

# Rutinemæssig second look-endoskopi efter blødende ulcus

Stud.med. Stefan K. Burgdorf, overlæge Sven Adamsen & professor Jacob Rosenberg

Gentofte Hospital, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling D, og Herlev Hospital, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling D

Gennem de seneste årtier er behandlingen af blødende peptiske duodenale ulcera og ventrikululcera forbedret og blevet mindre invasiv. De terapeutiske muligheder ved endoskopi har gennemgået en markant udvikling både kvantitativt og kvalitativt. På trods af disse fremskridt er der stadig en væsentlig risiko for reblødning efter den endoskopiske intervention (15-20%), og mortaliteten er stadig stor (5-14%) [1, 2]. I Danmark i 2003-2005 var reblødningsraten inden for 72 timer 21%, 8% blev opereret, og 30-dages-mortaliteten var 11% [3]. Ved reblødning opnåede man i 2003-2005 endoskopisk hæmostase hos 75%, men 30-dages-mortaliteten var signifikant højere i gruppen, der reblødte (21%) [4].

En dansk undersøgelse fra 2000 [5] tydede på, at planlagt kontrolendoskopi (*second look*-endoskopi (SLEND)) dagen efter den terapeutiske intervention formentlig kunne nedbringe frekvensen af reblødning. I denne undersøgelse benyttede man lavdosis-protonpumpeinhibition (PPI) som adjuverende behandling. I nyere internationale undersøgelser stiller man spørgsmålstegn ved effekten af SLEND, idet SLEND sandsynligvis nedsætter risikoen for reblødning, men ikke reducerer mortaliteten [6], og man har ligefrem konkluderet, at SLEND er »ineffektiv og potentielt vildledende« [7].

I mellemtiden er den adjuverende farmakologiske behandling udviklet, og den medfører i sig selv signifikant reducerede reblødnings- og operationsrater [8], og i en enkelt metaanalyse har man desuden påvist reduceret mortalitet [9].

En enquete om behandlingspraksis ved blødende ulcus i Danmark i 2006 viste bl.a., at man på syv af 42 afdelinger

(17%) anvendte rutinemæssig SLEND [10]. Behandling i forbindelse med SLEND var forskellig: På tre af disse afdelinger foretog man rebehandling ved stigmata (dvs. synligt kar, koagel eller blødning fra ulcus), på tre afdelinger kun ved fund af sprøjtende eller sivende blødning (men ikke ved synligt kar eller koagel), og på en afdeling foretog man rebehandling, uanset om der var stigmata eller ej. Der var også betydelig variation i behandlingspraksis mht. endoskopisk teknik og adjuverende farmakologisk behandling [10].

Da emnet således er debatteret, og da anvendelsen af SLEND i Danmark er varierende, er der foretaget en kritisk gennemgang af den foreliggende evidens.

## Klinisk problemstilling

Øvre gastrointestinal blødning kan defineres som blødning fra et område oralt for Treitz' ligament og skyldes blødende peptisk ulcus i ca. 50% af tilfældene. De næsthypigste årsager er hæmoragisk gastritis og øsofagusvaricer.

Mortaliteten ved blødende ulcus er afhængig af flere faktorer. Overordnet stiger mortaliteten med stigende alder og antal komorbide tilstande. Den gennemsnitlige mortalitet for samtlige patienter med blødende ulcus er 10-14% [1, 3]. Reblødning anses for at være den vigtigste prognostiske faktor. Mortaliteten øges 2-16 gange i de tilfælde, hvor reblødning forekommer [4]. Derfor er det vigtigt at identificere patienter med høj risiko for reblødning. Til dette formål er der foreslået og valideret forskellige scoringssystemer, der tager højde for kliniske og/eller endoskopiske risikofaktorer. De kliniske risikofaktorer er bl.a. alder og komorbiditet, mens de endoskopiske er tegnene (stigmata) på aktiv eller nylig blødning. Mest udbredt er Forrests klassifikation [11] (Table 1). Ved Forrests gruppe I-IIb foretages der endoskopisk behandling, som bør udføres som en kombination af injektionsbehandling og en termisk metode [2].

De endoskopiske risikofaktorer kombineres med de kliniske karakteristika i Rockalls score [12] og *Baylor bleeding score* [13], hvorved man kan finde patienter med særlig høj risiko for reblødning og letalt forløb, således at disse kan udvælges til observation i en særlig blødningsenhed og/eller eventuelt SLEND.

## Foreliggende data om effekt af second look-endoskopi

Der foreligger fire publicerede, randomiserede, kontrollerede studier og et nyligt offentliggjort studie med publiceret abstrakt præsenteret på United European Gastroenterology Week i 2006, hvor man har vurderet effekten af rutinemæssig SLEND ved blødende ulcus [14-18]. De vigtigste data fra disse

### Faktaboks

Mortaliteten for samtlige patienter med blødende ulcus er 10-14%, og 21% rebløder inden for 72 timer

*Rutinemæssig second look-endoskopi*

Reducerer måske risikoen for reblødning

Har ingen effekt på behovet for efterfølgende kirurgi

Har ingen effekt på mortalitetsraten

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

studier er samlet i **Tabel 2**. I alle studierne blev patienterne randomiseret til enten at modtage planlagt SLEND med evt. rebehandling, uanset om der var kliniske tegn på ny blødning eller ej, eller ikke rutinemæssig SLEND. I tabellen er det for de enkelte studier opgjort, hvilke primære Forrest-grupper der inkluderedes, hvilken primær endoskopisk behandling der benyttedes, samt hvilken adjuverende behandling der blev givet. I to af studierne har man benyttet H<sub>2</sub>-receptor-antagonister (ranitidin) som adjuverende behandling, mens man i de tre andre har benyttet lavdosis-protonpumpehæmmer (PPI) (omeprazol). I flere studier har man påvist, at omeprazol er mere effektiv end H<sub>2</sub>-receptor-antagonister [8]. I ingen af studierne anvendte man tranexamsyre, som ellers – anvendt som monoterapi – er evidensbaseret og benyttes på 38% af de danske afdelinger [10], om end der ikke er randomiserede undersøgelser af effekten af kombination af PPI og tranexamsyre.

I de studier, hvor man har påvist effekt af PPI, har man benyttet høj dosis, dvs. 80 mg bolus givet intravenøst efterfulgt af 8 mg pr. time i tre døgn. Man kan derfor ikke betragte de anvendte PPI-doser i SLEND-undersøgelserne som værende de bedste iht. den foreliggende evidens. H<sub>2</sub>-receptor-antagonister benyttes ikke mere i Danmark i denne sammenhæng [10], og disse studier er derfor nu af mindre relevans.

Alle, der blev randomiseret til SLEND, blev reendoskopet inden for 24 timer efter den første endoskopiske behandling. Antallet af komplikationer i form af reblødning, operation og død er opgjort som antal og som procentvis andel af det samlede antal patienter i denne gruppe.

Der er som anført flere problemer med disse studier, og en

**Tabel 1.** Forrests klassifikation [11] samt prævalens og reblødningshyppighed med spændvidde.

| Forrest  | Tegn (stigma)                          | Prævalens, % (spændvidde) | Reblødning, % (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 ( <i>flat spot</i> )         | 20 (0-42)                 | 10 (0-13)                  |
| III      | Fibrinbelagt sår ( <i>clean base</i> ) | 42 (19-52)                | 5 (0-10)                   |

regulret metaanalyse kan derfor ikke gennemføres. For det første er den adjuverende farmakologiske behandling forskellig: I to tilfælde svarer den ikke mere til klinisk praksis, og i de to andre tilfælde er dosis lavere end den, der er anvendt i de randomiserede undersøgelser, der viser effekt [8]. *Saeed et al's* undersøgelse [17] inkluderede desuden udelukkende højrisikopatienter (68% aktivt blødende ved inklusion). De observerede reblødninger sås desuden ret sent, således at der ikke blev observeret nogle reblødninger inden for det første døgn. Årsagen til dette er muligvis, at der kun var inkluderet få patienter i studiet (n = 40).

*Villanneva et al* konkluderede i deres undersøgelse [16], at der er en tendens til, at resultaterne i gruppen, der modtog rutinemæssig SLEND, er lidt bedre end resultaterne i kontrolgruppen, men forskellen er ikke signifikant. *Saeed et al* påviste i deres studie [17] en betydelig og signifikant reduktion i reblødningsraterne, men ikke i mortalitetsraterne, hos patienterne i

**Tabel 2.** De vigtigste data fra de fem randomiserede kontrollerede studier, hvori man har vurderet effekten af rutinemæssig *second look*-endoskopi ved blødende ulcus [14-18].

| Referencer | Antal patienter |         | Endoskopisk behandling            | Adjuverende behandling | FK  | Tid til anden endoskopi | Reblødning  |               |         | Operation   |               |       | Mortalitet  |               |      |    |
|------------|-----------------|---------|-----------------------------------|------------------------|---|-------------------------|-------------|---------------|---------|-------------|---------------|-------|-------------|---------------|------|----|
|            | SLEND           | kontrol |                                   |                        |   |                         | SLEND n (%) | kontrol n (%) | p       | SLEND n (%) | kontrol n (%) | p     | SLEND n (%) | kontrol n (%) | p    |    |
| [16]       | 52              | 52      | Adrenalin-saltvand                | I-IIa                  | Ranitidin 50 mg × 4 i.v. eller 150 mg × 1 givet p.o.                  | 18-24 timer             | 11 (21)     | 15 (29)       | 0,50    | 4 (8)       | 8 (15)        | 0,36  | 1 (2)       | 2 (4)         | 1,0  |    |
| [17]       | 19              | 21      | Adrenalin-saltvand + heater probe | I-IIa                  | Ranitidin i.d.  | 24 timer                | 0 (0)       | 5 (24)        | 0,006   | 0 (0)       | 0 (0)         | 1,0   | 1 (5)       | 2 (11)        | 1,0  |    |
| [15]       | 52              | 53      | Adrenalin-saltvand + fibrin       | I-IIb                  | Omeprazol 40 mg × 2 givet i.v. i 2 dage herefter 40 mg × 1 givet p.o. | 16-24 timer             | 11 (21)     | 9 (17)        | 0,63    | 3 (6)       | 2 (4)         | 0,68  | 3 (6)       | 2 (4)         | 0,68 |    |
| [14]       | 100             | 94      | Adrenalin-saltvand + heater probe | I-IIb                  | Omeprazol 40 mg × 2 givet i.v. i 3 dage                               | 16-24 timer             | 9 (9)       | 27 (29)       | 0,0004  | 1 (1)       | 6 (6)         | 0,058 | 2 (2)       | 2 (2)         | 1,0  |    |
| [18]       | 70              | 73      | Adrenalin-saltvand + hæmoklips    | I-IIb                  | i.d.  | i.d.                    | 24 timer    | 7 (10)        | 12 (16) | 0,32        | i.d.          | i.d.  | ns          | i.d.          | i.d. | ns |

SLEND = *second look*-endoskopi; FK = Forrest-klassifikation; i.v. = intravenøst; p.o. = peroralt; i.d. = ingen data; ns = nonsignifikant.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Endoskopisk billede af aktivt blødende/sprøjtende ulcus (Forrest-klassifikation Ia).



Endoskopisk bipolar koagulation af blødende ulcus.

behandlingsgruppen. *Messmann et al* [15] kunne i deres undersøgelse ikke påvise signifikante forskelle mellem de to grupper for deres valgte endemål (reblødning, indlæggelsestid, transfusionsbehov, operationsbehov og mortalitet) og konkluderede derfor, at der ikke er indikation for rutinemæssig SLEND, i hvert fald når patienterne bliver selekteret efter Forrest-klassifikationen (patienter med ulcera Forrest I, IIa og IIb blev inkluderet). *Chiu et al* [14] fandt, at rutinemæssig SLEND reducerede reblødningsraten signifikant, mens hverken operationsraten, transfusionsbehovet eller mortaliteten ændredes signifikant.

I den nyligt præsenterede randomiserede undersøgelse med 143 patienter med Forrest I-IIb ulcera fandt *Lee et al* reblødning hos 16%, der ikke fik SLEND, og hos 10%, der havde fået SLEND, men forskellen var ikke signifikant [18]. Risikoen for type II-fejl kan imidlertid beregnes til at være 78%. Hvis risikoen for type II-fejl ( $\beta$ ) skulle have været højst 20%, skulle denne undersøgelse med  $\alpha = 0,05$  have inkluderet 262 patienter.

Billedet kompliceres yderligere af, at man i en nyligt publiceret, randomiseret undersøgelse, hvor højdosis omeprazol blev sammenlignet med planlagt SLEND hos 386 patienter med Forrest I-IIb-ulcera, fandt ens reblødningsrater i de to grupper [19].

I Tabel 2 er resultaterne fra de fem randomiserede studier

samlet [14-18]. Dette er ikke en metaanalyse, da der som nævnt er væsentlige forskelle i forsøgsdesign, men det kan give en indikation af, om der kan være en effekt af SLEND på de forskellige effektparametre. Analysen viser, at rutinemæssig SLEND formentlig reducerer risikoen for reblødning, og at der ikke er nogen signifikant forskel på operationsbehovet og mortaliteten.

Både *Marmo et al* [6] og *Romagnuolo* [7] har lavet metaanalyser over effekten af rutinemæssig SLEND. De har begge medtaget en undersøgelse af *Rutgeerts et al* [23] i deres metaanalyser. Vi har valgt ikke at medtage dette studie, da det er designet til at undersøge effekten af fibrinlæber, hvor man rebehandlere samtlige patienter i fibrinlæbergruppen, uanset om de reblødte aktivt eller ej. Studiet er derfor ikke designet til at undersøge effekten af planlagt SLEND.

I *Marmo et al's* metaanalyse [6] konkluderede forfatterne, at systematisk og rutinemæssig SLEND signifikant reducerer reblødningsraten, men ikke reducerer risikoen for operation og mortaliteten. *Romagnuolo* [7] nåede til samme konklusion og argumenterede for, at konsekvent og rutinemæssig SLEND ville føre til mange unødvendige procedurer, være forbundet med større omkostninger og føre til risiko for flere komplikationer uden at forbedre behandlingen signifikant.

Det er uvist, om reduktionen af reblødningsraten er reel, eller om den bl.a. kan skyldes de valgte undersøgelsesdesign, herunder den før omtalte suboptimale adjuverende farmakologiske behandling. Det er derfor stadig uafklaret, om man kan undlade SLEND, hvis der gives optimal farmakologisk adjuverende behandling. En afklaring af dette kræver randomiserede studier, hvori man sammenligner den til dato dokumenterede bedste initiale og adjuverende behandling med den samme behandling suppleret med rutinemæssig SLEND. Hvis man skal designe en dansk undersøgelse af effekten af SLEND, hvor man ønsker at undersøge, om den nuværende reblødningshyppighed på 21% kan halveres, skal undersøgelsen med de anførte risici for type I-fejl (5%) og type II-fejl (20%) inkludere i alt 113 patienter. Men hvis man optimerer den adjuverende farmakologiske behandling til højdosis PPI og derved hypotetisk opnår en reduktion i reblødningsraten på 43%, som det blev påvist i Cochrane-analysen [8], og derefter ønsker at undersøge, om SLEND mindst kan halvere reblødningsraten fra 12% til 6%, kræves der 195 patienter i undersøgelsen.

### Konklusion

Resultaterne af de foreliggende undersøgelser af effekten af rutinemæssig SLEND ved blødende øvre gastrointestinal ulcus [6, 14-18] tyder på, at der måske kan opnås en reduktion af reblødningsraten, men at der ikke kan opnås reduktion i antallet af patienter, der har behov for efterfølgende operation, og at mortaliteten ikke reduceres. Studierne er imidlertid langt fra optimale.

På denne baggrund vil vi anbefale, at man kun tilbyder SLEND til patienter med særlig høj risiko for reblødning (hvor

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

disse identificeres vha. et af de tilgængelige scoringssystemer). Desuden bør man reendoskopere, hvis der ved den initiale gastroskopi er påvist blod, men ikke nogen sikker blødningskilde.

En randomiseret undersøgelse, der inkluderer patienter, som behandles med optimale evidensbaserede endoskopiske og farmakologiske metoder, bør kunne gennemføres i Danmark.

Korrespondance: *Stefan K. Burgdorf*, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling D, Gentofte Hospital, DK-2900 Hellerup. E-mail: stefan@stefanburgdorf.dk

Antaget: 17. september 2007  
Interessekonflikter: Ingen

Artiklen bygger på et større antal referencer. En fuldstændig litteraturliste kan findes sammen med artiklen på [www.ugeskriftet.dk](http://www.ugeskriftet.dk)

**Litteratur**

1. Exon DJ, Sydney Chung SC. Endoscopic therapy for upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:77-98.
2. Adamsen S, Schaffalitzky de Muckadell O. Behandling af blødende gastro-duodenalt ulcus. *Ugeskr Læger* 2007;168:1551-5.
3. Skarbye M, Trap R, Rosenberg J. Planlagt kontrolgastroskopi ved forekomst af blødningsstigmatiseret ulcus. *Ugeskr Læger* 2000;162:3338-42.
4. Marmo R, Rotondano G, Bianco MA et al. Outcome of endoscopic treatment for peptic ulcer bleeding: Is a second look necessary? A meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2003;57:62-7.
5. Romagnuolo J. Routine second look endoscopy: ineffective, costly and potentially misleading. *Can J Gastroenterol* 2004;18:401-4.
6. Chiu PW, Lam CY, Lee SW et al. Effect of scheduled second therapeutic endoscopy on peptic ulcer rebleeding: a prospective randomised trial. *Gut* 2003;52:1403-7.
7. 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* 1998;30:583-9.
8. Villanueva C, Balanzo J, Torras X et al. Value of second-look endoscopy after injection therapy for bleeding peptic ulcer: a prospective and randomized trial. *Gastrointest Endosc* 1994;40:34-9.
9. Saeed ZA, Cole RA, Ramirez FC et al. Endoscopic retreatment after successful initial hemostasis prevents ulcer rebleeding: a prospective randomized trial. *Endoscopy* 1996;28:288-94.
10. Lee S, Kim S, Park CK et al. The effect of second look endoscopy in patients with bleeding peptic ulcers. *Gut* 2006;55 (Suppl V):A47.

## Forekomst af kirurgiske procedurespecifikke kliniske vejledninger

Projektleder Kirsten Rud,  
klinisk oversygeplejerske Dorthe Hjort Jakobsen,  
seniorforsker Ingrid Egerod & professor Henrik Kehlet

Rigshospitalet, Enhed for Perioperativ Sygepleje,  
Universiteternes Center for Sygepleje- og  
omsorgsforskning (UCSF) og Enhed for Kirurgisk Patofysiologi

**Resume**

**Introduktion:** Kliniske vejledninger er et middel til sikring af optimal pleje og behandling. Formålet med denne landsdækkende undersøgelse var at kortlægge forekomst og indhold af kliniske vejledninger til behandling og pleje ved colonresektion, nefrektomi, ovariecancerkirurgi, pulmonal lobektomi og knæalloplastik.

**Materiale og metoder:** Efter afholdelse af landsdækkende workshops og udarbejdelse af kliniske vejledninger blev et spørgeskema sendt til alle gastrokirurgiske, urologiske, ortopædkirurgiske, gynækologiske og thoraxkirurgiske afdelinger i Danmark for at afdække forekomst og indhold af skriftlige vejledninger for operation inden for de fem ovenstående fagområder. Indikatorer var udvalgte områder relateret til accelererede operationsforløb: skriftlig information ved indlæggelse og udskrivelse, forventet postoperativ indlæggelsestid, plan for mobilisering og ernæring, smertevurdering samt skriftlige udskrivelseskriterier.

**Resultater:** Undersøgelens resultater viste, at der inden for hvert speciale kun var 59-88% af afdelingerne, der havde kliniske vejledninger. Undersøgelsen påpeger særlige mangler i forhold til præoperativ information, objektiv smertevurdering, udskrivelseskriterier og skriftlig information ved udskrivelsen.

**Konklusion:** Skønt der stadig udvikles flere kliniske vejledninger, er der fortsat behov for introduktion og implementering af kliniske vejledninger inden for en række kirurgiske specialer med henblik på optimering af operationsforløbet.

I de senere år har en række kirurgiske procedurer i Danmark gennemgået et kvalitetsløft. Dette er bl.a. sket ved indførelsen af accelererede regimener, som bygger på procedurespecifikke, opdaterede, evidensbaserede behandlings- og plejepprincipper. Evidensbegrebet tolkes her bredt som »den bedste tilgængelige viden«. De overordnede principper for accelererede forløb er ens for alle operationstyper, mens de specifikke anbefalinger varierer afhængigt af operationstype [1].

I 2004 blev Enhed for Perioperativ Sygepleje [2-4] etableret som en landsdækkende funktion med det formål at udvikle og opdatere evidensbaserede, procedurespecifikke kliniske vejledninger for almindelige operationstyper. Den overordnede referenceramme for projektet var de dokumenterede principper for accelererede operationsforløb. Dette koncept indeholder følgende fem kerneområder: systematisk patientinformation, minimering af det kirurgiske stressrespons, effektiv smertebehandling, tidlig oral ernæring og mobilisering. Et optimeret kirurgisk operationsforløb fordrer bl.a. et kendskab til behandlingsdata, behandlingsstruktur og procesorganisering [5]. En væsentlig del af behandlingsprocessen er anvendelsen af kliniske vejledninger med veldefinerede anbefa-