

## Titel

# Behandling af blødende gastroduodenale ulcera

## Forfattere

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

### Korrespondance:

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

## Status

Udarbejdet på baggrund af rapporten "Endeligt forslag til tværfaglig national klinisk retningslinje for blødende gastroduodenalt ulcus"<sup>1</sup> fra Det Nationale Indikatorprojekt.

Endelig guideline: 15.03.2011  
Guideline skal revideres senest: 01.03.2013

## Afgrænsning af emnet

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

## Quick-guide

### **Modtagelse og cirkulatorisk genopretning**

- Patienterne modtages efter ABCDE-principperne
- Der anlægges minimum to store perifere iv. adgange
- Ved shock behandles med hurtig infusion af 1000-2000ml isoton NaCl
- Ved listruende blødning påbegyndes hurtigst muligt behandling med balanceret blodkomponentterapi i forholdene erythrocytter 3 : frisk frosset plasma 3 : trombocytter 1
- Anamnestisk fokuseres på beskrivelse af eventuel haematemesis, melaena, hematochezi, lipothymi, NSAID/ASA/AK/SSRI-indtag, comorbiditet samt tidlige intervention på aorta abdominalis

### **Initial monitorering**

- Puls, blodtryk, saturation, respirationsfrekvens, diurese og bevidsthedsniveau monitoreres hvert kvarter indtil patienten er stabiliseret og herefter én gang i timen
- Der føres væskeskema
- Patienterne skal observeres i et specialafsnit med specialtrænet personale

### **Timing af endoskopi**

- Bør generelt foretages inden for et døgn
- Ved mistanke om alvorlig ulcusblødning foretages endoskopi inden for 12 timer
- Såfremt patienten ikke kan kredsløbsstabiliseres foretages uopsættelig endoskopi på vital indikation

### **Endoskopisk behandling**

- Ulcera af typen Forrest I-IIb behandles endoskopisk
- Injektion af 10-25ml adrenalin-saltvand anbefales som første modalitet til at få overblik over blødningsstedet
- Efter adrenalin-saltvandinjektion suppleres altid med en sekundær behandlingsmodalitet oftest i form af kontakt termisk probe eller hemoclips

### **Invasive procedurer**

- Såfremt primær hæmostase ikke kan opnås endoskopisk anbefales TAE uden forsinkelse

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

### **Reblødning**

- Ved første reblødning gentages den endoskopiske behandling såfremt det er teknisk muligt
- Ved gentagen reblødning overvejes fornyet terapeutisk endoskopi, TAE eller operation

### **Initial medicinsk behandling**

- Eventuel ASA, NSAID, clopidogrel, K-vitamin antagonist og SSRI behandling pauseres
- Lav-risiko ulcera (Forrest IIc-III) behandles med peroral PPI i standarddosering
- Endoskopisk behandlingskrævende ulcera behandles med PPI i form af intravenøs bolus efterfulgt af kontinuerlig infusion i 72 timer
- Eventuel Helicobacter pylori infektion eradikeres
- Patienter, der har fået udført operativ hæmostase, skal behandles med lav molekylært heparin og kompressionsstrømper postoperativt

## **Indledning**

### **Baggrund**

Blødende gastroduodenale ulcera er hyppige og er årsag til omkring 1500 indlæggelser årligt i Danmark. På trods af udvikling af mere potent syrehæmmende medicin og forbedrede endoskopiske teknikker har mortaliteten gennem en lang årrække ligget uændret omkring 10%. Dette er formentlig en konsekvens af stigende alder og øget niveau af konkurrerende sygdom i patientgruppen. Kendskab til optimal behandling er essentiel for at begrænse den høje mortalitet, der er forbundet med ulcusblødning.

### **Definitioner**

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

## **Evidensniveau for kliniske rekommandationer**

<b>Modtagelse og cirkulatorisk genopretning</b>	
Hurtig og intensiv kredsløbsstabilisering er afgørende for overlevelsen	<b>Evidens II</b>
Kredsløbsgenopretning med infusion af kolloider er ikke mere effektiv end krystalloider, hvorfor sidstnævnte bør foretrækkes	<b>Evidens Ia</b>
Ved kredsløbssvigt indledes hurtigst muligt balanceret blodkomponentterapi	<b>Evidens IV</b>
Ved kredsløbspåvirkning behandles initialt med højest mulige ilttilskud	<b>Evidens IV</b>
Anlæggelse af ventrikelsonde bør ikke foretages rutinemæssigt	<b>Evidens IV</b>
<b>Monitorering</b>	
Patienter med øvre gastrointestinal blødning skal observeres i et specialafsnit med specialtrænet personale hvorved mortaliteten reduceres	<b>Evidens II</b>
Væskeskema anvendes til monitorering af væskebalance	<b>Evidens IV</b>
Tidsintervaller for observation efter ankomst, endoskopi og postoperativt	<b>Evidens IV</b>
<b>Timing af endoskopi</b>	
Endoskopi bør generelt foretages inden for et døgn, hvorved	<b>Evidens II</b>

operationsrate, reblødningsrate og indlæggelsesvarighed nedsættes	
Ved mistanke om alvorlig ulcusblødning og forekomst af blodigt ventrikelaspirat vil endoskopi inden for tolv timer medføre hurtigere udskrivelse og nedsat transfusionsbehov	<b>Evidens Ib</b>
Generelt medfører endoskopi inden for 6-8 timer en øget risiko for dårlige oversigtsforhold, større risiko for aspiration samt en øget terapirate, der ikke forbedrer prognosen	<b>Evidens IV</b>
<b>Endoskopisk behandling</b> Der er indikation for endoskopisk behandling ved ulcera af typen Forrest I-IIb	<b>Evidens Ia</b>
Initial behandling med injektion af 10-25ml adrenalin-saltvand er velegnet at opnå hæmostase og nedsætte reblødningsraten	<b>Evidens Ib</b>
Monoterapi med Adrenalin-saltvand-injektion eller heater probe bør undgås	<b>Evidens Ia</b>
Monoterapi med hemoclips er ligeså effektiv som kombinationsbehandling	<b>Evidens Ia</b>
Sekundær behandling med Heater Probe og hemoclips er ligeværdige	<b>Evidens Ia</b>
<b>Invasive procedurer</b> TAE og operation er ligeværdig hvad angår reblødningsrate og mortalitet	<b>Evidens II</b>
TAE synes forbundet med en lavere komplikationsrate end kirurgisk hæmostase	<b>Evidens IV</b>
Ved kirurgisk hæmostase foretrækkes gennemstikning af ulcus	<b>Evidens II</b>
<b>Reblødning</b> Ved første reblødning gentages den endoskopiske behandling såfremt det vurderes teknisk muligt	<b>Evidens Ib</b>
<b>Medicinsk behandling</b> Behandling med PPI efter endoskopi nedsætter reblødningsraten og behovet for kirurgisk hæmostase	<b>Evidens Ia</b>
Efter succesfuld endoskopisk terapi bør behandles med PPI i form af intravenøs bolus efterfulgt af kontinuerlig infusion, hvorved reblødningsrate og mortalitet nedsættes	<b>Evidens Ib</b>
ASA, clopidogrel, AK-behandling, NSAID og SSRI pauseres	<b>Evidens III</b>
Ved Forrest I-IIb ulcera kan lavdosis ASA genoptages efter et døgn, under samtidig højdosis PPI-infusion, såfremt der ikke er tegn på reblødning	<b>Evidens Ib</b>
<b>Ernæring</b> Patienter med Forrest IIc-III ulcera må få vanlig kost direkte efter endoskopi	<b>Evidens IV</b>
Patienter der er endoskopisk behandlet må få flydende kost første døgn efter proceduren og herefter fuldkost	<b>Evidens IV</b>
<b>Udskrivelse</b>	

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

## Emneopdelt gennemgang

### 1. Modtagelse og cirkulatorisk genopretning

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

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

Kredsløbsgenopretning er hjørnестenen i den initiale behandling. Der anlægges minimum to store perifere iv.-adgange, hvor den ene holdes åben med isoton NaCl. Er patienten hæmodynamisk ustabil behandles med hurtig infusion af 1000-2000ml isoton NaCl, evt. Ringer acetat, med henblik på at sikre vævsperfusionen. En Cochrane-analyse har vist, at cirkulatorisk genopretning med infusion af kolloider ikke er mere effektiv end krystalloider, hvorfor sidstnævnte bør foretrækkes.<sup>4</sup>

I henhold til retningslinierne fra Sundhedsstyrelsen<sup>5</sup> indledes ved livstruende blødning hurtigst mulig behandling med balanceret blodkomponentterapi i forholdet:

erythrocytter 3 : frisk frosset plasma 3 : trombocytter 1

Der kan anvendes 0 rhesus negativt blod indtil der foreligger forligeligt blod. Trombocytter indgives fra begyndelsen samtidigt med, at frisk frosset plasma og erythrocytter transfunderes i hver sin venøse indgang i henhold til kredsløbsbehovet. Sidstnævnte vurderes klinisk bl.a. ved monitorering af blodtryk, puls, perifer gennemblødning og ilt saturation.

Ved patienter med hjertesvigt skal man være opmærksom på risikoen for forværring af pumpefunktionen med eventuel udvikling af lungeødem.

Anlæggelse af ventrikelsonde kan hos kredsløbspåvirkede patienter være med til at sandsynliggøre, hvorvidt der er tale om kredsløbssvigt som følge af øvre gastrointestinal blødning. Omvendt kan klart ventrikelaspirat ikke udelukke selv svær blødning og må ikke bruges som argument for at udskyde øvre endoskopi. Anlæggelse af ventrikelsonde skal ikke foretages rutinemæssigt.

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

Anamnesticke kernepunkter omfatter beskrivelse af forekomst af kaffegrumsfarvet/rød hæmatemesis, melæna/haematochezi og synkope i forbindelse førnævnte symptomer. Indtag af NSAID/ASA, andre trombocythæmmende præparater, vitamin K-antagonister samt SSRI registreres. Information, eller klinisk mistanke, om konkurrerende sygdomme (specielt hjerte-, lever-, nyre- og pancreas) og tidligere intervention på aorta er vigtig af prognostiske årsager, samt af hensyn til optimal kredsløbsgenopretning og vurdering af risikoen for variceblødning, aortoenterisk fistel eller blødning fra pseudocyste i pancreas.

## **2. Monitorering**

Patienter med øvre gastrointestinal blødning bør modtages og observeres i et specialafsnit, hvilket er vist at reducere mortaliteten.<sup>6</sup>

Der foreligger kun et sparsomt antal studier omkring optimal observation ved ulcusblødning, hvorfor nedenstående anbefalinger bygger på konsensus.<sup>1</sup>

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

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

Efter hæmostatisk procedure observeres respirationsfrekvens, puls, blodtryk, bevidsthedsniveau og ilt saturation regelmæssigt med henblik på tidlig identifikation af eventuel reblødning. Indtil fire timer efter opnået hæmostase anbefales kontrol af parametre hver halve time, fra 5-12 timer én gang i timen, fra 13-24 timer hver fjerde time og herefter minimum tre gange i døgnet.

Reblødning forekommer hos 14%<sup>7</sup> og skal mistænkes ved udvikling af hæmatemesis, frisk melæna/haematochezi, lipothymi, arteriel hypotension, takykardi, faldende B-Hæmoglobin samt manglende fald i P-Karbamid.

## **3. Timing af endoskopi**

Patienter med mistænkt ulcusblødning bør generelt endoskoperes inden for 24 timer fra indlæggelsen, hvorved behovet for kirurgisk hæmostase, reblødningsrate og indlæggelsesvarighed nedsættes.<sup>8</sup>

Ved mistanke om alvorlig ulcusblødning og forekomst af blodigt ventrikelaspirat tilstræbes endoskopi inden for tolv timer. Et randomiseret studie har vist, at man herved opnår tidligere udskrivelse og nedsætter transfusionsbehovet.<sup>9</sup>

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

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

## **4. Endoskopisk behandling**

### **4.1 Indikation og formål**

Der er generelt set indikation for endoskopisk behandling af Forrest I-IIb-ulcera. Endoskopisk behandling af Forrest I-IIa ulcera vil udover primær hæmostase medføre lavere reblødningsrate, operationsrate og mortalitet.<sup>10</sup> Endoskopisk behandling af ulcera med festsiddende koagel - dvs. koagel der ikke kan fjernes ved kraftig skyld eller sug - er fortsat omdiskuteret.<sup>11</sup> En metaanalyse har imidlertid vist, at endoskopisk behandling ved denne type ulcera reducerer reblødningsraten og operationsraten, omend mortaliteten forbliver uændret.<sup>12</sup> Metodologisk set er behandlingen heterogen i de tilgængelige studier. Den hyppigst

anvendte behandling er injektionsbehandling efterfulgt af fjernelse af koaglet og behandling af eventuel underliggende blødningsstigmata med en sekundær behandlingsmodalitet.

## **4.2 Terapiformer**

### **4.2.1 Injektion adrenalin-saltvand**

Behandling med injektion af adrenalin-saltvand (1:10.000) er i de fleste tilfælde et oplagt valg som første modalitet, idet metoden er god til at opnå hæmostase<sup>13-16</sup> og skabe overblik over blødningskilden. Tre randomiserede studier har vist, at der er klar sammenhæng mellem mængden af injiceret adrenalin-saltvand og reblødningsraten.<sup>17-19</sup> Således kan reblødningsraten halveres ved injektion af et totalvolumen på 13-20ml i forhold til et totalvolumen på 5-10ml.<sup>17</sup> Af hensyn til at reducere reblødningsraten anbefales derfor altid at injicere et totalvolumen på minimum 10ml adrenalin-saltvand, også selv om der i hele forløbet er hæmostase. Ved injektion af et totalvolumen større end 30ml øges risikoen for udvikling af længerevarende abdominalsmerter samt perforation, hvorfor dette skal undgås.<sup>18</sup>

### **4.2.2 Kontakt termisk probe**

Behandling med kontakt termiske prober omfatter heater probe og multipolær elektrokoagulation. Begge typer af termiske prober er effektive.<sup>20-22</sup> Virkningsmekanismen er koaktiv koagulation. Dette opnås ved afklemning af karret med et fast tryk, hvorefter karret gennemkoaguleres ved tilførsel af varme.

### **4.2.3 Hemoclips**

Formålet med behandling med hemoclips er at opnå mekanisk hæmostase. Hemoclips er især velegnede ved synligt kar. Applicering af hemoclips kan være teknisk udfordrende især i retrofleksion og ved svarerende til bagvæggen af bulbus duodeni. Evidensen for effektiviteten af behandling med hemoclips i forhold til termisk probe er sparsom og i flere tilfælde modstridende.<sup>23-25</sup> Overordnet set synes behandlingerne ligeværdige.<sup>26</sup>

### **4.2.4 Injektion med skleroserende farmaka**

Injektionsbehandling med skleroserende farmaka som bl.a. polydocanol (Aethoxysklerol) og ethanol har tidligere været hyppigt anvendt ved ulcussygdom. På baggrund af beskrevne tilfælde med efterfølgende fatal nekrotisering<sup>27-28</sup> og forekomst af bedre alternativer kan injektionsbehandling med skleroserende farmaka ikke længere anbefales som første valg.

### **4.2.5 Argon plasma koagulation**

Evidensen for behandling af ulcusblødning med argon plasma koagulation er beskedent.<sup>29-31</sup> Metodens effektivitet hæmmes af beskedent dybdevirkning og manglende mulighed for koaktiv koagulation. Behandling af ulcusblødning med argon plasma koagulation kan derfor ikke anbefales.

## **4.3 Mono- versus dobbeltherapi**

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

Anvendelse af injektion adrenalin-saltvand som monoterapi er forbundet med en reblødningsrate på knap 20%.<sup>32</sup> En Cochrane-analyse har vist, at man ved tillæg af en sekundær behandlingsmodalitet kan nedsætte såvel reblødningsrate, operationsrate som mortalitet.<sup>32</sup> Injektion af adrenalin-saltvand bør derfor altid suppleres med en sekundær terapiform.

En metaanalyse fra 2007 konkluderede, at monoterapi med termisk probe var ligeså effektiv som kombinationsbehandling med adrenalin.<sup>33</sup> Validiteten af denne konklusion er dog omdiskuteret.<sup>34-36</sup> En efterfølgende metaanalyse fra 2009 valgte, i forhold til den tidligere nævnte metaanalyse, at ekskludere to studier.<sup>37</sup> Baggrunden herfor var, at man i det ene studie anvendte injektion af en placeboopløsning i behandlingsarmen med termisk monoterapi, hvilket kunne have haft en terapeutisk virkning. Det andet studie blev ekskluderet, idet den anvendte probe var unipolar. Efter eksklusion af førnævnte studier fandtes, at reblødningsraten var lavere ved kombinationsbehandling. Behandling med termisk probe bør derfor altid suppleres med sekundær terapiform.

Der foreligger kun få studier, der sammenligner monoterapi med hemoclips med kombinationsbehandling. I de tidligere beskrevne metaanalyser findes monoterapi med hemoclips ligeværdig med kombinationsbehandling.<sup>33,37</sup>

## **5. Invasive procedurer**

### **5.1 Transarteriel embolisering**

Såfremt der ikke kan opnås endoskopisk hæmostase, bør patienten uden forsinkelse have udført transarteriel embolisering (TAE). TAE og operation er ligeværdige, hvad angår reblødningsrate, behov for yderligere kirurgisk intervention samt mortalitet.<sup>38</sup> Ifølge et nyt retrospektivt studie synes TAE at være forbundet med en lavere komplikationsrate end kirurgisk hæmostase.<sup>39</sup>

Såfremt der ved angiografi i forbindelse med embolisering ikke identificeres aktiv blødning kan "blind embolisering" foretages ud fra kendskab til den anatomiske lokalisation af ulcus.<sup>40</sup> Der kan med fordel påsættes en hemoclip i ulcusranden ved den forudgående endoskopi, hvorved identifikation af det involverede karsegment ved agrafrasi lettes. Ved azotæmi kan anvendes profylakse i form af natriumbikarbonat. Ved manglende adgang via aa. femorales kan aa. brachiales anvendes som indgangsport.

### **5.2 Kirurgisk hæmostase**

Såfremt der ikke kan opnås endoskopisk hæmostase, og der ikke er mulighed for at foretage transarteriel embolisering, skal der foretages akut operation. Det anbefales at foretage gennemstikning af ulcus og det blødende kar med eller uden samtidig vagotomi frem for ventrikelresektion. Mortaliteten efter begge indgreb er ens,<sup>41-42</sup> hvorfor den mest simple operation bør anvendes. Adgang til gennemstikning af ventrikelulcera opnås lettest gennem tværgående gastrotomi. Ved duodenalsår er a. gastroduodenalis ofte involveret svarende til bagvæggen af bulbus duodeni. Her foretages længdegående tomi i forvæggen, hvor pylorus så vidt muligt skånes. Herefter kan arterien gennemstikkes over og under blødningsstedet med en 2-0, 0 eller 1 monofilament langsomt absorberbar sutur. Det anbefales f.eks. at anvende 5/8 27 mm rund nål, idet anvendelse af større nåle øger risikoen for choledochuslæsion.<sup>43</sup> Gastro og duodenotomier lukkes i et lag, ekstramucosalt eller i alle lag. Længdegående incision gennem pylorus lukkes altid på tværs. Hos Billroth II-resecerede er det undertiden ikke muligt at suturere eller staple duodenum distalt for ulcus. I så fald efterlades den gennemstukne ulcusbund i bagvæggen af bulbus, forvæggen sutureres ned til den anale del af det fibrøse ulcus og der anlægges dræn i duodenallumen til dekomprimering. Drænet placeres bedst via separat incision lateralt i andet stykke af duodenum.<sup>43</sup> Der er generelt ikke indikation for anlæggelse af ekstraluminale dræn ved operation for ulcusblødning.

## **6. Reblødning**

Ved første tilfælde med reblødning gentages terapeutisk endoskopi såfremt dette skønnes teknisk muligt. Gentaget endoskopisk behandling er mindre effektiv end operation med hensyn til at opnå hæmostase, men ligeværdig hvad angår overlevelse og forbundet med færre komplikationer.<sup>44</sup> Ved gentagen reblødning må behandling med reendoskopi, TAE eller operation overvejes ud fra et individuelt skøn.

## **6. Medicinsk behandling**

### **6.1 Syrepumpehæmmere (PPI)**

En Cochrane-analyse har vist, at behandling med PPI overordnet set nedsætter reblødningsraten og behovet for kirurgisk hæmostase i forhold til behandling med placebo eller histamin-2 receptor agonister.<sup>45</sup> For endoskopisk behandlede sår med aktiv blødning eller synligt kar fandtes, at infusion af højdosis PPI (80mg bolus efterfulgt af 8mg/time) tillige medførte en reduceret mortalitet. Behandling med lavere dosis af PPI (intravenøs eller peroral) reducerede reblødningsraten, men *ikke* mortaliteten.<sup>11</sup> Direkte sammenligning af intravenøs versus peroral behandling med PPI er kun undersøgt i få studier, der generelt er præget af utilstrækkelig styrke<sup>11,46-48</sup>. En Cochrane-analyse har vist, at behandling med PPI forud for endoskopi nedsætter andelen af patienter, hvor der ved endoskopi findes behandlingskrævende ulcussygdom. Dette følges dog hverken af lavere reblødningsrate, operationsrate eller mortalitet.<sup>49</sup> Behandling med PPI forud for endoskopi kan ikke anbefales og må ikke forsinke tidspunktet for øvre endoskopi.

Det anbefales, at alle patienter med ulcusblødning sættes i behandling med syrepumpehæmmere. Lav-risiko ulcera (Forrest IIc-III) behandles med peroral PPI i dosis ækvipotent til 20mg omeprazol daglig. Ved endoskopisk behandlingskrævende ulcera anbefales højdosis infusionsbehandling i tre døgn inden overgang

til peroral behandling. Der anbefales behandling ækvipotent til 80mg omeprazol som bolus efterfulgt af 8mg/time i 72 timer.

### **6.2 Pausering af behandling med ASA, clopidogrel, AK, NSAID og SSRI**

Ved ophør med velindiceret ASA-behandling er risikoen for udvikling af arteriel trombose næsten fordoblet.<sup>50</sup> Således er præmatur seponering af anti-trombocytterapi den mest betydende risikofaktor for stenttrombose blandt patienter med koronare stents. Patienter, der under lavdosis ASA behandling udvikler ulcusblødning og som efter endoskopisk behandling modtager højdosis intravenøs PPI har lavere mortalitet, men ikke sikkert øget reblødningsrate, såfremt de fortsætter lavdosis ASA behandling.<sup>51</sup> Trombocytfunktionen er, hos normale, hæmmet i op til fem døgn efter seponering af clopidogrel eller aspirin, men formentlig i kortere tid hos blødende patienter. Begge præparater kan derfor uden problemer pauseres i et døgn, indtil der er overblik over situationen.

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

### **6.3 Tranexamsyre**

En systematisk oversigt har fundet, at behandling med tranexamsyre muligvis kan reducere dødeligheden, men delstudierne var prægede af heterogenitet, inklusion af andre blødningskilder end ulcussygdom samt inkonsekvent endoskopisk terapi.<sup>52</sup> Der er derfor ikke et faglig grundlag for brug af tranexamsyre ved ulcusblødning.

### **6.4 Tromboseprofylakse**

Dyb venøs tromboemboli (DVT) er en hyppig komplikation efter abdominal kirurgi (7-45%).<sup>53</sup> En Cochrane-analyse har vist, at forlænget behandling med lav molekylære hepariner (LMH) efter større abdominale operationer reducerer risikoen for udvikling af venøse embolier uden at risikoen for postoperativ blødning øges.<sup>54</sup> Ved supplerende mekanisk behandling med graderede kompressionsstrømper og tidlig mobilisering kan forekomsten af venøse embolier yderligere reduceres.<sup>55</sup>

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

## **7. Ernæring**

Der er kun få data omkring betydningen af ernæring ved ulcusblødning. Et randomiseret studie fandt at genoptag af peroralt indtag et til to døgn efter endoskopisk terapi reducerede indlæggelsesvarigheden uden at påvirke outcome.<sup>56</sup>

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

## **8. Udskrivelse**

Det er i flere studier vist, at patienter med lav risiko for reblødning eller mortalitet kan udskrives tidligt i forløbet.<sup>57-59</sup> Således kan patienter med lav-risiko ulcera (Forrest IIc-III) uden kredsløbsmæssig påvirkning, eller alvorlig konkurrerende sygdom, ofte udskrives inden for et døgn efter endoskopi. Efter endoskopi kan Rockall score anvendes til selektion af lav-risiko patienter.<sup>59</sup>

Blandt patienter med endoskopisk behandlingskrævende ulcussygdom, der rebløder inden for en måned, rebløder størstedelen (60-76%) inden for 72 timer.<sup>60-62</sup> Patienter med endoskopisk behandlingskrævende ulcussygdom bør derfor i reglen tidligt udskrives efter 72 timers PPI-infusion.

## **9. Efterbehandling**

### **9.1 Helicobacter pylori infektion**

Alle patienter med ulcus sygdom skal udredes og behandles for eventuel *Helicobacter pylori* infektion, hvorved recidivfrekvensen af ulcus sygdom nedsættes.<sup>63</sup> Der henvises til DGS guideline omkring diagnostik og behandling af *Helicobacter pylori* infektion.

### **9.2 Kontrol af ventrikelulcera**

Såfremt der hos patienter med ventrikelulcera ikke er udhentet et tilfredsstillende antal biopsier (5-7), eller den erfarne endoskopør er i tvivl omkring mulig malignitetsrisiko, skal der foretages kontrolgastroskopi efter 6-8 uger.<sup>64</sup>

### **9.3 PPI profylakse**

Indtag af ASA/NSAID er forbundet med en øget relativ risiko for ulcus komplikation på 4-7.<sup>65</sup> 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.<sup>66</sup> Langtidsbehandling med clopidogrel 75 mg giver, hos patienter med tidligere ulcusblødning, 8 gange flere blødningsrecidiver end kombinationen af ASA 80-100 mg og PPI.<sup>67-68</sup> Kombination af PPI og ASA synes mere sikker hvad angår blødning end kombination af PPI og clopidogrel.<sup>69</sup> Det er omdiskuteret hvorvidt pantoprazol bør foretrækkes frem for andre typer af PPI hos patienter i behandling med clopidogrel.<sup>70</sup> Betydningen af en eventuel PPI-clopidogrel interaktion må anses for uafklaret.

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

## **10 Referencer**

1. Det nationale indikatorprojekt. Blødende gastroduodenalt ulcus – Tværfaglig national klinisk retningslinje for diagnostisk, behandling og pleje. <http://www.nip.dk>
2. Thim T, Krarup NH, Grove EL, et al. ABCDE - systematisk tilgang til patienter med kritisk sygdom. *Ugeskr Læger* 2010;172:3264-3266.
3. ERC. Advanced Life Support. 5 ed 2006.
4. Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000567.
5. Sundhedsstyrelsen. Vejledning om blodtransfusion. <http://www.sst.dk>. 2007.
6. Sanders DS, Perry MJ, Jones SG, et al. Effectiveness of an upper-gastrointestinal haemorrhage unit: a prospective analysis of 900 consecutive cases using the Rockall score as a method of risk standardisation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:487-494.
7. Det nationale indikatorprojekt. <http://www.nip.dk>
8. Laursen SB, Schaffalitzky de Muckadell OB. Det optimale tidspunkt for gastroskopi ved svær ulcusblødning er ikke fastlagt. *Ugeskr Laeger* 2011, Januar 31 [Epub ahead of print].
9. Lin HJ, Wang K, Perng CL et al. Early or delayed endoscopy for patients with peptic ulcer bleeding: a prospective randomized study. *J Clin Gastroenterol* 1996;22:267-71.
10. Cook DJ, Guyatt GH, Salena BJ et al. Endoscopic therapy for acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1992; 102:139-48.
11. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010;152:101-113.
12. Kahl CJ, Jensen DM, Sung JY et al. Endoscopic Therapy Versus Medical Therapy for Bleeding Peptic Ulcer With Adherent Clot: A Meta-analysis. *Gastroenterology* 2005;129:855–862.
13. Choudari CP, Palmer KR. Endoscopic injection therapy for bleeding peptic ulcer; a comparison of adrenaline alone with adrenaline plus ethanolamine oleate. *Gut*. May 1994;35:608-610.
14. Chung SC, Leong HT, Chan AC, et al. Epinephrine or epinephrine plus alcohol for injection of bleeding ulcers: a prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc*. Jun 1996;43:591-595.
15. Llach J, Bordas JM, Salmeron JM, et al. A prospective randomized trial of heater probe thermocoagulation versus injection therapy in peptic ulcer hemorrhage. *Gastrointest Endosc*. Feb 1996;43:117-120.
16. Rollhauser C, Fleischer DE. Current status of endoscopic therapy for ulcer bleeding. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000;14:391-410.

17. Lin HJ, Hsieh YH, Tseng GY, et al. A prospective, randomized trial of large- versus small-volume endoscopic injection of epinephrine for peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc* 2002;55:615-619.
18. Liou TC, Lin SC, Wang HY, et al. Optimal injection volume of epinephrine for endoscopic treatment of peptic ulcer bleeding. *World J Gastroenterol* 2006;12:3108-3113.
19. Park CH, Lee SJ, Park JH, et al. Optimal injection volume of epinephrine for endoscopic prevention of recurrent peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2004;60:875-80.
20. Matthewson K, Swain CP, Bland M, et al. Randomized comparison of Nd YAG laser, heater probe, and no endoscopic therapy for bleeding peptic ulcers. *Gastroenterology* 1990; 98:1239-44.
21. Hui WM, Ng MM, Lok AS, et al. A randomized comparative study of laser photocoagulation, heater probe, and bipolar electrocoagulation in the treatment of actively bleeding ulcers. *Gastrointest Endosc* 1991;37:299-304.
22. Laine L. Multipolar electrocoagulation in the treatment of active upper gastrointestinal tract hemorrhage. A prospective controlled trial. *N Engl J Med* 1987;316:1613-7.
23. Cipolletta L, Bianco MA, Marmo R, et al. Endoclips versus heater probe in preventing early recurrent bleeding from peptic ulcer: a prospective and randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2001;53:147-51.
24. Lin HJ, Hsieh YH, Tseng GY, et al. A prospective, randomized trial of endoscopic hemoclip versus heater probe thermocoagulation for peptic ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2250-4.
25. Lin HJ, Perng CL, Sun IC, et al. Endoscopic haemoclip versus heater probe thermocoagulation plus hypertonic saline-epinephrine injection for peptic ulcer bleeding. *Dig Liver Dis* 2003;35:898-902.
26. Yuan Y, Wang C, Hunt RH. Endoscopic clipping for acute nonvariceal upper-GI bleeding: a meta-analysis and critical appraisal of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc*. 2008;68:339-51.
27. Levy J, Khakoo S et al. Fatal injection sclerotherapy of a bleeding peptic ulcer (letter). *Lancet* 1991; 337: 504.
28. Loperfido S, Patelli G et al. Extensive necrosis of gastric mucosa following injection therapy of bleeding peptic ulcer (letter). *Endoscopy* 1990; 22:285-286.
29. 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* 2003;57:455-461.
30. 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* 1998;48:191-195.
31. Taghavi SA, Soleimani SM, Hosseini-Asl SM, et al. Adrenaline injection plus argon plasma coagulation versus adrenaline injection plus hemoclips for treating high-risk bleeding peptic ulcers: a prospective, randomized trial. *Can J Gastroenterol* 2009;23:699-704.
32. Vergara M, Calvet X, Gisbert JP. Epinephrine injection versus epinephrine injection and a second endoscopic method in high risk bleeding ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD005584.
33. Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, et al. Dual therapy versus monotherapy in the endoscopic treatment of high-risk bleeding ulcers: a meta-analysis of controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:279-289.
34. Calvet X, Vergara M, Gisbert JP, et al. Dual versus endoscopic monotherapy in bleeding peptic ulcers. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1826-7; author reply 1827-8.
35. Bai Y, Zhaoshen L. Results of meta-analysis should be interpreted with much caution. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1826; author reply 1827-8.
36. Adler DG. Is dual therapy superior to monotherapy for the endoscopic treatment of patients with high-risk peptic ulcer bleeding? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4:480-1.
37. Barkun AN, Martel M, Toubouti Y, et al. Endoscopic hemostasis in peptic ulcer bleeding for patients with high-risk lesions: a series of meta-analyses. *Gastrointest Endosc* 2009;69:786-99.
38. 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;15:447-450.
39. Wong TC, Wong KT, Chiu PW, et al. A comparison of angiographic embolization with surgery after failed endoscopic hemostasis to bleeding peptic ulcers. *Gastrointest Endosc*. 2011 Feb 1. [Epub ahead of print]
40. Loffroy R, Rao P, Ota S, et al. Embolization of acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage resistant to endoscopic treatment: results and predictors of recurrent bleeding. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:1088-100.

41. Millat B, Hay JM, Valleur P, et al. Emergency surgical treatment for bleeding duodenal ulcer: oversewing plus vagotomy versus gastric resection, a controlled randomized trial. French Associations for Surgical Research. *World J Surg* 1993;17:568-573.
42. Poxon VA, Keighley MR, Dykes PW, et al. Comparison of minimal and conventional surgery in patients with bleeding peptic ulcer: a multicentre trial. *Br J Surg* 1991;78:1344-1345.
43. Saunders WB. *Core Topics in general and emergency surgery*. 2 ed 2001.
44. Lau JY, Sung JJ, Lam YH, et al. Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcers. *N Engl J Med* 1999;340:751-756.
45. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD002094.
46. Focareta R, Ciarleglio A, Piai G, et al. Proton-pump inhibitor and acute peptic ulcer bleeding: effectiveness of oral esomeprazole vs. intravenous omeprazole in reducing the risk of recurrent bleeding [Abstract]. *Dig Liver Dis* 2004;36:S250.
47. Jang J, Dong S, Jung J, et al. High-dose oral proton pump inhibitor is as effective as intravenous administration in the aspect of increasing pH and reducing rebleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers [Abstract]. *Gastroenterology* 2006;103:A467.
48. Bajaj JS, Dua KS, Hanson K, et al. Prospective, randomized trial comparing effect of oral versus intravenous pantoprazole on rebleeding after nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: a pilot study. *Dig Dis Sci* 2007;52:2190-4.
49. Dorward S, Sreedharan A, Leontiadis GI, et al. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD005415.
50. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27:2667-2674.
51. Sung JJ, Lau JY, Ching JY, et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;152:1-9.
52. Gluud LL, Klingenberg SL, Langholz SE. Systematic review: tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:752-758.
53. Oates-Whitehead RM, D'Angelo A, Mol B. Anticoagulant and aspirin prophylaxis for preventing thromboembolism after major gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD003679.
54. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD004318.
55. Wille-Jorgensen P, Rasmussen MS, Andersen BR, et al. Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD001217.
56. De Lédinghen V, Beau P, Mannant PR, et al. When should patients with bleeding peptic ulcer resume oral intake? A randomized controlled study. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22:282-5.
57. Cipolletta L, Bianco MA, Rotondano G, et al. Outpatient management for low-risk nonvariceal upper GI bleeding: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2002;55:1-5.
58. Hsu PI, Lai KH, Lin XZ, et al. When to discharge patients with bleeding peptic ulcers: a prospective study of residual risk of rebleeding. *Gastrointest Endosc* 1996;44:382-7.
59. Longstreth GF, Feitelberg SP. Successful outpatient management of acute upper gastrointestinal hemorrhage: use of practice guidelines in a large patient series. *Gastrointest Endosc* 1998;47:219-22.
60. Sung JJ, Barkun A, Kuipers EJ, et al. Peptic Ulcer Bleed Study Group. Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150: 455-64.
61. Lau JY, Sung JJ, Lee KK, et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Engl J Med* 2000;343:310-6.
62. Jensen DM, Pace SC, Soffer E, et al. Continuous infusion of pantoprazole versus ranitidine for prevention of ulcer rebleeding: a U.S. multicenter randomized, double-blind study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1991-9.
63. Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD003840.
64. Bytzer P. Endoscopic follow-up study of gastric ulcer to detect malignancy: is it worthwhile? *Scand J Gastroenterol* 1991;26:1193-9.

65. 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* 2006;55:1731-1738.
66. Chan FK, Chung SC, Suen BY, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001;344:967-973.
67. Chan FK, Ching JY, Hung LC, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005;352:238-244.
68. Lai KC, Chu KM, Hui WM, et al. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:860-865.
69. Hsiao FY, Tsai YW, Huang WF, et al. A comparison of aspirin and clopidogrel with or without proton pump inhibitors for the secondary prevention of cardiovascular events in patients at high risk for gastrointestinal bleeding. *Clin Ther* 2009;31:2038-2047.
70. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009;180:713-718.