

Behandling af blødende gastroduodenalt peptisk ulcus

Overlæge Sven Adamsen &
professor Ove B. Schaffalitzky de Muckadell

Herlev Hospital, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling D, og
Odense Universitetshospital, Medicinsk Gastroenterologisk
Afdeling S

Resume

I en ny dansk opgørelse blev 1.700 patienter årligt (31 ud af 100.000 indbyggere) behandlet for blødende ulcus. 20% reblødte, 8% blev opereret, og 11% døde. Sår med blødning, synligt kar eller fastsiddende koagel (Forrest klasse Ia-IIb) behandles med kombinations- eller termometode, monoterapi med injektion er utilstrækkeligt. Adjuvant sekretionshæmning reducerer reblødningsraten og behovet for kirurgi, men ikke mortaliteten. Effekt af tranexamsyre er usikker. *Helicobacter* skal diagnosticeres og eradikeres. Rutinemæssig *second look*-endoskopi er ikke omkostningseffektivt. Behandling i særlige enheder reducerer muligvis mortaliteten.

Formålet med denne oversigtsartikel er at resumere de nyere arbejder om behandling af blødende ulcus. Artiklerne er fundet ved søgning i Pubmed-, Embase- og Cochrane-databaserne og ved gennemgang af abstraktsamlingerne fra United European Gastroenterology Week og Digestive Disease Week 1996-2006. Randomiserede undersøgelser og meta-analyser er prioriteret.

Epidemiologi

Øvre gastrointestinal blødning er hyppigt årsag til akut indlæggelse og behandling på medicinske og kirurgiske afdelinger. Hos 35-50% af patienterne er årsagen gastroduodenalt ulcus. I Danmark var der i 2003 6.131 indlæggelser og 6.288 ambulante besøg på offentlige sygehuse med hoved- eller bidiagnose ulcus i mavesæk eller tolvfingertarm. Ved 3.059 indlæggelser var udskrivningsdiagnosen blødende ulcus, hvilket svarer til 71 ud af 100.000 indbyggere >16 år (Landspatientregisteret (LPR)). I et registerstudie med validering af diagnosekoderne (93% var rigtige) fra Fyns Amt var incidensen 56 ud af 100.000 i perioden 1993-2002 [1].

I Det Nationale Indikatorprojekt (NIP) registrerede man i 2003-2005 årligt ca. 1.700 med endoskopisk verificeret peptisk ulcus hos patienter indlagt med tegn på øvre gastrointestinal blødning (www.nip.dk).

Forskellen skyldes sandsynligvis underrapportering i NIP, og/eller at koderne for blødende peptisk ulcus fejlagtigt er

anvendt på f.eks. Mallory-Weiss' læsion og Dieulafoys ulceration, hæmoragisk gastritis, angiodysplasier eller på patienter uden endoskopisk verifikation. Omvendt kunne ca. 15% af patienterne, der var rapporteret til NIP med detaljerede oplysninger om endoskopisk verificeret blødende ulcus, ikke findes i LPR og er således forkert kodet i forbindelse med afslutning af forløbet på afdelingerne.

Behandlingsresultater og prognose

I Danmark var reblødningsraten i 2003-2005 21%, 8% blev opereret, og 30-dages-mortaliteten var 11% [2]. Hyppigheden af kirurgi var i andre større serier 12-24%. I den første større danske undersøgelse fem år efter introduktionen af endoskopisk behandling fandt Wara i 1985, at i alt 34% måtte opereres [3]. Disse var kredsløbsinstabile primært, og man opnåede som noget nyt således at operation kunne undgås hos to tredjedele. Den gradvise reduktion i operationsraten i de følgende 20 år skyldes formentlig forbedrede behandlingsprincipper og bedre udrustning, og en efterhånden konsekvent anvendelse af den evidensbaserede aktive endoskopiske behandling ved reblødning i stedet for umiddelbar operation. Ved reblødning opnåedes i 2003-2005 endoskopisk hæmostase hos 75%, men 30-dages-mortaliteten var signifikant højere i gruppen, der reblødte (21%) [4].

Hvis der opstår blødning under indlæggelse af anden årsag, er mortaliteten højere, end når indlæggelsesårsagen er gastrointestinal blødning (33% vs. 10-12% i en engelsk undersøgelse af 4.185 forløb [5]).

Modtagelse og risikovurdering

Ved ankomsten til hospital skal kredsløbsinstabile patienter resusciteres og stabiliseres med volumensubstitution hurtigst muligt, hvilket reducerer hyppigheden af myokardieinfarkt og død.

En initial risikovurdering vha. et valideret scoresystem er vigtig, så de 20%, der fortsætter med at bløde, kan spores og allokeres til semiintensiv eller intensiv observation og behandling. Det bedste validerede risikoscoringsystem er udviklet af *Rockall et al* på baggrund af en omfattende prospektiv undersøgelse i Storbritannien [6]. Risiko for reblødning og død beregnes [6] ud fra alder, shock, komorbiditet og endoskopiske fund (blod i ventriklen og/eller ulcus type Forrest Ia-IIb (**Tabel 1**, **Tabel 2** og **Tabel 3**)).

Endoskopisk diagnostik og behandling

Ved blødning på grund af ulcus i ventrikel eller duodenum er endoskopi effektivt og afgørende for såvel diagnostik, risiko-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

stratifikation, blødningsstandsning og for behandling af reblødning.

Fremskyndet endoskopi ved blodigt aspirat støttes af, at man i en randomiseret undersøgelse har påvist, at endoskopi inden 12 timer reducerer transfusionsbehovet og indlæggelsesvarigheden signifikant [9].

I NIP anbefales prioritering efter patientens tilstand: kredsløbspåvirkede (systolisk blodtryk (BT) <100 mmHg og p>100 pr. minut) bør endoskoperes inden tre timer, stabile med risikofaktorer (>60 år eller hæmoglobin (Hgb) <6,0 mmol/l eller malign sygdom, aids, diabetes, hjertesygdom, kronisk obstruktiv lungesygdom eller levercirrose) inden 24 timer og stabile uden risikofaktorer inden 48 timer (se www.nip.dk).

Ophævelse af svælgreflekserne kan medføre risiko for opkastning og aspiration under endoskopien [10]. Lungeinfiltrater, der kan tilskrives aspiration under endoskopi, forekommer imidlertid hos op mod halvdelen af patienterne, uafhængigt af om de har været intuberet eller ej, hvorfor selektiv anvendelse af intubation tilrådes [10].

Endoskopisk diagnostik

Overblikket lettes væsentligt, ved at patienten lejres på venstre side med hovedet lavt. 250 mg erytromycin givet intravenøst (i.v.) 20-90 minutter før endoskopien medfører bedre overblik og hurtigere procedure, da koagler og blod tømmes fra ventriklen [11].

Hvis der ved gastroskopi ses blod, men ingen blødningskilde, bør blod i fundus suges op. Ses der fortsat ingen blødningskilde, kan man ved gentagen gastroskopi oftest finde en primært overset årsag. Prognosen er dårligere, hvis et initialt overset ulcus er årsag til blødningen [12].

ningskilde, kan man ved gentagen gastroskopi oftest finde en primært overset årsag. Prognosen er dårligere, hvis et initialt overset ulcus er årsag til blødningen [12].

Endoskopisk terapi

Der klassificeres og behandles efter de endoskopiske tegn på aktiv eller nylig blødning i henhold til Forrest [7] (Tabel 2). Pga. reblødningshyppighederne behandles der endoskopisk ved Forrests typer Ia (sprøjtende blødning), Ib (sivende blødning), IIa (synligt kar) og IIb (fastsiddende koagel).

Et koagel i ulcus fjernes ved skylning, hvorefter ulcus reklassificeres iht. Forrest mhp. behandlingsindikation. Et koagel, der ikke fjernes med kraftig skylning, kan fjernes mekanisk. Et sådant koagel strækker sig fra karlumen gennem erosionen i karvæggen op i ulcus [13]. Før fjernelse injiceres der derfor adrenalinsaltvand (1 ml adrenalin 1 mg/ml opløst i 9 ml isotopisk NaCl) ved basis eller nær den stilkignende tilhæftning til ulcus, hvorefter det fjernes med kold slynge 3-4 mm over ulcusbunden. I en metaanalyse af seks randomiserede undersøgelser med 240 patienter påviste man, at koagelfjernelse og behandling sammenlignet med konservativ behandling ved fastsiddende koagel reducerede reblødningshyppigheden signifikant fra 25% til 8% (*number needed to treat* (NNT): 6) [14]. Der var også lavere hyppighed af kirurgi, men når man inkluderede undersøgelser, der er publiceret i *peer reviewed* tidsskrifter, var denne forskel ikke signifikant [14].

Kombinationen af injektion og en termisk metode er signifikant bedre end monoterapi med injektion af adrenalin-

Tabel 1. Forrests klassifikation [7] samt prævalens og reblødningshyppighed med spændvidde [8].

Forrests klassifikation	Tegn (stigma)	Prævalens, %, gennemsnit (spændvidde)	Reblødning, %, gennemsnit (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)

Tabel 2. Risikoklassifikation iht. Rockall et al [6]. Opnåede point i hver kategori adderes, risiko for reblødning og død aflæses derefter i Tabel 3.

	0 point	1 point	2 point	3 point
Alder	<60 år	60-79 år	≥80 år	
Shock	Intet	Puls >100/min	Puls >100/min, sBT<100 mmHg	
Komorbidity	Ingen		Hjertesygdom Gastrointestinal cancer Anden betydelig komorbidity	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	

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 3. Rockall-score, risiko for reblødning og mortalitet [6].

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

saltvand, idet hyppigheden af reblødning, kirurgi og mortaliteten næsten halveres [15].

Gentagne injektioner af fibrinolysehemmeren tranexamsyre med i alt 1.267 patienter viste 16%’s reduktion i reblødningsraten og 25% i mortaliteten [26]. I undersøgelseerne var der imidlertid inkluderet blødning fra erosioner i ventriklen (i 4-23%), studierne var heterogene, og endoskopisk behandling anvendtes ikke.

Man har i randomiserede undersøgelser påvist, at de termiske metoder bipolar koagulation [19], varmesonde (*heater-probe*) [20] og argonplasmakoagulation [21] er effektive og ligeværdige, på trods af at sidstnævnte pga. manglende kompression næppe medfører koaktiv koagulation. Laser er også effektivt, men benyttes ikke mere.

Bipolar koagulation er mest effektiv, når der anvendes et kraftigt kateter (3,2 mm) frem for et tyndere, når afstanden til ulcus er kort (ca. 3 cm), og når man anvender lav effekt (10-25 watt) i impulser på ti sekunder ad gangen [22].

Klips er fundet at være ligeværdige med kombination af adrenalinsaltvand og bipolar koagulation, men hos 42% af de patienter, man klipsbehandlede, registreredes en eller flere mislykkede affyringer [23]. Klipsbehandling er også effektivt i kombination med injektionsbehandling.

Endoskopisk sutur har i dyremodeller vist sig at være effektiv til underbinding af blødende kar på 2 mm [24], men er endnu ikke afprøvet på mennesker.

Lokale komplikationer i forbindelse med endoskopisk behandling er sjældne (ca. 1%) og inkluderer nekrose og perforation samt skader på galdeveje [25] ved anvendelse af et skleroserende middel eller perforation med koagulationskate- ter ved anvendelse af høj effekt og/eller hårdt tryk mod ulcus- bunden, men påvirker ikke totalresultatet mht. reblødning og død [15]. Risiko øges ved gentagen behandling. Det maksi- male tryk, der kan appliceres via et kateteret, er 130 g [22].

Farmakologisk behandling

Tranexamsyre

En ældre metaanalyse af seks dobbeltblinde, randomiserede undersøgelser af behandling af øvre gastrointestinal blød-

ning med fibrinolysehemmeren tranexamsyre med i alt 1.267 patienter viste 16%’s reduktion i reblødningsraten og 25% i mortaliteten [26]. I undersøgelseerne var der imidlertid inkluderet blødning fra erosioner i ventriklen (i 4-23%), studierne var heterogene, og endoskopisk behandling anvendtes ikke.

Syresekretionshæmning

Ved pH <6 fremmes pepsinets opløsning af koagler, og trom- bocytaggregationen hæmmes. For at opnå pH >4-6 skal ome- prazol eller pantoprazol doseres i.v. i bolus 80 mg efterfulgt af kontinuerlig infusion med 8 mg i timen [27, 28]. Dette benæv- nes højdosis PPI.

I et Cochrane-*review* omfattende 2.915 patienter fandt man, at højdosis i.v. PPI reducerer både reblødning (43%, NNT=12) og kirurgi (35%, NNT=20), men ikke mortalitet [29]. Resultaterne var uændrede i en opdateret udvidet analyse omfattende 4.373 patienter (reblødning: NNT=13, kirurgi=35) [30]. I en anden metaanalyse [31] omfattende 1.855 patienter fandt man, at højdosis i.v. PPI reducerede reblødning, kirurgi og mortalitet med henholdsvis 15%, 5% og 3%, men var inkon- sistent derved, at lavdosis PPI synes at være mere effektivt end højdosis PPI. De samme forfattere har i et litteraturstudie fundet reblødningsrater på 6%, 12% og 27% efter i.v. PPI, oral PPI og placebo [32].

I Canada var prisen for i.v. højdosis PPI-behandling i tre døgn 240 USD, mens omkostningerne, hvis der opstod re- blødning, øgedes fra 7.993 til 11.802 USD [32]. Denne øko- nomiske analyse er ikke bekræftet i head to head-prospektive undersøgelser, men en ekspertgruppe har på basis af forelig- gende data anbefalet adjuverende højdosis i.v. PPI til patien- ter, der behandles endoskopisk for blødende ulcus [33].

Skal PPI-infusion påbegyndes før endoskopi? I en ran- domiseret dobbeltblind placebokontrolleret undersøgelse, hvor 369 patienter blev randomiseret til højdosis PPI eller pla- cebo, fandtes 220 under den efterfølgende endoskopi at have blødende ulcus. Signifikant færre i PPI- gruppen havde tegn på nylig blødning, men udfaldet var uændret (operationshyp- pighederne var 1% (PPI) og 4% (placebo) (p=0,15)) [34]. Der er således ikke i den foreliggende undersøgelse belæg for umid- delbar anvendelse af højdosis PPI.



Blødende ulcus.

Eradikationsbehandling

Helicobacterstatus bør altid undersøges ved blødende ulcus, og patienter, der er positive, skal eradikationsbehandles, da hyppigheden af senere blødning derved reduceres signifikant [35]. Der tages under primær endoskopi biopsier dels til ureasetest, dels med henblik på supplerende histologisk undersøgelse, såfremt ureasetesten er negativ. En negativ ureasetest kan ligeledes suppleres med en *breath*-test, selv om man må påregne falsk negative resultater som følge af syrehæmmende behandling. Efter verificeret eradikation er der – medmindre patienten er i behandling med acetylsalicylsyre eller nonsteroid antiinflammatoriske stoffer (NSAID) – ikke indikation for fortsat antisekretorisk behandling [35]. I øjeblikket eradikationsbehandles 95% af patienterne (www.nip.dk), hvilket formentlig er for mange. En mulig risiko er, at rutinemæssig eradikationsbehandling kan føre til underbehandling, såfremt ikke alle også får fire ugers behandling med PPI efter blødningsepisoden.

Reblødning

Ved tegn på ny blødning efter primær endoskopisk hæmostase bør endoskopisk behandling forsøges igen, da endoskopisk behandling af reblødningen reducerer kirurgiraten uden at øge mortaliteten og er forbundet med en signifikant lavere komplikationsrate end operativ behandling [36]. Trods tekniske fremskridt og eradikationsbehandling har reblødningsraten været uændret igennem 20 år med et nyt stort canadisk materiale, hvor raten er 14%, som undtagelse [32]. Imidlertid er NSAID-forbruget og hyppigheden af NSAID-relaterede

ulcera steget i samme periode [1], og befolkningen er blevet ældre og har flere følgesygdomme, hvilket også øger risikoen for reblødning.

Transarteriel embolisering

Endovaskulær behandling med selektiv angiografi og transarteriel embolisering af det blødende kar kan effektivt standse blødning fra gastroduodenale ulcera hos over 75% [37]. Reembolisering må foretages hos 8-9%, og hyppigheden af komplikationer (transient konservativt behandlet duodenal iskæmi, leverinfarkt og ingvinalt hæmatom) angives at være 0-5% [37]. Om transarteriel embolisering (TAE) bør forbeholdes højrisikopatienter eller tilbydes alle, hos hvem blødningen ikke standses endoskopisk, kan først afklares, når der foreligger resultater af større undersøgelser.

Kirurgi

Ved kraftig primær blødning eller reblødning, hvor der ikke kan opnås endoskopisk overblik og/eller hæmostase, er der indikation for operation. Der foretages transfiksation af det blødende kar, og der er kun sjældent behov for resektion.

Second look

Det har på baggrund af tidligere undersøgelser været foreslået at foretage *second look*-endoskopi inden for få døgn efter den initiale endoskopiske procedure. I en ny metaanalyse af seks randomiserede undersøgelser konkluderede man imidlertid, at rutinemæssig tidlig endoskopisk kontrol og behandling af alle ikke er nødvendig [38]. Det skyldes formentlig, at de nye kombinerede behandlinger er så effektive, at *second look* ikke længere påvirker resultaterne for blødningsgruppen som helhed [15]. Gentagen gastroskopi bør derfor forbeholdes udvalgte patienter.

Organisation

Der foreligger en enkelt stor undersøgelse fra Storbritannien, hvori incidensen af blødende ulcus er højere end i Danmark. Resultaterne af denne undersøgelse tyder på, at mortaliteten falder, når behandlingen varetages af et centraliseret og specialiseret øvre blødnings-team [39].

Uddannelse

Behandling af aktiv blødning kan være teknisk krævende, så assistance fra en erfaren kollega kan behøves. I uddannelsesfasen kan man med fordel benytte simulatorer, der både som computersimulatorer og i opstillinger med organblokke er realistiske, og som anvendt struktureret er effektive læremidler til såvel træning i endoskopisk hæmostase som til fuldskalasimuleret behandling af patienten med øvre gastro-intestinal blødning [40].

Faktaboks

Af ca. 1.700 årligt registrerede patienter behandlet for endoskopisk verificeret blødende ulcus reblødte 20%, 8% måtte opereres, og 30-dages-mortaliteten var 11%

Ustabile patienter skal straks stabiliseres, og de anbefales endoskoperet snarest muligt. Stabile patienter med risikofaktorer bør gastroskoperes inden 24 timer, øvrige inden 48 timer

Der behandles endoskopisk med kombineret injektion af adrenalinsaltvand og koagulation (koaktiv med bipolar koagulation eller *heater-probe* eller med argon plasma-koagulation) eller koagulation alene. Klips er også effektivt

Adjuvant syresekretionshæmning med bolus og efterfølgende kontinuerlig i.v. infusion i 72 timer mindsker reblødning og behov for kirurgi

Rutinemæssig *second look*-gastroskopi er ikke indiceret og bør forbeholdes udvalgte patienter

Ved reblødning forsøges endoskopisk hæmostase før kirurgi

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Antaget: 10. november 2006
 Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne

Litteratur

- Lassen A, Hallas J, Schaffalitzky de Muckadell OB. Complicated and uncomplicated peptic ulcers in a Danish county 1993-2002: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:945-53.
- Adamsen S, Bendix J, Kallehave F et al. Treatment of bleeding gastroduodenal ulcer. *Gut* 2005;54 (suppl VII):A219.
- Wara P. Endoscopic electrocoagulation of major bleeding from peptic ulcer. *Acta Chir Scand* 1985;151:29-35.
- Adamsen S, Nørgaard B, Bendix J et al. Rebleeding after endoscopic hemostasis for bleeding gastroduodenal ulcer: risk factors and outcomes. *Gastrointest Endosc* 2006;63:AB147.
- Rockall TA, Logan RF, Devlin HB et al. Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. *BMJ* 1995;311:222-6.
- Rockall TA, Logan RF, Devlin HB et al. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1996;38:316-21.
- Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1974;2:394-7.
- Laine L, Peterson WL. Bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1994;331:717-27.
- Lin HJ, Wang K, Perng CL et al. Early or delayed endoscopy for patients with peptic ulcer bleeding. *J Clin Gastroenterol* 1996;22:267-71.
- Rudolph SJ, Landsverk BK, Freeman ML. Endotracheal intubation for airway protection during endoscopy for severe upper GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2003;57:58-61.
- Frossard JL, Spahr L, Queneau PE et al. Erythromycin intravenous bolus infusion in acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 2002;123:17-23.
- Cheng CL, Lee CS, Liu NJ et al. Overlooked lesions at emergency endoscopy for acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2002;34:527-30.
- Swain CP, Storey DW, Bown SG et al. Nature of the bleeding vessel in recurrently bleeding gastric ulcers. *Gastroenterology* 1986;90:595-608.
- Kahi CJ, Jensen DM, Sung JJ et al. Endoscopic therapy versus medical therapy for bleeding peptic ulcer with adherent clot: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2005;129:855-62.
- Calvet X, Vergara M, Brullet E et al. Addition of a second endoscopic treatment following epinephrine injection improves outcome in high-risk bleeding ulcers. *Gastroenterology* 2004;126:441-50.
- 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* 1997;350:692-6.
- Kubba AK, Murphy W, Palmer KR. Endoscopic injection for bleeding peptic ulcer: a comparison of adrenaline alone with adrenaline plus human thrombin. *Gastroenterology* 1996;111:623-8.
- 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.
- Laine L. Multipolar electrocoagulation in the treatment of active upper gastrointestinal tract hemorrhage. *N Engl J Med* 1987;316:1613-7.
- Fullarton GM, Birnie GG, Macdonald A et al. Controlled trial of heater probe treatment in bleeding peptic ulcers. *Br J Surg* 1989;76:541-4.
- Havanond C, Havanond P. Argon plasma coagulation therapy for acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD003791.
- Laine L. Determination of the optimal technique for bipolar electrocoagulation treatment. *Gastroenterology* 1991;100:107-12.
- Saltzman JR, Strate LL, Di Sena V et al. Prospective trial of endoscopic clips versus combination therapy in upper GI bleeding (PROTECCT--UGI bleeding). *Am J Gastroenterol* 2005;100:1503-8.
- Hu B, Chung SC, Sun LC et al. Developing an animal model of massive ulcer bleeding for assessing endoscopic hemostatic devices. *Endoscopy* 2005;37:847-51.
- Nymann T, Jess P. Occlusion of the distal common bile duct after endoscopic sclerotherapy of bleeding duodenal ulcer. *Eur J Surg* 1994;160:123-4.
- Henry DA, O'Connell DL. Effects of fibrinolytic inhibitors on mortality from upper gastrointestinal haemorrhage. *BMJ* 1989;298:1142-6.
- Kiilerich S, Rannem T, Elsborg L. Effect of intravenous infusion of omeprazole and ranitidine on twenty-four-hour intragastric pH in patients with a history of duodenal ulcer. *Digestion* 1995;56:25-30.
- Van Rensburg CJ, Hartmann M, Thorpe A et al. Intragastric pH during continuous infusion with pantoprazole in patients with bleeding peptic ulcer. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2635-41.
- Leontiadis GI, McIntyre L, Sharma VK et al. Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD002094.
- Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD002094.
- Bardou M, Toubouti Y, Benhaberou-Brun D et al. Meta-analysis: proton-pump inhibition in high-risk patients with acute peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:677-86.
- Barkun AN, Herba K, Adam V et al. The cost-effectiveness of high-dose oral proton pump inhibition after endoscopy in the acute treatment of peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:195-202.
- Barkun A, Fallone CA, Chiba N et al. A Canadian clinical practice algorithm for the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Can J Gastroenterol* 2004;18:605-9.
- Lau JY, Leung WK, Wu CJ et al. Early administration of high-dose intravenous omeprazole prior to endoscopy in patients with upper gastrointestinal bleeding: a double blind placebo controlled randomized trial. *Gastroenterology* 2005;128:A35.
- Dam A, Schaffalitzky de Muckadell OB. Eradikationsbehandling af *H. pylori* sammenlignet med antisekretorisk non-eradikationsbehandling som forebyggelse af reblødning ved blødende mavesår. *Ugeskr Læger* 2005;167:497-9.
- 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;340:751-6.
- Aina R, Oliva VL, Therasse E et al. Arterial embolotherapy for upper gastrointestinal hemorrhage: outcome assessment. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:195-200.
- Romagnuolo J. Routine second look endoscopy: ineffective, costly and potentially misleading. *Can J Gastroenterol* 2004;18:401-4.
- 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;16:487-94.
- Matthes K. Simulator training in endoscopic hemostasis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2006;16:511-27.