

Blødende gastroduodenalt ulcus

**Tværfaglig national klinisk retningslinje for
diagnostik, behandling og pleje**

Maj 2010

Version 1.0

Indholdsfortegnelse

FORORD	4
ARBEJDSGRUPPEN	5
INTRODUKTION	6
METODE	6
STRUKTUR	6
ØKONOMISKE OVERVEJELSER	6
INDIKATORMONITORERING	7
LITTERATURGENNEMGANG	7
IMPLEMENTERING	8
UDLØBSDATO	8
RESUMÉ AF ANBEFALINGER	9
1. INDLEDNING	12
1.1 BAGGRUND	12
1.2 DEFINITION AF SYGDOMSOMRÅDE	12
1.3 MÅLGRUPPE	12
1.4 AFGRÆNSNING	13
2. PRÆENDOSKOPISK	14
2.1 MODTAGELSE OG MONITORERING	14
2.1.1 A: Luftveje	14
2.1.2 B: Vejrtrækning	14
2.1.3 C: Cirkulation	14
2.1.4 Væskebehandling og væskemonitorering	15
2.1.5 Optimering før endoskopi/operation	15
2.1.6 Blodkomponentterapi	16
2.1.7 Ventrikelsonde	16
2.2 ANAMNESTISKE KERNEPUNKTER (PROGNOSTISKE FAKTORER)	17
2.3 EKSKLUSION AF VARICEBLØDNING	17
2.4 ORGANISATORISKE OVERVEJELSER	18
2.4.1 Anæsthesibistand	18
2.4.2 Indlæggelse på specialafsnit	18
3. UNDER ENDOSKOPI/PEROPERATIVT	19
3.1 MONITORERING OG UNDERSTØTTENDE BEHANDLING	19
3.1.1 Basal observation	19
3.1.2 Ilt	20
3.1.3 Væskebehandling og væskemonitorering	20
3.1.4 Blodkomponentterapi	20
3.1.5 Blodprøver	20
3.1.6 Perioperativ opvarmning	20
3.2 ENDOSKOPI	20
3.2.1 Type af endoskop	20
3.2.2 Endoskopiske teknikker	21
3.3 INVASIVE PROCEDURER	21
3.3.1 Konvertering til kirurgi eller TAE	21
3.3.2 Akut operation af blødende gastroduodenalt ulcus	22
3.4 EMBOLISERING	23
3.5 FORREST KLASSIFIKATION (BILAG 3)	23
3.6 HELICOBACTER PYLORI-DIAGNOSTIK	24
3.7 FARMAKOTERAPI	24
4. EFTER ENDOSKOPI/POSTOPERATIVT	25

4.1	MONITORERING OG UNDERSTØTTENDE BEHANDLING	25
4.1.1	Basal observation af vitalparametre	25
4.1.2	Vægt og væskeskema	25
4.1.3	Blodprøver	25
4.1.4	Ilt	25
4.1.5	Væske.....	25
4.1.6	Blodkomponentterapi.....	26
4.2.	VENTRIKELSONDE	26
4.3	ERNÆRING.....	26
4.4	RE-ENDOSKOPI/SECOND-LOOK ENDOSCOPY	26
4.5	ERADIKATION AF HELICOBACTER PYLORI.....	26
4.6	PROTON PUMPE INHIBITOR PROFYLAKSE OG TROMBOCYTHÆMMENDE MEDICIN	27
4.7	INDLÆGGELSESVARIGHED	28
4.8	TROMBOSEPROFYLAKSE	28
5.	BILAG	30
	BILAG 1. GLASGOW-BLATCHFORD BLEEDING SCORE (EFTER STANLEY ET AL. ²⁸ OG BLATCHFORD ET AL. ²⁹).	30
	BILAG 2. AMERICAN SOCIETY OF ANAESTHESIOLOGISTS (ASA) KLASSE ^{163, 164}	31
	BILAG 3. FORREST KLASSEFİKATION.	32
	BILAG 4. RISIKOKLASSEFİKATION IHT. ROCKALL ET AL. ^{50, 147}	33
6.	REFERENCER	34

Forord

På trods af fremkomsten af histamin H₂-receptor antagonist i 1970'erne og syrepumpehæmmerne i 1980'erne samt identifikationen af *Helicobacter pylori* rolle i ulcusætiologien, er komplikationerne til peptisk ulcus fortsat hyppige og behæftet med betydelig morbiditet og mortalitet. Blødende gastroduodenalt ulcus er en livstruende tilstand, som kræver umiddelbar kvalificeret og målrettet håndtering.

Det danske patientsikkerhedsarbejde har sandsynliggjort, at kvaliteten af behandlingen af patienter med ulcus komplikationer er utilstrækkelig¹. Bedre monitoreringsrutiner, målrettet væskebehandling, struktureret tilgang til patienterne (ABCDE) og mobile akut-hold kan muligvis medvirke til at bedre kvaliteten af behandlingen^{2,3}.

Kliniske retningslinjer, som en støtte til forbedring af kvaliteten af patientbehandlingen - internationalt, nationalt og lokalt på de enkelte behandlingsafsnit - har længe været efterspurgt.

Udviklingen indenfor behandlingen af blødende og perforeret gastroduodenalt ulcus, og implementeringen af Den Danske Kvalitetsmodel (DDKM) og tilhørende akkrediteringsstandarder understreger behovet for retningslinjer indenfor håndteringen af akut mave-tarm kirurgi.

Indikatorgruppen for akut-mave-tarm kirurgi, i regi af det Nationale Indikator Projekt (NIP), foretog i forsommeren 2008 en revision af dokumentalistrapporten for NIP akut mave-tarm kirurgi⁴. Dette indebar bl.a. en fornyet systematisk litteratursøgning og evidensbaseret gennemgang af de aktuelle NIP-indikatorer.

Allerede i 2006 fik Det Nationale Indikatorprojekt en henvendelse fra Dansk Kirurgisk Selskab, som gjorde opmærksom på behovet for etablering af nationale kliniske retningslinier for henholdsvis gastroduodenalt blødende ulcus og gastroduodenalt perforeret ulcus. Den kommende regionsdannelse bevirkede imidlertid at denne opfordring blev henlagt på daværende tidspunkt, men genoptaget da den nye organisationsstruktur faldt på plads. Der blev således i foråret 2008, i regi af Det Nationale Indikatorprojekt og Region Midtjylland, med opbakning fra Dansk Kirurgisk Selskab, Dansk Gastroenterologisk Selskab, Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin, Fagligt Selskab for Gastroenterologiske Sygeplejersker, de øvrige regioner og Sundhedsstyrelsen, taget initiativ til at udarbejde forslag til tværfaglige nationale kliniske retningslinier for henholdsvis gastroduodenalt blødende ulcus og gastroduodenalt perforeret ulcus.

Arbejdsgruppen maj 2010

Arbejdsgruppen

Overlæge Jørgen Bendix, Århus Universitetshospital, Kirurgisk Afd. L

Sygeplejerske Hanne Christiansen, Institut for Kvalitet og Akkreditering i Sundhedsvæsenet

Professor overlæge, dr. med. Ove B. Schaffalitzky de Muckadell, Odense Universitetshospital, Medicinsk Gastroenterologisk Afd. S

Udviklingssygeplejerske Ellen-Margrethe Jacobsen, Århus Universitetshospital, Kirurgisk Afd. L

Overlæge Finn Kallehave, Ålborg Sygehus, Kirurgisk Gastroenterologisk Afd.

Sygeplejerske Dorthe Oxholm, Nordsjællands Hospital – Hillerød, Mave-tarmkirurgisk Afd.

Overlæge Dennis Tønner Nielsen, Århus Universitetshospital, Radiologisk Afd.

Overlæge, dr. med. Anders Gadegaard Jensen, Odense Universitetshospital, Anæstesiologisk Afd.

Overlæge Mona Skarbye, Slagelse Sygehus, Kirurgisk Afd.

Konstitueret overlæge Anita Lauritsen, Århus Universitetshospital, Anæstesiologisk Afd.

Anæstesisygeplejerske Kirsten Høgh, Sydvestjysk Sygehus, Esbjerg, Anæstesiaafdelingen

Specialeansvarlig fysioterapeut Barbara Brocki, Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital, Ergoterapi- og Fysioterapiafdelingen

Overlæge, dr. med., ph.d. Steffen Rosenstock, Glostrup Hospital, Kirurgisk afdeling D (indtrådt 30.11.2009)

Klinisk oversygeplejerske Ann-Sophie Nielsen, Hvidovre Hospital, Gastroenheden (indtrådt 08.12.2009)

Overlæge, dr. med., ph.d. Henrik Stig Jørgensen, Herlev Hospital, Gastroenheden – Kirurgisk Sektion

Læge, klinisk assistent Morten Hylander Møller, Herlev Hospital, Anæstesiologisk Afd. I

Projektleder, MPH Birgitte Randrup Krog, Det Nationale Indikatorprojekt

Sundhedsfaglig proceskonsulent, cand.scient.san. Susanne Stenkær, Det Nationale Indikatorprojekt

Fuldmægtig Henriette Agerskov Eriksen, Kvalitet og Sundhedsdata, Region Midtjylland

Introduktion

Metode

Formålet med dette forslag til en tværfaglig national klinisk retningslinje for patienter med blødende gastroduodenalt ulcus har været, at sammenfatte og omsætte forskningsresultater til evidensbaserede systematiske anbefalinger.

I fravær af tilstrækkelig evidens har arbejdsgruppen i flere tilfælde måttet nøjes med et forslag til en anbefaling baseret på *good clinical practice* eller ekspertmening. Det endelige forslag til en national klinisk retningslinje er udfærdiget i henhold til Sundhedsstyrelsens vejledning fra 2004: "Vejledning i udarbejdelse af referenceprogrammer" ⁵ og i henhold til AGREE-instrumentet ⁶.

En høringsrunde blandt alle relevante interessenter: de videnskabelige selskaber, faglige sammenslutninger, faglige organisationer, regionerne, Sundhedsstyrelsen og Institut for Kvalitet og Akkreditering i Sundhedsvæsenet er gået forud for færdiggørelsen af det endelige forslag til en national klinisk retningslinje. Forslaget er herefter videregivet til Dansk Kirurgisk Selskab, Dansk Gastroenterologisk Selskab samt Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin mhp. videreførelse i regi af de videnskabelige selskaber.

Struktur

Nærværende materiale er udarbejdet af en tværfaglig arbejdsgruppe bestående af den nationale indikatorgruppe for NIP-akut mave-tarm kirurgi (www.nip.dk) suppleret med repræsentanter udpeget af Dansk Kirurgisk Selskab samt repræsentanter fra Dansk Gastroenterologisk Selskab, Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin, Fagligt Selskab for Anæstesi-, Intensiv- og Opvågnings-sygeplejersker samt tilknyttet relevant terapeutisk og radiologisk ekspertise. Arbejdsgruppen har endvidere været bredt geografisk sammensat. Desuden har der været tilknyttet metode- og projektekspertise til arbejdsgruppen. Sekretariatsbistand er blevet ydet fra henholdsvis NIP-sekretariatet og Kvalitet og Sundhedsdata, Region Midtjylland. Der har været nedsat en styregruppe, som har haft det overordnede ansvar for koordinering og udarbejdelse af den nationale kliniske retningslinje. Arbejdsgruppen har endvidere været inddelt i mindre arbejdsgrupper, der repræsenterede de respektive fagområder. Der har været afholdt fire heldagsmøder for hele arbejdsgruppen, med intern mailkorrespondance i arbejdsgruppen mellem møderne. Efter aftale med de videnskabelige selskaber, DKS og DGS, publiceres det endelige forslag til en national klinisk retningslinje på www.nip.dk.

Økonomiske overvejelser

Det har indenfor den afsatte tidsramme desværre ikke været muligt for arbejdsgruppen at udarbejde et selvstændigt afsnit omkring økonomiske overvejelser, men de er dog i begrænset omfang, medtaget under de enkelte afsnit i retningslinjerne. Forskelle i organisation og logistik imellem de behandlende afdelinger

gør, at man lokalt må forholde sig til de økonomiske og ressourcemæssige konsekvenser af de givne anbefalinger.

Indikatormonitorering

Der pågår i regi af NIP indikatormonitorering indenfor blødende gastroduodenalt ulcus, hvor der er lagt vægt på at indsamle et afgrænset datasæt, som kan anvendes til at belyse væsentlige elementer i håndteringen af disse patienter. Der er udarbejdet både proces- og resultatindikatorer indenfor området (www.nip.dk). For blødende gastroduodenalt ulcus er der lagt vægt på monitorering indenfor områderne prioriteret endoskopi, terapeutisk endoskopi, behandling af reblødning samt 30-dages mortalitet. Arbejdsgruppen foreslår monitorering af følgende: 1) optimering af kredsløb, 2) basal observation, 3) transarteriel embolisering (TAE) og 4) *Helicobacter pylori*-eradikation.

Litteraturgennemgang

Der er foretaget litteratursøgning i følgende databaser: MEDLINE inklusiv MeSH (Januar 1966 til april 2009), EMBASE (Januar 1980 til april 2009) og The Cochrane Library (Issue 3, 2009). Herudover er der anvendt krydsreferencer i relevante studier samt hånd søgning. Titler og abstracts fundet ved hjælp af ovenstående søgestrategi og søgeprofil er blevet gennemlæst med henblik på at identificere brugbare studier. Den fundne litteratur er blevet gennemgået kritisk og evidensvurderet i henhold til Tabel 1 på næste side (efter Andersen et al 2007⁷ og Eccles et al. 1998⁸).

Arbejdsgruppens anbefalinger vedrørende en behandling eller en diagnostisk metode er markeret i teksten med A, B, C eller D. Disse anbefalinger bygger på den eksisterende evidens om det specifikke emne og er oftest baseret på flere artikler med forskelligt evidensniveau. Der er en eksplicit sammenhæng mellem den videnskabelige evidens og styrken af de anbefalinger, som gruppen har fremsat. I visse tilfælde har arbejdsgruppen dog nedgraderet en anbefaling, såfremt der er fundet metodologiske mangler i de anvendte data (fx fra A til B, hvis der kun ligger en enkelt RCT til grund, og denne har en meget lille population e.l.), eller hvis anbefalingen er ekstrapoleret fra en anden patientpopulation. En sådan nedgradering er markeret med en *. Endelig har arbejdsgruppen, hvis de har ønsket at understrege et godt klinisk tip, der ikke er evidensbaseret, men om hvilket der er konsensus, markeret det i teksten med et √.

Anbefalinger af høj styrke (A, B) indikerer, at interventionens gavnlige effekt enten klart overstiger den uønskede effekt eller klart ikke gør, og at anbefalingerne generelt bør følges ved udarbejdelse af lokale instrukser og i klinisk praksis. Anbefalinger af lav styrke (C, D) indikerer, at forskelle mellem gavnlige og uønskede effekter er mindre klare, og at anbefalingerne derfor må opfattes som mere fleksible, og bør vurderes ud fra afdelingens muligheder og ud fra den konkrete kliniske situation.

Det skal understreges, at gradueringen A, B, C og D ikke går på vigtigheden af en bestemt anbefaling, men alene på den tilgrundliggende evidens.

Tabel 1

Publikationstype	Evidens	Styrke
Metaanalyse eller systematisk review af randomiserede kliniske undersøgelser (RCTs)	Ia	A
Randomiseret klinisk studie (RCT)	Ib	
Ikke-randomiseret klinisk studie	IIa	B
Kohorte undersøgelse	IIb	
Diagnostisk test (Direkte diagnostisk test)	IIb	
Case-control undersøgelse	III	C
Tværsnitsundersøgelse		
Diagnostisk test (Indirekte nosografisk metode)		
Narrativt review	IV	D
Større eller mindre serier		
Ledende artikel		
Ekspertvurdering		
Kasuistik		

Implementering

Nærværende forslag til en national klinisk retningslinje skal opfattes som en vejledning. Det er i sidste instans altid den enkelte læges eller sygeplejerskes ansvar at vurdere, hvad der er rigtigt at gøre i den givne kliniske situation, ud fra vedkommendes erfaring, viden, kliniske skøn samt patientens ønske.

Udløbsdato

Nærværende forslag vil umiddelbart være gyldig indtil foråret 2012, hvorpå den bør revideres på baggrund af den på daværende tidspunkt eksisterende litteratur (evidens). Såfremt der på et tidligere tidspunkt fremkommer ny evidens, som nødvendiggør ændringer, bør retningslinjen revideres forinden i henhold hertil.

Resumé af anbefalinger

Præendoskopisk	
D	Hæmodynamisk ustabile patienter skal initialt have ilttilskud med den højest mulige iltkoncentration (10-15 l/min).
B*	Vitalparametre skal observeres, og der skal reageres adækvat på ændringer i disse
B*	Krystalloid anbefales anvendt til initial væskebehandling.
B	Der kan risikoscores med Glasgow-Blatchford bleeding score (Bilag 1).
✓	En praktisk fremgangsmåde kan være at give 1000 – 2000 ml NaCl eller Ringer Acetat.
✓	Følgende blodprøver tages præendoskopisk/præoperativt: Blodtype og BAC test; B-Hæmoglobin; P-Koagulationsfaktor 2,7 og 10 eller International Normalised Ratio (INR); B-Trombocytal; P-Natrium; P-Kalium; P-Kreatinin og P-Carbamid.
D	Væskeskema bør anvendes til monitorering af væskebalance.
B*	Patienter med blødende ulcus bør hæmodynamisk optimeres med væske og/eller blodkomponenter op til, under og efter endoskopi/operation.
✓	Hæmodynamisk ustabile patienter med pågående blødning bør - uden forsinkelse – have foretaget endoskopisk forsøg på blødningstandsning.
✓	Den hæmodynamiske optimering bør iværksættes umiddelbart ved indlæggelsen.
B	En patient med truende eller manifest blødningsskock skal umiddelbart modtage væskebehandling og balanceret blodkomponentterapi.
D	Behovet for blodkomponentterapi vurderes ud fra det skønnede blodtab, vitalparametre og patientens reaktion på initial resuscitation.
D	Blodkomponentterapi til kredsløbsstabile patienter er sjældent indiceret ved hæmoglobin højere end 6,2 mmol/l, men er næsten altid indiceret ved hæmoglobin under 3,7 mmol/l.
✓	Sundhedsstyrelsens retningslinjer for blodkomponentterapi bør følges.
D	Ventrikelsonde bør ikke anvendes rutinemæssigt.
A	Erythromycin 3 mg/kg intravenøst kan anvendes før gastroskopi for at forbedre oversigtsforholdene.
C	Anamnestisk indhentes oplysning om synkope i tilslutning til blødningsepisoden samt comorbiditet. Desuden om det drejer sig om kaffegrumsfarvet opkast, frisk rød opkastning og/eller melæna.
D	Oplysning om behandling med vitamin K antagonist, trombocythæmmere, NSAID og SSRI samt tidligere operation på aorta anses for nyttig.
C	Foreligger der sikre oplysninger om eller tegn på levercirrose er det overvejende sandsynligt, at der er tale om blødning fra øsofagusvaricer, og den initiale behandling rettes herimod.
✓	Der anbefales anæstesiassistans i forbindelse med endoskopisk procedure hos følgende patienter: 1) Patienter med hæmodynamisk betydende blødning, 2) patienter i ASA klasse ≥ 3 (Bilag 2), 3) ældre patienter, 4) ukoopererende patienter, 5) patienter med potentielt vanskelig luftvej, og 6) patienter hvor dyb sedation er nødvendig.
C	For at reducere mortaliteten anbefales det, at patienter med øvre gastrointestinal blødning modtages i specialafsnit med personale specialtrænet i endoskopi og observation.
Under endoskopi/peroperativt	
D	Ved sedation foretaget af ikke-anæstesiuddannet personale anbefales observation af: Bevidsthedsniveau, respirationsfrekvens, puls, blodtryk og pulsoxymetri. Patienten bør observeres af en person med passende træning i endoskopisk sedation.
D	Ved sedation foretaget af anæstesiuddannet personale anbefales følgende generelle observationer: Bevidsthedsniveau, respirationsfrekvens, puls, blodtryk og pulsoxymetri samt EKG-overvågning.
D	Hos hæmodynamisk påvirkede patienter kan invasiv blodtryksmåling, CVP-måling, måling af ScVO ₂ samt måling af timediurese overvejes.
D	Ved generel anæstesi kan der - i tillæg til de generelle observationer - måles end-tidal CO ₂ og FiO ₂

	monitoreres. Nervestimulatur bør anvendes ved brug af neuromuskulært blokerende stoffer.
D	Væskeskema kan anvendes til monitorering af væskebalancen.
D	Hæmodynamisk ustabile patienter skal initialt have ilttilskud med den højeste mulige iltkoncentration (10-15 l/min).
B*	Vitalparametre skal observeres, og der skal reageres øjeblikkeligt på ændringer i disse
B*	Krystalloid anbefales anvendt til initial væskebehandling.
B	Der kan risikoscores med Glasgow-Blatchford bleeding score (Bilag 1).
✓	En praktisk fremgangsmåde kan være at give 1000 – 2000 ml NaCl eller Ringer Acetat.
✓	Ved blødende ulcus anbefales det, at følgende blodprøver tages præendoskopisk/præoperativt: Blodtype og BAC test; B-Hæmoglobin; P-Koagulationsfaktor 2,7 og 10 eller International Normalised Ratio (INR); B-Trombocytal; P-Natrium; P-Kalium; P-Kreatinin og P-Carbamid.
D	Væskeskema bør anvendes til monitorering af væskebalance.
B	En patient med truende eller manifesteret blødningschok skal umiddelbart modtage væskebehandling og balanceret blodkomponentterapi.
D	Behovet for blodkomponentterapi vurderes ud fra det skønnede blodtab, vitalparametre og patientens reaktion på initial resuscitation.
D	Blodkomponentterapi til kredsløbsstabile patienter er sjældent indiceret ved hæmoglobin højere end 6,2 mmol/l, men er næsten altid indiceret ved hæmoglobin under 3,7 mmol/l.
✓	Sundhedsstyrelsens retningslinjer for blodkomponentterapi bør følges.
✓	Rutinmæssig peroperativ blodprøvetagning er ikke nødvendigt hos stabile patienter.
B*	Patienter med blødende gastroduodenalt ulcus skal aktivt holdes normotherme.
✓	Generelt anbefales videoterapi-endoskoper med én eller to stor-kaliber sugekanaler.
A	Endoskopisk hæmostase kan opnås med adrenalininjektion, koaktiv koagulation eller clips. Adrenalininjektion bør suppleres med én af de to øvrige endoskopiske hæmostaserende behandlinger.
B	Det anbefales at anvende mindst 10 og højst 25 ml adrenalin-saltvand.
A	Ved 1. reblødning gentages den endoskopiske behandling, såfremt denne er teknisk mulig.
C	Hvis der ikke kan opnås hæmostase ved endoskopi, skal der uden forsinkelse udføres operation eller transarteriel embolisering (såfremt patienten er hæmodynamisk stabil).
B*	Den mindst omfattende operation - i form af gennemstikning - bør foretrækkes.
C	TAE kan anvendes ved endoskopisk terapivigt og/eller reblødning hos hæmodynamisk stabile patienter med blødende ulcus.
B	Det anbefales, at ulcus klassificeres ad modum Forrest (Bilag 3). Endoskopisk behandling skal anvendes ved Forrest Ia, Ib, IIa, og IIb ulcera.
A	Der bør tages mukosabiopsier fra antrum og corpus til ureasetest ved første endoskopi. Hvis ureasetesten er negativ, bør der suppleres med breath test, afføringsstest for HP antigen, eller histologisk undersøgelse af de udtagne biopsier
A	Det anbefales, at der efter endoskopisk behandling, gives højdosering PPI i form af intravenøs bolus fulgt af kontinuerlig infusion i tre døgn.
A	Behandling med H ₂ -receptor antagonist eller somatostatin anbefales ikke. Tranexamsyre anbefales ikke rutinemæssigt.
Efter endoskopi/postoperativt	
✓	Respirationsfrekvens, puls, blodtryk, bevidsthedsniveau og ilt-saturation bør observeres regelmæssigt efter endoskopisk/operativ behandling af blødende ulcus. De første 4 timer postoperativt hver halve time, fra 5-12 timer postoperativt én gang i timen og fra 13-24 timer postoperativt hver 4. time (2 x per vagt). Herefter 3 gange i døgnet (én gang i hver vagt).
D	Væskeskema, inklusiv daglig vejning kan anvendes til monitorering af væskebalance.
D	Hæmodynamisk ustabile patienter skal initialt have ilttilskud med den højeste mulige iltkoncentration (10-15 l/min).
B*	Vitalparametre skal observeres, og der skal reageres øjeblikkeligt på ændringer i disse
B*	Krystalloid anbefales anvendt til initial væskebehandling.
B	Der kan risikoscores med Glasgow-Blatchford bleeding score (Bilag 1).
✓	En praktisk fremgangsmåde kan være at give 1000 – 2000 ml NaCl eller Ringer Acetat.

✓	Ved blødende ulcus anbefales det, at følgende blodprøver tages præendoskopisk/præoperativt: Blodtype og BAC test; B-Hæmoglobin; P-Koagulationsfaktor 2,7 og 10 eller International Normalised Ratio (INR); B-Trombocytal; P-Natrium; P-Kalium; P-Kreatinin og P-Carbamid.
D	Væskeskema bør anvendes til monitorering af væskebalance.
B	En patient med truende eller manifest blødningschok skal umiddelbart modtage væskebehandling og balanceret blodkomponentterapi.
D	Behovet for blodkomponentterapi vurderes ud fra det skønnede blodtab, vitalparametre og patientens reaktion på initial resuscitation.
D	Blodkomponentterapi til kredsløbsstabile patienter er sjældent indiceret ved hæmoglobin højere end 6,2 mmol/l, men er næsten altid indiceret ved hæmoglobin under 3,7 mmol/l.
✓	Sundhedsstyrelsens retningslinjer for blodkomponentterapi bør følges.
D	Ventrikelsonde bør ikke anvendes rutinemæssigt.
A	Erythromycin 3 mg/kg intravenøst kan anvendes før gastroskopi for at forbedre oversigtsforholdene.
D	Tidlig enteral ernæring kan anvendes efter behandling for blødende gastroduodenalt ulcus.
A	Rutinemæssig second-look endoskopi anbefales ikke rutinemæssigt. Behov for second-look kan vurderes individuelt.
A	Patienter med H. pylori positiv ulcussygdom skal påbegynde 1 uges standard eradikationsbehandling i tilslutning til indlæggelsen og testes igen 1 måned efter endt behandling, for at sikre komplet eradikation.
C	ASA, clopidogrel, NSAID og SSRI skal pauseres hos patienter med blødende ulcus.
A	Lavdosis ASA behandling kan genoptages efter 1 døgn under samtidig højdosis i.v. PPI behandling.
A	ASA 75 mg plus PPI bør foretrækkes frem for clopidogrel til ulcuspatienter som har behov for behandling med thrombocythæmmende midler.
A	PPI i standard dosering skal gives til patienter med tidligere ulcus, som skal fortsætte ASA eller NSAID behandling.
✓	Hos patienter med koronare stents anbefales tidspunktet for genoptagelse af behandling med clopidogrel og andre thienopyriner diskuteret med specialist i kardiologi.
B	Patienter som - postendoskopisk vha. Rockall score (Bilag 4) - er vurderet som havende lav risiko for reblødning kansom regel udskrives inden for få dage.
D	Patienter med stor risiko for reblødning udskrives ud fra en individuel vurdering, omfattende comorbiditet og ulcustype.
B*	Patienter opereret for blødende ulcus skal have lav molekylvægt heparin (LMWH) og kompressionsstrømper postoperativt. Behandlingen kan med fordel fortsættes efter udskrivelsen til i alt 4 ugers behandling.

1. Indledning

1.1 Baggrund

Øvre gastrointestinal blødning er en hyppig årsag til akut indlæggelse på medicinske og kirurgiske afdelinger. Hos 35-50 % af patienterne er årsagen gastroduodenalt ulcus⁹. I NIP registreres årligt ca. 1.700 patienter med endoskopisk verificeret akut blødende peptisk ulcus (www.nip.dk). Der er igennem de sidste 10-20 år tilkommet nye behandlingsmodaliteter, hvilket har skabt behov for at ensarte behandling og observation, således at man sikrer samme høje kvalitet over hele landet.

Formålet med at udarbejde en national klinisk retningslinje er, via en systematisk litteraturgennemgang, at fastlægge evidensniveauet for de forskellige behandlings- og plejeformer, og på dette grundlag komme med rekommandationer for behandling og pleje af patienter med blødende gastroduodenalt ulcus. Dette vil formentlig bidrage til at øge kvaliteten i diagnostik, behandling og observation, og kan potentielt bidrage til at reducere morbiditeten og mortaliteten hos disse patienter.

1.2 Definition af sygdomsområde

Blødende gastroduodenalt ulcus: Benigt blødende ulcus i ventrikel og/eller duodenum (K25.4, K26.4, K27.4 og K28.4).

Dette forslag til en national klinisk retningslinje omfatter voksne patienter over 18 år, og kan således *per se* ikke benyttes i forbindelse med behandlingen af børn. Forslaget omfatter hele patientforløbet i hospitalsregi fra der bliver rejst mistanke om diagnosen (præendoskopisk), til den endelige behandling og opfølgning er afsluttet (postoperativt).

Blødning fra pharynx, esophagus, maligne gastroduodenale ulcera, erosioner, Dieulafoy læsioner, Mallory-Weiss læsioner, eller fra andre hulorganer, er ikke omfattet af dette forslag.

1.3 Målgruppe

Målgruppen for dette endelige forslag til en tværfaglig national klinisk retningslinje er læger, sygeplejersker og andet sundhedsfagligt personale, der beskæftiger sig med diagnostik, behandling, monitorering, pleje og opfølgning af patienter med blødende gastroduodenalt ulcus.

1.4 Afgrænsning

Nærværende forslag omhandler, i arbejdsgruppens øjne, de klinisk mest relevante og vigtige aspekter af diagnostik, behandling, monitorering, pleje og opfølgning af sygdomsområdet blødende gastroduodenalt ulcus. Præhospital behandling, som udgør et potentielt indsatsområde, er ikke inddraget i forslaget, ligesom arbejdsgruppen heller ikke har forsøgt at belyse betydningen af fortsat opfølgning, rehabilitering og forebyggende tiltag mod risikoadfærd, herunder livsstilsfaktorer.

ENDELIGT FORSLAG

2. Præendoskopisk

2.1 Modtagelse og Monitorering

Ved modtagelse af patienter, mistænkt for blødende gastroduodenalt ulcus iværksættes umiddelbart symptomatisk og målrettet observation og behandling efter ABCDE-principperne: Airway, Breathing, Circulation, Disability og Exposure/Environment¹⁰. Der skal A: sørges for fri luftveje, B: sikres vejrtrækning, C: opretholdelse af cirkulation, D: neurologisk funktionsniveau, E: undgå afkøling.

Der startes således initial resuscitering og symptomatisk behandling på mistanke om øvre gastrointestinal blødning før der foreligger en egentlig diagnose. Generelt er der, i de efterfølgende afsnit om monitorering, understøttende behandling og parakliniske undersøgelser, ikke fundet velgennemførte studier omhandlende denne velafgrænsede patientgruppe. Problemstillingerne er undersøgt hos andre relevante patientpopulationer, og data fra disse studier er i et vist omfang, ekstrapoleret til patientgruppen med blødende gastroduodenalt ulcus.

2.1.1 A: Luftveje

Der sikres, at der er frie luftveje. Koagler og fremmedlegemer i mundhulen fjernes. Hæmodynamisk ustabile patienter skal initialt have ilttilskud med den højest mulige iltkoncentration, 10-15 l/min¹¹ (IV). Efterfølgende reguleres ilttilskuddet efter ilt saturationen eller P_aO_2 til en minimum saturation $\geq 93\%$.

D *Hæmodynamisk ustabile patienter skal initialt have ilttilskud med den højest mulige iltkoncentration (10-15 l/min).*

2.1.2 B: Vejrtrækning

Ved inspektion af thoraxbevægelser, ved lungestetoskopi samt ved måling af perifer ilt saturation sikres det, at den tilførte ilt når ud i lungerne og ilter blodet.

2.1.3 C: Cirkulation

Der anlægges to store perifere iv adgange. Der tages følgende blodprøver for at vurdere ilttransportkapacitet, elektrolytbalance, koagulationskapacitet og organfunktioner: B-Hæmoglobin, P-Koagulationsfaktorer, P-Natrium, P-Kalium, P-Kreatinin, P-Carbamid, og blod til forlig¹² (IV).

Kredsløbsinstabile patienter behandles med volumensubstitution^{9, 13} (IV), 1000 – 2000 ml NaCl eller Ringer acetat^{13, 14} (IV). Der er ingen forskel mellem effekten af krystalloider og kolloider til initial behandling af kritisk syge patienter¹⁶ (Ia). Brug af kolloid er dog i flere undersøgelser vist at være forbundet med øget blødningstendens og postoperativ blødning, hvorfor krystalloider foretrækkes primært^{17, 18} (Ia).

Vitalparametrene puls, blodtryk, saturation, respirationsfrekvens, diurese og bevidsthedsniveau monitoreres

9, 13, 19-21 (III), initialt hvert kvarter, og én gang i timen, når patienten er stabiliseret ¹³ (IV).

Monitoreringen bedrer i sig selv ikke prognosen, men ved at reagere adækvat på ændringer i disse parametre ²²⁻²⁶ og sætte behandlingsmål, kan prognosen bedres ²⁷ (Ia/Ib).

Der foretages risikoscore i henhold til et valideret system, fx Glasgow-Blatchford bleeding score for at vurdere behov for akut indlæggelse ^{28, 29} (Bilag 1) og risikoen for reblødning og død (II).

B* *Vitalparametre skal observeres, og der skal reageres adækvat på ændringer i disse.*

B* *Krystalloid anbefales anvendt til initial væskebehandling*

B *Der kan risikoscores med Glasgow-Blatchford bleeding score (Bilag 1).*

✓ *En praktisk fremgangsmåde kan være at give 1000 – 2000 ml NaCl eller Ringer Acetat.*

✓ *Følgende blodprøver tages præendoskopisk/præoperativt: Blodtype og BAC test; B-Hæmoglobin; P-Koagulationsfaktor 2,7 og 10 eller International Normalised Ratio (INR); B-Trombocytal; P-Natrium; P-Kalium; P-Kreatinin og P-Carbamid.*

2.1.4 Væskebehandling og væskemonitorering

Kredsløbsinstabilitet og chok hos patienter med gastrointestinal blødning er associeret til øget mortalitet ¹⁵ (IIb). Patienter med blødende gastroduodenalt ulcus har således ofte behov for massiv tilførsel af væske og blodkomponenter. Væskestatus bør vurderes vha. indlæggelsesvægt ³¹, væskeregnskab samt klinisk ³² (IV). Et væskeskema bør anvendes for at forebygge væskeunderskud, væskeoverskud og kredsløbsinstabilitet ³² (IV).

D *Væskeskema bør anvendes til monitorering af væskebalance.*

2.1.5 Optimering før endoskopi/operation

Randomiserede kontrollerede undersøgelser (RCT's) og systematiske oversigter har vist at hæmodynamisk optimering med væske og evt. vasopressorstoffer reducerer morbiditet og mortalitet hos akutte og elektive abdominalkirurgiske patienter ³³⁻³⁸ (Ia/Ib). Andre studier, har ikke vist effekt heraf ³⁹ (Ib).

Hos hæmodynamisk ustabile patienter med pågående blødning bør der - uden forsinkelse – gøres forsøg på endoskopisk blødningsstandsning. Før og under endoskopi skal ABCDE-resusciteringen fortsætte med væskeinfusion og eventuelt blodkomponentterapi (se senere).

B* *Patienter med blødende ulcus bør hæmodynamisk optimeres med væske og/eller blodkomponenter op til, under og efter endoskopi/operation.*

✓ *Hæmodynamisk ustabile patienter med pågående blødning bør - uden forsinkelse – have foretaget endoskopisk forsøg på blødningsstandsning.*

✓ *Den hæmodynamiske optimering bør iværksættes umiddelbart ved indlæggelsen.*

2.1.6 Blodkomponentterapi

Akut blodtab > 30 % af blodvolumen, er alvorligt, og akut blodtab > 40 % af blodvolumen er livstruende¹⁴ (Ia). Hos den kredsløbsinstabile blødende patient kan måling af hæmoglobin eller hæmatokrit ikke altid benyttes til at vurdere blodtransfusionsbehovet¹⁴ (IV). Hos den kredsløbsstabile patient med blødning er blodkomponentterapi sjældent indiceret ved hæmoglobin > 6,2 mmol/l, men næsten altid indiceret ved hæmoglobin < 3,7 mmol/l¹⁴ (IV). Behov for blodkomponentterapi vurderes ud fra blodtabet, vitalparametre og reaktion på den initiale behandling. Sundhedsstyrelsen anbefaler blodkomponentterapi – hos den kredsløbsstabile patient uden risikofaktorer – ved hæmoglobin under 4,5 mmol/l⁴⁰ (IV). Ved blodtransfusion - uanset blødningsårsag – er der ikke baggrund for at anbefale hypovolæmisk frem for normovolæmisk resuscitation^{41, 42} (Ia/Ib). Balanceret blodkomponentterapi bør anvendes⁴⁰ (IV).

B *En patient med truende eller manifest blødningschok skal umiddelbart modtage væskebehandling og balanceret blodkomponentterapi.*

D *Behovet for blodkomponentterapi vurderes ud fra det skønnede blodtab, vitalparametre og patientens reaktion på initial resuscitation.*

D *Blodkomponentterapi til kredsløbsstabile patienter er sjældent indiceret ved hæmoglobin højere end 6,2 mmol/l, men er næsten altid indiceret ved hæmoglobin under 3,7 mmol/l.*

✓ *Sundhedsstyrelsens retningslinjer for blodkomponentterapi bør følges.*

2.1.7 Ventrikelsonde

Der er ikke evidens for en gavnlig effekt af sondeanlæggelse ved øvre gastrointestinal blødning. En ventrikelsonde kan i nogle tilfælde benyttes, til at påvise om der er pågående blødning^{43, 44} (IV), men

fravær af blod i sonden kan fejlagtigt mistolkes som et tegn på blødningsophør eller ingen blødning^{42, 45} (IV).

Erythromycin 3 mg/kg intravenøst før gastroskopi kan forbedre oversigtsforholdene ved skopi. Den kliniske effekt er imidlertid begrænset til at reducere antal indlæggelsesdage⁴⁶⁻⁴⁹ (Ib).

D *Ventrikelsonde bør ikke anvendes rutinemæssigt.*

A *Erythromycin 3 mg/kg intravenøst kan anvendes før gastroskopi for at forbedre oversigtsforholdene.*

2.2 Anamnesticke kernepunkter (prognostiske faktorer)

Chok (systolisk blodtryk < 100 mmHg og puls > 100 pr. min.) og comorbiditet (hjertesygdom, leverinsufficiens, nyreinsufficiens, malignitet og pneumoni) øger risikoen for død blandt patienter med blødende gastroduodenalt ulcus^{28, 50} (III). Patienter med isoleret melæna har en god prognose, mens mortaliteten for samtidig øvre og nedre rød blødning er tre gange forøget^{28, 50} (III).

Oplysning om AK-behandling og indtagelse af anti-trombocytmidler, NSAID eller selektive serotonin receptor inhibitorer (SSRI) har betydning for den medicinske behandling af det blødende ulcera (indgift af vitamin K og/eller pausering/seponering af medicin). Der er dog ikke dokumentation for, at patienter i behandling med ovenstående har en dårligere prognose⁴⁴ (IV).

Oplysning om indsættelse af karproteser i aorta, aktuelt eller tidligere ulcus og reflukssygdom kan være nyttig, idet blødning i forbindelse med førstnævnte har en dårlig prognose og blødning fra sidstnævnte en god prognose⁴⁴ (IV).

C *Anamnesticke indhentes oplysning om synkope i tilslutning til blødningsepisoden samt comorbiditet. Desuden om det drejer sig om kaffegrumsfarvet opkast, frisk rød opkastning og/eller melæna.*

D *Oplysning om behandling med vitamin K antagonist, trombocyt hæmmere, NSAID og SSRI samt tidligere operation på aorta anses for nyttig.*

2.3 Eksklusion af variceblødning

Variceblødninger udgør 10-15 % af alle øvre gastrointestinale blødninger, og 60-80% af blødninger hos cirrosepatienter skyldes øsofagusvaricer^{51, 52} (III). Man må derfor lade sig vejlede af oplysning om leversygdom samt påvisning af cirrosegmentata, splenomegali og thrombocytopeni^{51, 52} (III).

- C** *Foreligger der sikre oplysninger om eller objektive tegn på levercirrose er det overvejende sandsynligt, at der er tale om blødning fra øsofagusvaricer, og den initiale behandling rettes herimod.*

2.4 Organisatoriske overvejelser

2.4.1 Anæstesibistand

American Society of Anaesthesiologists (ASA) anbefaler anæstesiologisk bistand til følgende patientkategorier: hæmodynamisk ustabile patienter, patienter med alvorlig comorbiditet (svær KOL, iskæmisk eller inkomenseret hjertesygdom), patienter med forventet vanskelig luftvej og til patienter som skal sederes dybt⁵³ (IV).

American Society of Gastrointestinal Endoscopy anbefaler, at der er anæstesibistand til endoskopisk procedure hos følgende patienter: Patienter med alvorlig comorbiditet, ekstremt gamle patienter, patienter der ikke kan kooperere og patienter med potentielt vanskelig luftvej⁵⁴ (IV).

- √ *Der anbefales anæstesibistand i forbindelse med endoskopisk procedure hos følgende patienter: 1) Patienter med hæmodynamisk betydende blødning, 2) patienter i ASA klasse ≥ 3 (Bilag 2), 3) ældre patienter, 4) ukoopererende patienter, 5) patienter med potentielt vanskelig luftvej, og 6) patienter hvor dyb sedation er nødvendig.*

2.4.2 Indlæggelse på specialafsnit

Ældre kohortestudier har påvist reduceret mortalitet efter etablering af blødningsprotokoller og håndtering af patienter i dedikerede enheder. I et britisk studie sammenlignedes resultaterne fra en enhed for øvre gastrointestinal blødning med resultaterne fra en tidligere gennemført audit i enheden. Mortaliteten var reduceret for alle risikogrupper⁵⁵ (IIb). Konsensusgrupper har tidligere anbefalet en multidisciplinær tilgang med anvendelse af særlig trænet stab til endoskopisk assistance^{20, 56} (IV). Der er i nyere studier ligeledes fundet lavere mortalitet blandt patienter henvist til specialenheder^{55, 57} (IIb/III).

På en sengeafdeling har næsten 20 % af patienterne abnorme vitalparametre, men pga. manglende observation bliver kun cirka halvdelen af disse tilfælde opdaget af plejepersonalet^{58, 59} (IIb).

Patienter indlagt på afdelinger med gode monitoreringsrutiner har færre komplikationer⁶⁰ (IIb). For kirurgiske patienter generelt kan ændringer i enkelte fysiologiske parametre prædiktere risikoen for komplikationer eller forværring i almen tilstanden. Det er primært fald i O₂ saturation, stigning i respirationsfrekvens, hjertefrekvens og i nogle tilfælde også fald i blodtryk^{61, 62} (III).

- C** *For at reducere mortaliteten anbefales det, at patienter med øvre gastrointestinal blødning modtages i specialafsnit med personale specialtrænet i endoskopi og observation.*

3. Under endoskopi/peroperativt

3.1 Monitorering og understøttende behandling

3.1.1 Basal observation

Monitorering uden anæstesiuddannet personale tilstede

Monitorering uden anæstesiuddannet personale tilstede bør omfatte: Observation af bevidsthedsniveau, respirationsfrekvens og blodtryk samt kontinuerlig måling af puls og saturation^{53, 54, 63} (IV).

Monitorering med anæstesiuddannet personale tilstede

Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin (DASAIM) har fremsat anbefalinger vedrørende minimum standarder for den perioperative monitorering ved en række tilstande⁶⁴ (IV).

Basal cardiopulmonal monitorering reducerer alvorlige hændelser under anæstesi. En kombination af non-invasiv blodtryksmåling, EKG-overvågning, pulsoxymetri og end-tidal capnografi kan identificere de fleste intraoperative cardiovascular komplikationer. Arteriel (invasiv) blodtryksmåling anbefales til hæmodynamisk ustabile patienter, og til patienter, hvor kirurgiform og lejrning kan medføre hurtig ændring af blodtryk. Central temperaturmåling anbefales for at undgå øget iltbehov under opvågningen og for at forebygge sårinfektion⁶⁵⁻⁶⁹ (Ia/Ib/III). Monitorering af den neuromuskulære funktion anbefales ved brug af neuromuskulært blokerende stoffer^{70, 71} (IV). Central venøs saturation (S_cVO_2) er en bedre indikator for vævsoxygeneringen end vitale tegn (BT, P, Sat. mv.)^{72, 73} (IV).

Væskeskema bør anvendes til at monitorere væskeindgift og væsketab under proceduren^{13, 74} (IV).

- D** *Ved sedation foretaget af ikke-anæstesiuddannet personale anbefales observation af: bevidsthedsniveau, respirationsfrekvens, puls, blodtryk og pulsoxymetri. Patienten bør observeres af en person med passende træning i endoskopisk sedation.*

- D** *Ved sedation foretaget af anæstesiuddannet personale anbefales følgende generelle observationer: bevidsthedsniveau, respirationsfrekvens, puls, blodtryk og pulsoxymetri samt EKG-overvågning.*

- D** *Hos hæmodynamisk påvirkede patienter kan invasiv blodtryksmåling, CVP-måling, måling af $ScVO_2$ samt måling af timediuress overvejes.*

D *Ved generel anæstesi kan der - i tillæg til de generelle observationer - måles end-tidal CO₂ og FiO₂ monitoreres. Nervestimulatur bør anvendes ved brug af neuromuskulært blokerende stoffer.*

D *Væskeskema kan anvendes til monitorering af væskebalancen.*

3.1.2 Ilt

Se punkt 2.1.1

3.1.3 Væskebehandling og væskemonitorering

Se punkt 2.1.3 og 2.1.4

3.1.4 Blodkomponentterapi

Se punkt 2.1.6

3.1.5 Blodprøver

Se punkt 2.1.3

✓ *Rutinmæssig peroperativ blodprøvetagning er ikke nødvendigt hos stabile patienter.*

3.1.6 Perioperativ opvarmning

Det er væsentligt at undgå afkøling af patienten under resuscitation og operation. Et fald i kropstemperatur på 1-2 °C øger risikoen for tilstødende hjertesygdom⁶⁵ (Ib), sårinfektion⁶⁶ (III), blødning og blodtransfusion^{68, 69} (Ia/Ib) samt forlænget indlæggelsestid⁶⁷ (Ib).

B* *Patienter med blødende gastroduodenalt ulcus skal aktivt holdes normotherme.*

3.2 Endoskopi

3.2.1 Type af endoskop

Der er ikke identificeret studier, der sammenligner anvendelse af forskellige typer af endoskoper.

✓ *Generelt anbefales videoterapi-endoskoper med én eller to stor-kaliber sugekanaler.*

3.2.2 Endoskopiske teknikker

Der foreligger kun evidens for effekt af endoskopisk behandling hos patienter med: aktiv arteriel blødning (Forrest Ia: spurting), siveblødning (Forrest Ib: oozing), synligt kar (Forrest IIa: visible vessel) eller koagel med siveblødning (Forrest IIb: clot). Fastsiddende koagel i ulcusbunden, skal forsøges fjernet, så ulcusbunden kan inspiceres for aktiv blødning eller synligt kar.

Injektionsbehandling med adrenalin (1 mg/ml) fortyndet 10 gange er effektivt til at opnå hæmostase ved igangværende blødning⁷⁵⁻⁷⁸ (Ib). Komplikationsraten øges ved volumina større end 30 ml⁷⁹ (Ib), men volumina > 13 ml er mere effektive end volumina på 5-10 ml⁸⁰ (Ib). Der injiceres ½-1 ml ad gangen i de fire kvadranter i en afstand på ca. 3 mm fra det blødende sted til en samlet mængde på 10 til 25 ml.

De fleste meta-analyser anbefaler kombinationsbehandling⁸³ (Ia), da reblødningsrisikoen efter injektionsbehandling alene er betydelig (ca. 20 %). Injektionsbehandling bør suppleres med koaktiv koagulation eller hæmoclips, hvilket reducerer hyppigheden af reblødning, operation og død⁸⁴⁻⁸⁷ (Ia).

Koaktiv koagulation udføres med bipolar koagulationsprobe (bicap) eller heater probe. Hæmostaserende titanium clips (1-3 stk) kan anvendes på synligt kar^{81, 82}.

Kombinationsbehandling medfører flere komplikationer end monoterapi, men hyppigheden er lav (<1%)^{87, 88} (Ia). Hvis der opnås primær hæmostase med koaktiv koagulation, er det ikke nødvendigt med supplerende behandling⁸⁷ (Ia). Kombinationsbehandling med adrenalin plus koagulationsprobe eller hæmoclips er ikke mere effektiv end de to sidstnævnte alene⁸⁷, men injektionsbehandlingen faciliterer anvendelsen af en anden efterfølgende modalitet pga. forbedret oversigt.

Der er ingen dokumentation for at foretrække den ene modalitet frem for de andre. Anvendelse af ethoxysclerol til hæmostase er omdiskuteret pga. kasuistiske meddelelser om vævsnekrose.

Argon plasma koagulation er i enkelte studier, hvoraf kun den ene havde tilstrækkelig styrke, fundet lige så effektiv som heaterprobe^{89, 90} (Ib). Pga. den ringe dybdevirkning og manglende mulighed for kompression af det blødende kar, kan metoden ikke anbefales.

A ***Endoskopisk hæmostase kan opnås med adrenalininjektion, koaktiv koagulation eller clips. Adrenalininjektion bør suppleres med én af de to øvrige endoskopisk hæmostaserende behandlinger.***

B ***Det anbefales at anvende mindst 10 og højst 25 ml adrenalin-saltvand.***

3.3 Invasive procedurer

3.3.1 Konvertering til kirurgi eller TAE

Hæmostase kan ikke opnås ved den primære endoskopiske behandling

Såfremt der ikke kan opnås endoskopisk hæmostase skal patienten uden forsinkelse have udført transarteriel embolisering (TAE), hvis TAE er til rådighed, og patienten er hæmodynamisk stabil. (se punkt 3.4). Hvis TAE ikke umiddelbart er til rådighed, eller hvis patienten er ustabil, skal der gøres akut operation,^{91, 92} (III).

Risikoen for endoskopisk behandlingssvigt øges ved tidligere ulcusblødning, pågående blødning under endoskopi, chok, lav B-hæmoglobin, store ulcera (>2 cm), stort underliggende kar, og ulcera på lille kurvatur eller i loftet af bulbus duodeni^{93, 94} (IIb/III).

Reblødning efter hæmostase ved den primære endoskopiske behandling

Gentagen endoskopisk behandling ved reblødning er ringere end operation mht. hæmostase, ligeværdigt hvad angår overlevelse, og bedre hvad angår komplikationer⁹⁵ (Ib).

Der foreligger ikke valide studier som kan danne baggrund for rekommandationer vedr. re-reblødning (2. reblødning). Beslutning herom må baseres på patientens operative risiko, den høje mortalitet (ca. 30 %) ved akut operation for blødende ulcus samt mulighederne for yderligere endoskopisk behandling. Der benyttes i tiltagende grad TAE⁹⁶.

A ***Ved 1. reblødning gentages den endoskopiske behandling, såfremt denne er teknisk mulig.***

C ***Hvis der ikke kan opnås hæmostase ved endoskopi, skal der uden forsinkelse udføres operation eller transarteriel embolisering (såfremt patienten er hæmodynamisk stabil).***

3.3.2 Akut operation af blødende gastroduodenalt ulcus

Gennemstikning af ulcus med eller uden vagotomi er forbundet med færre komplikationer end ventrikelresektion. Resektion er dog mest effektivt til at opnå hæmostase. Mortaliteten ved de to indgreb er identisk^{97, 98} (Ib). Der foreligger ikke tilstrækkelig evidens for at foretrække en specifik operation ved blødende ulcus, men i betragtning af den dalende operative erfaring indenfor vagotomi og ventrikelresektion, må den mindst omfattende operation foretrækkes, dvs. gennemstikning efterfulgt af intensiv syrehæmmende og evt. *Helicobacter*-eradikerende medicinsk behandling. Adgang til gennemstikning af blødning fra et *ventrikel*/ulcus opnås via tværgående gastrotomi på et egnet sted. Blødning fra et *duodenalt* ulcus involverer ofte arrodering af a. gastroduodenalis i bagvæggen af bulbus. En længdegående tomi i forvæggen - pylorus-bevarende hvis muligt - giver adgang til at gennemstikke arterien i ulcusbunden. En gennemstikning over og under blødningsstedet med en 2-0, 0 eller 1 monofilament langsomt absorberbar sutur på en fx 5/8 27 mm rund nål kan benyttes. Anvendelse af større nål øger risikoen for choledochuslæsion⁹⁹ (IV). Gastro- eller duodenotomier lukkes i ét lag ekstramucosalt eller i alle lag.

Længdegående incision gennem pylorus lukkes altid på tværs. Ved Billroth-II resektion er det undertiden ikke muligt at suturere eller staple duodenum distalt for ulcus. I så fald efterlades den gennemstukne ulcusbunden i bagvæggen af bulbus, forvæggen af duodenum sutureres ned til den anale del af det fibrøse ulcus og der anlægges et dræn i duodenallumen til dekomprimering. Drænet placeres bedst via separat incision lateralt i 2. stykke af duodenum⁹⁹ (IV). Der er generelt ikke indikation for at anlægge ekstraluminale dræn ved operation for blødende ulcus.

B* *Den mindst omfattende operation - i form af gennemstikning - bør foretrækkes.*

3.4 Embolisering

Endovaskulær behandling med TransArteriel Embolisering (TAE) kan benyttes ved endoskopisk terapivigt og/eller reblødning hos hæmodynamisk stabile patienter^{100, 101} (III).

TAE omfatter en diagnostisk angiografi og embolisering/coiling af det blødende kar.⁹⁶ (IV).

TAE og operation er ligeværdigt, hvad angår incidens af reblødning, behov for yderligere kirurgisk intervention og mortalitet¹⁰² (III). TAE er forbundet med mindre postterapeutisk morbiditet og hurtigere rekonvalens. I eksperthænder har TAE en teknisk succes på 92 % og en klinisk succes på 72 % (ingen reblødning indenfor 30 dage) efter endoskopisk terapivigt. TAE synes at være et sikkert alternativ til kirurgisk intervention hos patienter med endoskopisk terapivigt og/eller reblødning¹⁰³ (III).

C *TAE kan anvendes ved endoskopisk terapivigt og/eller reblødning hos hæmodynamisk stabile patienter med blødende ulcus.*

3.5 Forrest klassifikation (Bilag 3)

Aktiv blødning (Forrest Ia og Ib), synligt kar (Forrest IIa) og koageldækket ulcusbund (Forrest IIb) er forbundet med øget risiko for reblødning. Effekten af endoskopisk behandling i disse tilfælde er dokumenteret i flere randomiserede studier^{50, 104, 105} (evidens IIb)

Hæmatindækket ulcus/sort prik (Forrest IIc) samt fibrindækket ulcusbund (Forrest III) har en god prognose og kræver ikke endoskopisk behandling^{50, 105} (evidens IIb). Sådanne patienter kan ofte udskrives hurtigt.

Da de forskellige læsioner er forbundet med forskellig prognose, er klassifikationen nyttig. Vigtigst er det at skelne imellem ulcera med høj reblødningsrisiko (Forrest Ia, Ib, IIa, IIb) og ulcera med lav reblødningsrisiko (Forrest II c og III).

B *Det anbefales, at ulcus klassificeres ad modum Forrest (Bilag 3). Endoskopisk behandling skal anvendes ved Forrest Ia, Ib, IIa, og IIb ulcera.*

3.6 *Helicobacter pylori*-diagnostik

Helicobacter pylori (HP) infektion er en væsentlig årsagsfaktor til ulcus og potenserer sandsynligvis den ulcerogene effekt af NSAIDs. Eradikation af HP er derfor afgørende for langtidsprognosen for HP-positive ulcuspatienter¹⁰⁶ (Ib). Prævalensen af HP infektion er faldende i baggrundsbefolkningen. HP prævalensen blandt ulcuspatienter er i nogle vestlige lande nu kun 50 %¹⁰⁷ (IV). Incidensen af HP-negative ulcera og incidensen af HP- og NSAID-negative ulcera er stigende.

Gastrointestinal blødning og protonpumpe hæmmer (PPI) behandling kan resultere i falsk negativ ureasetest, idet test-sensitiviteten nedsættes¹⁰⁸ (Ia). Er ureasetesten negativ, bør der derfor efterfølgende foretages *breath test*, *afføringstest for HP antigen*, eller histologisk undersøgelse af de udtagne biopsier¹⁰⁸ (Ia).

A *Der bør tages mukosabiopsier fra antrum og corpus til ureasetest ved første endoskopi. Hvis ureasetesten er negativ, bør der suppleres med breath test, afføringstest for HP antigen, eller histologisk undersøgelse af de udtagne biopsier*

3.7 Farmakoterapi

Syrepumpehæmmere (PPI) nedsætter reblødningsraten, transfusionsbehovet, og behovet for kirurgi, men ikke ulcusp mortaliteten^{109, 110} (Ia). Reduktion i behovet for kirurgi anses for klinisk relevant. Da ulcusp mortaliteten er betydeligt højere i Danmark end i udlandet er det vanskeligt at vurdere betydningen af PPI i den danske ulcuspopulation. En re-analyse (af data fra¹¹⁰) har vist reduceret mortalitet hos patienter i PPI behandling, der har undergået endoskopisk behandling¹¹¹. PPI bolus indgift (80 mg IV), fulgt af kontinuerlig infusion (8 mg pr. time i 3 døgn), reducerer behovet for kirurgi mere end bolus administration alene¹¹² (Ia).

Intravenøs højdosering PPI terapi forud for endoskopi reducerer antallet af behandlingskrævende blødende ulcera, men ændrer ikke prognosen for disse patienter¹¹³ (Ia) og kan derfor ikke anbefales.

Der er ikke dokumentation for effekt af H₂-receptor antagonist¹¹⁴ eller somatostatin (analoger)¹¹⁵. En systematisk oversigt har fundet, at tranexamsyre muligvis kan reducere dødeligheden, men patientpopulationerne var heterogene, andre blødningskilder end ulcus var inkluderet, og ikke alle modtog endoskopisk behandling¹¹⁶ (Ia). Der er ikke grundlag for at anbefale tranexamsyre til rutinemæssig brug ved ulcusblødning.

A *Det anbefales, at der efter endoskopisk behandling, gives højdosering PPI i form af intravenøs bolus fulgt af kontinuerlig infusion i tre døgn.*

A *Behandling med H₂-receptor antagonist eller somatostatin anbefales ikke. Tranexamsyre anbefales ikke rutinemæssigt.*

4. Efter endoskopi/postoperativt

4.1 Monitorering og understøttende behandling

4.1.1 Basal observation af vitalparametre

På grund af risikoen for reblødning og postoperative komplikationer, bør patienterne observeres efter faste retningslinjer indeholdende en observations- og behandlingsalgoritme, og en plan for behandling ved afvigende vitale parametre ¹¹⁷ (IV). Pulsoxymetri medfører hurtigere identifikation af hypoxæmi, men reducerer ikke morbiditet og mortalitet ¹¹⁸⁻¹²⁰ (Ib/Ia). Respirationsfrekvensen har den højeste prædiktive værdi ⁶¹ (IIb).

Tilstedeværelse af én abnorm observation af følgende øger mortaliteten næsten 7 gange: Et fald i Glasgow Coma Scale score > 2 point; systolisk blodtryk < 90 mmHg; respirationsfrekvens < 6 eller > 30/min; O₂ saturation < 90% med eller uden ilt; eller puls > 130 eller < 50/min.

√ ***Respirationsfrekvens, puls, blodtryk, bevidsthedsniveau og ilt-saturation bør observeres regelmæssigt efter endoskopisk/operativ behandling af blødende ulcus. De første 4 timer postoperativt hver halve time, fra 5-12 timer postoperativt én gang i timen og fra 13-24 timer postoperativt hver 4. time (2 x per vagt). Herefter 3 gange i døgnet (én gang i hver vagt).***

4.1.2 Vægt og væskeskema

Patienter med blødende gastroduodenalt ulcus har ofte behov for massiv tilførsel af væske og blodkomponenter. Et væskeskema bør anvendes for at forebygge væskedeficit eller væskeoverskud.

D *Væskeskema, inklusiv daglig vejning kan anvendes til monitorering af væskebalance.*

4.1.3 Blodprøver

Se punkt 2.1.3

4.1.4 Ilt

Se punkt 2.1.1

4.1.5 Væske

Se punkt 2.1.3 og 2.1.4

4.1.6 Blodkomponentterapi

Se punkt 2.1.6

4.2. Ventrikelsonde

Se punkt 2.1.7

4.3 Ernæring

Der findes ingen studier, som undersøger betydningen af valg af ernæring efter endoskopisk eller kirurgisk behandling af blødende gastroduodenalt ulcus. Der er ikke evidens for, at den tidligere restriktive holdning til peroralt indtag forbedrer behandlingsudfaldet. Det foreslås, at patienter med høj reblødningsrisiko (Forrest type I –II) tilbydes flydende kost det første postoperative døgn, hvorefter almindelig enteral ernæring kan genoptages.

✓ ***Tidlig enteral ernæring kan anvendes efter behandling for blødende gastroduodenalt ulcus.***

4.4 Re-endoskopi/second-look endoscopy

Planlagt re-endoskopi har i randomiserede studier og metaanalyser vist sig at have en beskedent effekt på reblødningsfrekvensen og behovet for kirurgi, og ingen effekt på overlevelse¹²¹⁻¹²⁷ (Ia/Ib). Ved anvendelse af kombinationsbehandling er gevinsten ved second-look neglignabel⁸⁴ (Ia). Selektiv re-endoskopi er muligvis cost-effektivt¹²⁸ (IV).

A ***Rutinemæssig second-look endoskopi anbefales ikke rutinemæssigt. Behov for second-look kan vurderes individuelt.***

4.5 Eradikation af *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori eradikation nedsætter recidivfrekvensen af ukompliceret og kompliceret ulcussygdom^{106, 129} (Ia), men akut eradikationsbehandling nedsætter ikke reblødningsraten under indlæggelsen¹³⁰ (III). Alle patienter med *H. pylori* positiv ulcussygdom skal påbegynde en uges standard eradikationsbehandling i tilslutning til den aktuelle indlæggelse og testes igen med pusteprov 1 måned efter endt behandling for at sikre at infektionen er forsvundet, jvf. DGS' anbefaling¹³¹.

A *Patienter med H. pylori positiv ulcussygdom skal påbegynde 1 uges standard eradikationsbehandling i tilslutning til indlæggelsen og testes igen 1 måned efter endt behandling, for at sikre komplet eradikation.*

4.6 Proton pumpe inhibitor profylakse og trombocythæmmende medicin

Risiko for blødning

Den relative risiko for ulcuskomplikation er 4-7 efter indtagelse af ASA/NSAID og er størst i begyndelsen af behandlingen ¹³² (II). Den basale risiko for ulcuskomplikation stiger med alderen, især efter 60 år ¹³³ (Ib). 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 ¹³⁴ (Ib). Hos patienter, der har fået eradikeret HP, vil PPI profylakse yderligere nedsætte risiko for ulcusblødning under ASA behandling ¹³³ (Ib).

Langtidsbehandling med clopidogrel 75 mg giver, hos patienter med tidligere ulcusblødning, 8 gange flere blødningsrecidiver end kombinationen af ASA 80-100 mg plus PPI ^{135, 136} (Ib). Kombinationen af PPI og ASA synes mere sikker hvad angår blødning end kombinationen PPI/clopidogrel ¹³⁷ (II). PPI nedsætter blødningsrisiko under kombineret behandling med ASA, clopidogrel og enoxaparin ¹³⁸ (III).

Der foreligger ingen studier vedrørende risiko ved indtagelse af glukokortikoider hos patienter med tidligere blødende ulcus, men glukokortikoider øger den NSAID relaterede risiko yderligere 2-3 gange ¹³⁹ (II). Den NSAID relaterede risiko for ulcusblødning øges yderligere 2-3 gange ved samtidig indtagelse af antidepressiva af typen "selective serotonin reuptake inhibitors" (SSRI) ¹⁴⁰ (III), som i sig selv giver knap 2 gange øget risiko for blødning.

Risiko for kardial komplikation

Såfremt PPI behandling overvejes hos patienter i behandling med clopidogrel, bør der muligvis anvendes pantoprazol, da andre syrepumpehæmmere synes at reducere clopidogrels virkning ¹⁴¹ (III). Andre studier har dog ikke bekræftet dette ¹⁴² og betydningen af eventuel PPI-clopidogrel interaktion må anses for uafklaret.

Ophør med ASA-profylakse medfører 1.8 gange øget risiko for arteriel trombose ¹⁴³ (Ia). Hos patienter med koronare stents er præmatur seponering af anti-trombocyterapi den mest betydende risikofaktor for stenttrombose ¹⁴⁴ (IIb).

Patienter, der under lavdosis ASA behandling udvikler blødende ulcus og som efter endoskopisk behandling modtager højdosis intravenøs PPI behandling har lavere mortalitet, men ikke sikkert øget reblødningshyppighed såfremt de fortsætter lavdosis ASA behandling ¹⁴⁵ (Ib).

Trombocytfunktionen er, hos normale, hæmmet i op til 5 døgn efter seponering af clopidogrel eller aspirin, men formentlig i kortere tid hos blødende patienter. Begge præparater kan derfor uden problemer pauseres i 24 timer til der er overblik over situationen. Der foreligger ingen andre kliniske studier af det optimale

tidspunkt for genoptagelse af anti-trombocytterapi. Hjertepatienter med ulcusblødning under anti-trombocytbehandling har øget risiko for kardiologiske komplikationer og død¹⁴⁶ (III).

- C** ***ASA, clopidogrel, NSAID og SSRI skal pauseres hos patienter med blødende ulcus.***
- A** ***Lavdosis ASA behandling kan genoptages efter 1 døgn under samtidig højdosis i.v. PPI behandling.***
- A** ***ASA 75 mg plus PPI bør foretrækkes frem for clopidogrel til ulcuspatienter som har behov for behandling med thrombocythæmmende midler***
- A** ***PPI i standard dosering skal gives til patienter med tidligere ulcus, som skal fortsætte ASA eller NSAID behandling.***
- ✓ ***Hos patienter med koronare stents anbefales tidspunktet for genoptagelse af behandling med clopidogrel og andre thienopyriner diskuteret med kardiolog.***

4.7 Indlæggelsesvarighed

Ulcuspatienter i Forrest gruppe IIc og III, eller med en postendoskopisk (komplet) Rockall score < 3 (Bilag 4) har lav risiko for reblødning og død og kan ernæres enteralt og udskrives, når de er hæmodynamisk stabile¹⁴⁷⁻¹⁵⁰ (Ib/III). I et nyligt randomiseret studie omfattende højdosis PPI, som adjuvans til endoskopisk ulcusbehandling, (Forrest Ia, IIa og IIb), indtrådte halvdelen af reblødningerne inden for to døgn og ingen reblødninger efter 10 døgn¹⁵¹ (Ib).

- B** ***Patienter som - postendoskopisk vha. Rockall score (Bilag 4) - er vurderet som havende lav risiko for reblødning kan som regel udskrives inden for få dage.***
- D** ***Patienter med stor risiko for reblødning udskrives ud fra en individuel vurdering, omfattende comorbiditet og ulcustype.***

4.8 Tromboseprofilakse

Dyb venøs tromboemboli (DVT) er en hyppig komplikation efter abdominalkirurgi (7-45 %) ^{152, 153}. De fleste tilfælde er asymptomatiske, men ca. 1 % resulterer i lungeemboli, hvoraf ca. 0,1 % er fatale¹⁵².

Administration af lav molekylvægt hepariner (LMWH) reducerer forekomsten af DVT til ca. 12-15 % ¹⁵⁴ (Ia). Nyere studier tyder på at forlængelse af LMWH behandlingen til i alt 4 ugers behandling reducerer frekvensen yderligere til ca. 5-6 % ^{155, 156} (Ia).

Ved at supplere medicinsk behandling med mekanisk behandling, oftest graduerede kompressionsstrømper, kan forekomsten af DVT formentlig yderligere reduceres med 30-50 %^{157, 158} (Ia/Ib) - omend reduktionen af symptomgivende DVT er mindre^{159, 160} (Ia). Tidlig mobilisering er en væsentlig forebyggende faktor mod postoperative komplikationer, herunder trombedannelse, decubitus, pneumoni og paralytisk ileus^{161, 162} (IV).

B* ***Patienter opereret for blødende ulcus skal have lav molekylvægt heparin (LMWH) og kompressionsstrømper postoperativt. Behandlingen kan med fordel fortsættes efter udskrivelsen til i alt 4 ugers behandling.***

ENDELIGT FORSLAG

5. Bilag

Bilag 1. Glasgow-Blatchford bleeding score (efter Stanley et al. ²⁸ og Blatchford et al. ²⁹).

A Blatchford Score	
At Presentation	Points
Systolic blood pressure	
100–109 mm Hg	1
90–99 mm Hg	2
<90 mm Hg	3
Blood urea nitrogen	
6.5–7.9 mmol/liter	2
8.0–9.9 mmol/liter	3
10.0–24.9 mmol/liter	4
≥25 mmol/liter	6
Hemoglobin for men	
12.0–12.9 g/dl (8.2 – 8.8 mmol/liter)	1
10.0–11.9 g/dl (6.8 – 8.1 mmol/liter)	3
<10.0 g/dl (< 6.8 mmol/liter)	6
Hemoglobin for women	
10.0–11.9 g/dl (6.8 – 8.1 mmol/liter)	1
<10.0 g/dl (< 6.8 mmol/liter)	6
Other variables at presentation	
Pulse ≥100	1
Melena	1
Syncope	2
Hepatic disease	2
Cardiac failure	2

Bilag 2. American Society of Anaesthesiologists (ASA) klasse ^{163, 164}.

ASA 1 Rask patient

ASA 2 Mild systemisk sygdom – ingen funktionel indskrænkning

ASA 3 Alvorlig systemisk sygdom* - begrænset funktionel indskrænkning

ASA 4 Alvorlig systemisk sygdom*, som er konstant livstruende

ASA 5 Moribund patient, som ikke forventes at overleve 24 timer med eller uden operation

*uanset om den systemiske sygdom er en lidelse, for hvilken patienten er i behandling

ENDELIGT FORSLAG

Bilag 3. Forrest klassifikation.

Forrest klassifikation	Tegn (stigma)	Prævalens % (gennemsnit og spændvidde)	Reblødning % (gennemsnit og spændvidde)
I a / I b	Sprøjtende (a) / sivende (b) blødning	18 (4-26)	55 (17-100)
II a	Synligt kar	17 (4-35)	43 (0-81)
II b	Fastsiddende koagel	17 (0-49)	22 (14-36)
II c	Sort prik (flat spot)	20 (0-42)	10 (0-13)
III	Fibrinbelagt sår (clean base)	42 (19-52)	5 (0-10)

Bilag 4. Risikoklassifikation iht. Rockall et al. ^{50, 147}.

	0 point	1 point	2 point	3 point
Alder	< 60 år	60-79 år	> 80 år	
Chok	Intet	Puls > 100 pr. min.	Puls > 100 pr. min. og sBT < 100 mmHg	
Comorbiditet	Ingen		Hjertesygdom Gastrointestinal cancer Anden betydelig comorbiditet	Nyresvigt Leversvigt Dissemineret malign sygdom
Diagnose	Mallory-Weiss	Alle andre diagnoser	Malign sygdom i øvre mave-tarm kanal	
Blødningstegn	Ingen Sort prik		Blod Fastsiddende koagel Synligt kar Sivende eller pulserende blødning	

De opnåede point i hver kategori adderes, og risikoen for reblødning og død aflæses efterfølgende i nedenstående tabel.

Score	Antal	Reblødning %	Mortalitet %
0	144	5	0
1	281	3	0
2	337	5	0,2
3	444	11	3
4	528	14	5
5	455	24	11
6	312	33	17
7	267	44	27
≥ 8	190	42	41

6. Referencer

1. Nakano A, Bendix J, Adamsen S, et al. 30-days mortality in patients with perforated peptic ulcer : A national audit. *Risk Management and Health Care Policy*. 2008;1:31-38.
2. NIP. Akut mave-tarm kirurgi. National auditrapport 2008. 2008; www.sundhed.dk.
3. RegionMidtjylland. Tidlig opsporing af kritisk sygdom hos voksne indlagte patienter på Århus Sygehus - Udvikling og implementering af behovsgraderet observation og monitorering af indlagte patienter 2009.
4. NIP. Dokumentalistrapport. 2008; www.sundhed.dk.
5. Sundhedsstyrelsen. Vejledning i udfærdigelse af referenceprogrammer <http://www.sst.dk>. 2004.
6. AGREE-Collaboration. AGREE instrumentet. 2001. <http://www.sst.dk>.
7. Andersen IB, Matzen P. *Evidensbaseret medicin*. 2 ed: Gads Forlag; 2007.
8. Eccles M, Freemantle N, Mason J. North of England evidence based guidelines development project: methods of developing guidelines for efficient drug use in primary care. *BMJ*. Apr 18 1998;316(7139):1232-1235.
9. Adamsen S, de Muckadell OB. [Treatment of bleeding gastroduodenal ulcer]. *Ugeskr Laeger*. Apr 23 2007;169(17):1551-1555.
10. ACS. *Advanced Trauma Life Support manual*. 8 ed. Chicago2008.
11. ERC. *Advanced Life Support*. 5 ed2006.
12. Practice advisory for preanesthesia evaluation: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preanesthesia Evaluation. *Anesthesiology*. Feb 2002;96(2):485-496.
13. Celinski K, Cichoz-Lach H, Madro A, Slomka M, Kasztelan-Szczerbinska B, Dworzanski T. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding--guidelines on management. *J Physiol Pharmacol*. Aug 2008;59 Suppl 2:215-229.
14. Stainsby D, MacLennan S, Thomas D, Isaac J, Hamilton PJ. Guidelines on the management of massive blood loss. *Br J Haematol*. Dec 2006;135(5):634-641.
15. Cameron EA, Pratap JN, Sims TJ, et al. Three-year prospective validation of a pre-endoscopic risk stratification in patients with acute upper-gastrointestinal haemorrhage. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. May 2002;14(5):497-501.
16. Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(4):CD000567.
17. Barron ME, Wilkes MM, Navickis RJ. A systematic review of the comparative safety of colloids. *Arch Surg*. May 2004;139(5):552-563.
18. Wilkes MM, Navickis RJ, Sibbald WJ. Albumin versus hydroxyethyl starch in cardiopulmonary bypass surgery: a meta-analysis of postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg*. Aug 2001;72(2):527-533; discussion 534.

19. Barkun A, Bardou M, Marshall JK. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med.* Nov 18 2003;139(10):843-857.
20. Non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage: guidelines. *Gut.* Oct 2002;51 Suppl 4:iv1-6.
21. Angele MK, Schneider CP, Chaudry IH. Bench-to-bedside review: Latest results in hemorrhagic shock. *Crit Care.* 2008;12(4):218.
22. Ball C, Kirkby M, Williams S. Effect of the critical care outreach team on patient survival to discharge from hospital and readmission to critical care: non-randomised population based study. *BMJ.* Nov 1 2003;327(7422):1014.
23. Bellomo R, Goldsmith D, Uchino S, et al. Prospective controlled trial of effect of medical emergency team on postoperative morbidity and mortality rates. *Crit Care Med.* Apr 2004;32(4):916-921.
24. Bellomo R, Goldsmith D, Uchino S, et al. A prospective before-and-after trial of a medical emergency team. *Med J Aust.* Sep 15 2003;179(6):283-287.
25. Devita MA, Bellomo R, Hillman K, et al. Findings of the first consensus conference on medical emergency teams. *Crit Care Med.* Sep 2006;34(9):2463-2478.
26. DeVita MA, Braithwaite RS, Mahidhara R, Stuart S, Foraida M, Simmons RL. Use of medical emergency team responses to reduce hospital cardiopulmonary arrests. *Qual Saf Health Care.* Aug 2004;13(4):251-254.
27. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* Jan 2008;36(1):296-327.
28. Stanley AJ, Ashley D, Dalton HR, et al. Outpatient management of patients with low-risk upper-gastrointestinal haemorrhage: multicentre validation and prospective evaluation. *Lancet.* Jan 3 2009;373(9657):42-47.
29. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet.* Oct 14 2000;356(9238):1318-1321.
30. Chen IC, Hung MS, Chiu TF, Chen JC, Hsiao CT. Risk scoring systems to predict need for clinical intervention for patients with nonvariceal upper gastrointestinal tract bleeding. *Am J Emerg Med.* Sep 2007;25(7):774-779.
31. Lobo DN, Bjarnason K, Field J, Rowlands BJ, Allison SP. Changes in weight, fluid balance and serum albumin in patients referred for nutritional support. *Clin Nutr.* Aug 1999;18(4):197-201.
32. Bach V, Engquist A, Holte K, Rosenberg J, Tønnesen E. *Praktisk væsketerapi til kirurgiske patienter* 2005.
33. Wilson J, Woods I, Fawcett J, et al. Reducing the risk of major elective surgery: randomised controlled trial of preoperative optimisation of oxygen delivery. *BMJ.* Apr 24 1999;318(7191):1099-1103.
34. Boyd O, Grounds RM, Bennett ED. A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients. *JAMA.* Dec 8 1993;270(22):2699-2707.
35. Davies SJ, Wilson RJ. Preoperative optimization of the high-risk surgical patient. *Br J Anaesth.* Jul 2004;93(1):121-128.

36. Wilson RJ, Woods I. Cardiovascular optimization for high-risk surgery. *Curr Opin Crit Care*. Jun 2001;7(3):195-199.
37. Takala J, Meier-Hellmann A, Eddleston J, Hulstaert P, Sramek V. Effect of dopexamine on outcome after major abdominal surgery: a prospective, randomized, controlled multicenter study. European Multicenter Study Group on Dopexamine in Major Abdominal Surgery. *Crit Care Med*. Oct 2000;28(10):3417-3423.
38. Lobo SM, Salgado PF, Castillo VG, et al. Effects of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality in high-risk surgical patients. *Crit Care Med*. Oct 2000;28(10):3396-3404.
39. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, et al. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med*. Jan 2 2003;348(1):5-14.
40. Sundhedsstyrelsen. Vejledning om blodtransfusion <http://www.sst.dk>. 2007.
41. Bickell WH, Wall MJ, Jr., Pepe PE, et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med*. Oct 27 1994;331(17):1105-1109.
42. Kwan I, Bunn F, Roberts I. Timing and volume of fluid administration for patients with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(3):CD002245.
43. Zimmerman J, Siguencia J, Tsvang E, Beeri R, Arnon R. Predictors of mortality in patients admitted to hospital for acute upper gastrointestinal hemorrhage. *Scand J Gastroenterol*. Apr 1995;30(4):327-331.
44. Silverstein FE, Gilbert DA, Tedesco FJ, Buenger NK, Persing J. The national ASGE survey on upper gastrointestinal bleeding. II. Clinical prognostic factors. *Gastrointest Endosc*. May 1981;27(2):80-93.
45. Witting MD, Magder L, Heins AE, Mattu A, Granja CA, Baumgarten M. Usefulness and validity of diagnostic nasogastric aspiration in patients without hematemesis. *Ann Emerg Med*. Apr 2004;43(4):525-532.
46. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Boelle PY, Becquemont L, Poupon R. Erythromycin infusion prior to endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double-blind trial. *Am J Gastroenterol*. Jun 2006;101(6):1211-1215.
47. Coffin B, Pocard M, Panis Y, et al. Erythromycin improves the quality of EGD in patients with acute upper GI bleeding: a randomized controlled study. *Gastrointest Endosc*. Aug 2002;56(2):174-179.
48. Frossard JL, Spahr L, Queneau PE, et al. Erythromycin intravenous bolus infusion in acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double-blind trial. *Gastroenterology*. Jul 2002;123(1):17-23.
49. Winstead NS, Wilcox CM. Erythromycin prior to endoscopy for acute upper gastrointestinal haemorrhage: a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. Nov 15 2007;26(10):1371-1377.
50. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut*. Mar 1996;38(3):316-321.
51. D'Amico G, De Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology*. Sep 2003;38(3):599-612.

52. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis.* 1999;19(4):475-505.
53. Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology.* Apr 2002;96(4):1004-1017.
54. Waring JP, Baron TH, Hirota WK, et al. Guidelines for conscious sedation and monitoring during gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc.* Sep 2003;58(3):317-322.
55. 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.* May 2004;16(5):487-494.
56. Guidelines for good practice in and audit of the management of upper gastrointestinal haemorrhage. Report of a joint working group of the British Society of Gastroenterology, the Research Unit of the Royal College of Physicians of London and the Audit Unit of the Royal College of Surgeons of England. *J R Coll Physicians Lond.* Jul 1992;26(3):281-289.
57. Sandel MH, Kolkman JJ, Kuipers EJ, Cuesta MA, Meuwissen SG. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: differences in outcome for patients admitted to internal medicine and gastroenterological services. *Am J Gastroenterol.* Sep 2000;95(9):2357-2362.
58. Fuhrmann L, Hesselfeldt R, Lippert A, Perner A, Ostergaard D. [Observation of critically ill patients]. *Ugeskr Laeger.* Feb 9 2009;171(7):502-506.
59. Fuhrmann L, Lippert A, Perner A, Ostergaard D. Incidence, staff awareness and mortality of patients at risk on general wards. *Resuscitation.* Jun 2008;77(3):325-330.
60. Herlitz J, Bang A, Aune S, Ekstrom L, Lundstrom G, Holmberg S. Characteristics and outcome among patients suffering in-hospital cardiac arrest in monitored and non-monitored areas. *Resuscitation.* Feb 2001;48(2):125-135.
61. Buist M, Bernard S, Nguyen TV, Moore G, Anderson J. Association between clinically abnormal observations and subsequent in-hospital mortality: a prospective study. *Resuscitation.* Aug 2004;62(2):137-141.
62. Cuthbertson BH, Boroujerdi M, McKie L, Aucott L, Prescott G. Can physiological variables and early warning scoring systems allow early recognition of the deteriorating surgical patient? *Crit Care Med.* Feb 2007;35(2):402-409.
63. Knape JT, Adriaensen H, van Aken H, et al. Guidelines for sedation and/or analgesia by non-anaesthesiology doctors. *Eur J Anaesthesiol.* Jul 2007;24(7):563-567.
64. DASAIM. Rekommandation for anæstesi <http://www.dasaim.dk>. 1995.
65. Frank SM, Fleisher LA, Breslow MJ, et al. Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. A randomized clinical trial. *JAMA.* Apr 9 1997;277(14):1127-1134.
66. Haley RW, Culver DH, Morgan WM, White JW, Emori TG, Hooton TM. Identifying patients at high risk of surgical wound infection. A simple multivariate index of patient susceptibility and wound contamination. *Am J Epidemiol.* Feb 1985;121(2):206-215.

67. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. *N Engl J Med*. May 9 1996;334(19):1209-1215.
68. Rajagopalan S, Mascha E, Na J, Sessler DI. The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement. *Anesthesiology*. Jan 2008;108(1):71-77.
69. Schmied H, Kurz A, Sessler DI, Kozek S, Reiter A. Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. *Lancet*. Feb 3 1996;347(8997):289-292.
70. Buhre W, Rossaint R. Perioperative management and monitoring in anaesthesia. *Lancet*. Nov 29 2003;362(9398):1839-1846.
71. Gal J, Bogar L, Acsady G, Kertai MD. Cardiac risk reduction in non-cardiac surgery: the role of anaesthesia and monitoring techniques. *Eur J Anaesthesiol*. Aug 2006;23(8):641-648.
72. Rivers EP, Ander DS, Powell D. Central venous oxygen saturation monitoring in the critically ill patient. *Curr Opin Crit Care*. Jun 2001;7(3):204-211.
73. Marx G, Reinhart K. Venous oximetry. *Curr Opin Crit Care*. Jun 2006;12(3):263-268.
74. Miller RD. *Anesthesia 5ed*: Churchill Livingstone; 2000:1586-1613.
75. Choudari CP, Palmer KR. Endoscopic injection therapy for bleeding peptic ulcer; a comparison of adrenaline alone with adrenaline plus ethanalamine oleate. *Gut*. May 1994;35(5):608-610.
76. 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(6):591-595.
77. 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(2 Pt 1):117-120.
78. Rollhauser C, Fleischer DE. Current status of endoscopic therapy for ulcer bleeding. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*. Jun 2000;14(3):391-410.
79. Liou TC, Lin SC, Wang HY, Chang WH. Optimal injection volume of epinephrine for endoscopic treatment of peptic ulcer bleeding. *World J Gastroenterol*. May 21 2006;12(19):3108-3113.
80. Lin HJ, Hsieh YH, Tseng GY, Perng CL, Chang FY, Lee SD. A prospective, randomized trial of large-versus small-volume endoscopic injection of epinephrine for peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc*. May 2002;55(6):615-619.
81. Jensen DM, Machicado GA, Hirabayashi K. Randomized controlled study of 3 different types of hemoclips for hemostasis of bleeding canine acute gastric ulcers. *Gastrointest Endosc*. Nov 2006;64(5):768-773.
82. Lin HJ, Lo WC, Cheng YC, Perng CL. Endoscopic hemoclip versus trclip placement in patients with high-risk peptic ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol*. Mar 2007;102(3):539-543.
83. Barkun AN, Martel M, Toubouti Y, Rahme E, Bardou M. Endoscopic hemostasis in peptic ulcer bleeding for patients with high-risk lesions: a series of meta-analyses. *Gastrointest Endosc*. Apr 2009;69(4):786-799.

84. Calvet X, Vergara M, Brullet E, Gisbert JP, Campo R. Addition of a second endoscopic treatment following epinephrine injection improves outcome in high-risk bleeding ulcers. *Gastroenterology*. Feb 2004;126(2):441-450.
85. Laine L, McQuaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Jan 2009;7(1):33-47; quiz 31-32.
86. 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(2):CD005584.
87. Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, Bianco MA, D'Angella R, Cipolletta L. Dual therapy versus monotherapy in the endoscopic treatment of high-risk bleeding ulcers: a meta-analysis of controlled trials. *Am J Gastroenterol*. Feb 2007;102(2):279-289; quiz 469.
88. Calvet X, Vergara M, Gisbert JP, Brullet E. Dual versus endoscopic monotherapy in bleeding peptic ulcers. *Am J Gastroenterol*. Aug 2007;102(8):1826-1827; author reply 1827-1828.
89. Chau CH, Siu WT, Law BK, et al. Randomized controlled trial comparing epinephrine injection plus heat probe coagulation versus epinephrine injection plus argon plasma coagulation for bleeding peptic ulcers. *Gastrointest Endosc*. Apr 2003;57(4):455-461.
90. Cipolletta L, Bianco MA, Rotondano G, Piscopo R, Prisco A, Garofano ML. Prospective comparison of argon plasma coagulator and heater probe in the endoscopic treatment of major peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc*. Aug 1998;48(2):191-195.
91. Cooper GS, Chak A, Way LE, Hammar PJ, Harper DL, Rosenthal GE. Early endoscopy in upper gastrointestinal hemorrhage: associations with recurrent bleeding, surgery, and length of hospital stay. *Gastrointest Endosc*. Feb 1999;49(2):145-152.
92. Peura DA, Lanza FL, Gostout CJ, Foutch PG. The American College of Gastroenterology Bleeding Registry: preliminary findings. *Am J Gastroenterol*. Jun 1997;92(6):924-928.
93. Thomopoulos KC, Theocharis GJ, Vagenas KA, Danikas DD, Vagianos CE, Nikolopoulou VN. Predictors of hemostatic failure after adrenaline injection in patients with peptic ulcers with non-bleeding visible vessel. *Scand J Gastroenterol*. Jun 2004;39(6):600-604.
94. Wong SK, Yu LM, Lau JY, et al. Prediction of therapeutic failure after adrenaline injection plus heater probe treatment in patients with bleeding peptic ulcer. *Gut*. Mar 2002;50(3):322-325.
95. 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*. Mar 11 1999;340(10):751-756.
96. Millward SF. ACR Appropriateness Criteria on treatment of acute nonvariceal gastrointestinal tract bleeding. *J Am Coll Radiol*. Apr 2008;5(4):550-554.
97. Millat B, Hay JM, Valleur P, Fingerhut A, Fagniez PL. 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*. Sep-Oct 1993;17(5):568-573; discussion 574.
98. Poxon VA, Keighley MR, Dykes PW, Heppinstall K, Jaderberg M. Comparison of minimal and conventional surgery in patients with bleeding peptic ulcer: a multicentre trial. *Br J Surg*. Nov 1991;78(11):1344-1345.

99. Saunders WB. *Core Topics in general and emergency surgery*. 2 ed 2001.
100. Holme JB, Nielsen DT, Funch-Jensen P, Mortensen FV. Transcatheter arterial embolization in patients with bleeding duodenal ulcer: an alternative to surgery. *Acta Radiol*. Apr 2006;47(3):244-247.
101. Loffroy R, Guiu B, Mezzetta L, et al. Short- and long-term results of transcatheter embolization for massive arterial hemorrhage from gastroduodenal ulcers not controlled by endoscopic hemostasis. *Can J Gastroenterol*. Feb 2009;23(2):115-120.
102. Ripoll C, Banares R, Beceiro I, et al. Comparison of transcatheter arterial embolization and surgery for treatment of bleeding peptic ulcer after endoscopic treatment failure. *J Vasc Interv Radiol*. May 2004;15(5):447-450.
103. Larssen L, Moger T, Bjornbeth BA, Lygren I, Klow NE. Transcatheter arterial embolization in the management of bleeding duodenal ulcers: a 5.5-year retrospective study of treatment and outcome. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(2):217-222.
104. Wara P. Endoscopic prediction of major rebleeding--a prospective study of stigmata of hemorrhage in bleeding ulcer. *Gastroenterology*. May 1985;88(5 Pt 1):1209-1214.
105. Phang TS, Vornik V, Stubbs R. Risk assessment in upper gastrointestinal haemorrhage: implications for resource utilisation. *N Z Med J*. Aug 11 2000;113(1115):331-333.
106. Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, Calvet X, Gene E, Dominguez-Munoz JE. H. pylori eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(2):CD004062.
107. McColl KE. Helicobacter pylori-negative nonsteroidal anti-inflammatory drug-negative ulcer. *Gastroenterol Clin North Am*. Jun 2009;38(2):353-361.
108. Gisbert JP, Abaira V. Accuracy of Helicobacter pylori diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. Apr 2006;101(4):848-863.
109. Bardou M, Toubouti Y, Benhaberou-Brun D, Rahme E, Barkun AN. Meta-analysis: proton-pump inhibition in high-risk patients with acute peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther*. Mar 15 2005;21(6):677-686.
110. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1):CD002094.
111. Gralnek IM, Barkun AN, Bardou M. Management of acute bleeding from a peptic ulcer. *N Engl J Med*. Aug 28 2008;359(9):928-937.
112. Morgan D. Intravenous proton pump inhibitors in the critical care setting. *Crit Care Med*. Jun 2002;30(6 Suppl):S369-372.
113. Dorward S, Sreedharan A, Leontiadis GI, Howden CW, Moayyedi P, Forman D. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(4):CD005415.
114. Levine JE, Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Meta-analysis: the efficacy of intravenous H2-receptor antagonists in bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther*. Jun 2002;16(6):1137-1142.

- 115.** Imperiale TF, Birgisson S. Somatostatin or octreotide compared with H2 antagonists and placebo in the management of acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* Dec 15 1997;127(12):1062-1071.
- 116.** Gluud LL, Klingenberg SL, Langholz SE. Systematic review: tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther.* May 2008;27(9):752-758.
- 117.** Engel C, Rasmussen LL, Nielsen JB, Nielsen SF. [Potentially preventable deaths in a medium sized community hospital]. *Ugeskr Laeger.* Aug 13 2007;169(33):2630-2633.
- 118.** Moller JT, Johannessen NW, Espersen K, et al. Randomized evaluation of pulse oximetry in 20,802 patients: II. Perioperative events and postoperative complications. *Anesthesiology.* Mar 1993;78(3):445-453.
- 119.** Moller JT, Pedersen T, Rasmussen LS, et al. Randomized evaluation of pulse oximetry in 20,802 patients: I. Design, demography, pulse oximetry failure rate, and overall complication rate. *Anesthesiology.* Mar 1993;78(3):436-444.
- 120.** Pedersen T, Dyrlund Pedersen B, Moller AM. Pulse oximetry for perioperative monitoring. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(3):CD002013.
- 121.** Sung JJ, Tsoi KK, Lai LH, Wu JC, Lau JY. Endoscopic clipping versus injection and thermo-coagulation in the treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Gut.* Oct 2007;56(10):1364-1373.
- 122.** Marmo R, Rotondano G, Bianco MA, Piscopo R, Prisco A, Cipolletta L. Outcome of endoscopic treatment for peptic ulcer bleeding: Is a second look necessary? A meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* Jan 2003;57(1):62-67.
- 123.** Chiu PW, Lam CY, Lee SW, et al. Effect of scheduled second therapeutic endoscopy on peptic ulcer rebleeding: a prospective randomised trial. *Gut.* Oct 2003;52(10):1403-1407.
- 124.** Messmann H, Schaller P, Andus T, et al. Effect of programmed endoscopic follow-up examinations on the rebleeding rate of gastric or duodenal peptic ulcers treated by injection therapy: a prospective, randomized controlled trial. *Endoscopy.* Sep 1998;30(7):583-589.
- 125.** Rutgeerts P, Rauws E, Wara P, et al. Randomised trial of single and repeated fibrin glue compared with injection of polidocanol in treatment of bleeding peptic ulcer. *Lancet.* Sep 6 1997;350(9079):692-696.
- 126.** Saeed ZA, Cole RA, Ramirez FC, Schneider FE, Hepps KS, Graham DY. Endoscopic retreatment after successful initial hemostasis prevents ulcer rebleeding: a prospective randomized trial. *Endoscopy.* Mar 1996;28(3):288-294.
- 127.** Villanueva C, Balanzo J, Torras X, Soriano G, Sainz S, Vilardell F. Value of second-look endoscopy after injection therapy for bleeding peptic ulcer: a prospective and randomized trial. *Gastrointest Endosc.* Jan-Feb 1994;40(1):34-39.
- 128.** Spiegel BM, Ofman JJ, Woods K, Vakil NB. Minimizing recurrent peptic ulcer hemorrhage after endoscopic hemostasis: the cost-effectiveness of competing strategies. *Am J Gastroenterol.* Jan 2003;98(1):86-97.
- 129.** Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(2):CD003840.

- 130.** Schilling D, Demel A, Nusse T, Weidmann E, Riemann JF. Helicobacter pylori infection does not affect the early rebleeding rate in patients with peptic ulcer bleeding after successful endoscopic hemostasis: a prospective single-center trial. *Endoscopy*. May 2003;35(5):393-396.
- 131.** DGS. Diagnostik og behandling af Helicobacter pylori infektion 2009; <http://www.gastroenterologi.dk>.
- 132.** Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut*. Dec 2006;55(12):1731-1738.
- 133.** Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Incidence of serious upper gastrointestinal bleeding/perforation in the general population: review of epidemiologic studies. *J Clin Epidemiol*. Feb 2002;55(2):157-163.
- 134.** 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*. Mar 29 2001;344(13):967-973.
- 135.** Chan FK, Ching JY, Hung LC, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med*. Jan 20 2005;352(3):238-244.
- 136.** Lai KC, Chu KM, Hui WM, et al. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Jul 2006;4(7):860-865.
- 137.** 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*. Sep 2009;31(9):2038-2047.
- 138.** Ng FH, Wong SY, Lam KF, et al. Gastrointestinal bleeding in patients receiving a combination of aspirin, clopidogrel, and enoxaparin in acute coronary syndrome. *Am J Gastroenterol*. Apr 2008;103(4):865-871.
- 139.** Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis Res*. 2001;3(2):98-101.
- 140.** Dall M, Schaffalitzky de Muckadell OB, Lassen AT, Hansen JM, Hallas J. An association between selective serotonin reuptake inhibitor use and serious upper gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Dec 2009;7(12):1314-1321.
- 141.** Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*. Mar 31 2009;180(7):713-718.
- 142.** O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet*. Sep 19 2009;374(9694):989-997.
- 143.** 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*. Nov 2006;27(22):2667-2674.
- 144.** Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. May 4 2005;293(17):2126-2130.

- 145.** Sung JJ, Lau JY, Ching JY, et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med.* Jan 5;152(1):1-9.
- 146.** Mehran R, Pocock SJ, Stone GW, et al. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the ACUTY trial. *Eur Heart J.* Jun 2009;30(12):1457-1466.
- 147.** Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Selection of patients for early discharge or outpatient care after acute upper gastrointestinal haemorrhage. National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. *Lancet.* Apr 27 1996;347(9009):1138-1140.
- 148.** Laine L, Cohen H, Brodhead J, Cantor D, Garcia F, Mosquera M. Prospective evaluation of immediate versus delayed refeeding and prognostic value of endoscopy in patients with upper gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology.* Jan 1992;102(1):314-316.
- 149.** Sanders DS, Carter MJ, Goodchap RJ, Cross SS, Gleeson DC, Lobo AJ. Prospective validation of the Rockall risk scoring system for upper GI hemorrhage in subgroups of patients with varices and peptic ulcers. *Am J Gastroenterol.* Mar 2002;97(3):630-635.
- 150.** Vreeburg EM, Terwee CB, Snel P, et al. Validation of the Rockall risk scoring system in upper gastrointestinal bleeding. *Gut.* Mar 1999;44(3):331-335.
- 151.** Sung JJ, Barkun A, Kuipers EJ, et al. Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med.* Apr 7 2009;150(7):455-464.
- 152.** Jorgensen LN, Wille-Jorgensen PA, Hauch O. [Prevention of postoperative thrombosis with low-molecular-weight heparins]. *Ugeskr Laeger.* Sep 26 1994;156(39):5667-5672.
- 153.** Oates-Whitehead RM, D'Angelo A, Mol B. Anticoagulant and aspirin prophylaxis for preventing thromboembolism after major gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(4):CD003679.
- 154.** Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmuller A, Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg.* Jul 2001;88(7):913-930.
- 155.** Bottaro FJ, Elizondo MC, Doti C, et al. Efficacy of extended thrombo-prophylaxis in major abdominal surgery: what does the evidence show? A meta-analysis. *Thromb Haemost.* Jun 2008;99(6):1104-1111.
- 156.** Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(1):CD004318.
- 157.** Colditz GA, Tuden RL, Oster G. Rates of venous thrombosis after general surgery: combined results of randomised clinical trials. *Lancet.* Jul 19 1986;2(8499):143-146.
- 158.** Ramos R, Salem BI, De Pawlikowski MP, Coordes C, Eisenberg S, Leidenfrost R. The efficacy of pneumatic compression stockings in the prevention of pulmonary embolism after cardiac surgery. *Chest.* Jan 1996;109(1):82-85.
- 159.** Handoll HH, Farrar MJ, McBirnie J, et al. Heparin, low molecular weight heparin and physical methods for preventing deep vein thrombosis and pulmonary embolism following surgery for hip fractures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2):CD000305.

- 160.** Wille-Jorgensen P, Rasmussen MS, Andersen BR, Borly L. Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(4):CD001217.
- 161.** Kehlet H. Postoperative ileus--an update on preventive techniques. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* Oct 2008;5(10):552-558.
- 162.** Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Ann Surg.* Aug 2008;248(2):189-198.
- 163.** Saklad M. Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology.* 1941;2:281-284.
- 164.** ASA. New classification of physical status. *Anesthesiology.* 1963;24:111.

ENDELIGT FORSLAG