

Behandling af blødende gastroduodenale ulcera

Forfattere og korrespondance

Stig Borbjerg Laursen (tovholder), John Gásdal Karstensen & Ove B. Schaffalitzky de Muckadell

Korrespondance:

Stig Borbjerg Laursen
Afdeling for Medicinske Mavearmsygdomme S,
Odense Universitetshospital
Sdr. Boulevard 29
5000 Odense C
E-mail: Stig.laursen@rsyd.dk

Status

Første udgave:	15.03.2011
Revideret udgave:	08.03.2023
Guideline skal revideres senest:	08.03.2027

Afgrænsning af emnet:

Denne retningslinje omhandler behandling af patienter med blødning fra kroniske ulcerationer i ventrikel og/eller duodenum. For øvre gastrointestinal blødning som følge af varice-blødning, henvises til specifik guideline på DSGH.dk.

[Liste over forkortelser]

ADP: Adenosin difosfat

ASA: Acetylsalicylsyre

DOAK: Direkte orale antikoagulantia

GBS: Glasgow Blatchford score

LHM: Lavmolekylære hepariner

NSAID: Non-steroidal anti-inflammatory drugs

OR: Odds ratio

OTSC: Over-the-scope-clips

PPI: Proton pump inhibitors

SSRI: Selective serotonin reuptake inhibitors

TAE: Transarteriel embolisering

VKA: Vitamin K-antagonister

Quick-guide

Modtagelse og cirkulatorisk genopretning

- Patienterne modtages efter ABCDE-principperne
- Der anlægges minimum to store perifere iv.-adgange
- Ved hæmodynamisk påvirkning behandles med hurtig infusion af én eller flere boli (500-1000 ml) isoton NaCl iv.

- Ved livstruende blødning påbegyndes hurtigst muligt (<15min) behandling med balanceret blodkomponentterapi i forholdet erythrocytter 3: frisk frosset plasma 3: trombocytter 1, alternativt i forholdet 4:4:1.
- Patienter uden hæmodynamisk påvirkning og uden betydende iskæmisk sygdom behandles med restriktiv blodkomponentterapi (transfusionsgrænse: B-hæmoglobin < 4.3 mM)
- Anamnestisk fokuseres på beskrivelse af eventuel hæmatemese, melaena, hæmatochezi, lipothymi, NSAID/ASA/AK/DOAK-indtag, komorbiditet samt tidligere intervention på aorta
- Patienter med lav klinisk mistanke om betydende blødning og Glasgow Blatchford score (Appendix 1) ≤ 1 kan tilbydes ambulantly 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 indtil gastroskopi
- Der føres væskeskema
- Patienterne bør observeres i et specialafsnit med specialtrænet personale

Timing af endoskopi

- Kredsløbsstabile patienter bør gastroskoperes 6-24 timer efter indlæggelsestidspunktet
- Kan patienten ikke kredsløbsstabiliseres inden for en time foretages uopsættelig gastroskopi 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 hæmoclips
- Monoterapi med hæmoclips er også en god første modalitet såfremt overblikket tillader dette.
- Ved persisterende blødning anbefales behandling med over-the-scope clips eller TC-325 (hæmospray) afhængig af lokale kompetencer.

Invasive procedurer

- Såfremt endoskopisk hæmostase ikke kan opnås anbefales transarteriel embolisering (TAE) uden forsinkelse.
- Er der ikke er mulighed for TAE foretages operation med gennemstikning af ulcus.
- Patienter med initialt kredsløbssvigt, hvor man ved gastroskopian påviser aktiv blødning fra duodenalsår, bør efter succesfuld endoskopisk behandling konfereres med tertiært center mhp. stillingtagen til profylaktisk embolisering.

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 DOAK behandling pauseres
- Lav-risiko ulcera (Forrest IIc-III) behandles med peroral PPI i standarddosering (Appendix 2)
- Endoskopisk behandlingskrævende ulcera behandles med PPI i form af 80mg iv som bolus efterfulgt af infusion 8mg/time iv. i 72 timer (førnævnte dosis uafhængig af PPI-præparat)
- Eventuel Helicobacter pylori infektion eradikeres

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

Genoptagelse af medicinsk behandling ved manglende tegn på reblødning

Som udgangspunkt anbefales følgende tidsrammer for genoptagelse af antitrombotisk behandling i ukomplicerede patientforløb. Der kan dog være forhold med ændret blødnings- eller tromboserisiko (f.eks. nylig hjertestent) hvor tidsrammerne må vurderes individuelt evt. i konference med kardiolog.

- Lavdosis ASA: genoptages efter et døgn
- Clopidogrel eller andre thienopyriner : genoptages efter tre døgn
- DOAK: genoptages efter tre døgn ved normal nyrefunktion
- VKA: genoptages efter fem døgn

Indledning:

Baggrund

Selvom data tyder på en faldende incidens^{1,2} vedbliver øvre gastrointestinal blødning med at være en hyppig årsag til indlæggelse på sygehus med en årlig incidens på 61-172 per 100.000.¹⁻⁵ Blødende gastroduodenale ulcerationer udgør omkring halvdelen af patientgruppen.^{1,2} På trods af udvikling af mere potent syrehæmmende medicin, og forbedrede endoskopiske teknikker, har mortaliteten i Danmark 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 hæmatochezi med kredsløbspåvirkning, 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 erosioner/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 II
Hæmodynamisk stabile patienter uden betydende iskæmisk sygdom bør behandles med en restriktiv blodkomponentterapi	Evidens Ib
Anlæggelse af ventrikelsonde bør ikke foretages rutinemæssigt	Evidens Ib
Patienter med lav klinisk mistanke om betydende gastrointestinal blødning og GBS \leq 1 kan udredes ambulantly	Evidens IIa
Monitorering Patienter med øvre gastrointestinal blødning bør 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 på kredsløbsstabile patienter bør foretages i perioden 6-24 fra indlæggelsestidspunktet, hvorved behovet for endoskopisk behandling og dødeligheden nedsættes	Evidens II
Ved stabilt kredsløb undgås endoskopi inden for 6 timer fra indlæggelsen, idet tidlig endoskopi er forbundet med øget risiko for død og overflødig øget endoskopisk terapirate	Evidens IIb
Patienter der ikke responderer på intensiv kredsløbsstabiliserende behandling inden for en time anbefales gastroskoperet hurtigst muligt på vital indikation	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 til at opnå hæmostase og nedsætte reblødningsraten	Evidens Ib
Monoterapi med Adrenalin-saltvands-injektion bør undgås	Evidens Ia
Monoterapi med hemoclips er ligeså effektiv som kombinationsbehandling	Evidens Ia
Sekundær behandling med heater probe og hæmoclips er ligeværdige	Evidens Ia
Ved persisterende blødning er OTSC og TC-325 effektive til at opnå endoskopisk hæmostase	Evidens IIb
Invasive procedurer TAE er forbundet med en højere reblødningsrate, men til gengæld lavere komplikationsrate og måske lavere dødelighed end operation	Evidens II
Profylaktisk embolisering < 24 timer efter succesfuld endoskopisk hæmostase bør overvejes i patientforløb med initialt kredsløbssvigt, hvor der ved gastroskopi findes aktiv blødning fra et duodenalsår.	Evidens IV
Ved kirurgisk hæmostase foretrækkes gennemstikning af ulcerus	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 PPI	Evidens Ib
ASA, clopidogrel, VKA-behandling, NSAID og DOAK pauseres	Evidens III

Tidsgrænser for genoptagelse af antitrombotisk behandling	Evidens IV
Præ-endoskopisk infusion af erythromycin anbefales til selekterede patienter med svær, pågående blødning hvorved overblikket bedres ved endoskopien og behovet for kontrolgastroskopi reduceres	Evidens Ia
Tranexamsyre anbefales ikke ved ulcusblødning, da det ikke forbedrer det blødningsrelaterede udkomme, eller dødeligheden, men øger risikoen for trombovenøse komplikationer	Evidens Ia
Ernæring Patienter med Forrest IIc-III ulcera må få vanlig kost direkte efter endoskopien	Evidens IV
Patienter der er endoskopisk behandlet må få flydende kost første døgn efter proceduren og herefter fuldkost	Evidens IV
Udskrivelse Patienter med Forrest IIc-III ulcera uden kredsløbspåvirkning, eller alvorlig konkurrerende sygdom, kan ofte udskrives inden for et døgn efter endoskopi	Evidens Ib
Patienter med endoskopisk behandlingskrævende ulcera udskrives ud fra individuelt skøn, men typisk efter 72 timers PPI-infusion	Evidens IV
Efterbehandling Alle patienter med ulcussygdom bør udredes for infektion med <i>Helicobacter pylori</i>	Evidens Ia
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	Evidens IV
Patienter med behov for fortsat ASA, clopidogrel, DOAK eller NSAID behandling bør sættes i profylaktisk behandling med PPI i standarddosering	Evidens Ib
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	Evidens II

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.⁶

Der sikres initialt frie luftveje og sufficient respiration. Respirationen kontrolleres ved måling af den perifere ilt saturation, der bør være $\geq 93\%$.

Anlæggelse af en nasogastrisk sonde med sug bidrager ikke med tilfredsstillende nøjagtighed til afklaring af om der foreligger behandlingskrævende øvre gastrointestinal blødning.⁷⁻⁸ Herudover er anlæggelse af en nasogastrisk sonde forbundet med smerter, iatrogen næseblødning eller må opgives hos samlet set 34% af patienterne.⁷ På baggrund af førnævnte bør anlæggelse af ventrikelsonde 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/hæmatochezi og synkope i forbindelse førnævnte symptomer. Indtag af non-steroide antiinflammatoriske medikamenter (NSAID), acetylsalicylsyre (ASA), andre trombocythæmmende præparater, direkte orale antikoagulantia (DOAK), vitamin K-antagonister (VKA), lavmolekylære hepariner (LMH) 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.

1.1.1 Balanceret blodtransfusionspolitik ved kredsløbsustabile patienter

Kredsløbsgenopretning er hjørnестenen 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.⁹

I henhold til retningslinjerne fra Sundhedsstyrelsen¹⁰ indledes ved livstruende blødning hurtigst muligt (<15min) behandling med balanceret blodkomponentterapi *uafhængig af B-hæmoglobin*. Afhængig af de lokale forhold (antal trombocytter per trombocyt pool) anbefales følgende transfusionsforhold:

erythrocytter 3 : frisk frosset plasma 3 : trombocytter 1; *alternativt*

erythrocytter 4 : frisk frosset plasma 4 : 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.

1.1.2 Restriktiv blodtransfusionspolitik ved kredsløbsstabile patienter

Der foreligger to store (n=889-936) randomiserede studier, der har sammenlignet anvendelse af en restriktiv blodtransfusionspolitik (anæmikorrektion ved B-hæmoglobin < 4,3-5,0 mM) med anvendelse af en mere liberal transfusionspolitik (transfusion ved B-hæmoglobin < 5,6-6,2 mM) til behandling af patienter med øvre gastrointestinal blødning generelt.¹¹⁻¹² Et spansk studie af Villanueva et al¹¹ fandt, at anvendelse af en restriktiv transfusionsstrategi (B-hæmoglobin < 4,3mM vs 5,6mM) var forbundet med en lavere 42-dages mortalitet, reblødningsrate og transfusionsrelateret komplikationsrate. Forskellen i mortaliteten og reblødningsraten var dog drevet af patientgruppen med levercirrose og variceblødning og for patienter med ulcusblødning var der ingen forskel i disse endepunkter. Resultaterne viser dog, at det for størstedelen af patienter med ulcusblødning er sikkert at anvende en restriktiv transfusionsstrategi. Patienter med svær blødning eller iskæmiske sygdomme (akut koronar syndrom, symptomatisk perifer iskæmi, cerebral apopleksi) blev ikke inkluderet i studiet. I et klyngerandomiseret studie fra Storbritannien fandt Jairath et al,¹² at anvendelse af en restriktiv transfusionsstrategi (B-hæmoglobin < 5,0mM vs 6,2mM) ikke var forbundet med ændringer i dødelighed, reblødningsrate eller komplikationsrisiko. Patienter med svær blødning blev ekskluderet fra studiet og studiet præges endvidere af problemer med skæv fordeling mellem grupperne samt protokolbrud. Der er ingen klar evidens for udfaldet forbundet med anvendelse af en restriktiv transfusionspolitik til patienter med iskæmisk hjertekarsygdom og øvre gastrointestinal blødning. En metaanalyse (n=3033) fandt at anvendelse af en restriktiv transfusionsstrategi (B-hæmoglobin < 5,0mM) til patienter med iskæmisk hjertekarsygdom var forbundet med en 78% (4,6% vs 2,7%) øget risiko for udvikling af akut koronart syndrom sammenlignet med en mere liberal transfusionsstrategi (B-hæmoglobin ≥ 5,0mM).¹³

På baggrund af ovenstående studier anbefales følgende tærskelværdier for blodtransfusion:

- Stabile patienter uden kronisk hjertekarsygdom: B-hæmoglobin < 4.3mM
- Stabile patienter med kronisk hjertekarsygdom *eller* patienter med klinisk mistanke om svær blødning (systolisk blodtryk i forløbet < 90mmHg): B-hæmoglobin < 5.0mM

1.2 Risikoscoringsystemer

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.¹⁴

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.^{14,15} Den optimale skæringsværdi er vist at være $GBS \leq 1$, hvorved 15-20 % af alle indlæggelser for øvre gastrointestinal blødning forventes at kunne undgås.^{16,17} Patienter med $GBS \leq 1$ har en meget lav risiko for behov for blodtransfusion (1.8%), endoskopisk behandling (1.4%) embolisering eller operation (0.4%) samt død inden for 30 dage (0.4%).¹⁷

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.

2. Monitorering

Patienter med øvre gastrointestinal blødning bør modtages og observeres i et specialafsnit, hvilket er vist at reducere mortaliteten.¹⁸ Ved reblødning efter endoskopisk hæmostase er vist, at der indtræder et fald i blodtrykket 1-2 timer før udvikling af symptomer på reblødning.¹⁹ Fraset førnævnte studier foreligger der kun sparsomme data omkring optimal observation ved ulcusblødning, hvorfor størstedelen af nedenstående anbefalinger bygger på konsensus.²⁰

Vitalparametrene: Puls, blodtryk, ilt saturation, respirationsfrekvens, diurese og bevidsthedsniveau monitoreres hvert kvarter indtil patienten er stabiliseret og herefter én gang i timen indtil gastroskopian. 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. Reblødning udvikles hyppigst inden for de første 72 timer – og især inden for de første 24 timer - efter endoskopisk behandling.²¹ Idet man ved reblødning typisk udvikler arteriel hypotension 1-2 timer inden udvikling af øvrige symptomer,¹⁹ anbefales kontrol af blodtryk og puls hver time første døgn efter endoskopisk behandling for ulcusblødning, herefter hver 2. time indtil 72 timer efter den endoskopiske behandling. Der føres væskeskema i hele perioden.

Reblødning forekommer hos 11%²¹ og skal mistænkes ved genudvikling af hæmatemese, frisk melæna/haematochezi, lipothymi, arteriel hypotension, takykardi, faldende B-Hæmoglobin samt manglende fald i P-Karbamid.

2.1 Endotracheal intubation

Selvom det synes intuitivt, tyder eksisterende data ikke på, at rutinemæssig profylaktisk intubation i forbindelse med gastroskopi reducerer komplikationsrisikoen, herunder risikoen for luftvejskomplikationer, blandt patienter med øvre gastrointestinal blødning. Tre systematiske reviews (n=367-6068) har fundet, at rutinemæssig profylaktisk intubation kan være forbundet med en højere risiko for pneumoni og forlænget indlæggelsesvarighed.²²⁻²⁴ Der er ingen data, der tyder på, at rutinemæssig profylaktisk intubation ved øvre GI-blødning reducerer dødeligheden eller andre komplikationer for patienten. På baggrund af dette anbefales profylaktisk intubation reserveret til patienter i høj risiko for luftvejsaspiration (manglende evne til at forsvare luftvejene, vedvarende hæmatemese eller agitation) samt patienter med svær blødning i risiko for exsanguination.

3. Timing af endoskopi

Der er de senere år publiceret flere nye studier, der belyser sammenhængen mellem timing af gastroskopi og risikoen for død inden for 30 dage.²⁵⁻²⁷ Generelt viser studierne, at tidlig endoskopi inden for 6 timer fra indlæggelsestidspunktet, er forbundet med en betydelig øget risiko for endoskopisk behandling uden at det er forbundet med bedre udfald for patienterne.²⁵⁻²⁷ Trods statistisk justering, og selv hvis man ser på kredsløbsstabile patienter, er tidlig endoskopi inden for 6 timer fra ankomsten til sygehus forbundet med en øget risiko for død inden for 30-dage,²⁶⁻²⁷ der formentlig kan relateres til suboptimal optimering af patienten forud for endoskopien. Det skal i den forbindelse erindres, at størstedelen (80%) af dødsfald inden for 30 dage, for patienter med ulcusblødning, er relateret til komorbiditet og ikke selve blødningen.²⁸ Flere studier viser ligeledes, at sen endoskopi efter 24 timer er forbundet med en overdødelighed.²⁶⁻²⁷

På baggrund af ovenstående anbefales, at patienter der kan kredsløbsstabiliseres gastroskoperes i perioden 6-24 timer fra indlæggelsestidspunktet. Man bør hos kredsløbsstabile patienter undgå endoskopi inden for få timer fra indlæggelsestidspunktet. Patienter der ikke responderer på intensiv kredsløbsstabiliserende behandling inden for en time anbefales hurtigst muligt gastroskoperet på vital indikation.

4. Endoskopisk behandling

4.1 Indikation og formål

Der er generelt set indikation for endoskopisk behandling af Forrest I-IIb-ulcera (Appendix 3). Endoskopisk behandling af Forrest I-IIa ulcera vil udover primær hæmostase medføre lavere reblødningsrate, operationsrate og mortalitet.²⁹ Endoskopisk behandling af ulcerationer med fastsiddende koagel – dvs. et koagel der ikke kan fjernes ved kraftigt skyl eller sug – er fortsat omdiskuteret.³⁰ En metaanalyse har imidlertid vist, at endoskopisk behandling ved denne type ulcerationer reducerer reblødningsraten og operationsraten, omend mortaliteten forbliver uændret.³¹ 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 skyl 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 hæmostase³²⁻³⁵ og skabe overblik over blødningskilden. Det injicerede adrenalin-saltvand anlægges gennem ulcusbunden som ekstravasale depoter, der rent mekanisk komprimerer det underliggende kar fra ydersiden og reducerer flowet i karret. Der er klar sammenhæng mellem mængden af injiceret adrenalin-saltvand og reblødningsrisikoen.³⁶⁻³⁸ Således kan reblødningsraten halveres ved injektion af et totalvolumen på 13-20 ml i forhold til et totalvolumen på 5-10 ml.³⁶ Idet reblødning er forbundet med en tre-fold stigning i dødeligheden, når der justeres for øvrige faktorer af prognostisk betydning,²¹ 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. Reblødningsraten kan reduceres yderligere ved indgift af højere totalvolumen (20-40ml), men ved indgift af totalvolumen større end 30ml øges risikoen for udvikling af perforation (5%) samt længerevarende abdominalsmerter (67%) hvorfor dette bør undgås.³⁷

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

Anvendelse af injektion adrenalin-saltvand som monoterapi er forbundet med en reblødningsrate på knap 20%.³⁹ En Cochrane-analyse samt to metaanalyser har vist, at man ved supplerende behandling med kontaktermisk probe eller hemoclips kan nedsætte reblødningsraten, operationsraten og formentlig dødeligheden.³⁹⁻⁴¹ Injektion af adrenalin-saltvand bør derfor altid suppleres med en sekundær terapiform. Typisk vælges supplerende kontaktermisk behandling ved sår uden prominierende kar og hemoclips ved sår med et prominierende kar.

4.2.2 Kontaktermisk probe

Behandling med kontaktermiske prober er effektiv til at opnå varig hæmostase⁴²⁻⁴³ og især god ved blødning fra en ulceration uden et prominierende kar i ulcusbunden. Målet med behandlingen er at opnå koaktiv koagulation med permanent flowstandsning i det underliggende kar. Sandsynligheden for at opnå koaktiv

koagulation øges ved at placere proben med et fast tryk svarende til ulcusbunden (afklemmer underliggende blodflow) hvorefter proben aktiveres. For 10F bipolære elektrokoagulationsprober anbefales 15-20W i mindst 8 sekunder og for 10F Heater prober 3-4x30 J.⁴⁴ For at fjerne blodforsyningen svarende til blødningspunktet behandles initialt cirkumferentielt rundt om blødningspunktet i ulcusbunden, typisk 6-8 steder (med 15-20W i 8 sekunder per sted), hvorefter der afslutningsvist behandles svarende til selve blødningspunktet.

Der er kun få studier, der sammenligner monoterapi med kontaktermisk behandling med endoskopisk kombinationsbehandling. Med forbehold for begrænsede – og modstridende – studier på området, tyder data på at kombination af adrenalinsaltvand og kontaktermisk behandling kan være forbundet med højere primær hæmostaserate og lavere reblødningsrate sammenlignet med monoterapi med kontaktermisk behandling.⁴⁵⁻⁴⁶ På baggrund af disse begrænsede data anbefales, at man undgår monoterapi med kontaktermisk behandling.

4.2.3 Hemoclips

Hemoclips er effektive til opnåelse af mekanisk hæmostase^{40,47} og er især velegnede ved ulcerationer med blødning fra et prominente område. 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.⁴⁷⁻⁵⁰ Overordnet set synes behandlingerne ligeværdige.^{47,51} Den optimale applicering af hæmoclipps ved øvre gastrointestinal blødning er tidligere beskrevet af Kaltenbach.⁵²

4.2.4 Over-the-scope-clips (OTSC)

Der er de sidste år publiceret mere end 30 studier på mere end 1300 patientforløb, hvor man har anvendt OTSC til behandling af patienter med svær gastrointestinal blødning, der ikke har kunnet standses med de konventionelle endoskopiske behandlingsmetoder.⁵³ Et systematisk review, der inkluderede 32 studier af patienter med øvre og nedre gastrointestinal blødning, fandt en overordnet hæmostaserate på 86%, hvilket er pænt når man tager højde for patientselektionen.⁵³ Der foreligger endnu kun tre publicerede kliniske randomiserede studier på området. Et randomiseret studie (n=66) på patienter med ulcus reblødning fandt, at anvendelse af OTSC var forbundet med en højere forekomst af endoskopisk sekundær hæmostase

sammenlignet med konventionel behandling med hæmoclip eller termisk behandling (94% vs 58%; $p=0.01$).⁵⁴ Studiet er blevet kritiseret for den lave hæmostaserate i kontrolgruppen samt høj risiko for bias, idet man brød randomiseringen for 30% af de patienter, der blev randomiseret til kontrolgruppen.

Et randomiseret studie ($n=53$) undersøgte effekten af OTSC til primær behandling af patienter med blødning fra ulcerationer og dieulafoy's læsioner.⁵⁵ Studiet fandt, at OTSC var forbundet med en lavere reblødningsrate (4 vs 29%; $p=0,017$) sammenlignet med almindelige hæmoclip eller kontaktermisk behandling.⁵⁵ Der var ingen forskel i primær hæmostaserate (100% i begge grupper). Studiet hæmmes af en påfaldende høj reblødningsrate i kontrolgruppen samt at 17% af de inkluderede patienter ikke havde endoskopiske blødningsstigmata krævende endoskopisk behandling (inkluderet i studiet grundet påvist doppler-flow, men ingen af disse patienter reblødte). Et netop publiceret randomiseret studie ($n=100$) fandt at behandling med OTSC var forbundet med en højere hæmostaserate (100 vs 89%; $p=0.027$) blandt høj-risiko patienter med blødning fra ulcerationer, Dieulafoy's læsioner eller Mallory-Weiss læsioner.⁵⁶ Studiet inkluderede kun patienter i høj risiko for reblødning og død defineret som Rockall score ≥ 7 . Man fandt i studiet ikke signifikant forskel i reblødningsraten mellem de to grupper (8 vs 15%; $P=0.36$).

Sammenfattende er evidensen for anvendelse af OTSC til behandling af ulcusblødning fortsat meget begrænset sammenlignet med evidensen bag behandling med hhv. adrenalin-saltvand, kontaktkoagulation samt almindelige hæmoclip. Der er dog mange studier – om end langt størstedelen er retrospektive – der har vist, at det ved anvendelse af OTSC er muligt, at opnå varig endoskopisk hæmostase hos en del patienter med svær blødning, der ikke kan håndteres med de konventionelle endoskopiske behandlingsværktøjer. Set i lyset af at behandlingsalternativerne (embolisering og operation) er markant mere invasive, og har en højere komplikationsrate, anbefales behandling med OTSC i patientforløb med svær ulcusblødning, der ikke responderer på injektionsbehandling, kontaktermisk behandling eller hæmoclip. Dette kræver selvfølgelig, at der er lokal adgang til endoskopører med erfaring i OTSC-behandling.

4.2.5 Topiske agenser

Der er udviklet flere forskellige topiske agenser til endoskopisk behandling af ulcusblødning herunder TC-325 (hæmospray) og Endoclot. Et nyligt randomiseret studie på 224 patienter (hvoraf 136 havde ulcusblødning) fandt, at primær behandling med hæmospray var forbundet med samme primær hæmostaserate (96 vs 94%) og reblødningsrate (12 vs 16%) som ved konventionel behandling med termiske prober og hæmoclips med/uden forudgående adrenalininjektion.⁵⁷ I modsætning til dette har flere multicenterstudier dog vist, at anvendelse af hæmospray til behandling af ulcusblødning er forbundet med en meget høj reblødningsrate. Et fransk prospektivt multicenterstudie fandt blandt 202 patienter med øvre GI-blødning (hvoraf 75 havde ulcusblødning), at man ved applicering af TC-325 kunne opnå hæmostase hos 96% af patienterne med ulcusblødning.⁵⁸ Dette på trods af at TC-325 i 80% af patientforløbene blev anvendt på vital indikation. Reblødningsraten ved ulcusblødning var 38% inden for 8 dage.⁵⁸ Et spansk retrospekt multicenter studie på 261 patienter med gastrointestinal blødning (hvoraf 73 havde ulcusblødning) fandt, at man med TC-325 kunne opnå hæmostase hos 97% af patienterne med ulcusblødning.⁵⁹ Reblødningsraten var 28% efter 7 dage.⁵⁹ Et nyligt publiceret internationalt multicenter studie på 67 patienter med aktivt blødende ulcerationer (Forrest 1a-1b) fandt at monoterapi med TC-325 var forbundet med en primær hæmostaserate på 97% og reblødningsrate på 13%.⁶⁰

Konklusivt er evidensen for anvendelse af topiske agenser til behandling af ulcusblødning fortsat meget begrænset sammenlignet med evidensen bag de konventionelle endoskopiske behandlingsformer. Der er dog en del data, der sammenstemmende viser, at TC-325 (hæmospray) er effektiv til at opnå endoskopisk hæmostase hos patienter med svær blødning, der ikke kan håndteres med de almindelige endoskopiske behandlingsværktøjer. Ulempen ved anvendelsen af TC-325 til disse patientforløb, sammenlignet med OTSC, er en forventet højere reblødningsrate. Fordelen ved TC-325 er, at anvendelsen er teknisk lettere end OTSC. Ved håndtering af patientforløb med svær ulcusblødning - der ikke responderer på behandling med injektionsbehandling, termisk behandling eller hæmoclips – kan behandling med TC-325 overvejes. Det er dog vigtigt, at behandling med TC-325 efterfølges af et andet hæmostastisk indgreb i form af enten kontrolskopi ved rutineret endoskopør mhp. OTSC-behandling, alternativt embolisering.

4.2.6 Argon plasma koagulation

Evidensen for behandling af ulcusblødning med argon plasma koagulation er beskedent med få randomiserede studier på området. Et randomiseret studie fandt, 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 %).⁶¹ De tilgængelige studier 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 beskedent dybdevirkning og manglende mulighed for koaktiv koagulation. Grundet usikkerhed om effekten anbefales behandling med argon plasma koagulation ikke til ulcusblødning.

5. Invasive procedurer

Blødning, som er refraktær for standard endoskopisk behandling, defineres som persisterende blødning.⁶² I disse tilfælde er evidensgraden ringe, men avanceret endoskopisk behandling anbefales initalt enten med over-the-scope clips (OTSC) eller applikation med hæmostatisk pulver (se punkt 4.2.4 og 4.2.5). Såfremt der ikke opnås hæmostase med disse modaliteter, er næste skridt transarteriel embolisering (TAE) eller operation. Der foreligger ikke studier af høj kvalitet, der sammenligner udfaldet efter TAE i forhold til kirurgisk hæmostase. TEA synes at være forbundet med en lavere komplikationsrate og mortalitet i forhold til kirurgi selvom reblødningsrisikoen er mindre ved kirurgi.^{63,64} Generelt anbefales, 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 ved manglende hæmostase

Såfremt der ikke kan opnås endoskopisk hæmostase, bør patienten uden forsinkelse have udført transarteriel embolisering (TAE). Ved TAE foretages initalt 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 titanium coils) er det muligt at opnå hæmostase hos omkring 93 % af patienterne.⁶⁵ I tilfælde hvor der ved angiografien ikke kan identificere aktiv blødning kan "blind embolisering" foretages ud fra kendskab til den anatomiske lokalisation af ulcus.⁶⁵ Der kan med fordel sættes en hemoclips i ulcusranden ved den forudgående endoskopi, hvorved identifikation af det involverede karsegment ved angiografi lettes.

5.2 Profylaktisk embolisering

To metaanalyser har fundet, at profylaktisk embolisering efter succesfuld endoskopisk hæmostase halverer (OR: 0.48) reblødningsrisikoen^{66,67} og i den ene metaanalyse fandtes også et signifikant fald i dødeligheden.⁶⁷ Det skal bemærkes at metaanalyserne kun inkluderer 265-486 patienter behandlet med profylaktisk embolisering og at størstedelen af de underliggende studier er retrospektive kohortestudier. Inklusionskriterierne i de randomiserede studier på området er meget varierende, men generelt inkluderes høj-risiko patienter herunder patienter med kredsløbssvigt, svær pågående blødning under endoskopien og blødning fra ulcerationer over 2cm i diameter. Profylaktisk embolisering foretages typisk inden for 12-24 timer fra opnået endoskopisk hæmostase.

Grundet diversiteten i inklusionskriterierne i de underliggende studier, er det ikke muligt at komme med en entydig afgrænsning af hvilke patienter, der bør behandles med profylaktisk embolisering. Et stort dansk kohortestudie på godt 2000 patienter med ulcus reblødning viste, at de vigtigste prædiktive faktorer for reblødning er: 1. præsentation med kredsløbssvigt, 2. ulcerationer med forekomst af aktiv blødning fra ulcusbunden, synlige kar eller fastsiddende koagler (Forrest I-IIb), samt 3. blødning fra duodenalsår.⁶⁸ Omkring 8% af danske patienter med ulcusblødning opfylder alle tre risikofaktorer og disse patienter har både en høj reblødningsrisiko (24%), høj risiko for svær reblødning, der ikke kan håndteres endoskopisk (50%) samt høj 30-dages dødelighed (23%).⁶⁸ Ved håndtering af *højrisiko patienter* (aktivt blødende duodenalsår eller svær komorbiditet) opfyldende alle tre risikofaktorer anbefales efter endoskopisk hæmostase kontakt til tertiært center mhp. stillingtagen til om patienten skal behandles med profylaktisk embolisering.

5.3 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,^{69,70} hvorfor den mest simple operation bør anvendes. Der er ikke evidens for at anbefale en speciel adgang, operationsteknik, sutur eller sutureringssteknik. 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.⁷¹ 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.⁷² Et multicenter randomiseret kontrolleret studie, som inkluderede 66 patienter med reblødning efter initial endoskopisk hæmostase, fandt at gentaget endoskopi med OTSC-behandling var forbundet med en højere hæmostaserate sammenlignet med endoskopisk standard behandling (94 vs 58%).⁵⁴ Risikoen for reblødning inden for 7 dage og mortaliteten var dog ens i de to grupper. 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.⁷³ 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.⁷⁴ 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.^{74,75} En senere meta-analyse fandt ligeledes at intermitterende dosering to gange dagligt – for alle effektmål - var norinferiort til kontinuerlig indgift.⁷⁶ Det må dog bemærkes

at 9 ud af 13 studier omhandlede asiatiske patienter, der gennemgående har bedre effekt af PPI.⁷⁶ Konklusionen 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.⁷⁷ Behandling med PPI forud for endoskopi kan anvendes, men må ikke tage opmærksomhed fra genopretning af kredsløb eller forsinke tidspunktet for øvre endoskopi.

Det anbefales, at alle patienter med ulcusblødning sættes i behandling med PPI. Lav-risiko ulcerationer (Forrest IIc-III) behandles med peroral PPI i standard dosis, dvs. behandling ækvipotent til 20 mg omeprazol dagligt (se Appendix 2). Ved endoskopisk behandlingskrævende ulcerationer anbefales initial højdosis infusionsbehandling med 80 mg PPI iv. som bolus efterfulgt af 8 mg/time iv. i 72 timer (dosis uafhængig af PPI-præparat) inden overgang til peroral behandling i standard dosis.

7.2 Pausering af behandling med ASA, ADP-hæmmere, VKA, NOAK og NSAID

Ved ophør med velindiceret ASA-behandling er risikoen for udvikling af arteriel trombose næsten fordoblet.⁷⁸ 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.⁷⁹ Trombocytfunktionen er normalt hæmmet i op til fem døgn efter seponering af ASA 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, vitamin K antagonist (VKA), NOAKs og NSAID 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. Unødigt NSAID indtag seponeres. Det optimale tidspunkt for genoptagelse af antikoagulationsbehandling er ikke fastlagt,

men er formentlig inden for 7 døgn. Retrospektive observationelle studier har vist at tidlig genoptagelse resulterer i en nonsignifikant øgning af non-fatale blødninger, men reducerer risiko for trombose og død. Risiko for trombose og blødning varierer fra patient til patient og det er anbefalet at man lader sig vejlede af CHA2DS2-VASc og HAS-BLED scores. Virkningen af DOAK er næsten væk efter 60 timer.⁸⁰ Når blødningen er under kontrol kan behandling med DOAK ved normal nyrefunktion genoptages efter 3 dage. Behandling med VKA kan genoptages efter fem døgn. Da effekten af VKA – i modsætning til DOAK, der virker inden for timer – er langsomt indtrædende må bridging med lavmolekylært heparin overvejes ved behov for tidlig antikoagulation.

7.3 Tranexamsyre

En Cochrane-analyse har fundet, at behandling med tranexamsyre muligvis kan reducere dødeligheden sammenlignet med placebo.⁸¹ 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 ulcussygdom. Et nyligt publiceret internationalt multicenter RCT med inklusion af 12.009 patienter med svær øvre eller nedre gastrointestinal blødning viste, at behandling med tranexamsyre fordobler risikoen for trombovenøse embolier (0,8 vs 0,4%), men reducerer ikke behovet for transfusion, hæmostatisk intervention eller dødeligheden.⁸² På baggrund af sidstnævnte studie anbefales at tranexamsyre ikke anvendes til behandling af patienter med ulcusblødning.

7.4 Erythromycin

Prokinetika øger ventrikeltømningen og præ-endoskopisk behandling kan derigennem øge overblikket ved den efterfølgende gastroskopi. Fem metaanalyser har evalueret effekten af infusion af prokinetika forud for gastroskopi ved øvre gastrointestinal blødning.⁸³⁻⁸⁷ Den seneste metaanalyse fra 2016 (n=598) fandt at præ-endoskopisk erythromycin-infusion øgede andelen af patienter hvor der var tilstrækkelig overblik over ventrikelslimhinden (77% vs 51%; OR 4.1; p<0.01), reducerede behovet for kontrolgastroskopi (15% vs 26%; OR 0.51; p<0.01) og reducerede indlæggelsesvarigheden (-1,75 dage; p<0.01).⁸³ Der blev ikke fundet nogen forskel i transfusionsbehovet eller operationsraten.⁸³ Mortalitet indgik ikke som endepunkt i studiet, men ud fra tidligere studier er der ikke evidens for, at erythromycin reducerer dødeligheden ved ulcusblødning.

De fleste studier, der har fundet en gevinst af erythromycin, inkluderede patienter indlagt i intensiv regi med pågående blødning eller hæmatemese. Der er formentlig denne patientgruppe, der har størst udbytte af behandlingen. Den hyppigst anvendte dosering er 250mg erythromycin iv indgivet 30-120 minutter forud for gastroskopian. Man skal erindre, at erythromycin er kontraindiceret ved forlænget QT-interval.⁶²

På baggrund af ovenstående anbefales præ-endoskopisk infusion af 250mg erythromycin iv. 30-120 minutter inden gastroskopian til selekterede patienter med svær, pågående blødning.

7.5 Tromboseprofylakse

Dyb venøs tromboemboli (DVT) er en hyppig komplikation efter abdominal kirurgi (7-45 %).⁸⁸ 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.⁸⁹ Ved supplerende mekanisk behandling med graduerede kompressionsstrømper og tidlig mobilisering kan forekomsten af venøse embolier yderligere reduceres.⁹⁰

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.⁹¹

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.⁹²⁻⁹⁴ 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 sygdom, der rebløder inden for en måned, rebløder størstedelen (60-76%) inden for 72 timer.^{68,95-97} 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.⁹⁸ 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.⁹⁹

10.3 PPI profylakse

Indtag af ASA/NSAID er forbundet med en 4-7 gange øget relativ risiko for ulcuskomplikationer.¹⁰⁰ 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.¹⁰¹ Langtidsbehandling med clopidogrel 75 mg giver, hos patienter med tidligere ulcusblødning, otte gange flere blødningsrecidiver end kombinationen af ASA 80-100 mg og PPI.^{102,103} Kombination af PPI og ASA synes mere sikker hvad angår blødning end kombination af PPI og clopidogrel.¹⁰⁴ Eventuel PPI-clopidogrel interaktion synes ikke at være betydende.¹⁰⁵ PPI profylakse anbefales kun til patienter med tidligere ulcussygdom eller indtag af ASA/NSAID.

Det anbefales, at patienter med behov for fortsat ASA eller NSAID behandling sættes i profylaktisk behandling med PPI i standarddosering (Appendix 2). 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.

Referencer

1. Laine L, Yang H, Chang SC, Datto C. Trends for incidence of hospitalization and death due to GI complications in the United States from 2001 to 2009. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1190-5; quiz 1196.
2. Wuerth BA, Rockey DC. Changing Epidemiology of Upper Gastrointestinal Hemorrhage in the Last Decade: A Nationwide Analysis. *Dig Dis Sci* 2018;63:1286-1293.
3. Hearnshaw SA, Logan RF, Lowe D, Travis SP, Murphy MF, Palmer KR. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. *Gut* 2011;60:1327-35.
4. Rockall TA, Logan RFA, Devlin HB, Northfield TC. Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the UK. *BMJ* 1995;311:222-6.
5. Blatchford O, Davidson LA, Murray WR, Blatchford M, Pell J. Acute upper gastrointestinal haemorrhage in west of Scotland: case ascertainment study. *BMJ* 1997;315:510-4.
6. Thim T, Krarup NH, Grove EL, et al. ABCDE - systematisk tilgang til patienter med kritisk sygdom. *Ugeskr Læger* 2010;172:3264-3266.
7. Rockey DC, Ahn C, de Melo SW. Randomized pragmatic trial of nasogastric tube placement in patients with upper gastrointestinal tract bleeding. *J Investig Med* 2017; 65: 759–764
8. Machlab S, Garcia-Iglesias P, Martinez-Bauer E et al. Diagnostic utility of nasogastric tube aspiration and the ratio of blood urea nitrogen to creatinine for distinguishing upper and lower gastrointestinal tract bleeding. *Emergencias* 2018; 30: 419–423 [75]
9. Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000567.
10. Sundhedsstyrelsen. National klinisk retningslinje for indikation for transfusion med blodkomponenter – Sundhedsstyrelsen. 2018.
11. Villanueva CV, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013;368:11-21.
12. Jairath V, Kahan BC, Gray A, et al. Restrictive versus liberal blood transfusion for acute upper gastrointestinal bleeding (TRIGGER): a pragmatic, open-label, cluster randomised feasibility trial. *Lancet* 2015;386:137-44.
13. Docherty AB, O'Donnell R, Brunskill S et al. Effect of restrictive versus liberal transfusion strategies on outcomes in patients with cardiovascular disease in a non-cardiac surgery setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; 352: i1351
14. 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.
15. 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.
16. Laursen SB, Dalton HR, Murray IA, et al. Performance of new thresholds of the Glasgow Blatchford score in managing patients with upper gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:115-21.e2.
17. Stanley AJ, Laine L, Dalton HR, et al. Comparison of risk scoring systems for patients presenting with upper gastrointestinal bleeding: international multicentre prospective study. *BMJ* 2017;356:i6432.
18. Sanders DS, Pery 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.
19. Carlsen NV, Laursen SB, Schaffalitzky de Muckadell OB. Hypotension develops one to two hours before other symptoms in peptic ulcer rebleeding; a matched cohort study. *Scand J Gastroenterol* 2021;56:1011-1016.
20. Det nationale indikatorprojekt. Blødende gastroduodenalt ulcus – Tværfaglig national klinisk retningslinje for diagnostisk, behandling og pleje. <http://www.nip.dk>
21. Laursen SB, Stanley AJ, Laine L, Schaffalitzky de Muckadell OB. Rebleeding in peptic ulcer bleeding – a nationwide cohort study of 19,537 patients. *Scand J Gastroenterol* 2022;57(12):1423-1429.
22. Chaudhuri D, Bishay K, Tandon P et al. Prophylactic endotracheal intubation in critically ill patients with upper gastrointestinal bleed: a systematic review and meta-analysis. *JGH Open* 2019; doi:10.1002/jgh3.12195
23. Alshamsi F, Jaeschke R, Baw B et al. Prophylactic endotracheal intubation in patients with upper gastrointestinal bleeding undergoing endoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Saudi J Med Med Sci* 2017; 5: 201–209.
24. Almashrawi AA, Rahman R, Jersak ST et al. Prophylactic tracheal intubation for upper GI bleeding: a meta-analysis. *World J Metaanal* 2015; 3: 4–10.
25. Lau JYW, Yu Y, Tang RSY, et al. Timing of Endoscopy for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *N Engl J Med* 2020;382:1299-1308.
26. Guo CLT, Wong SH, Lau LHS, et al. Timing of endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: a territory-wide cohort study. *Gut* 2021;gutjnl-2020-323054. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323054. Online ahead of print.
27. Laursen SB, Leontiadis GI, Stanley AJ, Møller MH, Hansen JM, Schaffalitzky de Muckadell OB. Relationship between timing of endoscopy and mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a nationwide cohort study. *Gastrointest Endosc* 2017;85:936-944.e3.
28. Sung JJ, Tsoi KK, Ma TK, et al. Causes of mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective cohort study of 10,428 cases. *Am J Gastroenterol* 2010;105:84-9.
29. Cook DJ, Guyatt GH, Salena BJ et al. Endoscopic therapy for acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1992; 102:139-48.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Rollhauser C, Fleischer DE. Current status of endoscopic therapy for ulcer bleeding. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000;14:391-410.
36. 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.

37. 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.
38. 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.
39. Vergara M, Bennett C, Calvet X, et al. Epinephrine injection versus epinephrine injection and a second endoscopic method in high risk bleeding ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD005584.
40. Baracat F, Moura E, Bernardo W et al. Endoscopic hemostasis for peptic ulcer bleeding: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Surg Endosc* 2016;2155–2168
41. Shi K, Shen Z, Zhu G et al. Systematic review with network metaanalysis: dual therapy for high-risk bleeding peptic ulcers. *BMC Gastroenterology* 2017;55: doi:10.1186/s12876-017-0610-039. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Mullady DK, Wang AY, Waschke KA. AGA Clinical Practice Update on Endoscopic Therapies for Non-Variceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Expert Review. *Gastroenterology* 2020;159:1120-1128.
45. Bianco MA, Rotondano G, Marmo R, et al. Combined epinephrine and bipolar probe coagulation vs. bipolar probe coagulation alone for bleeding peptic ulcer: a randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2004; 60:910–915.
46. Lin HJ, Tseng GY, Perng CL, et al. Comparison of adrenaline injection and bipolar electrocoagulation for the arrest of peptic ulcer bleeding. *Gut* 1999;44:715–719.
47. 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. *Gut* 2007;56:1364-73.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. Kaltenbach TK, Friedland S, Barro J, et al. Clipping for upper gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2006;915-918.
53. Bartell N, Bittner K, Kaul V, et al. Clinical efficacy of the over-the-scope clip device: A systematic review. *World J Gastroenterol* 2020;26:3495-3516.
54. Schmidt A, Gölder S, Goetz M, et al. Over-the-Scope Clips Are More Effective Than Standard Endoscopic Therapy for Patients With Recurrent Bleeding of Peptic Ulcers. *Gastroenterology* 2018;155:674-686.e6.
55. Jensen DM, Kovacs T, Ghassemi KA, et al. Randomized Controlled Trial of Over-the-Scope Clip as Initial Treatment of Severe Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:2315-2323.
56. Meier B, Wannhoff A, Denzer U, Stathopoulos P, Schumacher B, et al. Over-the-scope-clips versus standard treatment in high-risk patients with acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a randomised controlled trial (STING-2). *Gut* 2022;71:1251-1258.
57. Lau JYW, Pittayanon R, Kwek A, et al. Comparison of a Hemostatic Powder and Standard Treatment in the Control of Active Bleeding From Upper Nonvariceal Lesions : A Multicenter, Noninferiority, Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2022;175:171-178.
58. Sami Haddara S, Jacques J, Leclaire S, et al. A novel hemostatic powder for upper gastrointestinal bleeding: a multicenter study (the "GRAPHE" registry). *Endoscopy* 2016;48:1084-1095.
59. Rodríguez de Santiago E, Burgos-Santamaría D, Pérez-Carazo L, et al. Hemostatic spray powder TC-325 for GI bleeding in a nationwide study: survival and predictors of failure via competing risks analysis. *Gastrointest Endosc*. 2019;90:581-590.
60. Sung JY, Moreea S, Dhaliwal H, et al. Use of topical mineral powder as monotherapy for treatment of active peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2022;S0016-5107(22)00088-8.
61. 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.
62. Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2021. *Endoscopy* 2021;53:300-332.
63. 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.
64. Sverden E, Mattsson F, Lindstrom D, et al. Transcatheter arterial embolization compared with surgery for uncontrolled peptic ulcer bleeding. A population-based cohort study. *Ann Surg* 2019; 269: 304–309
65. 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.
66. Boros E, Sipos Z, Hegyi P, Teutsch B, Frim L, et al. Prophylactic transcatheter arterial embolization reduces rebleeding in non-variceal upper gastrointestinal bleeding: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2021;27:6985-6999.
67. Yu Q, Liu C, Collura B, Navuluri R, Patel M, et al. Prophylactic transcatheter arterial embolization for high-risk ulcers following endoscopic hemostasis: a meta-analysis. *World J Emerg Surg* 2021;16:29.
68. Laursen SB, Stanley AJ, Laine L, Schaffalitzky de Muckadell OB. Rebleeding in peptic ulcer bleeding - a nationwide cohort study of 19,537 patients. *Scand J Gastroenterol* 2022 Jul 19:1-7. doi: 10.1080/00365521.2022.2098050. Online ahead of print.
69. 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.
70. 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.
71. Saunders WB. *Core Topics in general and emergency surgery*. 2 ed 2001.
72. 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.

73. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD002094.
74. 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.
75. Laursen SB, Schaffalitzky de Muckadell OB. Syrepumpehæmmerbehandling ved ulcusblødning – en gennemgang af et Cochranereview. *Ugeskr Laeger* 2014;176:V08130529.
76. Sachar H, Vaidya K, Laine L. Intermittent vs continuous proton pump inhibitor therapy for high-risk bleeding ulcers: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2014;174:1755-62
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. Desai J, Granger CB, Weitz JI, Aisenberg J. Novel oral antikoagulation in gastrointestinal practice. *Gastrointest Endosc* 2013;78:227-39.
81. Gluud LL, Klingenberg SL, Langholz SE. Systematic review: tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:752-758.
82. The HALT-IT Trial Collaborators. Effects of a high-dose 24-h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALT-IT): an international randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020;395:1927-1936.
83. Rahman R, Nguyen DL, Sohail U et al. Pre-endoscopic erythromycin administration in upper gastrointestinal bleeding: an updated metaanalysis and systematic review. *Ann Gastroenterol* 2016; 29: 312–317
84. Bai Y, Guo JF, Li ZS. Meta-analysis: erythromycin before endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 166–171
85. Szary NM, Gupta R, Choudhary A et al. Erythromycin prior to endoscopy in acute upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 920–924
86. Theivanayagam S, Lim RG, Cobell WJ et al. Administration of erythromycin before endoscopy in upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Saudi J Gastroenterol* 2013; 19: 205–210
87. Barkun AN, Bardou M, Martel M et al. Prokinetics in acute upper GI bleeding: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 1138–1145
88. 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.
89. 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.
90. Wille-Jorgensen P, Rasmussen MS, Andersen BR, et al. Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD001217.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. Ford AC, Gurusamy KS, Delaney B, Forman D, Moayyedi P. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:CD003840.
99. Bytzer P. Endoscopic follow-up study of gastric ulcer to detect malignancy: is it worthwhile? *Scand J Gastroenterol* 1991;26:1193-9.
100. Lanas 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. Cardoso RN, Benjo AM et al. Incidence of cardiovascular events and gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel with and without proton pump inhibitors: an updated meta-analysis. *Open heart* 2015;2:e000248.2

Appendix 1. Glasgow Blatchford Score

Risikofaktorer	Score
<u>P-Carbamid (mmol/L)</u>	
≥6,5 - <8,0	2
≥8,0 - <10,0	3
≥10,0 - <25,0	4
≥25,0	6
<u>B-hæmoglobin (mmol/L) for mænd</u>	
7,5 – 8,0	1
6,2 – 7,4	3
<6,2	6
<u>B-Hæmoglobin (mmol /L) for kvinder</u>	
6,2 – 7,4	1
<6,2	6
<u>Systolisk blodtryk (mmHg)</u>	
100-109	1
90-99	2
<90	3
<u>Andre risikofaktorer</u>	
Takykardi ≥100 slag/min	1
Forekomst af melæna	1
Forekomst af synkope	2
Leversygdom	2
Hjertesvigt	2

Ref: Stanley AJ, et al. Lancet 2009;373:42-47.

Appendix 2. Ækvipotente PPI-doser

Standarddoseringer for protonpumpehæmmere (PPI)

Omeprazol	20mg
Esomeprazol	20mg
Lansoprazol	30mg
Pantoprazol	40mg
Rabeprazol	20mg

Ref: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg184/chapter/appendix-a-dosage-information-on-proton-pump-inhibitors>

Appendix 3. Forrest klassifikationen

Forrest Klasse	Blødningsstigmata
Ia	Pulserende blødning
Ib	Sivende blødning
IIa	Synligt ikke-blødende kar
IIb	Fastsiddende koagel
IIc	Hæmatinaflejring i ulcusbunden
III	Ren fibrinbelagt ulcusbund

Modificeret fra: Forrest, JA, et al. Lancet 1974;2:394-7.