søges at opnå hæmostase ved transarteriel embolisering (TAE) eller operation. Der foreligger ikke studier af høj kvalitet, der sammenligner udfaldet efter TAE i forhold til kirurgisk hæmostase. De tilgængelige studier synes at vise, at patienter behandlet med TAE har samme overlevelse som efter kirurgi til trods for, at patienter behandlet med TAE generelt er ældre og har flere konkurrerende sygdomme.⁴⁴ Kirurgi synes til gengæld at være forbundet med en lavere reblødningsrate sammenlignet med TAE.⁴⁴ Generelt må man anbefale, at patienter med endoskopi-refraktær blødning behandles med TAE i centre hvor denne behandling er tilgængelig og at man i øvrige centre behandler med kirurgisk hæmostase.

5.1 Transarteriel embolisering

Såfremt der ikke kan opnås endoskopisk hæmostase, bør patienten uden forsinkelse have udført transarteriel embolisering (TAE). Ved TAE foretages initialt angiografi af karforsyningen til ventrikel og duodenum. Efter identifikation af den blødende arterie foretages selektiv kateterisation med et mikrokateter og ved indføring af en hæmostatisk agent (typisk titaniumcoils) er det muligt at opnå hæmostase hos omkring 93 % af patienterne.⁴⁵ I tilfælde hvor der ved angiografien ikke kan identificeres aktiv blødning kan "blind embolisering" foretages ud fra kendskab til den anatomiske lokalisation af ulcus.⁴⁵ Der kan med fordel sættes en hemoclips i ulcusranden ved den forudgående endoskopi, hvorved identifikation af det involverede karsegment ved angiografi lettes. Ved azotæmi kan anvendes profylakse i form af natriumbikarbonat.

5.2 Kirurgisk hæmostase

Såfremt der ikke kan opnås endoskopisk hæmostase, og der ikke er mulighed for at foretage TAE, skal der foretages akut operation. Det anbefales at foretage gennemstikning af ulcus og det blødende kar med eller uden samtidig vagotomi frem for ventrikelresektion. Mortaliteten efter begge indgreb er ens,⁴⁶⁻⁴⁷ hvorfor den mest simple operation bør anvendes. Der er ikke evidens for at anbefale en speciel adgang, operationsteknik, sutur eller sutureringsteknik. Efter Billroth II-resektion er det undertiden ikke teknisk muligt at suturere eller staple duodenum distalt for ulcus. I så fald efterlades den gennemstukne ulcusbund i bagvæggen af bulbus, forvæggen sutureres ned til den anale del af ulcus og der anlægges dræn i duodenallumen til dekomprimering. Drænet placeres bedst via separat incision lateralt i andet stykke af duodenum.⁴⁸ Der er generelt ikke indikation for anlæggelse af ekstraluminale dræn ved operation for ulcusblødning.

6. Reblødning

Ved første tilfælde med reblødning gentages terapeutisk endoskopi såfremt dette skønnes teknisk muligt. Gentaget endoskopisk behandling er mindre effektiv end operation med hensyn til at opnå hæmostase, men ligeværdig hvad angår overlevelse og forbundet med færre komplikationer.⁴⁹ Ved gentagen reblødning må behandling med reendoskopi, TAE eller operation overvejes ud fra et individuelt skøn.

7. Medicinsk behandling

7.1 Syrepumpehæmmere (PPI)

En Cochrane-analyse fra 2006 har vist, at behandling med syrepumpehæmmere (PPI) overordnet set nedsætter reblødningsraten og behovet for kirurgisk hæmostase i forhold til behandling med placebo eller histamin-2 receptor agonister.⁵⁰ Man fandt for endoskopisk behandlede sår med aktiv blødning eller synligt kar, at infusion af højdosis PPI (80 mg bolus efterfulgt af 8 mg/time i 72 timer) også medførte en reduceret mortalitet. Dette er baggrunden for, at man på verdensplan, igennem de senere år har anbefalet høj-dosis PPI-infusionsbehandling til patienter med endoskopisk behandlet ulcusblødning.

En Cochrane-analyse fra 2013 fandt ikke at behandling med høj-dosis PPI efter endoskopisk hæmostase er forbundet med et bedre udfald end ikke-højdosis PPI.⁵¹ Analysen er imidlertid forbundet med en stor risiko for bias og de inkluderede studier er præget af en lav event-rate tydende på at patienterne med de sværeste blødninger ikke er sufficient repræsenteret.^{51,52} Konklusionen på studiet er derfor, at man forsat må anbefale, at patienter med endoskopisk behandlet ulcusblødning behandles med højdosis PPI-infusion (80 mg bolus efterfulgt af 8 mg/time i 72 timer).

En Cochrane-analyse har vist, at behandling med PPI forud for endoskopi nedsætter andelen af patienter, hvor der ved endoskopi findes behandlingskrævende ulcussygdom. Dette følges dog hverken af lavere reblødningsrate, operationsrate eller mortalitet.⁵³ Behandling med PPI forud for endoskopi kan ikke anbefales og må ikke forsinke tidspunktet for øvre endoskopi.

Det anbefales, at alle patienter med ulcusblødning sættes i behandling med PPI. Lav-risiko ulcera (Forrest IIc-III) behandles med peroral PPI i dosis ækvipotent til 20 mg omeprazol daglig. Ved endoskopisk behandlingskrævende ulcera anbefales højdosis infusionsbehandling ækvipotent til 80 mg omeprazol som bolus efterfulgt af 8 mg/time i 72 timer inden overgang til peroral behandling

7.2 Pausering af behandling med ASA, ADP-hæmmere, AK, NSAID og SSRI

Ved ophør med velindiceret ASA-behandling er risikoen for udvikling af arteriel trombose næsten fordoblet.⁵⁴ Således er præmatur seponering af anti-trombocytterapi den mest betydende risikofaktor for stenttrombose blandt patienter med koronare stents. Patienter, der under lavdosis ASA behandling udvikler ulcusblødning og som efter endoskopisk behandling modtager højdosis intravenøs PPI har lavere mortalitet, men ikke sikkert

øget reblødningsrate, såfremt de fortsætter lavdosis ASA behandling.⁵⁵ Trombocytfunktionen er normalt hæmmet i op til fem døgn efter seponering af aspirin eller adenosin difosfat (ADP) receptorhæmmere (eks. Clopidogrel), men formentlig i kortere tid hos blødende patienter. Begge præparater kan derfor uden problemer pauseres i et døgn, indtil der er overblik over blødningen.

Det anbefales at pausere ASA, ADP receptorhæmmere, antikoagulantia (AK), NSAID og SSRI ved ulcusblødning. Lavdosis ASA kan genoptages efter et døgn såfremt der ikke er tegn på pågående blødning. Behandling med clopidogrel eller andre thienopyriner hos patienter med koronare stents kan genoptages efter tre døgn. I tvivlstilfælde kan behandlingen konfereres med kardiolog. Unødig NSAID indtag seponeres. Behandling med AK og SSRI kan genoptages efter fem døgn.

7.3 Tranexamsyre

En Cochrane-analyse har fundet, at behandling med tranexamsyre muligvis kan reducere dødeligheden sammenlignet med placebo.⁵⁶ Analysen fandt ingen forskel i behovet for blodtransfusion, reblødningsrate eller operationsrate. De inkluderede studier er imidlertid meget gamle således at kun et enkelt af studierne anvendte PPI-behandling og ingen af de inkluderede studier anvendte konsekvent endoskopisk behandling svarende til nutidens standard. Herudover præges studierne af inklusion af andre blødningskilder end ulcus sygdom. Der er derfor ikke et faglig grundlag for brug af tranexamsyre ved ulcusblødning.

7.4 Tromboseprofylakse

Dyb venøs tromboemboli (DVT) er en hyppig komplikation efter abdominal kirurgi (7-45 %).⁵⁷ En Cochrane-analyse har vist, at forlænget behandling med lav molekylære hepariner (LMH) efter større abdominale operationer reducerer risikoen for udvikling af venøse embolier uden at risikoen for postoperativ blødning øges.⁵⁸ Ved supplerende mekanisk behandling med graduerede kompressionsstrømper og tidlig mobilisering kan forekomsten af venøse embolier yderligere reduceres.⁵⁹

Patienter der opereres for blødende ulcus skal behandles med LMH og kompressionsstrømper postoperativt. Behandlingen kan med fordel opretholdes i fire uger.

8. Ernæring

Der er kun få data omkring betydningen af ernæring ved ulcusblødning. Et randomiseret studie fandt at genoptag af peroralt indtag et til to døgn efter endoskopisk terapi reducerede indlæggelsesvarigheden uden at påvirke outcome.⁶⁰

Det anbefales at patienter med endoskopisk/endovaskulært/operativt behandlet ulcussygdom må få flydende kost det første døgn efter proceduren og herefter almindelig kost. Patienter med lav-risiko ulcussygdom (Forrest IIc-III), uden klinisk mistanke om betydende blødning, må få almindelig kost når effekten af svælganalgesien er aftaget.

9. Udskrivelse

Det er i flere studier vist, at patienter med lav risiko for reblødning eller mortalitet kan udskrives tidligt i forløbet.⁶¹⁻⁶³ Således kan patienter med lav-risiko ulcera (Forrest IIc-III) uden kredsløbsmæssig påvirkning, eller alvorlig konkurrerende sygdom, ofte udskrives inden for et døgn efter endoskopien.

Blandt patienter med endoskopisk behandlingskrævende ulcussygdom, der rebløder inden for en måned, rebløder størstedelen (60-76 %) inden for 72 timer.⁶⁴⁻⁶⁶ Patienter med endoskopisk behandlingskrævende ulcussygdom, der ikke har frembudt tegn på reblødning, kan som udgangspunkt udskrives efter 72 timers PPI-infusion.

10. Efterbehandling

10.1 *Helicobacter pylori* infektion

Alle patienter med ulcussygdom skal udredes og behandles for eventuel *Helicobacter pylori* (HP) infektion, hvorved recidivfrekvensen af ulcussygdom nedsættes.⁶⁷ Der henvises til retningslinje omkring diagnostik og behandling af *Helicobacter pylori* infektion fra Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi.

10.2 Kontrol af ventrikelulcera

Såfremt der hos patienter med ventrikelulcera ikke er udhentet et tilfredsstillende antal biopsier (5-7), eller den erfarne endoskopør er i tvivl omkring mulig malignitetsrisiko, skal der foretages kontrolgastroskopi efter 4-6 uger.⁶⁸

10.3 PPI profylakse

Indtag af ASA/NSAID er forbundet med en øget relativ risiko for ulcuskomplikation på 4-7.⁶⁹ Under ASA behandling forebygges recidiv af ulcusblødning lige effektivt med omeprazol 20 mg og HP-eradikation, mens kun PPI forebygger recidiv af ulcusblødning under NSAID behandling.⁷⁰ Langtidsbehandling med clopidogrel 75 mg giver, hos patienter med tidligere ulcusblødning, 8 gange flere blødningsrecidiver end kombinationen af ASA 80-100 mg og PPI.⁷¹⁻⁷² Kombination af PPI og ASA synes mere sikker hvad angår blødning end kombination af PPI og clopidogrel.⁷³ Det er omdiskuteret hvorvidt pantoprazol bør foretrækkes frem for andre typer af PPI hos patienter i behandling med clopidogrel.⁷⁴ Betydningen af en eventuel PPI-clopidogrel interaktion må anses for uafklaret.

Det anbefales, at patienter med behov for fortsat ASA eller NSAID behandling sættes i profylaktisk behandling med PPI i standarddosering. Kombinationen af 75 mg ASA og PPI bør foretrækkes frem for monoterapi med clopidogrel hos patienter som har behov for trombocythæmmende behandling på baggrund af andre indikationer end koronare stents.

Litteraturesøgning og referencer:

1. Akut kirurgi databasen. National årsrapport 2013. <http://www.rkkp.dk>
2. Thim T, Krarup NH, Grove EL, et al. ABCDE - systematisk tilgang til patienter med kritisk sygdom. *Ugeskr Læger* 2010;172:3264-3266.
3. ERC. Advanced Life Support. 5 ed2006.
4. Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000567.
5. Sundhedsstyrelsen. Vejledning om blodtransfusion. <http://www.sst.dk>. 2007.
6. Villanueva CV, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013;368:11-21.
7. Laursen SB, Hansen JM, Schaffalitzky de Muckadell. The Glasgow Blatchford is the most accurate assessment of patients with upper gastrointestinal hemorrhage. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1130-1135.
8. Stanley AJ, Ashley D, Dalton HR, et al. Outpatient management of patients with low-risk upper-gastrointestinal haemorrhage: multicenter validation and prospective evaluation. *Lancet* 2009;373:42-47.
9. Laursen SB, Dalton HR, Murray IA, et al. International multicentre study of optimal use of the Glasgow Blatchford score in identifying low-risk patients with upper gastrointestinal bleeding suitable for outpatient management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. In press.
10. Stanley AJ, Dalton HR, Blatchford O, et al. Multicentre comparison of the Glasgow Blatchford and Rockall scores in the prediction of clinical end-points after upper gastrointestinal haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:470-475.
11. Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB, et al. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1996;38:316-21.
12. Sanders DS, Perry MJ, Jones SG, et al. Effectiveness of an upper-gastrointestinal haemorrhage unit: a prospective analysis of 900 consecutive cases using the Rockall score as a method of risk standardisation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:487-494.
13. Det nationale indikatorprojekt. Blødende gastroduodenalt ulcus – Tværfaglig national klinisk retningslinje for diagnostisk, behandling og pleje. <http://www.nip.dk>
14. Laursen SB, Schaffalitzky de Muckadell OB. Det optimale tidspunkt for gastroskopi ved svær ulcusblødning er ikke fastlagt. *Ugeskr Laeger* 2011;173:1130-4.
15. Lin HJ, Wang K, Perng CL et al. Early or delayed endoscopy for patients with peptic ulcer bleeding: a prospective randomized study. *J Clin Gastroenterol* 1996;22:267-71.
16. Cook DJ, Guyatt GH, Salena BJ et al. Endoscopic therapy for acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1992; 102:139-48.
17. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010;152:101-113.
18. Kahl CJ, Jensen DM, Sung JY et al. Endoscopic Therapy Versus Medical Therapy for Bleeding Peptic Ulcer With Adherent Clot: A Meta-analysis. *Gastroenterology* 2005;129:855–862.
19. Choudari CP, Palmer KR. Endoscopic injection therapy for bleeding peptic ulcer; a comparison of adrenaline alone with adrenaline plus ethanolamine oleate. *Gut*. May 1994;35:608-610.
20. Chung SC, Leong HT, Chan AC, et al. Epinephrine or epinephrine plus alcohol for injection of bleeding ulcers: a prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc*. Jun 1996;43:591-595.
21. Llach J, Bordas JM, Salmeron JM, et al. A prospective randomized trial of heater probe thermocoagulation versus injection therapy in peptic ulcer hemorrhage. *Gastrointest Endosc*. Feb 1996;43:117-120.
22. Rollhauser C, Fleischer DE. Current status of endoscopic therapy for ulcer bleeding. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000;14:391-410.
23. Lin HJ, Hsieh YH, Tseng GY, et al. A prospective, randomized trial of large- versus small-volume endoscopic injection of epinephrine for peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc* 2002;55:615-619.
24. Liou TC, Lin SC, Wang HY, et al. Optimal injection volume of epinephrine for endoscopic treatment of peptic ulcer bleeding. *World J Gastroenterol* 2006;12:3108-3113.
25. Park CH, Lee SJ, Park JH, et al. Optimal injection volume of epinephrine for endoscopic prevention of recurrent peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2004;60:875-80.
26. Matthewson K, Swain CP, Bland M, et al. Randomized comparison of Nd YAG laser, heater probe, and no endoscopic therapy for bleeding peptic ulcers. *Gastroenterology* 1990; 98:1239-44.
27. Hui WM, Ng MM, Lok AS, et al. A randomized comparative study of laser photocoagulation, heater probe, and bipolar electrocoagulation in the treatment of actively bleeding ulcers. *Gastrointest Endosc* 1991;37:299-304.
28. Laine L. Multipolar electrocoagulation in the treatment of active upper gastrointestinal tract hemorrhage. A prospective controlled trial. *N Engl J Med* 1987;316:1613-7.
29. Cipolletta L, Bianco MA, Marmo R, et al. Endoclips versus heater probe in preventing early recurrent bleeding from peptic ulcer: a prospective and randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2001;53:147-51.
30. Lin HJ, Hsieh YH, Tseng GY, et al. A prospective, randomized trial of endoscopic hemoclip versus heater probe thermocoagulation for peptic ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2250-4.
31. Lin HJ, Perng CL, Sun IC, et al. Endoscopic haemoclip versus heater probe thermocoagulation plus hypertonic saline-epinephrine injection for peptic ulcer bleeding. *Dig Liver Dis* 2003;35:898-902.
32. Yuan Y, Wang C, Hunt RH. Endoscopic clipping for acute nonvariceal upper-GI bleeding: a meta-analysis and critical appraisal of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc*. 2008;68:339-51.
33. Kaltenbach TK, Friedland S, Barro J, et al. Clipping for upper gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2006;915-918.
34. Levy J, Khakoo S et al. Fatal injection sclerotherapy of a bleeding peptic ulcer (letter). *Lancet* 1991; 337: 504.
35. Loperfido S, Patelli G et al. Extensive necrosis of gastric mucosa following injeciont therapy of bleeding peptic ulcer (letter). *Endoscopy* 1990; 22:285-286.
36. Karaman A, Baskol M, Gursoy S, et al. Epinephrine plus argon plasma or heater probe coagulation in ulcer bleeding. *World J Gastroenterol*. 2011;17:4109-12.37.
37. Vergara M, Calvet X, Gisbert JP. Epinephrine injection versus epinephrine injection and a second endoscopic method in high risk bleeding ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD005584.
38. Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, et al. Dual therapy versus monotherapy in the endoscopic treatment of high-risk bleeding ulcers: a meta-analysis of controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:279-289.

39. Sung JJ, Tsoi KK, Lai LH, et al. Endoscopic clipping versus injection and thermo-coagulation in the treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis.
40. Barkun AN, Martel M, Toubouti Y, et al. Endoscopic hemostasis in peptic ulcer bleeding for patients with high-risk lesions: a series of meta-analyses. *Gastrointest Endosc* 2009;69:786-99.
41. Calvet X, Vergara M, Gisbert JP, et al. Dual versus endoscopic monotherapy in bleeding peptic ulcers. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1826-7; author reply 1827-8.
42. Bai Y, Zhaoshen L. Results of meta-analysis should be interpreted with much caution. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1826; author reply 1827-8.
43. Adler DG. Is dual therapy superior to monotherapy for the endoscopic treatment of patients with high-risk peptic ulcer bleeding? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4:480-1.
44. Beggs AD, Dilworth MP, Powell SL, et al. A systematic review of transarterial embolization versus emergency surgery in treatment of major nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Clin Exp Gastroenterol* 2014;7:93-104.
45. Loffroy R, Rao P, Ota S, et al. Embolization of acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage resistant to endoscopic treatment: results and predictors of recurrent bleeding. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:1088-100.
46. Millat B, Hay JM, Valleur P, et al. Emergency surgical treatment for bleeding duodenal ulcer: oversewing plus vagotomy versus gastric resection, a controlled randomized trial. *French Associations for Surgical Research. World J Surg* 1993;17:568-573.
47. Poxon VA, Keighley MR, Dykes PW, et al. Comparison of minimal and conventional surgery in patients with bleeding peptic ulcer: a multicentre trial. *Br J Surg* 1991;78:1344-1345.
48. Saunders WB. *Core Topics in general and emergency surgery*. 2 ed 2001.
49. Lau JY, Sung JJ, Lam YH, et al. Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcers. *N Engl J Med* 1999;340:751-756.
50. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD002094.
51. Neumann I, Letelier LM, Rada G et al. Comparison of different regimens of proton pump inhibitors for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD007999.
52. Laursen SB, Schaffalitzky de Muckadell OB. Syrepumpehæmmerbehandling ved ulcusblødning – en gennemgang af et Cochranereview. *Ugeskr Læger* 2014;176:V08130529.
53. Dorward S, Sreedharan A, Leontiadis GI, et al. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD005415.
54. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27:2667-2674.
55. Sung JJ, Lau JY, Ching JY, et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;152:1-9.
56. Gluud LL, Klingenberg SL, Langholz SE. Systematic review: tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:752-758.
57. Oates-Whitehead RM, D'Angelo A, Mol B. Anticoagulant and aspirin prophylaxis for preventing thromboembolism after major gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD003679.
58. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD004318.
59. Wille-Jorgensen P, Rasmussen MS, Andersen BR, et al. Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD001217.
60. De Lédinghen V, Beau P, Mannant PR, et al. When should patients with bleeding peptic ulcer resume oral intake? A randomized controlled study. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22:282-5.
61. Cipolletta L, Bianco MA, Rotondano G, et al. Outpatient management for low-risk nonvariceal upper GI bleeding: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2002;55:1-5.
62. Hsu PI, Lai KH, Lin XZ, et al. When to discharge patients with bleeding peptic ulcers: a prospective study of residual risk of rebleeding. *Gastrointest Endosc* 1996;44:382-7.
63. Longstreth GF, Feitelberg SP. Successful outpatient management of acute upper gastrointestinal hemorrhage: use of practice guidelines in a large patient series. *Gastrointest Endosc* 1998;47:219-22.
64. Sung JJ, Barkun A, Kuipers EJ, et al. Peptic Ulcer Bleed Study Group. Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150: 455-64.
65. Lau JY, Sung JJ, Lee KK, et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Engl J Med* 2000;343:310-6.
66. Jensen DM, Pace SC, Soffer E, et al. Continuous infusion of pantoprazole versus ranitidine for prevention of ulcer rebleeding: a U.S. multicenter randomized, double-blind study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1991-9.
67. Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD003840.
68. Bytzer P. Endoscopic follow-up study of gastric ulcer to detect malignancy: is it worthwhile? *Scand J Gastroenterol* 1991;26:1193-9.
69. Lanasa A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclooxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006;55:1731-1738.
70. Chan FK, Chung SC, Suen BY, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001;344:967-973.
71. Chan FK, Ching JY, Hung LC, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005;352:238-244.
72. Lai KC, Chu KM, Hui WM, et al. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:860-865.
73. Hsiao FY, Tsai YW, Huang WF, et al. A comparison of aspirin and clopidogrel with or without proton pump inhibitors for the secondary prevention of cardiovascular events in patients at high risk for gastrointestinal bleeding. *Clin Ther* 2009;31:2038-2047.
74. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009;180:713-718.