



VIA MEDICA

https://journals.viamedica.pl/gastroenterologia_kliniczna

Ian M. Gralnek^{1, 2}, Adrian J. Stanley³, A. John Morris³, Marine Camus⁴, James Lau⁵, Angel Lanas⁶, Stig B. Laursen⁷, Franco Radaelli⁸, Ioannis S. Papanikolaou⁹, Tiago Cúrdia Gonçalves^{10–12}, Mario Dinis-Ribeiro^{13, 14}, Halim Awadie¹, Georg Braun¹⁵, Nicolette de Groot¹⁶, Marianne Udd¹⁷, Andres Sanchez-Yague^{18, 19}, Ziv Neeman^{2, 20}, Jeanin E. van Hooft²¹

- ¹Institute of Gastroenterology and Hepatology, Emek Medical Center, Afula, Izrael
²Rappaport Faculty of Medicine, Technion-Israel Institute of Technology, Haifa, Izrael
³Department of Gastroenterology, Glasgow Royal Infirmary, Glasgow, Wielka Brytania
⁴Sorbonne University, Endoscopic Unit, Saint Antoine Hospital Assistance Publique Hopitaux de Paris, Paris, Francja
⁵Department of Surgery, Prince of Wales Hospital, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong SAR, Chiny
⁶Digestive Disease Services, University Clinic Hospital, University of Zaragoza, IIS Aragón (CIBERehd), Hiszpania
⁷Department of Gastroenterology, Odense University Hospital, Odense, Dania
⁸Department of Gastroenterology, Valduce Hospital, Como, Włochy
⁹Hepatogastroenterology Unit, Second Department of Internal Medicine – Propaedeutic, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Attikon University General Hospital, Athens, Grecja
¹⁰Gastroenterology Department, Hospital da Senhora da Oliveira, Guimarães, Portugalia
¹¹School of Medicine, University of Minho, Braga/Guimarães, Portugalia
¹²ICVS/3B's-PT Government Associate Laboratory, Braga/Guimarães, Portugalia
¹³Center for Research in Health Technologies and Information Systems (CINTESIS), Faculty of Medicine, Porto, Portugalia
¹⁴Gastroenterology Department, Portuguese Oncology Institute of Porto, Portugalia
¹⁵Medizinische Klinik 3, Universitätsklinikum Augsburg, Augsburg, Niemcy
¹⁶Red Cross Hospital Beverwijk, Beverwijk, Holandia
¹⁷Gastroenterological Surgery, University of Helsinki and Helsinki University Hospital, Helsinki, Finlandia
¹⁸Gastroenterology Unit, Hospital Costa del Sol, Marbella, Hiszpania
¹⁹Gastroenterology Department, Vithas Xanit International Hospital, Benalmadena, Hiszpania
²⁰Diagnostic Imaging and Nuclear Medicine Institute, Emek Medical Center, Afula, Izrael
²¹Department of Gastroenterology and Hepatology, Leiden University Medical Center, Leiden, Holandia

Diagnostyka endoskopowa i leczenie nieżylakowego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego: tłumaczenie wytycznych *European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE)* – aktualizacja 2021

Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2021

Wytyczne są oficjalnym stanowiskiem *European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE)* i stanowią tłumaczenie artykułu: Gralnek IM et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2021

Tłumaczenie

Agnieszka Przybysz¹, Marek Bugajski^{1, 2}

- ¹Department of Oncological Gastroenterology, National Research Institute, Warszawa, Polska
²Centre of Postgraduate Medical Education (CMKP), Warszawa, Polska

Materiał uzupełniający jest dostępny pod linkiem <https://doi.org/10.1055/a-1369-5274>

Adres do korespondencji:

Ian M. Gralnek, MD MSHS
Rappaport Faculty of Medicine
Technion-Israel Institute of Technology
Institute of Gastroenterology
and Hepatology
Emek Medical Center, Afula, Israel 18101
e-mail: ian_gr@clalit.org.il

GŁÓWNE ZALECENIA

1. ESGE zaleca, aby u pacjentów z ostrym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego (UGIH, *upper gastrointestinal hemorrhage*) stosować skalę Glasgow-Blatchford (GBS) w celu stratyfikacji ryzyka przed endoskopią. Pacjenci z $GBS \leq 1$ mają bardzo niskie ryzyko nawrotu krwawienia, niską śmiertelność w ciągu 30 dni lub niskie ryzyko interwencji w warunkach szpitalnych, i mogą być bezpiecznie leczeni w warunkach ambulatoryjnych z endoskopią ambulatoryjną.
Silne zalecenie, dowody umiarkowanej jakości.
2. ESGE zaleca, aby u pacjentów z ostrym UGIH, którzy przyjmują kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylsalicylic acid*) w małych dawkach w monoterapii, we wtórnej profilaktyce sercowo-naczyniowej, nie przerywać stosowania ASA. Jeśli z jakiegось powodu leczenie zostanie przerwane, ASA należy włączyć jak najszybciej, najlepiej w ciągu 3–5 dni.
Silne zalecenie, dowody umiarkowanej jakości.
3. ESGE zaleca, aby po resuscytacji hemodynamicznej wykonać wczesną (≤ 24 godzin) endoskopię górnego odcinka przewodu pokarmowego.
Silne zalecenia, dowody wysokiej jakości.
4. ESGE nie zaleca wykonywania pilnej (≤ 12 godzin) endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego w porównaniu do wczesnej endoskopii, ponieważ wyniki leczenia pacjentów nie ulegają poprawie.
Silne zalecenie, dowodu wysokiej jakości.
5. ESGE zaleca, aby u pacjentów z czynnym krwawieniem z owrzodzeń (Ia i Ib w skali Forresta) zastosować w terapii skojarzonej iniekcję adrenaliny z drugim sposobem uzyskania hemostazy (kontakt termiczny lub terapia mechaniczna).
Silne zalecenie, dowody wysokiej jakości.
6. ESGE zaleca, aby u pacjentów ze stwierdzonym wrzodem z widocznym niekrwawiącym naczyńcem (IIa w skali Forresta), zastosować kontaktową lub bezkontaktową terapię termiczną, terapię mechaniczną lub wstrzyknięcie środka obliterującego. Każdej z tych metod można użyć w monoterapii lub w połączeniu z iniekcją adrenaliny.
Silne zalecenie, dowody wysokiej jakości.
7. ESGE sugeruje, aby u pacjentów z uporczywym krwawieniem opornym na standardowe metody hemostazy, rozważyć zastosowanie miejscowego spreju/proszku hemostatycznego lub klipsu montowanego na nasadce (OTS, *over-the-scope*).
Słabe zalecenie, dowody niskiej jakości.
8. ESGE zaleca, aby u pacjentów z klinicznymi objawami nawracającego krwawienia z wrzodu żołądka, rozważyć zastosowanie klipsa montowanego na nasadce. W przypadku niepowodzenia drugiej próby uzyskania endoskopowej hemostazy, należy rozważyć leczenie przezcewnikową embolizacją angiograficzną (TAE, *transcatheter angiographic embolization*). Operacja jest wskazana, gdy zabieg TAE nie jest dostępny lub w przypadku nieskuteczności TAE.
Silne zalecenie, dowody umiarkowanej jakości.
9. ESGE zaleca terapię inhibitorem pompy protonowej (IPP) w wysokiej dawce u pacjentów, u których uzyskano endoskopową hemostazę lub u pacjentów z owrzodzeniem IIb w skali Forresta (przylegający skrzep w dnie owrzodzenia) nieleczonych endoskopowo:
 - a) terapię IPP należy rozpocząć bolusem dożylnym, a następnie włączyć ciągłą infuzję (np. 80 mg w bolusie, następnie 8 mg/godz.) przez 72 godziny po endoskopii;
 - b) terapię wysokimi dawkami IPP podawaną dwa razy dziennie w bolusie dożylnym lub dwa razy dziennie w postaci doustnej, można rozważyć jako alternatywny schemat leczenia.
Silne zalecenie, dowody wysokiej jakości.
10. ESGE zaleca, aby u pacjentów wymagających ciągłego leczenia przeciwzakrzepowego po ostrym, nieżyłakowym UGIH (np. krwotok z wrzodu żołądka), wznowić antykoagulanty tak szybko jak tylko krwawienie zostanie opanowane,

najlepiej w ciągu 7 dni lub wkrótce po krwawieniu, uwzględniając ryzyko zakrzepowo-zatorowe. W tym kontekście należy wziąć pod uwagę szybki początek działania bezpośrednich doustnych

antykoagulantów (NOAC, *novel oral anticoagulants*), w porównaniu z antagonistami witaminy K (VKA, *vitamin K antagonist*).

Silne zalecenie, dowody niskiej jakości.

ŹRÓDŁO I ZAKRES

Niniejsze wytyczne są oficjalnym stanowiskiem *European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE)*. Jest to aktualizacja opublikowanych w 2015 roku wytycznych klinicznych ESGE, dotyczących roli endoskopii przewodu pokarmowego w diagnostyce i leczeniu ostrego, nieżylakowego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego (NVUGIH, *nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage*). Dowody i zalecenia odnoszące się do terapii endoskopowej są ograniczone do leczenia wrzodu żołądka. Zalecenia dotyczące uzyskania hemostazy endoskopowej w przypadku niewrzodowej etiologii NVUGIH można znaleźć w wytycznych 2015 ESGE.

WSTĘP

Ostre krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego (UGIH) najczęściej jest wynikiem krwawienia nieżylakowego. Przyczyny ostrego, nieżylakowego krwawienia obejmują chorobę wrzodową żołądka i dwunastnicy, nadżerkową chorobę błony śluzowej przełyku/żołądka/dwunastnicy, nowotwór złośliwy, zespół Mallory'ego-Weissa, zmiany Dieulafoya, „inne” diagnozy lub przyczyna jest niemożliwa do zidentyfikowania [1]. Niniejsze wytyczne ESGE koncentrują się na postępowaniu przed badaniem endoskopowym, podczas endoskopii i postępowaniu po endoskopii u pacjentów z ostrym, nieżylakowym krwotokiem z górnego odcinka przewodu pokarmowego (NVUGIH), a w szczególności z krwotokiem z wrzodu trawiennego.

Metody

ESGE zleciło wykonanie niniejszych wytycznych (ESGE Guideline Committee przewodniczący J.V.H.) i wyznaczyło lidera wytycznych (I.M.G.). Lider wytycznych ustanowił cztery grupy zadaniowe na podstawie oświadczeń z wytycznych z 2015 roku [2], z których każda miała własnego lidera (M.C., A.J.S., J.M., J.L.).

Kluczowe pytania (Tabela 1s, dostępna tylko online w materiale uzupełniającym) zostały przygotowane przez zespół koordynujący (I.M.G., M.C., A.S., J.M., J.L.) zgodnie z formatem PICO (pacjenci, interwencje, kontrole, wyniki) i zostały podzielone na cztery grupy zadaniowe. Biorąc pod uwagę fakt, że jest to aktualizacja wytycznych klinicznych ESGE 2015 dotyczących NVUGIH, każda grupa zadaniowa przeprowadziła ustrukturyzowane, systematyczne przeszukiwanie literatury za pomocą kluczowych słów (Tabela 2s) w języku angielskim, opublikowanej od 1 stycznia 2014 roku do 31 stycznia 2020 roku w Ovid MEDLINE, Embase, Google Scholar oraz Cochrane Database of Systematic Reviews. Do 31 sierpnia 2020 roku prowadzono dodatkowe przeszukiwania dotyczące terminów endoskopii i roli klipsów mocowanych na nasadkach do uzyskania hemostazy w krwotoku z wrzodu trawiennego. Uwzględnione w niniejszych wytycznych badania zostały zhierarchizowane w kolejności malejącej: systematyczne przeglądy/metaanalizy, badania z randomizacją i grupą kontrolną (RCT, *randomized controlled trials*), prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne oraz serie przypadków. Nowe dowody dotyczące każdego kluczowego pytania zostały podsumowane w tabelach (Tabela 3s), przy użyciu systemu *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)* [3]. Klasyfikacja dowodów zależy od równowagi między korzyściami i ryzykiem lub wagą jakiegokolwiek interwencji zdrowotnej. Pozostałe szczegóły dotyczące opracowywania wytycznych ESGE zostały już zaraportowane [4]. Wyniki przeszukiwania literatury i odpowiedzi na pytania PICO zostały zaprezentowane członkom wszystkich grup podczas dwóch spotkań online, które odbyły się w dniach 27 i 28 czerwca 2020 roku. Następnie, każdy z liderów grup

zadaniowych, przygotował wstępny projekt i rozdysonował go pomiędzy członków grupy do przejrzania i dyskusji online. We wrześniu 2020 roku projekt wytycznych przygotowany przez I.M.G. oraz czterech liderów grupy zadaniowej został wysłany do wszystkich członków grupy. Po uzyskaniu zgody wszystkich członków, rękopis recenzowało dwóch niezależnych recenzentów z zewnątrz. Manuskrypt został przesłany do 49 stowarzyszeń członkowskich ESGE i indywidualnych członków. Następnie został on przesłany do czasopisma *Endoscopy* w celu publikacji. Ostateczny, poprawiony rękopis został zatwierdzony przez wszystkich autorów. Niniejsze wytyczne ESGE zostały wydane w 2021 roku. Kolejną aktualizację rozważa się w 2025 roku. Wszelkie aktualizacje tymczasowe zostaną odnotowane na

stronie ESGE: <http://www.esge.com/esge-guidelines.html>.

Oświadczenia i zalecenia

Oświadczenia i zalecenia są pogrupowane według działów tematycznych grup zadaniowych: postępowanie przed endoskopią (grupy zadaniowe 1 i 2), postępowanie w trakcie endoskopii (grupa zadaniowa 3) i postępowanie po endoskopii (grupa zadaniowa 4). Po każdym zaleceniu umieszczono siłę dowodów na podstawie GRADE oraz omówienie dowodów, które miały miejsce podczas dwóch 3-godzinnych spotkań online twarzą w twarz.

W tabeli 1 podsumowano wszystkie zalecenia zawarte w niniejszych zaktualizowanych wytycznych.

Tabela 1. Podsumowanie zaleceń i rekomendacji zawartych w wytycznych

Postępowanie przed endoskopią	
Ocena wstępna i postępowanie resuscytacyjne	
1	Zaleca się natychmiastową ocenę stanu hemodynamicznego pacjenta z objawami krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego (UGIH) oraz zastosowanie płynoterapii krystaloidami w przypadku stwierdzenia niestabilności hemodynamicznej Silne zalecenie, dowody niskiej jakości
Przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych (KKCz)	
2	ESGE zaleca, aby u pacjentów z ostrym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego, stabilnych hemodynamicznie i bez chorób sercowo-naczyniowych w wywiadzie, przyjąć restrykcyjną praktykę przetaczania KKCz i dopiero przy przekroczeniu stężenia hemoglobiny (Hb) < 7 g/dl rozważyć podanie koncentratu krwinek czerwonych Silne zalecenie, dowody umiarkowanej jakości
3	ESGE zaleca, aby u pacjentów z ostrym UGIH, stabilnych hemodynamicznie i z towarzyszącymi chorobami sercowo-naczyniowymi, przyjąć liberalną praktykę przetaczania KKCz i rozważyć podanie KKCz przy stężeniu hemoglobiny < 8 g/dl. Należy dążyć do uzyskania stężenia Hb > 10 g/dl po transfuzji Silne zalecenie, dowody niskiej jakości
Stratyfikacja ryzyka	
4	ESGE zaleca u pacjentów z ostrym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego stosowanie skali Glasgow-Blatchford (GBS) do stratyfikacji ryzyka przed endoskopią. Pacjenci z GBS ≤ 1 mają bardzo niskie ryzyko ponownego krwawienia, śmiertelności w ciągu 30 dni lub nie wymagają interwencji szpitalnej i mogą być bezpiecznie leczeni ambulatoryjnie z wykonaniem ambulatoryjnej endoskopii Silne zalecenie, dane umiarkowanej jakości
Postępowanie z lekami przeciwzakrzepowymi (leki przeciw płytkowe i antykoagulanty)	
5	ESGE zaleca, aby pacjentom, którzy przyjmują kwas acetylosalicylowy (ASA) w małych dawkach w monoterapii w pierwotnej profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych, tymczasowo odstawić ASA w przypadku ostrego UGIH. Stosowanie ASA można wznowić po dokładnej, ponownej ocenie wskazań klinicznych do jej stosowania Silne zalecenie, dowody niskiej jakości
6	ESGE zaleca, aby u pacjentów, którzy przyjmują ASA w małych dawkach w monoterapii w ramach wtórnej profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych, nie przerywać stosowania ASA w przypadku ostrego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Jeśli z jakiegoś powodu terapia zostanie przerwana, należy jak najszybciej wznowić podawanie ASA, najlepiej w ciągu 3–5 dni Silne zalecenie, dane naukowe umiarkowanej jakości

→

Tabela 1. cd. Podsumowanie zaleceń i rekomendacji zawartych w wytycznych

7	ESGE zaleca, aby u pacjentów z ostrym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego, którzy stosują podwójną terapię przeciwplytkową (DAPT) w ramach wtórnej profilaktyki sercowo-naczyniowej, nie przerywać przyjmowania ASA. Należy przerwać podawanie drugiego leku przeciwplytkowego, ale wznowić go tak szybko, jak to możliwe, najlepiej w ciągu 5 dni. Sugerowana jest konsultacja kardiologiczna Silne zalecenie, dowody niskiej jakości
8	ESGE nie zaleca rutynowego podawania koncentratu krwinek płytkowych (KKP) pacjentom z ostrym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego, którzy przyjmują leki przeciwplytkowe Silna rekomendacja, dowody niskiej jakości
9	ESGE nie zaleca podawania kwasu traneksamowego pacjentom z ostrym UGIH Silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości
10	ESGE zaleca, aby u pacjentów z krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego leczenie preparatami z grupy antagonistów witaminy K (VKA) zostało wstrzymane Silna rekomendacja, dowody niskiej jakości
11	ESGE zaleca podanie małej dawki witaminy K z dożylną transfuzją koncentratu czynników zespołu protrombiny (PCC, <i>prothrombin complex concentrate</i>) lub świeżo mrożonego osocza (FFP, <i>fresh frozen plasma</i>) jeśli PCC nie jest dostępne, u pacjentów niestabilnych, przyjmujących leki z grupy antagonistów witaminy K w ostrym UGIH. Jednakże, takie postępowanie nie powinno odroczyć badania endoskopowego z wykonaniem endoskopowej hemostazy Silna rekomendacja, dowody niskiej jakości
12	ESGE zaleca, aby u pacjentów z ostrym UGIH wstrzymać leczenie preparatami z grupy nowych doustnych antykoagulantów nie będących antagonistami witaminy K (NOAC). Nie należy odraczać badania endoskopowego. Pacjentom z ciężkim, trwającym krwawieniem należy rozważyć podanie antagonistów NOAC (jeśli dotyczy) lub PCC Silna rekomendacja, dowody niskiej jakości
Leczenie inhibitorami pompy protonowej (IPP)	
13	ESGE sugeruje dożylną podanie wysokiej dawki IPP u pacjentów prezentujących objawy krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, w celu zmniejszenia endoskopowych znamion krwawienia i tym samym zmniejszenia potrzeby leczenia endoskopowego. Takie postępowanie nie powinno opóźnić wczesnej endoskopii Średnie zalecenie, dowody wysokiej jakości
Somatostatyna i analogi somatostatyny	
14	ESGE nie rekomenduje podania somatostatyny, lub jej analogu oktreotydu, pacjentom z krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego Silne zalecenie, dowody niskiej jakości
Aspiracja i płukanie przez zgiębnik nosowo-żołądkowy/orogastralny	
15	ESGE nie rekomenduje rutynowego użycia zgiębnika nosowo-żołądkowego/orogastralnego u pacjentów prezentujących objawy krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego Silne zalecenie, dowody średniej jakości
Intubacja dotchawicza	
16	ESGE nie zaleca rutynowej profilaktycznej intubacji dotchawiczej w celu ochrony dróg oddechowych przed endoskopią u pacjentów z ostrym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego Silne zalecenie, dowody wysokiej jakości
17	ESGE zaleca profilaktyczną intubację dotchawiczą w celu ochrony dróg oddechowych przed endoskopią górnego odcinka przewodu pokarmowego tylko u wybranych pacjentów (tj. z trwającym aktywnym krwawieniem, pobudzeniem lub encefalopatią z niezdolnością do odpowiedniej kontroli dróg oddechowych) Silne zalecenie, dowody niskiej jakości
Leki prokinetyczne	
18	ESGE zaleca dożylną podanie erytromycyny przed endoskopią u pacjentów z klinicznie ciężkim lub aktywnym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego Silne zalecenie, dowody wysokiej jakości
Postępowanie w trakcie endoskopii	
Czas wykonania endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego	
1	ESGE zaleca przyjęcie następujących definicji dotyczących terminu wykonania endoskopii w ostrym krwawieniu z górnego odcinka przewodu pokarmowego, w zależności od czasu zgłoszenia pacjenta: pilna ≤ 12 godzin, wczesna ≤ 24 godzin i opóźniona > 24 godzin Silne zalecenie, dane naukowe umiarkowanej jakości

Tabela 1. cd. Podsumowanie zaleceń i rekomendacji zawartych w wytycznych

2	ESGE zaleca wykonanie wcześniejszej (≤ 24 godzin) endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego po resuscytacji hemodynamicznej Silne zalecenie, dowody wysokiej jakości
3	ESGE nie zaleca wykonywania pilnej (≤ 12 godzin) endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego w porównaniu z wczesną endoskopią (≤ 24 godzin), ponieważ nie potwierdzono lepszych wyników interwencji Silne zalecenie, dowody wysokiej jakości
4	ESGE nie zaleca wykonywania endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego w trybie nagłym (≤ 6 godzin), ponieważ może to wiązać się z gorszymi wynikami leczenia Silne zalecenie, dane naukowe umiarkowanej jakości
5	ESGE zaleca, aby terminu wykonania endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego nie uzależniać od przyjmowanych przez pacjenta leków przeciwplatek, antykoagulantów lub ustalonego poziomu odcięcia międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, <i>international normalized ratio</i>) Silne zalecenie, dowody niskiej jakości
Badanie endoskopowe w trybie dyżurowym	
6	ESGE zaleca, aby umożliwić wykonanie endoskopii w trybie dyżurowym poprzez dostępność dyżurnego endoskopisty przewodu pokarmowego, który jest biegły w endoskopowej hemostazie oraz dyżurnego personelu pielęgniarskiego z wiedzą techniczną w zakresie stosowania urządzeń endoskopowych Silne zalecenie, dowody niskiej jakości
Diagnostyka endoskopowa	
7	ESGE zaleca, aby klasyfikacja Forresta była używana u wszystkich pacjentów z krwawieniem z wrzodu trawiennego w celu różnicowania endoskopowych cech małego i dużego ryzyka nawrotu krwawienia Silne zalecenie, dowody wysokiej jakości
8	ESGE zaleca, aby owrzodzenia z tryskającym lub sączącym krwawieniem (odpowiednio Fla lub Flb) zaopatrywać endoskopowo, ponieważ powyższe zmiany mają wysokie ryzyko utrzymującego się lub nawracającego krwawienia Silne zalecenie, dowody wysokiej jakości
9	ESGE sugeruje, aby rozważyć usunięcie przylegającego skrzepu (FlIb) z dna wrzodu trawiennego. Jeśli po usunięciu skrzepu dojdzie do aktywnego krwawienia (Fla lub Flb) lub zostanie odstonięte widoczne, niekrwawiące naczynie (FlIa), należy zastosować endoskopową hemostazę Stabe zalecenie, dowody średniej jakości
10	ESGE nie rekomenduje endoskopowej hemostazy we wrzodach trawiennych z przebarwionym punktem w dnie (FlIc) lub gładkim dnem owrzodzenia (FlII) ponieważ powyższe znamiona mają niskie ryzyko nawrotu krwawienia. W niektórych warunkach klinicznych ta grupa pacjentów może uzyskać przyspieszony wypis ze szpitala
11	ESGE nie zaleca rutynowego stosowania sondy dopplerowskiej do oceny znamion krwawienia z wrzodu trawiennego w trakcie endoskopii Silne zalecenie, dowody niskiej jakości
12	ESGE nie zaleca rutynowego badania kapsułką endoskopową w ocenie ostrego UGIH Silne zalecenie, dowody niskiej jakości
Leczenie endoskopowe krwawienia z wrzodu trawiennego	
13	<i>Fla, Flb (aktywne krwawienie)</i> a) ESGE zaleca, aby u pacjentów z aktywnym krwawieniem z wrzodu żołądka (Fla, Flb), zastosować terapię skojarzoną obejmującą wstrzyknięcie adrenaliny z inną metodą uzyskania hemostazy (kontaktowa terapia termiczna lub mechaniczna) Silne zalecenie, dowody wysokiej jakości b) ESGE sugeruje, że w niektórych przypadkach czynnie krwawiące wrzodów (Fla, Flb), zwłaszcza o wielkości > 2 cm, z dużym widocznym naczyniem > 2 mm, zlokalizowanych w obszarach silnego unaczynienia (np. tętnica żołądkowo-dwunastnicza, lewa tętnica żołądkowa) lub w owrzodzeniach drążących/zwłókniałych, zastosowanie hemostazy endoskopowej z użyciem klipsa montowanego na nasadce powinno być traktowane jako pierwsza linia terapii Stabe zalecenie, dowody niskiej jakości
14	FlIa (niekrwawiące widoczne naczynie) ESGE zaleca, aby u pacjentów ze stwierdzonym wrzodem z niekrwawiącym widocznym naczyniem (FlIa) zastosować kontaktową lub bezkontaktową terapię termiczną, terapię mechaniczną lub wstrzyknięcie środka obliterującego w monoterapii lub w połączeniu z iniekcją adrenaliny Silne zalecenie, dowody wysokiej jakości

→

Tabela 1. cd. Podsumowanie zaleceń i rekomendacji zawartych w wytycznych

15	ESGE nie zaleca iniekcji adrenaliny w monoterapii. Jeśli adrenalina zostanie użyta, należy zastosować drugą endoskopową metodę uzyskania hemostazy Silne zalecenie, dowody wysokiej jakości
16	ESGE rekomenduje, aby „przetrwale krwawienie” definiować jako aktywnie trwające krwawienie odporne na standardowe metody hemostazy Silne zalecenie, dowody wysokiej jakości
17	ESGE sugeruje, aby u pacjentów z przetrwiałym krwawieniem opornym na standardowe metody hemostazy rozważyć zastosowanie miejscowego sprej/proszku hemostatycznego lub klipsa montowanego na nasadce Słabe zalecenie, dowody niskiej jakości
18	ESGE rekomenduje, aby u pacjentów z przetrwiałym krwawieniem opornym na wszystkie endoskopowe metody hemostazy rozważyć zastosowanie przezcewnikowej embolizacji angiograficznej (TAE). Operacja jest wskazana w przypadku braku dostępności TAE lub po nieskutecznym zabiegu TAE Silne zalecenie, dowody średniej jakości
19	ESGE zaleca rozważenie zastosowania kleszczyków hemostatycznych jako alternatywnej opcji endoskopowej hemostazy w krwotoku z wrzodu trawiennego Słabe zalecenie, dane umiarkowanej jakości
Postępowanie po endoskopii	
Leczenie inhibitorami pompy protonowej	
1	ESGE rekomenduje leczenie dużą dawką inhibitora pompy protonowej (IPP) pacjentów, u których wykonano endoskopową hemostazę lub stwierdzono owrzodzenie F1b (przytwierdzony skrzep), nieleczone endoskopowo: a) terapia IPP powinna być podana w bolusie i kontynuowana w dożylnym wlewie (np. 80 mg bolus, następnie 8 mg/godz.) przez 72 godz. po endoskopii b) wysoka dawka IPP podana w dożylnym bolusie (2 × dziennie) lub doustnie (2 × dziennie) powinna być rozważona jako alternatywna droga leczenia Silne zalecenie, dowody wysokiej jakości
Kontrolna endoscopia (second-look)	
2	ESGE nie zaleca wykonywać endoskopii drugiego rzutu jako rutynowego postępowania w NVUGIH Silne zalecenie, dowody wysokiej jakości
Postępowanie w nawrocie krwawienia	
3	ESGE rekomenduje, aby nawracające krwawienie definiować jako ponowne krwawienie po wcześniejszej, udanej endoskopowej hemostazie Silne zalecenie, dowody wysokiej jakości
4	ESGE rekomenduje, aby u pacjentów z klinicznymi objawami nawrotu krwawienia rozważyć powtórny endoskopię górnego odcinka przewodu pokarmowego łącznie z leczeniem hemostatycznym, jeśli istnieją takie wskazania Silne zalecenie, dowody wysokiej jakości
5	ESGE rekomenduje, aby w przypadku nieudanej, powtórnej endoskopowej hemostazy rozważyć zastosowanie TAE. Leczenie operacyjne jest wskazane w przypadku, gdy leczenie TAE jest niedostępne lub po nieudanej próbie TAE Silne zalecenie, dowody wysokiej jakości
6	ESGE rekomenduje, aby u pacjentów z klinicznymi objawami nawrotu krwawienia z wrzodu trawiennego rozważyć zastosowanie klipsa montowanego na nasadce. W przypadku niepowodzenia tej metody w uzyskaniu wtórnej, endoskopowej hemostazy, należy rozważyć TAE. Leczenie operacyjne jest wskazane w przypadku, gdy leczenie TAE jest niedostępne lub po nieudanej próbie TAE Silne zalecenia, dowody średniej jakości
Helicobacter pylori	
7	ESGE zaleca, aby u pacjentów z UGIH, wtórnym do wrzodu trawiennego, wykonać w ostrym stanie badanie na obecność <i>Helicobacter pylori</i> (w wyjściowej endoskopii) z rozpoczęciem odpowiedniej antybiotykoterapii w przypadku potwierdzenia infekcji Silne zalecenie, dowody wysokiej jakości
8	ESGE zaleca ponowną ocenę na obecność <i>H. pylori</i> u pacjentów z wynikiem negatywnym w wyjściowej endoskopii Silne zalecenie, dowody wysokiej jakości
9	ESGE zaleca udokumentowanie pomyślnej eradykacji <i>H. pylori</i> Silne zalecenie, dowody wysokiej jakości

→

Podwójna terapia przeciwplytkowa skojarzona z terapią IPP	
10	ESGE zaleca, aby u pacjentów, którzy przeszli ostre UGIH i wymagają podwójnej terapii przeciwplytkowej (DAPT) rozpocząć terapię inhibitorami pompy protonowej Silne zalecenia, dowody średniej jakości
Przywrócenie terapii przeciwkrzepliwej (VKA, NOAC)	
11	ESGE zaleca, aby pacjentom, którzy wymagają kontynuacji leczenia przeciwkrzepliwego po UGIH (np. krwotok z wrzodu żołądka) wznowić leczenie przeciwkrzepliwe możliwie najwcześniej po opanowaniu krwawienia, najlepiej w ciągu 7 dni od krwawienia lub wkrótce po nim, na podstawie ryzyka zakrzepowo-zatorowego. Należy wziąć pod uwagę szybki początek działań bezpośrednich, doustnych leków przeciwkrzepliwych (NOAC) w porównaniu z antagonistami witaminy K (VKA) Silne zalecenie, dowody niskiej jakości
12	ESGE zaleca profilaktyczne stosowanie IPP u pacjentów wymagających leczenia przeciwkrzepliwego z UGIH w wywiadzie Silne zalecenie, dowody niskiej jakości

POSTĘPOWANIE PRZED BADANIEM ENDOSKOPOWYM

Ocena wstępna i postępowanie resuscytacyjne

ZALECENIA

Zaleca się natychmiastową ocenę stanu hemodynamicznego pacjenta z objawami krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego (UGIH) oraz zastosowanie płynoterapii krystaloidami w przypadku stwierdzenia niestabilności hemodynamicznej.

Celem resuscytacji hemodynamicznej jest skorygowanie hipowolemii wewnątrznaczyniowej, przywrócenie odpowiedniej perfuzji tkanek oraz zapobieganie niewydolności wielonarządowej. Wczesna, intensywne płynoterapia istotnie zmniejsza śmiertelność u pacjentów z ostrym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego [5]. Badanie kliniczne z randomizacją obejmujące 51 pacjentów ze wstrząsem krwotocznym w przebiegu ostrego UGIH, pokazało częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych u pacjentów, którzy otrzymali konwencjonalną strategię resuscytacji płynowej w porównaniu z restrykcyjną płynoterapią w połączeniu z lekiem inotropowym (chlorowodorkiem dopaminy) [6–9]. Metaanaliza 11 badań, w tym 3 dotyczących krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, wykazała istotne zmniejszenie śmiertelności (ryzyko względne [RR, *relative risk*] 0,67,

95% CI [*confidence interval*] 0,56–0,81; $p < 0,001$) oraz powikłań pooperacyjnych (zespół niewydolności wielonarządowej, RR 0,37, 95% CI 0,21–0,66, $p < 0,001$ oraz ostrej niewydolności oddechowej RR 0,35, 95% CI 0,21–0,6; $p < 0,001$) u chorych poddanych restrykcyjnej resuscytacji płynowej [8]. Większość pacjentów w przeprowadzonej metaanalizie doznała jednak urazu więc pozostaje niejasne, czy wyniki metaanalizy można porównywać z pacjentami z ostrym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Również wciąż nie rozstrzygnięto, który z krystaloidów (0,9% roztwór NaCl czy zbalansowane krystaloidy) jest skuteczniejszy w resuscytacji hemodynamicznej w przypadku ostrego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego [10–12]. Wybór rodzaju płynu u pacjentów w stanie krytycznym wymaga starannej ostrożności w oparciu o bezpieczeństwo, efekty oraz koszty leczenia. Duże RCT oraz metaanaliza pacjentów w stanie krytycznym (głównie bez ostrego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego), porównujące sól fizjologiczną ze zrównoważonymi roztworami krystaloidów (np. mleczanem Ringera) pokazały w obu przypadkach zmniejszenie śmiertelności oraz rzadsze występowanie zdarzeń niepożądanych dotyczących nerek [11, 12]. Jednak nadal nie dysponujemy wystarczającymi danymi odnośnie do pacjentów z ostrym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych

ZALECENIA

ESGE zaleca, aby u pacjentów z ostrym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego, stabilnych hemodynamicznie i bez chorób sercowo-naczyniowych w wywiadzie, przyjąć restrykcyjną praktykę przetaczania KKCz i dopiero przy przekroczeniu stężenia hemoglobiny (Hb) < 7 g/dl rozważyć podanie KKCz. Silne zalecenie, dowody umiarkowanej jakości.

ZALECENIA

ESGE zaleca, aby u pacjentów z ostrym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego, stabilnych hemodynamicznie i z towarzyszącymi chorobami sercowo-naczyniowymi przyjąć liberalną praktykę przetaczania KKCz i rozważyć podanie koncentratu krwinek czerwonych przy stężeniu Hb < 8 g/dl. Należy dążyć do uzyskania stężenia Hb > 10 g/dl po transfuzji. Silne zalecenie, niskiej umiarkowanej jakości.

Restrykcyjna strategia transfuzji krwinek czerwonych jest uważana za standard postępowania w niemasywnym, ostrym krwawieniu z górnego odcinka przewodu pokarmowego [13–15]. Metaanaliza pięciu RCT obejmujących 1965 pacjentów z ostrym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego wykazała, że restrykcyjna strategia podawania KKCz wiąże się ze znacznie niższą śmiertelnością (RR 0,65, 95% CI 0,44–0,97) i rzadszym nawrotem krwawienia (RR 0,65, 95% CI 0,44–0,97) niż liberalna transfuzja [16]. Badanie obejmowało pacjentów z żylakowym i nieżylakowym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Jednak, próg przetaczania KKCz różnił się stężeniem hemoglobiny w poszczególnych badaniach i większość danych pochodziła z dwóch dużych badań klinicznych z randomizacją, co wypłynęło na konieczność uogólnienia wniosków.

Metaanaliza 31 RCT obejmujących 12 587 pacjentów z niedokrwistością i różnymi chorobami współistniejącymi pokazała, że restrykcyjna strategia transfuzji KKCz nie wpływa negatywnie na wyniki pacjentów. Śmiertelność w trakcie hospitalizacji była niższa przy postępowaniu według strategii

restrykcyjnej, ale 30-dniowa śmiertelność nie była znacząco różna (RR 0,97, 95% CI 0,81–1,16) [17].

Najczęstszym kryterium transfuzji preparatu KKCz przy przyjęciu strategii restrykcyjnej był próg stężenia Hb ≤ 7 g/dL lub ≤ 8 g/dL oraz ≤ 9 g/dL lub ≤ 10 g/dL dla strategii liberalnej. Pomimo ograniczonych danych metaanaliza ta wykazała również, że restrykcyjna strategia transfuzji KKCz wydaje się bezpieczna dla pacjentów z chorobami układu krążenia. Dostępne dane nie są wystarczające do oceny pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym.

W oddzielnej metaanalizie oceniającej wpływ restrykcyjnej i liberalnej strategii transfuzji KKCz u pacjentów z chorobami układu krążenia niewymagającymi interwencji kardiochirurgicznej (11 RCT, w tym 3033 pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi), Docherty i wsp. [18] stwierdzili, że przyjęcie progu stężenia hemoglobiny < 8 g/dl jako kryterium do podania KKCz, może być niebezpieczne dla pacjentów z trwającym ostrym zespołem wieńcowym lub przewlekłą chorobą sercowo-naczyniową. Autorzy wykazali również, że ryzyko wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego jest znacząco wyższe u pacjentów, u których przyjęto restrykcyjną strategię transfuzji KKCz (RR 1,78, 95%CI 1,18–2,70, $p = 0,01$). Autorzy doszli do wniosku, że należy przyjąć liberalną strategię transfuzji KKCz (> 8 g/dl) dla pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi (zarówno ostrą jak i przewlekłą chorobą sercowo-naczyniową), dopóki nie będzie dostępne wysokiej jakości RCT odnoszące się do tej grupy chorych.

Stratyfikacja ryzyka

ZALECENIA

ESGE zaleca u pacjentów z ostrym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego stosowanie skali Glasgow-Blatchford (GBS) do stratyfikacji ryzyka przed endoskopią. U pacjentów z $GBS \leq 1$ jest bardzo niskie ryzyko ponownego krwawienia, śmiertelności w ciągu 30 dni lub nie wymagają oni interwencji szpitalnej i mogą być bezpiecznie leczeni ambulatoryjnie z wykonaniem ambulatoryjnej endoskopii. Silne zalecenie, dane naukowe umiarkowanej jakości.

U pacjentów z ostrym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego oceniano głównie trzy skale stratyfikacji ryzyka: skala Glasgow-Blatchford (GBS), skala Rockalla przed endoskopią oraz skala AIMS65 [19–21]. Stratyfikacja ryzyka pacjentów z ostrym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego może pomóc w selekcji pacjentów do leczenia wewnątrzszpitalnego lub ambulatoryjnego. Aktualny przegląd systematyczny literatury zidentyfikował kilka ostatnich badań, które dostarczają dodatkowych dowodów na korzyści wynikające z stratyfikacji ryzyka przed endoskopią i identyfikacji pacjentów niskiego ryzyka. W retrospektywnym badaniu 2305 pacjentów przyjętych z powodu podejrzenia UGIH wykazano, że $GBS \leq 1$ wskazywał na istotnie wyższy odsetek pacjentów rzeczywiście niskiego ryzyka w porównaniu z $GBS = 0$ (24,4% v. 13,6%, $p < 0,001$) [22]. W przeglądzie systematycznym oceniono wartość predykcyjną oceny ryzyka przed endoskopią dla wystąpienia 30-dniowych poważnych zdarzeń niepożądanych (złożony wynik obejmował 30-dniową śmiertelność, nawracające krwawienia i konieczność interwencji) [23]. Wykazano, że wartość predykcyjna GBS była najlepsza (czułość i swoistość odpowiednio 0,98 i 0,16 w porównaniu z 0,93 i 0,24 dla skali Rockalla przed endoskopią oraz 0,79 i 0,61 dla AIMS65). W prospektywnym, międzynarodowym badaniu kohortowym obejmującym 3012 pacjentów, Stanley i wsp. oceniali wartość pełnej skali Rockalla oraz częściowej skali Rockalla przed endoskopią, skalę AIMS65, GBS i *Progetto Nazionale Emorragia Digestive* (PNED) [24]. Stwierdzono, że GBS ma najwyższą dokładność (AUROC 0,86) w przewidywaniu konieczności interwencji szpitalnej (przetoczenie krwinek czerwonych, leczenie endoskopowe, embolizacja tętnicza, operacja) lub zgonu. Ponadto $GBS \leq 1$ był optymalnym progmem do przewidywania przeżycia pacjenta bez konieczności interwencji szpitalnej, z czułością 98,6% i swoistością 34,6%. Jednak żaden z ocenianych punktów ryzyka nie był w stanie przewidzieć innych wyników z akceptowalną zdolnością (AUROC $\leq 0,80$).

Wysoka czułość skali do stratyfikacji ryzyka (np. wykrywanie pacjentów z grupy wysokiego ryzyka) jest ważna, aby błędnie nie klasyfikować pacjentów wysokiego ryzyka jako niskiego ryzyka przy podejmowaniu decyzji o wczesnym wypisaniu ze szpitala. W przeciwieństwie do tego, swoistość oceny ryzyka jest mniej istotna, ponieważ niska swoistość powoduje, że pacjenci z grupy niskiego ryzyka są przyjmowani do szpitala, ale pacjenci wysokiego ryzyka nie są przedwcześnie wypisywani. W dwóch badaniach prospektywnych stwierdzono, że wdrożenie $GBS = 0$ jako standardu nieprzyjęcia do szpitala wiązało się z pozytywnym efektem klinicznym w postaci zmniejszenia częstości przyjęć (15% wszystkich pacjentów z ostrym krwawieniem z przewodu pokarmowego), krótszym pobytem w szpitalu (6 v. 19 godzin) oraz zmniejszone wykorzystanie zasobów wśród pacjentów niskiego ryzyka [25, 26]. Należy zauważyć, że w przypadku stosowania GBS do identyfikacji pacjentów bardzo niskiego ryzyka, wypisywani pacjenci powinni być informowani o ograniczonym ryzyku nawrotu krwawienia i o możliwości kontaktu ze szpitalem wypisującym.

Stosowanie leków przeciwzakrzepowych (leki przeciwpltkowe i antykoagulanty)

ZALECENIA

ESGE zaleca, aby u pacjentów, którzy przyjmują ASA w małych dawkach w monoterapii w pierwotnej profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych, tymczasowo odstawić ASA w przypadku ostrego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Stosowanie ASA można wznowić po dokładnej, ponownej ocenie wskazań klinicznych do jej stosowania. Silne zalecenie, dowody niskiej jakości.

ZALECENIA

ESGE zaleca, aby u pacjentów, którzy przyjmują ASA w małych dawkach w monoterapii w ramach wtórnej profilaktyki chorób sercowo-naczyniowych, nie przerywać stosowania ASA w przypadku ostrego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Jeśli z jakiegoś powodu terapia zostanie przerwana, należy jak najszybciej wznowić podawanie ASA, najlepiej w ciągu 3–5 dni. Silne zalecenie, dowody umiarkowanej jakości.

ZALECENIA

ESGE zaleca, aby u pacjentów z ostrym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego, którzy stosują podwójną terapię przeciw płytkową (DAPT) w ramach wtórnej profilaktyki sercowo-naczyniowej, nie przerywać przyjmowania ASA. Należy przerwać podawanie drugiego leku przeciw płytkowego, ale wznowić terapię tak szybko, jak to możliwe, najlepiej w ciągu 5 dni. Sugerowana jest konsultacja kardiologiczna. Silne zalecenie, dowody niskiej jakości.

Pacjenci z nieżyłakowym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego (np. krwotok z wrzodu trawiennego), którzy przyjmują leki przeciw płytkowe, są poważnym problemem klinicznym, ponieważ ryzyko utrzymania leku przeciw płytkowego w celu uniknięcia zdarzeń zakrzepowych musi być zrównoważone z ryzykiem utrzymującego się lub nawracającego krwawienia. Oba zdarzenia wiążą się z zwiększoną śmiertelnością. Dlatego ważne jest, aby wiedzieć, czy wskazaniem do leczenia przeciw płytkowego jest pierwotna czy wtórna profilaktyka chorób sercowo-naczyniowych. Profilaktykę pierwotną definiuje się jako stosowanie leków przeciw płytkowych przez osoby, które nie mają chorób układu krążenia, ale istnieje ryzyko rozwoju choroby sercowo-naczyniowej. Profilaktyka wtórna polega na stosowaniu leków przeciw płytkowych w celu zapobiegania powtórnemu zdarzeniu u osób po zawale mięśnia sercowego lub niektórych typach incydentów mózgowo-naczyniowych. Dowody są jednak ograniczone i odnoszą się głównie do monoterapii ASA w małych dawkach. W jedynym opublikowanym badaniu z randomizacją 156 pacjentów otrzymujących niskie dawki ASA we wtórnej profilaktyce sercowo-naczyniowej, u których wystąpiło krwawienie z wrzodu trawiennego z endoskopowymi znamionami wysokiego ryzyka, losowo przydzielono chorych do grupy otrzymującej dalej ASA lub placebo po leczeniu endoskopowym [27]. W trakcie 8-tygodniowej obserwacji, ogólna liczba zgonów bez względu na przyczynę śmierci, była istotnie niższa u pacjentów przydzielonych losowo do grupy przyjmującej ASA niż u pacjentów otrzymujących placebo [1,3% v. 12,9%; tj. różnica 11,6 punktu procentowego, 95% CI (*confidence interval*) 3,7–19,5 pro-

centa; HR (*hazard ratio*) 0,20]. Różnica była spowodowana powikłaniami sercowo-naczyniowymi, mózgowo-naczyniowymi lub żołądkowo-jelitowymi w grupie placebo. W innej retrospektywnej analizie 118 pacjentów po przebytych leczeniu z powodu krwawienia z wrzodów trawiennych, stosujących niskie dawki ASA, 47 (40%) chorych zaprzestało przyjmowania ASA w trakcie obserwacji, której mediana wynosiła 2 lata [28]. Współczynnik umieralności był podobny (31%) zarówno u pacjentów, którzy zaprzestali przyjmowania ASA, jak i u chorych kontynuujących leczenie ASA. W podgrupie pacjentów ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi, którzy odstawili ASA, ryzyko zgonu lub wystąpienia ostrego incydentu sercowo-naczyniowego wzrosło jednak prawie 4-krotnie ($p < 0,01$).

Trzy ostatnie badania obserwacyjne wykazały podobne rezultaty. Jedno z badań przeprowadzono na 544 pacjentach z krwawieniem z wrzodu żołądka, z których 74 (13,6%) przyjmowało leki przeciwzakrzepowe [29]. Ryzyko względne wystąpienia zdarzeń zakrzepowych wynosiło 10,9 (95% CI 1,3–89,7) w grupie chorych, którzy nie kontynuowali terapii lekami przeciwzakrzepowymi. Nie zaobserwowano istotnych różnic w wystąpieniu nawrotu krwawienia w obu grupach. Podobne wnioski wysunięto na podstawie innego kohortowego badania retrospektywnego [30]. Używając analizy metodą regresji Coxa, badacze pokazali, że ryzyko względne nawrotu krwawienia wynosiło 2,98 (95%CI 0,67–8,36) u pacjentów kontynuujących leczenie przeciwzakrzepowe (85,5% przyjmowało ASA). Jednak ryzyko względne wystąpienia zgonu lub ostrej choroby sercowo-naczyniowej u pacjentów, którzy przestali przyjmować leki przeciwzakrzepowe, wynosiło 5,21 (95%CI 1,03–26,3). Lastly i wsp. [31] oceniali wyniki 118 pacjentów z ostrym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego, u których zakończono leczenie przeciwzakrzepowe w momencie wypisu ze szpitala [31]. Autorzy wykazali, że zaprzestanie terapii przeciw płytkowej jest związane ze wzrostem śmiertelności (HR 3,3, 95%CI 1,1–10,3), wzrostem zdarzeń zakrzepowych (HR 5,8, 95%CI 1,3–26,4) oraz częstszym występo-

waniem zdarzeń niepożądanych z jakichkolwiek przyczyn (HR 3,0, 95%CI 1,3–6,7). Nie stwierdzono znaczącego wzrostu wskaźnika krwawienia po wypisie ze szpitala. Wyniki badań obserwacyjnych wydają się tożsame z wynikami jedynego dostępnego badania randomizowanego w tym temacie [27].

Optymalny czas wznowienia terapii ASA i/lub innymi lekami przeciwzakrzepowymi w przypadku ostrego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego (np. krwotok z wrzodu żołądka) nie został wystarczająco zbadany. Metaanaliza wykazała, że czas do wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego po odstawieniu leków przeciwzakrzepowych szacuje się na 1 tydzień, a w przypadku incydentu naczyniowo-mózgowego na 2 tygodnie [32]. Aktualne stanowisko grupy roboczej Azji i Pacyfiku w sprawie leczenia ostrego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego z wrzodu żołądka, rekomenduje wznowienie terapii lekami przeciwzakrzepowymi tego samego dnia lub ciągłą terapię przeciwkrzepliwą, jeśli w endoskopii stwierdzono wrzód żołądka stopnia III według klasyfikacji Forresta [33]. Wynik niedawnego kohortowego badania retrospektywnego obejmującego 871 pacjentów z krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego, z których 25% miało krwotok z wrzodu żołądka i wszyscy przyjmowali leki przeciwkrzepliwe (52,5% leki przeciw płytkowe) w długookresowej obserwacji (średnio 24,9 miesiąca), wykazała, że wznowienie leczenia przeciw płytkowego lub przeciwzakrzepowego wiązało się z większym ryzykiem ponownego krwawienia, ale mniejszym ryzykiem zdarzenia niedokrwiennego lub zgonu [34]. Ponadto badacze stwierdzili, że w porównaniu z późnym wznowieniem leczenia przeciwzakrzepowego, wczesne wznowienie (≤ 7 dni) od epizodu krwawienia wykazało brak różnicy w śmiertelności, niższy odsetek incydentów niedokrwiennych (13,6% v. 20,4%), ale istotnie wyższy wskaźnik ponownego krwawienia z przewodu pokarmowego (30,6% v. 23,1%; $p = 0,04$).

W 5. dobie po odstawieniu ASA 50% krążących płytek krwi jest nowych, a zatem zdolnych do wytwarzania tromboksanu, który odgrywa kluczową rolę w zdarzeniach

zakrzepowych [35]. Dlatego stosowanie ASA może być czasowo przerwane, a następnie wznowione w ciągu 5 dni u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka nawrotu krwawienia. Istnieją mocne dowody, aby tymczasowo przerwać, a następnie szybko wznowić terapię ASA u pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową, u których wystąpił krwotok z wrzodu żołądka.

Jak dotąd żadne badanie kliniczne nie było skonstruowane tak, aby oceniać w szczególności skutki przerywania i/lub czasu w jakim należy wznowić leczenie nieaspirynowymi lekami przeciw płytkowymi u pacjentów z krwotokiem z wrzodu trawiennego. Ponadto, dostępne dane ograniczają się do zaleceń stosowania ASA we wtórnej profilaktyce sercowo-naczyniowej. Dlatego zalecenia dotyczące odstawienia ASA przepisane w pierwotnej profilaktyce sercowo-naczyniowej u pacjentów, u których wystąpił krwotok z wrzodu żołądka, opierają się wyłącznie na ocenie klinicznej. U takich pacjentów ryzyko uporczywych lub nawracających krwawień powinno przeważać nad ryzykiem incydentu sercowo-naczyniowego. Jednak w niedawnym badaniu obejmującym 95 pacjentów przyjmujących małe dawki ASA w pierwotnej profilaktyce sercowo-naczyniowej, u których wystąpił krwotok z wrzodu trawiennego, u 18 (18,9%) doszło do incydentu sercowo-naczyniowego w trakcie obserwacji. Sugeruje to, że rzeczywiste ryzyko sercowo-naczyniowe i wskazanie do stosowania ASA w tych przypadkach powinno być dokładniej oceniane przed przerywaniem podawania ASA przez dłuższy czas [34].

Dotychczas w żadnym badaniu klinicznym nie oceniano strategii postępowania u pacjentów z krwawieniem z wrzodu żołądka i przyjmujących podwójną terapię przeciw płytkową (DAPT, *dual antiplatelet therapy*). Ogólnie, pacjenci przyjmujący DAPT mają w wywiadzie niedawno przebytą przezskorną interwencję wieńcową (PCI, *percutaneous coronary intervention*) z implantacją stentu i są w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia zakrzepicy w stencie, jeśli leki przeciw płytkowe zostaną odstawione [36]. Ponadto, pacjenci z przebytą niedawno koronarografią z implantacją stentu oraz nieżyłakowym

krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego powinni odbyć konsultację kardiologiczną oraz mieć kontynuowane leczenie dwoma lekami przeciwkrwotocznymi w przypadku niskiego ryzyka powtórzonego krwawienia. Na rycinie 1A, B przedstawiono postępowanie w leczeniu przeciwkrwotocznym u pacjentów z ostrym, nieżylakowym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego.

ZALECENIA

ESGE nie zaleca rutynowego podawania koncentratu krwinek płytkowych (KKP) pacjentom z ostrym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego, którzy przyjmują leki przeciwkrwotoczne.

Silna rekomendacja, dowody niskiej jakości.

ZALECENIA

ESGE nie zaleca podawania kwasu traneksamowego pacjentom z ostrym UGIH.

Silna rekomendacja, wysokiej jakości dowody.

Brak wysokiej jakości dowodów wskazujących na korzyści płynące z rutynowego podawania KKP u pacjentów z ostrym, nieżylakowym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Ponadto, hemostaza endoskopowa wydaje się bezpieczna u pacjentów z trombocytopenią [37]. Zakko i wsp. [38] wykazali, że podanie KKP pacjentom z ostrym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego bez towarzyszącej trombocytopenii nie redukuje nawrotów krwawienia i jest związana z wyższą śmiertelnością. Rozważenie transfuzji KKP u pacjentów przyjmujących leki przeciwkrwotoczne z towarzyszącą trombocytopenią i ciężkim krwawieniem wydaje się jednak rozsądne.

Kilka małych badań i metaanaliz [39–42] sugeruje korzyści płynące ze stosowania kwasu traneksamowego w krwawieniu z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Jednak wynik niedawnego, międzynarodowego, wielośrodkowego badania klinicznego (HALT-IT study) z randomizacją, porównującego kwas traneksamowy z placebo nie wykazał różnic co do zmniejszenia śmiertelności. Śmiertelność została zdefiniowana jako śmierć w wyniku krwawienia w ciągu

5 dni od randomizacji i wynosiła 4% (222 pacjentów) w grupie otrzymującej kwas traneksamowy i 4% (226) w grupie placebo (RR 0,99, 95% CI 0,82–1,18). Ponadto stosowanie kwasu traneksamowego wiązało się z większą liczbą żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych [48 (0,8%) v. 26 (0,4%); RR 1,85, 95% CI 1,15–2,98] [43].

ZALECENIA

ESGE zaleca, aby u pacjentów z UGIH leczenie preparatami z grupy antagonistów witaminy K (VKA) zostało wstrzymane.

Silna rekomendacja, dowody niskiej jakości.

ZALECENIA

ESGE zaleca podanie małej dawki witaminy K z dożylną transfuzją koncentratu czynników zespołu protrombiny (PCC) lub świeżo mrożonego osocza (FFP), jeśli PCC nie jest dostępne, u pacjentów niestabilnych, przyjmujących leki z grupy antagonistów witaminy K w ostrym UGIH. Jednakże, takie postępowanie nie powinno odrzucić badania endoskopowego z wykonaniem endoskopowej hemostazy.

Silna rekomendacja, dowody niskiej jakości.

ZALECENIA

ESGE zaleca, aby u pacjentów z krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego leczenie preparatami z grupy nowych doustnych antykoagulantów niebędących antagonistami witaminy K (NOAC) zostało wstrzymane. Nie należy odrzucać badania endoskopowego. U pacjentów z ciężkim, trwającym krwawieniem należy rozważyć podanie antagonistów NOAC lub PCC.

Silna rekomendacja, dowody niskiej jakości.

Postępowanie z pacjentami przyjmującymi leki przeciwzakrzepowe (VKA, NOAC), u których wystąpił ostry krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego (np. krwotok z wrzodu trawiennego) jest wyzwaniem klinicznym, ponieważ leczenie przeciwzakrzepowe musi być prowadzone zarówno przed, jak i po endoskopii [44]. Niestety, brakuje badań określających optymalny czas, w którym należy wykonać endoskopię u pacjentów otrzymujących antykoagulanty. Ponadto, biorąc pod uwagę różnicę profilu farmakokinetycznego i farmakodynamicznego VKA i NOAC, postępowanie również musi być inne. Nowe

doustne antykoagulanty (inhibitory czynnika Xa oraz inhibitory trombiny) mają szybszy czas działania i krótszy czas półtrwania niż VKA i rutynowe testy do oceny aktywności leków są niepotrzebne [45].

Efekt działania antykoagulacyjnego VKA jest monitorowany za pomocą międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*). Wyniki badań wykazały, że wyniki badań endoskopowych u pacjentów przyjmujących VKA były porównywalne zarówno z wynikami pacjentów z normalnym INR, jak i z pacjentami z podwyższonym INR przy przyjęciu do szpitala lub u których INR został skorygowany do wartości $< 2,5$ przed endoskopią [44, 46–48]. Nowsze badania obserwacyjne dostarczają nowych dowodów. Nagata i wsp. [49] stwierdzili, że u pacjentów z ostrym krwawieniem z górnego (47%) lub dolnego odcinka przewodu pokarmowego wczesna endoskopia (w ciągu 24 godzin) u pacjentów stosujących leki przeciwzakrzepowe ($n = 157$) nie wiązała się ze zwiększonym ryzykiem ponownego krwawienia (13,4% v. 15,9%, $p = 0,52$) lub incydentów zakrzepowo-zatorowych (5,7% v. 3,2%, $p = 0,68$) w porównaniu z dobraną grupą kontrolną nieprzyjmującą leków przeciwzakrzepowych [49]. Międzynarodowy współczynnik znormalizowany $> 2,5$ zaobserwowano u 22,9% pacjentów stosujących antykoagulanty w czasie endoskopii. Jednak szybka korekta INR wiązała się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej, jak sugerowano w innych badaniach [50, 51]. Inne małe badanie również wykazało, że poziom INR nie wpływa na ryzyko wystąpienia ponownego krwawienia lub na wyniki endoskopii [52]. Peloquin i wsp. [53] stwierdzili, że u 134 pacjentów z krwawieniem z przewodu pokarmowego i $INR \geq 3,5$, terapeutyczna interwencja endoskopowa była mniej skuteczna wraz ze wzrostem INR.

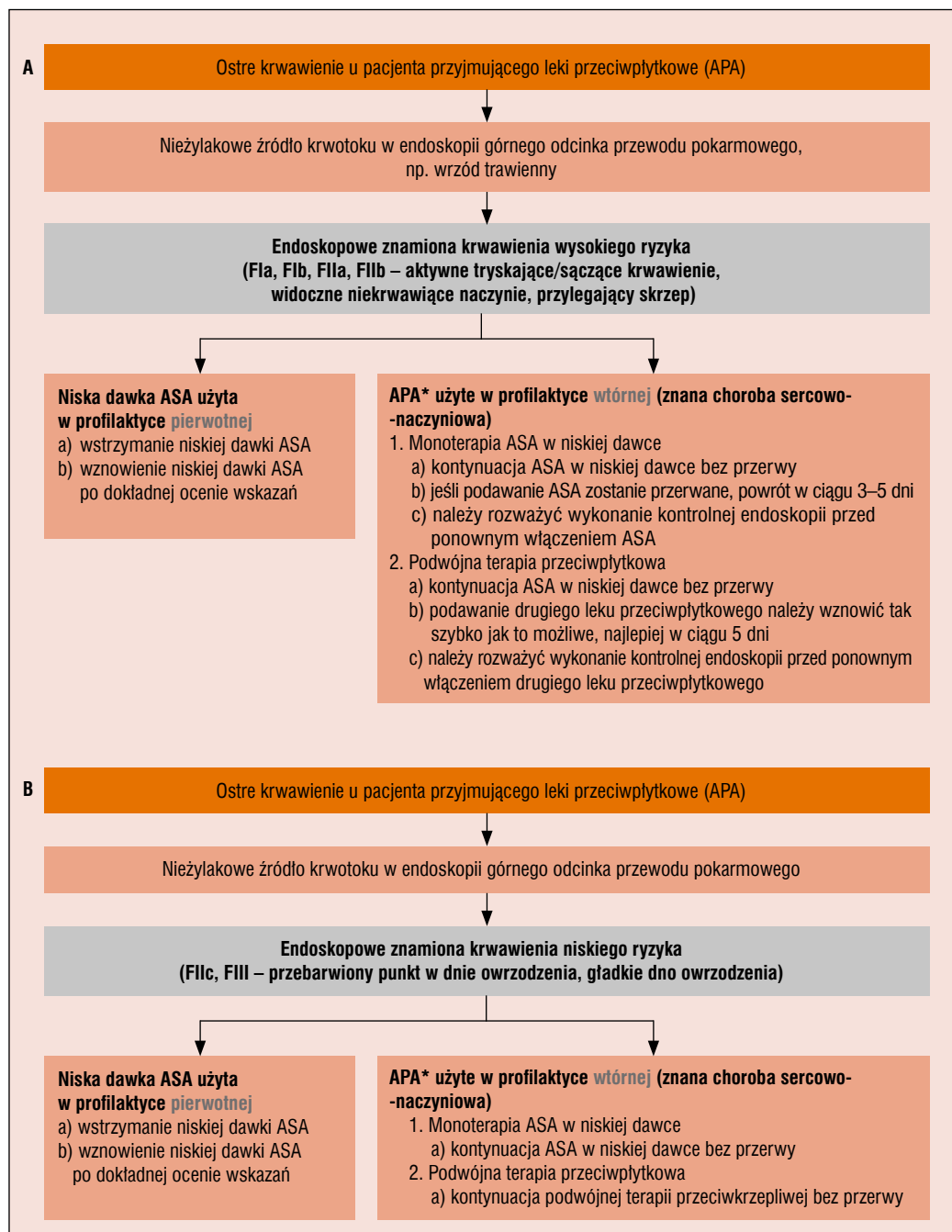
Odwrócenie działania przeciwzakrzepowego VKA u pacjentów z ostrym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego można osiągnąć, stosując małe dawki witaminy K, wymaga to jednak czasu, ponieważ INR zaczyna się zmniejszać dopiero w ciągu 2–4 godzin, a normalizuje się w ciągu 24 godz. Co więcej, odwracający efekt

przeciwzakrzepowy witaminy K jest nieodwracalny w porównaniu z PCC lub FFP [54]. Sin i wsp. [55] wykazali, że 4-czynnikowy PCC wydaje się być związany ze znacznym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym; pozostaje jednak użytecznym środkiem do odwrócenia działania warfaryny. W tym samym badaniu zauważono, że u pacjentów wymagających odwrócenia działania przeciwzakrzepowego warfaryny pominięcie jednoczasowego podania witaminy K może przyczynić się do „odbicia INR”, dlatego jednoczasowe podanie witaminy K w małej dawce może być odpowiednie w tej sytuacji. Ze względu na ograniczone dane należy zachować ostrożność przy podawaniu witaminy K, ponieważ nieodwracalne działanie prozakrzepowe może utrudniać uzyskanie ponownego efektu przeciwkrzepliwego. Ograniczenia wynikające ze stosowania FFP w porównaniu z PCC wynikają z konieczności podania większej objętości FFP w celu przywrócenia prawidłowego krzepnięcia, wolniejszy początek działania oraz określenie zgodności z antygenami układu AB0. Ponadto najnowsze dowody sugerują, że stosowanie FFP wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością u pacjentów poddawanych endoskopii z powodu nieżyłakowatego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego [56–58]. Trzyczynnikowe PCC, 4-czynnikowe PCC lub FFP należy podać niezależnie od wartości INR, gdy konieczność odwrócenia działania antykoagulacyjnego jest natychmiastowa ze względu na niestabilność hemodynamiczną pacjenta lub zagrażające życiu masywne krwawienie. Rekombinowany czynnik VIIa nie jest obecnie rekomendowany ze względu na wysokie koszty leczenia i wysokie ryzyko zakrzepowo-zatorowe [59].

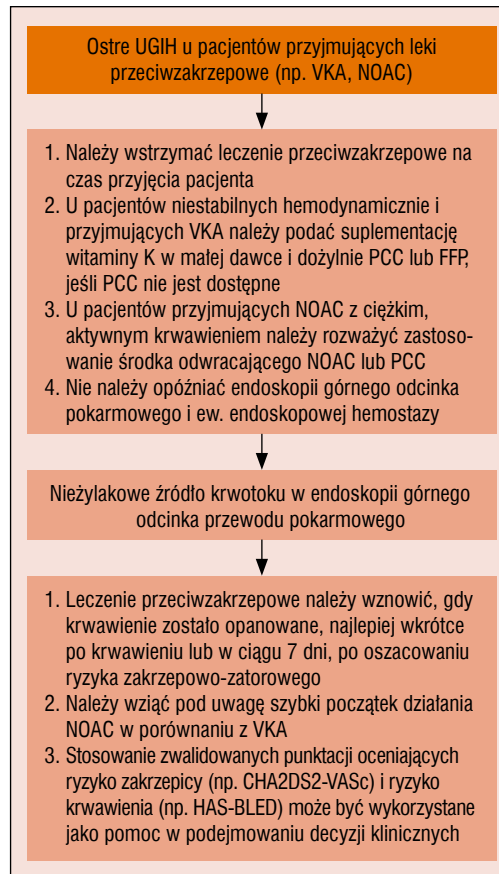
Pacjenci, którzy mają ostre krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego w trakcie przyjmowania NOAC, muszą mieć wykonaną wczesną endoskopię z możliwością podania odwracalnego antykoagulantu w przypadku niestabilności hemodynamicznej lub zagrażającemu życiu krwawieniu. Należy jednak wziąć pod uwagę szczególną farmakodynamikę NOAC i dostępność odtrutek, które szybko blokują ich działanie przeciwzakrzepowe. Ważne jest, aby znać czas podania ostatniej dawki NOAC, ponieważ większość NOAC ma okres półtrwania

8–12 godzin, a ich działanie zwykle ustępuje w ciągu 24 godzin. Hemodializa skutecznie usuwa dabigatran z osocza i może pomóc w zapobieganiu ponownemu krwawieniu [60]. Wykazano również, że PCC jest skuteczny w odwracaniu antykoagulacji u pacjentów z ostrym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego przyjmujących NOAC [61, 62]. Jednak potencjalnie

najlepsze opcje terapeutyczne zależą od dostępności środków odwracających NOAC, które należy stosować w przypadkach zagrażającego życiu ostrego krwawienia. Niepokój budzi ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej przy stosowaniu środków odwracających, ale dostępnych jest bardzo niewiele danych [63–67]. Idarucizumab jest swoistym antidotum na dabigatran i działa skutecznie



Rycina 1. Postępowanie w terapii przeciwplatetkowej u pacjentów z ostrym, nieżyłakowym krwotokiem z górnego odcinka przewodu pokarmowego ze znamionami wysokiego ryzyka (A) oraz niskiego ryzyka, zdiagnozowanymi podczas endoskopii (B). *U pacjentów stosujących nieaspirynowy lek przeciwplatetkowy w monoterapii (np. tienopirydyna), lek można zastąpić ASA w małej dawce przez pewien okres czasu, pod warunkiem że nie ma przeciwwskazań ani uczulenia na kwasem acetylosalicylowym (ASA). Konsultacja kardiologiczna jest zalecana przed kontynuacją podwójnej terapii przeciwplatetkowej



Rycina 2. Postępowanie z lekami przeciwzakrzepowymi w ostrym NVGIH przed i po wykonaniu endoskopii. UGIH – krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego; VKA – witamina antagonisty K; DOAC – bezpośredni doustny antykoagulant; PCC – protrombina złożony koncentrat; FFP – świeżo mrożone osocze; GI – przewód pokarmowy

w ciągu kilku minut. Efekty zakrzepowo-zatorowe i efekt z odbicia odnotowano odpowiednio u 6,8% i 23% pacjentów [63]. Inne antidota NOAC są badane, ale nie są jeszcze dostępne na rynku [66, 67].

Rycina 2 przedstawia postępowanie w leczeniu przeciwzakrzepowym pacjentów z ostrym NVUGIH.

Leczenie inhibitorami pompy protonowej

ZALECENIA

ESGE sugeruje dożylnie podanie wysokiej dawki inhibitora pompy protonowej (IPP) u pacjentów prezentujących objawy krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, w celu zmniejszenia endoskopowych znamion krwawienia i tym samym zmniejszenia potrzeby leczenia endoskopowego. Takie postępowanie nie powinno opóźniać wykonania wczesnej endoskopii.

Średnie zalecenie, dowody wysokiej jakości.

W systematycznym przeszukiwaniu literatury (od stycznia 2014 r. do stycznia 2020 r.) dla niniejszych, zaktualizowanych wytycznych dotyczących krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, nie byliśmy w stanie zidentyfikować żadnego przeglądu systematycznego, metaanalizy, badania z randomizacją ani badania obserwacyjnego oceniającego podawanie IPP przed endoskopią u pacjentów z ostrym UGIH. Chociaż terapia IPP przed endoskopią znacznie zmniejsza częstość występowania znamion endoskopowych wysokiego ryzyka krwawienia z wrzodu trawiennego w czasie endoskopii, a tym samym zmniejsza potrzebę endoskopowej hemostazy, IPP nie mają znaczącego wpływu na wyniki końcowe pacjentów, w tym na nawracające krwotoki, konieczność operacji lub śmiertelność [68]. W wytycznych ESGE z 2015 roku zalecano dożylnie podawanie IPP w dużych dawkach u pacjentów z krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego, oczekujących na badanie endoskopowe, bez opóźniania wczesnej endoskopii [1]. Jest to silne zalecenie oparte na dowodach wysokiej jakości. Jednakże, brak znaczącego wpływu terapii IPP przed endoskopią na klinicznie istotne wyniki leczenia pacjentów z ostrym UGIH, doprowadził w ostatnim czasie do zrewidowania zaleceń kilku międzynarodowych organów wydających wytyczne oparte na dowodach naukowych. W 2018 roku konsensus grupy roboczej Azji i Pacyfiku zrewidował swoje wcześniejsze poparcie dla rutynowego, dożylnego podawania IPP przed endoskopią [33]. Ponieważ nie ma udowodnionego wpływu IPP na wyniki leczenia pacjentów, a terapia zwiększa koszty, członkowie grupy roboczej głosowali za odrzuceniem masowego stosowania dożylnych IPP przed endoskopią u pacjentów w stabilnym stanie z objawami sugerującymi ostry krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Grupa robocza sugeruje jednak, że w przypadku braku możliwości wykonania endoskopii lub ekspertyzy w ostrym krwawieniu w ciągu 24 godzin, uzasadnione może być obniżenie stopnia znamion niedawnego krwotoku i zmniejszenie potrzeby pilnej endoskopii poprzez zastosowanie dożylnych IPP. W 2019 roku *International Consen-*

sus Group rekomenduje: „Można rozważyć podanie IPP przed endoskopią w celu obniżenia stopnia zmiany endoskopowej i zmniejszenia konieczności interwencji endoskopowej, ale nie powinno opóźniać to wykonania endoskopii” [15]. Jest to powtórzenie rekomendacji z 2010 roku [69]. W niedawno opublikowanym brytyjskim pakiecie opieki, dotyczącym wczesnego postępowania w ostrym krwawieniu z przewodu pokarmowego, nie zaleca się stosowania IPP przed endoskopią [70].

Biorąc pod uwagę dostępne dowody, ESGE „sugeruje”, że u pacjentów z ostrym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego „należy rozważyć” dożylnie podanie IPP w dużych dawkach przed endoskopią. Zmiana ta jest odzwierciedleniem braku dowodów wysokiej jakości na temat wpływu IPP przed endoskopią na klinicznie istotne wyniki pacjentów i pozostaje zgodna z innymi wytycznymi niedawno opublikowanymi.

Somatostatyna i analogi somatostatyny

ZALECENIA

ESGE nie rekomenduje podania somatostatyny, lub jej analogu oktreotydu, pacjentom z krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Silne zalecenie, dowody niskiej jakości.

Somatostatyna i jej analog oktreotydu hamują wydzielanie zarówno kwasu solnego jak i pepsyny, jednocześnie zmniejszając przepływ krwi w błonie śluzowej żołądka i dwunastnicy [71]. Nie są one jednak zalecane w krwawieniu z górnego odcinka przewodu pokarmowego (np. krwawienie z wrzodów trawiennych) ani przed endoskopią, ani jako terapia wspomagająca po endoskopii, ponieważ opublikowane dane wykazały brak lub niewielkie korzyści z takiego postępowania. W niedawno opublikowanym retrospektywnym badaniu kohortowym obejmującym 180 pacjentów z ostrym, nieżyłakowym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego, nadal nie wykazano istotnych różnic w wynikach między pacjentami otrzymującymi terapię skojarzoną (IPP plus wlew oktreotydu) a otrzymującymi wyłącznie IPP

[mediana długości pobytu na oddziale intensywnej terapii i szpitalu (OIT), odpowiednio 6,1 v. 4,9 dnia, $p = 0,25$ i 2,3 v. 1,9 dnia, $p = 0,24$; ponowne krwawienie 9% v. 12%, $p = 0,63$; przetoczone jednostki RBC 3 v. 2 jednostki, $p = 0,43$; i śmiertelność 6,7% v. 5,6%, $p = 1,00$] [72].

Aspiracja i płukanie przez zgłębnik nosowo-żołądkowy/orogastralny

ZALECENIA

ESGE nie rekomenduje rutynowego użycia zgłębnika nosowo-żołądkowego/orogastralnego u pacjentów z objawami krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Silne zalecenie, dowody średniej jakości.

W ostatnim badaniu retrospektywnym i przeglądzie stwierdzono, że aspiracja treści przez zgłębnik nosowo-żołądkowego (NGT, *nosogastric tube*) nie różnicuje krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego od krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego u pacjentów ze smolistym stolcem [73, 74]. Co więcej, wynik badania klinicznego z randomizacją i z pojedynczą ślepą próbą typu *noninferiority*, porównujące umieszczenie NGT (z aspiracją i płukaniem) z brakiem umieszczenia NGT ($n = 140$ w każdym ramieniu) wykazał, że aspiracja NGT nie może dokładnie przewidzieć obecności zmiany wysokiego ryzyka, wymagającej terapii endoskopowej (odpowiednio 39% v. 38%) [75]. Ponadto zdarzenia niepożądane (ból, krwawienie z nosa lub niepowodzenie założenia NGT) wystąpiły u 34% pacjentów i nie zaobserwowano różnic w częstości występowania ponownego krwawienia lub śmiertelności.

Intubacja dotchawicza

ZALECENIA

ESGE nie zaleca rutynowej, profilaktycznej intubacji dotchawiczej w celu ochrony dróg oddechowych przed endoskopią górną u pacjentów z ostrym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Silne zalecenie, dowody wysokiej jakości.

ZALECENIA

ESGE zaleca profilaktyczną intubację dotchawiczą w celu ochrony dróg oddechowych przed endoskopią górnego odcinka przewodu pokarmowego tylko u wybranych pacjentów (tj. z trwającym aktywnym krwawieniem, pobudzeniem lub encefalopatią z niezdolnością do odpowiedniej kontroli dróg oddechowych).

Silne zalecenie, dowody niskiej jakości.

Przypuszcza się, że profilaktyczna intubacja dotchawicza u niewyselekcjonowanych pacjentów z ostrym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego może chronić drogi oddechowe przed potencjalną aspiracją treści żołądkowej i zapobiegać niepożądanym zdarzeniom sercowo-oddechowym. Trzy ostatnie przeglądy systematyczne/metaanalizy i mała retrospektywna seria przypadków pokazują jednak, że profilaktyczna intubacja dotchawicza przed endoskopią u pacjentów z ostrym UGIH może wiązać się z większym ryzykiem zachłyśnięcia i zapalenia płuc, dłuższym pobytem w szpitalu i potencjalnie wyższą śmiertelnością [76–79]. Almashhrawi i wsp. [78] w metaanalizie wykazali, że u pacjentów z ostrym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego, u których wykonano profilaktyczną intubację dotchawiczą, w ciągu 48 godzin stwierdzono zapalenie płuc u 20 ze 134 pacjentów (14,9%) w porównaniu z 5 na 95 pacjentów (5,3%) niezaintubowanych profilaktycznie ($p = 0,02$, OR 3,13) [78]. Nie stwierdzono istotnych różnic dla aspiracji ($p = 0,11$) lub śmiertelności ($p = 0,18$). Ponadto Alshamsi i wsp. [77] w swojej metaanalizie obejmującej 10 badań obserwacyjnych ($n = 6068$ pacjentów) stwierdzili, że profilaktyczna intubacja dotchawicza wiązała się z istotnym wzrostem aspiracji (OR 3,85, 95%CI 1,46–10,25; $p = 0,01$), zapalenia płuc (OR 4,17, 95%CI 1,82–9,57; $p < 0,001$) oraz wydłużeniem pobytu w szpitalu (średnia różnica 0,86 dni, 95% CI 0,13–1,59; $p = 0,02$) [77]. Nie zaobserwowano jednak wpływu na śmiertelność (OR 1,92, 95% CI 0,71–5,23; $p = 0,20$). Chaudhuri i wsp. [76] włączyli do metaanalizy 7 badań obserwacyjnych ($n = 5662$ pacjentów) i stwierdzili, że profilaktyczna intubacja dotchawicza wiązała się ze znamienne wyższym odsetkiem zapalenia

płuc (OR 6,58, 95% CI 4,91–8,81), dłuższym pobytem w szpitalu (średnia różnica, 0,96 dnia, 95% CI 0,26–1,67 i zwiększoną śmiertelnością (OR 2,59, 95% CI 1,01–6,64). Jednak ze względu na obserwacyjny projekt włączonych do metaanalizy badań, dane należy uznać za niskiej jakości.

Leki prokinetyczne

ZALECENIA

ESGE zaleca dożylnie podanie erytromycyny przed endoskopią u pacjentów z klinicznie ciężkim lub aktywnym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Silne zalecenie, dowody wysokiej jakości.

Na jakość badania endoskopowego u pacjentów z ostrym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego może niekorzystnie wpływać słaba widoczność spowodowana obecnością krwi, skrzepów i płynów. Odnotowano, że w 3% do 19% przypadków UGIH nie zidentyfikowano oczywistej przyczyny krwawienia [80, 81]. Może to być częściowo związane z obecnością krwi i skrzepów zaburzających obraz endoskopowy. Leki prokinetyczne mogą poprawić widoczność błony śluzowej poprzez przyspieszenie opróżniania żołądka. W większości badań oceniających zastosowanie leków prokinetycznych przed endoskopią, stosowano erytromycynę. Nie znaleziono wystarczających dowodów, aby sformułować zalecenia dotyczące stosowania metoklopramidu [82–84].

W pięciu opublikowanych metaanalizach oceniano rolę wlewu leku prokinetycznego przed endoskopią u pacjentów z ostrym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego [82–86]. Ostatnia opublikowana metaanaliza ($n = 598$ pacjentów) przeprowadzona przez Rahmana i wsp. [86] wykazała, że wlew erytromycyny przed endoskopią znacząco poprawił wizualizację błony śluzowej żołądka (OR 4,14, 95% CI 2,01–8,53; $p < 0,01$), zmniejszył konieczność wykonania ponownej endoskopii (OR 0,51, 95%CI 0,34–0,77; $p < 0,01$) i skrócił czas hospitalizacji (średnia różnica –1,75, 95% CI –2,43 do –1,06; $p < 0,01$). Jednak inne istotne wyniki, takie jak czas trwania zabiegu, prze-

toczone jednostki krwi i konieczność pilnej operacji, nie wykazały znaczących różnic. Nie oceniano śmiertelności.

Wydaje się, że pojedyncza dożylna dawka erytromycyny jest bezpieczna i dobrze tolerowana. W metaanalizach nie odnotowano żadnych działań niepożądanych. Większość badań, w których odnotowano znaczną poprawę obrazu endoskopowego po wlewie erytromycyny przed endoskopią, obejmowała również pacjentów przyjętych na OIT z powodu ostrego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego i z klinicznymi objawami aktywnego krwawienia lub krwistych wymiotów. Są to pacjenci, którzy najprawdopodobniej odniosą korzyść z wlewu erytromycyny przed endoskopią. Najczęściej stosowaną dawką erytromycyny było 250 mg, podaną 30–120 minut przed endoskopią górnego odcinka przewodu pokarmowego. Badanie oceniające opłacalność wlewu erytromycyny przed endoskopią wykazało korzyść finansową z takiego postępowania, głównie ze względu na mniejszą liczbę wykonanych ponownych endoskopii [87].

W wielu krajach dostęp do erytromycyny jest utrudniony. Ponadto istnieją pewne przeciwwskazania do jej podawania. Obejmują one wrażliwość pacjenta na antybiotyki makrolidowe i obecność wydłużonego odstępu QT. Ponadto, w przypadku wielokrotnego podawania erytromycyny, dochodzi do interakcji lekowych, takich jak toksyczność digoksyny indukowana erytromycyną, chociaż ryzyko wydaje się być bardzo małe [88]. Ponadto połączenie simwastatyny i erytromycyny może zwiększać ryzyko rabdomiolizy [89].

POSTĘPOWANIE W TRAKCIE ENDOSKOPII

Czas wykonania endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego

ZALECENIA

ESGE zaleca przyjęcie następujących definicji dotyczących terminu wykonania endoskopii w ostrym krwawieniu z górnego odcinka przewodu pokarmowego w zależności od czasu zgłoszenia pacjenta: pilna ≤ 12 godzin, wczesna ≤ 24 godzin i opóźniona > 24 godzin. Silne zalecenie, dane umiarkowanej jakości.

ZALECENIA

ESGE zaleca wykonanie wczesnej (≤ 24 godzin) endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego po resuscytacji hemodynamicznej. Silne zalecenie, dowody wysokiej jakości.

ZALECENIA

ESGE nie zaleca wykonywania pilnej (≤ 12 godzin) endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego w porównaniu z wczesną endoskopią (≤ 24 godzin), ponieważ nie potwierdzono lepszych wyników leczenia pacjentów. Silne zalecenie, dowody wysokiej jakości.

ZALECENIA

ESGE nie zaleca wykonywania endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego w trybie nagłym (≤ 6 godzin), ponieważ może to wiązać się z gorszymi wynikami leczenia. Silne zalecenie, dane umiarkowanej jakości.

ZALECENIA

ESGE zaleca, aby terminu wykonania endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego nie uzależniać od przyjmowanych przez pacjenta leków przeciwplatek, antykoagulantów lub ustalonego poziomu odcięcia międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR). Silne zalecenie, dowody niskiej jakości.

U pacjentów z ostrym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego, endoskopia wykonywana w ciągu 24 godzin lub po 24 godzinach od zgłoszenia pacjenta jest powszechnie akceptowaną definicją endoskopii „wczesnej” i „opóźnionej” [90–95]. Pilna endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego, wykonywana między 6–12 godz. od zgłoszenia pacjenta, jest różnie definiowana [91, 96, 97]. Nie ma zgodnej definicji „nagłej” endoskopii.

Wczesna endoskopia (≤ 24 godzin od momentu zgłoszenia) wiąże się z niższą śmiertelnością wewnątrzszpitalną, krótszym pobytem, niższymi całkowitymi kosztami pobytu w szpitalu oraz powinna być wykonywana u pacjentów z ostrym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego [92–94]. Jednakże, wyniki opublikowanych badań są sprzeczne odnośnie do pilnej endoskopii (≤ 12 godzin od momentu zgłoszenia się pacjenta) i zwykle nie wykazują jej ko-

rzystnej roli. Podczas gdy w jednym z ostatnich badań stwierdzono, że pilna endoskopia była niezależnym czynnikiem rokowniczym niższej śmiertelności [96], wyniki innych badań wykazały, że pilna endoskopia była czynnikiem rokowniczym gorszych wyników leczenia pacjentów [90, 97] lub że wyniki kliniczne nie różniły się istotnie między pilną a wczesną endoskopia [91]. Co więcej, w dobrze wykonanym dużym badaniu klinicznym z randomizacją przeprowadzonym przez Lau i wsp. [98], w 30-dniowej obserwacji badacze stwierdzili, że „pilna” endoskopia (średni czas do endoskopii 9,9 ± 6,1 godz.) w porównaniu z „wczesną” endoskopia (średni czas do endoskopii 24,7 ± 9,0 godzin) górnego odcinka przewodu pokarmowego, wykonywaną u pacjentów z wysokim ryzykiem utrzymującego się krwawienia lub zgonu, nie wiązała się z istotnie niższym odsetkiem dalszych krwawień (7,8% v. 10,9%; HR 1,46, 95% CI 0,83–2,58) lub niższą śmiertelnością (6,6% v. 8,9%; HR 1,35, 95% CI 0,72–2,54) [98]. W dużym, prospektywnym badaniu kohortowym z Danii, obejmującym 12601 pacjentów przyjętych do szpitala z krwawieniem z wrzodów trawiennych, endoskopia w trybie pilnym (wykonana < 6 godzin od chwili zgłoszenia się pacjenta) wiązała się z wyższą śmiertelnością wewnątrzszpitalną i 30-dniową, szczególnie u pacjentów niestabilnych hemodynamicznie lub pacjentów z wynikiem Amerykańskiego Towarzystwa Anestezjologicznego ≥ 3 [99]. U tych pacjentów optymalizacja resuscytacji hemodynamicznej i odpowiednie leczenie chorób współistniejących przed endoskopia może poprawić wyniki.

Chociaż terapie przeciwplatek i przeciwzakrzepowe są zwykle przerywane lub zaniechane u pacjentów z ostrym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego, obecnie wiadomo, że całkowite odwrócenie działania przeciwzakrzepowego tych leków nie jest konieczne do wykonania endoskopii diagnostycznej i terapeutycznej. W jednym z badań oceniano ryzyko ponownego krwawienia u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe i stwierdzono, że INR > 2,5 nie był czynnikiem ryzyka ponowne-

go krwawienia u pacjentów z ostrym UGIH [49]. To odkrycie, w połączeniu z faktem, że przeciwzakrzepowe działanie NOAC nie jest mierzone za pomocą INR, doprowadziło do zalecenia unikania stosowania z góry określonej wartości odcięcia INR w celu określenia czasu endoskopii.

Badanie endoskopowe w trybie dyżurowym

ZALECENIA

ESGE zaleca, aby umożliwiać wykonanie endoskopii w trybie dyżurowym poprzez dostępność dyżurnego endoskopisty przewodu pokarmowego, który jest biegły w endoskopowej hemostazie, jak i dyżurnego personelu pielęgniarskiego z wiedzą techniczną w zakresie stosowania urządzeń endoskopowych.

Silne zalecenie, dowody niskiej jakości.

Chociaż retrospektywne badanie z Japonii wykazało, że wyniki kliniczne pacjentów, którzy przeszli doraźną endoskopową hemostazę z powodu ostrego UGIH poza normalnymi godzinami, nie różniły się od wyników pacjentów leczonych w normalnych godzinach [100], dwa przeglądy systematyczne/metaanalizy wykazały inaczej [95, 101]. Xia i wsp. [95] stwierdzili, że pacjenci z ostrym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego, którzy zostali przyjęci po godzinach, mieli znacznie wyższą śmiertelność i rzadziej otrzymywali endoskopię w odpowiednim czasie. Shih i wsp. [101] wykazali, że „efekt weekendowy” wiązał się ze zwiększoną śmiertelnością u pacjentów z ostrym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego, szczególnie u pacjentów z krwawieniem nieżyłakowym.

Diagnostyka endoskopowa

ZALECENIA

ESGE zaleca, aby klasyfikacja Forresta była używana u wszystkich pacjentów z krwawieniem z wrzodu trawiennego w celu różnicowania endoskopowych cech małego i dużego ryzyka nawrotu krwawienia.

Silne zalecenie, dowody wysokiej jakości.

ZALECENIA

ESGE zaleca, aby owrzodzenia z tryskającym lub sączącym krwawieniem (odpowiednio FIa lub FIb) zaopatrzyć endoskopowo, ponieważ powyższe zmiany mają wysokie ryzyko utrzymującego się lub nawracającego krwawienia. Silne zalecenie, dowody wysokiej jakości.

ZALECENIA

ESGE sugeruje, aby rozważyć usunięcie przylegającego skrzepu (FIb) z dna wrzodu trawiennego. Jeśli po usunięciu skrzepu dojdzie do aktywnego krwawienia (FIa lub FIb) lub zostanie odsłonięte widoczne, niekrwawiące naczynie, należy założyć endoskopową hemostazę. Słabe zalecenie, dowody średniej jakości.

ZALECENIA

ESGE nie rekomenduje endoskopowej hemostazy w wrzodach trawiennych z przebarwionym punktem w dnie (FIIc) lub gładkim dnem owrzodzenia (FIII), ponieważ powyższe znamiona mają niskie ryzyko nawrotu krwawienia. W niektórych warunkach klinicznych ta grupa pacjentów może uzyskać przyspieszony wypis ze szpitala.

ZALECENIA

ESGE nie zaleca rutynowego stosowania sondy dopplerowskiej w trakcie endoskopii do oceny znamion krwawienia z wrzodu trawiennego. Silne zalecenie, dowody niskiej jakości.

ZALECENIE

ESGE nie zaleca rutynowego badania kapsułką endoskopową w ocenie ostrego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Silne zalecenie, dowody niskiej jakości.

Klasyfikacja Forresta (F) została wprowadzona 40 lat temu w celu ustandaryzowania endoskopowej charakterystyki wrzodów żołądka [102]. Klasyfikacja Forresta jest definiowana następująco: FIa aktywne krwawienie tętniące, FIb aktywne krwawienie sączące, FIIa widoczne niekrwawiące naczynie, FIIb skrzep w dnie owrzodzenia, FIIc przebarwiony punkt w dnie owrzodzenia, FIII gładkie dno owrzodzenia. Klasyfikacja została użyta w licznych badaniach w celu identyfikacji pacjentów zagrożonych uporczywym krwawieniem z wrzodów, nawracającym krwawieniem z wrzodów i obar-

czonych wyższą śmiertelnością. Większość z badań wykazała, że obecność owrzodzenia sklasyfikowanego endoskopowo jako FIa lub FIb jest niezależnym czynnikiem ryzyka uporczywego lub nawracającego krwawienia [103]. Potencjalne ograniczenie klasyfikacji Forresta to fakt, że rozpoznawanie i identyfikacja znamion endoskopowych i zgodność między obserwatorami mogą być mniej niż optymalne, chociaż dane na ten temat są sprzeczne [104, 105].

Zakwalifikowanie owrzodzenia w ocenie endoskopowej do stopnia FIb i uznanie go za zmianę wysokiego ryzyka nawrotu krwawienia pozostaje kontrowersyjne. Oczywiście jest, że znamiona FIb wymagają endoskopowej hemostazy, ponieważ występuje aktywne krwawienie (tj. sączący się krwotok), ale odpowiedź na leczenie endoskopowe może być inna niż w przypadku innych endoskopowych znamion wysokiego ryzyka krwotoku (FIa, FIIa, a w niektórych przypadkach FIIb), szczególnie w przypadkach ponownego krwawienia z wrzodu trawiennego. Badanie kliniczne z randomizacją, obejmujące 388 pacjentów, porównywało wyniki leczenia IPP lub placebo po skutecznym, endoskopowym leczeniu owrzodzeń FIb i nie wykazało widocznej korzyści w zakresie odsetka ponownego krwawienia po dodaniu IPP (5,4% v. 4,9%; OR 1,11, 95% CI 0,42–2,95) [106]. W grupie placebo owrzodzenia FIb miały niższe ryzyko ponownego krwawienia (4,9%) w porównaniu z FIa (22,5%), FIIb (17,6%) i FIIa (11,3%). Wyniki badań z użyciem endoskopowej sondy Dopplera wykazały, że częstość ponownego krwawienia z owrzodzeń FIb po terapii endoskopowej jest niższa niż częstość ponownego krwawienia z owrzodzeń FIa, FIIa i FIIb. Skłoniło to niektórych do rozważenia ponownej oceny stratyfikacji ryzyka endoskopowych znamion świeżego krwotoku w następujący sposób: „wysokie ryzyko”, FIa, FIIa i FIIb; „średnie ryzyko”, FIb i FIIc; oraz „niskie ryzyko”, FIII [106, 107]. Badanie prospektywne, które obejmowało dwie kohorty pacjentów, pierwszą z 87 owrzodzeniami ze znamionami wysokiego ryzyka (FIa, FIIa, FIIb) oraz drugą z 52 owrzodzeniami ze znamionami średniego ryzyka (FIb, FIIc), wykazało istotnie wyższą liczbę uwidocznionych tętnic

w badaniu dopplerowskim w przypadku wrzodów ze znamionami wysokiego ryzyka w porównaniu z owrzodzeniami ze znamionami średniego ryzyka przed hemostazą endoskopową (87,4% v. 42,3%, $p < 0,001$), po hemostazie endoskopowej (27,4% v. 13,6%) oraz istotnie wyższy wskaźnik 30-dniowego ponownego krwawienia (28,6% v. 0%, $p = 0,04$). Ponadto, w przypadku krwawienia tryskającego (FIa) w porównaniu z krwawieniem sączącym (FIb), wyjściowy przepływ tętniczy endoskopowej sondy dopplerowskiej wynosił 100% ze znamion FIa w porównaniu z 46,7% ze znamion FIb, resztkowy przepływ krwi wykryty po endoskopowej hemostazie wynosił 35,7% FIa w porównaniu z 0% FIb, a częstość ponownego krwawienia po 30 dniach wynosiła 28,6% FIa w porównaniu z 0% FIb (wszystkie $p < 0,05$) [107]. Biorąc jednak pod uwagę niewielką liczbę pacjentów włączonych do badania, konieczne są większe badania przed rozważeniem zmian w klasyfikacji ryzyka nawrotu krwawienia z owrzodzenia w ocenie endoskopowej.

Oprócz klasyfikacji Forresta istnieją dodatkowe, endoskopowe cechy wrzodów trawiennych, które mogą przewidywać niekorzystne wyniki i/lub niepowodzenie leczenia endoskopowego, co potwierdzają ostatnie publikacje [108, 109]. Powyższe, niekorzystne endoskopowe cechy obejmują duży rozmiar owrzodzenia (> 2 cm), duży rozmiar niekrwawiącego, widocznego naczynia oraz umiejscowienie owrzodzenia na tylnej ścianie dwunastnicy lub proksymalnej, mniejszej krzywiznie trzonu żołądka.

Obecność pozytywnego sygnału w badaniu dopplerowskim, wskazującego na obecność tętnicy po endoskopowej hemostazie, prognozuje nawrót krwawienia [110]. Jednakże, wyniki innych dostępnych badań są rozbieżne i mają metodologiczne ograniczenia, takie jak stare metody uzyskania hemostazy endoskopowej lub mała liczba pacjentów włączonych do badania. W dwóch ostatnich badaniach użyto ultrasonograficznej dopplerowskiej sondy „*through-the-scope*” (TTS) do pokazania hemostazy endoskopowej. W randomizowanym badaniu klinicznym z podgrupą 86 pacjentów z krwawieniem z wrzodu trawiennego, 53 zakwalifikowano do grupy „wysokiego ryzyka” (FIa,

FIIa, FIIb), a 23 do grupy „średniego ryzyka” (FIb, FIIc). Pacjenci zostali losowo przypisani do zabiegu standardowej hemostazy endoskopowej lub hemostazy sterowanej sondą dopplerowską z powtórzoną interwencją, do czasu gdy sygnał Dopplera został całkowicie zatarty. Całkowite wskaźniki ponownego krwawienia były znacznie niższe w grupie z hemostazą pod kontrolą sondy dopplerowskiej (11,1% v. 26,3%, $p = 0,02$), ale nie było istotnych różnic w pozostałych wynikach [111]. W badaniu obejmującym 60 pacjentów z owrzodzeniami FIa, FIb i FIIa „mających szansę” na standardową endoskopową hemostazę ($n = 25$) lub na interwencję pod kontrolą sondy dopplerowskiej ($n = 35$) aż do uzyskania obrazu obliteracji naczynia, grupa z wykonaną hemostazą pod kontrolą sondy dopplerowskiej wykazywała znacznie niższe wskaźniki ponownego krwawienia (52% w porównaniu z 20%, $p = 0,013$) i potrzeby zabiegu chirurgicznego (2% v. 26%, $p = 0,02$) [112]. Analiza minimalizacji kosztów wykazała oszczędności w przeliczeniu na jednego pacjenta z wykorzystaniem endoskopowej sondy Dopplera u pacjentów z krwawieniem z wrzodów trawiennych, ale oszczędności mogą zależeć od konkretnych warunków opieki zdrowotnej i ograniczać się do nich [113].

Od czasu publikacji poprzednich wyciecznych ESGE na temat ostrego NVUGIH, opublikowano pięć dodatkowych badań oceniających rolę technologii endoskopii kapsułkowej (np. endoskopowa kapsułka wideo, endoskopia kapsułkowa wspomagana magnetycznie, kapsułka czujnika teleteletrycznego) w ostrym krwawieniu z górnego odcinka przewodu pokarmowego: jedno badanie kliniczne z randomizacją, trzy prospektywne badania kohortowe i jedna retrospektywna seria przypadków [114–118]. W jednym badaniu z randomizacją Marya i wsp. [114] opisali 87 pacjentów z krwotokiem z przewodu pokarmowego bez krwawych wymiotów, których losowo przydzielono do grupy wczesnej endoskopii z użyciem kapsułki wideo lub do „standardowej opieki” przy czym gastroenterolog decydował, jakie zabiegi należy wykonać i jakim czasie, opierając się na prezentacji pacjenta [114]. Źródło krwawienia zidentyfikowano u 64,3%

pacjentów w ramieniu wczesnej endoskopii kapsułkowej i 31,1% pacjentów objętych standardową opieką medyczną ($p < 0,01$). Ponadto, prawdopodobieństwo endoskopowej lokalizacji miejsca krwawienia wraz z biegiem czasu była większa u pacjentów z wykonaną wczesną endoskopią kapsułkową (skorygowany współczynnik ryzyka 2,77, 95% CI 1,36–5,64). Ogólnie rzecz biorąc, pacjenci, u których wykonano endoskopię kapsułkową w celu oceny krwawienia z przewodu pokarmowego byli częściej poddawani zabiegom terapeutycznym (np. enteroskopia balonowa, kolonoskopia lub operacja) niż pacjenci ze standardowym leczeniem. W związku z tym, technologia endoskopii kapsułkowej może być pomocna w ostrym krwawieniu z górnego odcinka przewodu pokarmowego, ponieważ może pomóc w ułożeniu planu postępowania klinicznego. Jednak, dostępne dane dotyczące technologii endoskopii kapsułkowej ciągle są ograniczone, w tym odnoszące się do kosztów leczenia i dostępności technologii, dlatego dokładna rola endoskopii kapsułkowej w ocenie pacjentów zgłaszających się z ostrym UGIH pozostaje nieznana. Potrzebne są dodatkowe badania wysokiego stopnia wiarygodności, w celu oceny roli endoskopii kapsułkowej w tej populacji pacjentów.

Leczenie endoskopowe krwawienia z wrzodu trawiennego

ZALECENIA

F1a, F1b (aktywne krwawienie)

A. ESGE zaleca, aby u pacjentów z aktywnym krwawieniem z wrzodu trawiennego (F1a, F1b), zastosować terapię skojarzoną obejmującą iniekcję adrenaliny z inną metodą uzyskania hemostazy (kontaktowa terapia termiczna lub mechaniczna).

Silne zalecenie, dowody wysokiej jakości.

B. ESGE sugeruje, że w niektórych przypadkach czynnie krwawiących wrzodów (F1a, F1b), zwłaszcza o wielkości > 2 cm, z dużym widocznym naczyńmi > 2 mm, zlokalizowanych w obszarach wysokiego ryzyka unaczynienia (np. tętnica żołądkowo-dwunastnicza, lewa tętnica żołądkowa) lub w owrzodzeniach drążących/zwłókniałych, zastosowanie hemostazy endoskopowej z użyciem klipsa montowanego na nasadce powinno być traktowane jako pierwsza linia terapii.

Słabe zalecenie, dowody niskiej jakości.

ZALECENIA

F1a (niekrwawiące widoczne naczynie)

ESGE zaleca, aby pacjentom ze stwierdzonym wrzodem z niekrwawiącym widocznym naczyńmi (F1a) zastosować kontaktową lub bezkontaktową terapię termiczną, terapię mechaniczną lub wstrzyknięcie środka obliterującego w monoterapii lub w połączeniu z iniekcją adrenaliny. **Silne zalecenie, dowody wysokiej jakości.**

ZALECENIA

ESGE nie zaleca podania adrenaliny w monoterapii. Jeśli adrenalina zostanie użyta, należy zastosować drugą endoskopową metodę uzyskania hemostazy.

Silne zalecenie, dowody wysokiej jakości.

ZALECENIA

ESGE rekomenduje, aby „przetrwale krwawienie” definiować jako aktywnie trwające krwawienie odporne na standardowe metody hemostazy.

Silne zalecenie, dowody wysokiej jakości.

ZALECENIA

ESGE sugeruje, aby u pacjentów z przetrwiałym krwawieniem opornym na standardowe metody hemostazy rozważyć zastosowanie miejscowego spreju/proszku hemostatycznego lub klipsa montowanego na nasadce.

Słabe zalecenie, dowody niskiej jakości.

ZALECENIA

ESGE rekomenduje, aby u pacjentów z przetrwiałym krwawieniem opornym na wszystkie endoskopowe metody hemostazy rozważyć zastosowanie TAE. Operacja jest wskazana w przypadku braku dostępności do TAE lub po nieskutecznym zabiegu TAE.

Silne zalecenie, dowody średniej jakości.

Endoskopową hemostazę można uzyskać za pomocą iniekcji, metod termicznych i/lub mechanicznych. Wykazano, że każda metoda endoskopowej hemostazy jest lepsza od samej farmakoterapii u pacjentów z owrzodzeniami zaklasyfikowanymi jako F1a, F1b i F1Ia [119, 120]. Metaanalizy pokazują, że wszystkie urządzenia termiczne (kontaktowe i bezkontaktowe), środki do wstrzykiwania inne niż adrenalina (tj. środki obliterujące, trombina/klej tkankowy) oraz klipsy są skutecznymi metodami do uzyskania trwałej hemostazy, przy czym nie

udowodniono wyższości żadnej z metod nad innymi [119–123]. Iniekcja adrenaliny jest skuteczna w osiągnięciu pierwotnej hemostazy, ale gorsza od innych endoskopowych metod hemostazy użytych w monoterapii lub terapii skojarzonej w zapobieganiu ponownemu krwawieniu z wrzodów [119, 120, 122]. Dlatego, oparte na aktualnych dowodach wytyczne, rekomendują użycie adrenaliny w leczeniu krwawienia z wrzodów trawiennych ze znamionami wysokiego ryzyka nawrotu krwawienia wyłącznie w połączeniu z drugą endoskopową metodą hemostazy, nie jako monoterapii [1, 15].

Na rycinie 3A–C przedstawiono algorytm endoskopowego leczenia ostrego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, wtórnego do wrzodu trawiennego, stratyfikowany według klasyfikacji Forresta.

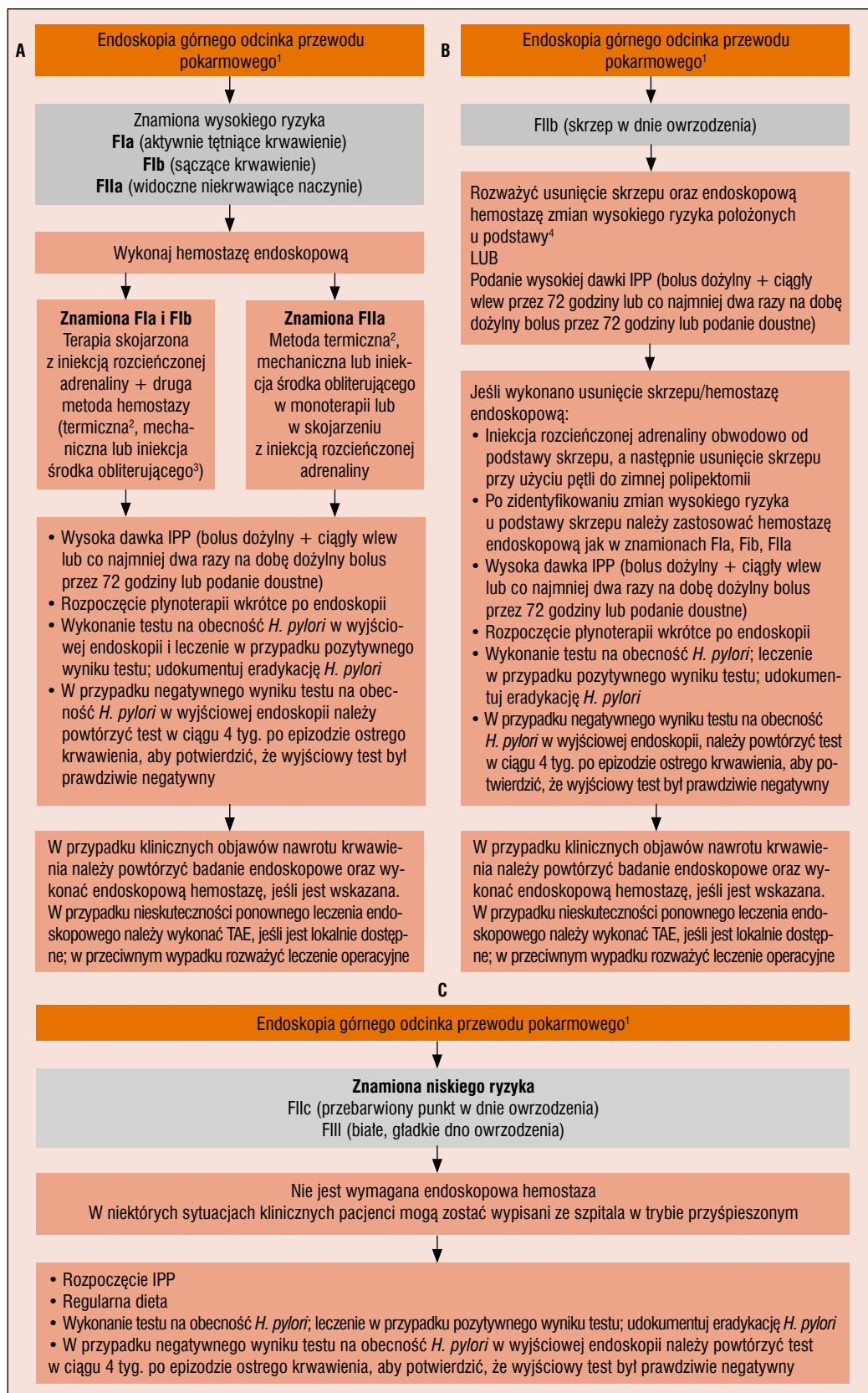
Dwie ostatnie metaanalizy potwierdzają wyższość skojarzonej terapii endoskopowej (wstrzyknięcie adrenaliny plus terapia termiczna lub wstrzyknięcie adrenaliny plus terapia mechaniczna) nad podaniem adrenaliny w monoterapii w chorobie wrzodowej ze znamionami wysokiego ryzyka nawrotu krwawienia [124, 125].

Baracat i wsp. [124] przeprowadzili systematyczny przegląd i metaanalizę 28 badań z randomizacją, obejmujących 2988 dorosłych z wrzodami trawiennymi z endoskopowymi znamionami wysokiego ryzyka krwawienia. Autorzy wykazali, że sama iniekcja adrenaliny w porównaniu z iniekcją adrenaliny i terapią termiczną, była gorsza pod względem częstości nawrotu krwawienia z wrzodu [ryzyko różnicy (RD) $-0,08$, 95%CI $-0,14$ do $-0,02$] i potrzeby operacji w trybie nagłym (RD $-0,06$, 95%CI $-0,12$ do $0,00$). Co więcej, wykazano również, że sama terapia iniekcyjna w porównaniu z wstrzyknięciem adrenaliny i terapią mechaniczną, była również gorsza pod względem ponownego krwawienia (RD $-0,10$, 95% CI $-0,018$ do $-0,03$) i potrzeby operacji (RD $-0,11$, 95% CI $-0,18$ do $-0,04$). Nie zaobserwowano istotnej różnicy śmiertelności pomiędzy powyższymi sposobami hemostazy. Shi i wsp. [125] wykazali w metaanalizie sieciowej, że zastosowanie hemostazy mechanicznej po podaniu adrenaliny zmniejszyło prawdopodobieństwo ponownego krwawienia

i operacji (OR $0,19$, 95% CI $0,07-0,52$ i OR $0,10$, 95% CI $0,01-0,50$), podczas gdy zastosowanie terapii termicznej zmniejszyło jedynie częstość ponownego krwawienia z wrzodu.

W odniesieniu do bezkontaktowej terapii termicznej [np. argonowa koagulacja plazmowa (APC)], ograniczone dane z trzech, ostatnich RCT sugerują, że w krwotoku z wrzodu trawiennego APC może zapewnić podobną skuteczność jak podanie środka obliterującego (polidokanol) lub jak zastosowanie kontaktowej terapii termicznej (sonda cieplna) [119]. Niedawno, pojedyncze RCT (założenie noninferiority) porównało skojarzoną terapię endoskopową z zastosowaniem iniekcji adrenaliny z APC w stosunku do iniekcji adrenaliny z zastosowaniem koagulacji typu soft za pomocą kleszczyków hemostatycznych [126]. Autorzy opisali podobne wyniki między APC a kleszczami hemostatycznymi w odniesieniu do częstości uzyskania pierwotnej hemostazy (96,0% v. 96,1%, $p=1,00$), nawrotu krwawienia w ciągu 7 dni (4,0% v. 6,6%, $p=0,72$) i wskaźnika ponownego krwawienia z wrzodu w ciągu 30 dni (6,7% v. 9,2%, $p=0,56$).

Lekarze muszą rozróżnić dwa kliniczne scenariusze ostrego UGIH: przetrwałe lub nawracające krwawienie. Przetrwałe krwawienie jest definiowane jako aktywnie trwające krwawienie (tryskające, pulsujące krwawienie tętnicze lub sączące), które jest odporne na standardowe metody hemostazy i nie ustaje pod koniec wyjściowej endoskopii. Nazywa się je również „nieudaną pierwotną hemostazą endoskopową” [1]. W wielu badaniach z randomizacją porównano alternatywne metody leczenia u pacjentów z uporczywym krwawieniem z wrzodów. Metaanalizy i retrospektywne serie przypadków porównujące TAE i zabieg chirurgiczny sugerują, że wyniki leczenia obu metod są podobne [127–129]. Przezcewnikowa embolizacja tętnic wiąże się jednak z wyższym odsetkiem niepowodzeń w kontroli krwawienia [127–129]. Wynik populacyjnego, kohortowego badania porównującego wyniki u 282 pacjentów (97 TAE i 185 operacji) wykazał o 34% niższą śmiertelność wśród osób w grupie TAE (skorygowany HR $0,66$, 95% CI $0,46-0,96$). Jednak, podobnie jak



Rycina 3. Algorytm endoskopowego leczenia NVUGIH wtórnego do wrzodu trawiennego. Znamiona endoskopowe stratyfikowane według klasyfikacji Forresta: a Fla, Fib, FIIa; b FIIb; c FIIc, FIII. ¹Zaleca się zastosowanie dużego, jednokanałowego lub dwukanałowego terapeutycznego endoskopu górnego odcinka przewodu pokarmowego. ²Sonda o rozmiarze 10Fr jest rekomendowana do kontaktowej terapii termicznej. ³Alkohol etylowy, polidokanol lub etanoloamina wstrzykiwane w ograniczonych ilościach. ⁴Korzyści z endoskopowej hemostazy mogą być większe u pacjentów z wyższym ryzykiem nawrotu krwawienia, np. z wiekiem, chorobami współistniejącymi, wewnątrzszpitalnym UGIH. GI – żołądkowo-jelitowy; IPP – inhibitor pompy protonowej; TAE – przezcewnikowa embolizacja angiograficzna

w innych badaniach kohortowych, ponowne krwawienie występowało częściej po TAE (HR 2,48, 95% CI 1,33–4,62), natomiast zdarzenia niepożądane były istotnie częstsze po operacji (32,2% v. 8,3%, $p < 0,001$) [130].

Od czasu opublikowania pierwszych wytycznych ESGE o NVUGIH w 2015 roku, w kilku dodatkowych badaniach doniesiono o skuteczności klinicznej miejscowych środków hemostatycznych (np. TC-325, Endoclot i Inha University-Endoscope Wound Dressing [UI-EWD]) u pacjentów z krwawieniem wtórnym do krwawienia z wrzodu trawiennego. Obejmują one serie przypadków, wielośrodkowy rejestr pacjentów, pilotażowe badanie RCT oraz analizę kosztów leczenia [131–134]. Wielośrodkowy (12 ośrodków) rejestr pacjentów ocenił skuteczność TC-325 w krwawieniu z górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego [167/314 (53%) z powodu wrzodu trawiennego] [132]. W podgrupie krwotoku z wrzodu trawiennego (najczęstsze znamiona F1b) autorzy odnotowali ogólny wskaźnik hemostazy 86%, ogólny wskaźnik ponownego krwawienia 12,7% oraz 7-dniową i 30-dniową śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny odpowiednio 16,2% i 24,6%. Dane te należy jednak interpretować z ostrożnością ze względu na nieodłączne ograniczenia rejestrów pacjentów, które obejmują brak randomizacji lub sekwencyjnej selekcji pacjentów, różne przyczyny krwawienia (z nadreprezentacją krwawienia z przewodu pokarmowego wtórnym do nowotworu w kohorcie), stronniczość w doborze pacjentów, zgłaszanie danych przez pacjentów lub niezweryfikowane wyniki. Ponadto, w pilotażowym RCT oceniano skuteczność kliniczną TC-325 z/bez wstrzyknięcia adrenaliny w porównaniu z klipsowaniem klasycznym TTS (klipsy podawane przez kanał roboczy) z/bez wstrzyknięcia adrenaliny u 39 pacjentów z aktywnym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego (w większości przypadków z wrzodu trawiennego i 35/39 pacjentów [89,7%] ze zmianą F1b) [133]. Autorzy stwierdzili, że pierwotną hemostazę osiągnięto we wszystkich przypadkach TC-325 i w 90% przypadków pacjentów leczonych mechanicznie ($p = 0,49$). Nie było istotnych statystycznie różnic w nawrocie krwawienia,

potrzebie operacji lub śmiertelności między grupami. Było to małe badanie pilotażowe, w którym włączono ograniczoną liczbę pacjentów, a zatem nie miało wystarczającej mocy, aby wykazać statystycznie istotną różnicę między grupami. Co więcej, pięciu pacjentów w grupie TC-325 wymagało dodatkowej interwencji endoskopowej we wtórnej endoskopii, podczas gdy żaden z grupy pacjentów leczonych za pomocą klipsów nie wymagał takiej terapii ($p = 0,04$). Wyniki te nie powinny być ekstrapolowane na zmiany krwawiące typu F1a. Wreszcie, model analizy decyzyjnej porównywał opłacalność tradycyjnej hemostazy endoskopowej w połączeniu z TC-325 oraz opłacalność każdej z tych metod oddzielnie [134]. Autorzy stwierdzili, że tradycyjna endoskopowa hemostaza uzupełniona TC-325 była bardziej skuteczna (zapobiegła w 97% ponownemu krwawieniu) i tańsza niż leczenie porównawcze (średni koszt na pacjenta 9150 USD). Drugim najbardziej opłacalnym podejściem była TC-325 plus tradycyjna hemostaza endoskopowa (5,8% mniej skuteczna i 635 USD droższa na pacjenta). Ograniczenia miejscowych aerozoli/proszków polegają na tym, że wiążą się one tylko z miejscami z aktywnym krwawieniem i zwykle zmywają się w ciągu 12–24 godzin, dlatego są środkiem tymczasowym.

Rola klipsów mocowanych na nasadce [np. klips Over the Scope (OTSC), Ovesco, Tübingen, Germany; oraz system Padlock, Steris Endoscopy, Mentor, Ohio, USA] w leczeniu ostrego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, stosowanych jako leczenie pierwszego i drugiego rzutu (np. endoskopia ratunkowa) nadal ewoluuje. W retrospektywnej serii przypadków oceniającej technologię klipsów Over-the-Scope (OTS) jako leczenia pierwszego rzutu w krwawieniu z górnego odcinka przewodu pokarmowego (badanie FLETRock), Wedi i wsp. [135] zakwalifikowali 118 pacjentów z NVUGIH, w tym 60 pacjentów (50,8%) z dużym ryzykiem zgonu określanym na podstawie skali Rockall ≥ 8 punktów. Zatrzymanie krwawienia podczas pierwotnej endoskopii uzyskano u 107 pacjentów (hemostaza z użyciem tylko zestawu OTS)

oraz u 7 pacjentów (1,7%) podczas wtórnej endoskopii (hemostaza z klipsowaniem OTS w kombinacji z dodatkowymi technikami). W 7,5% przypadków aplikacja klipsa nie spowodowała zatrzymania krwawienia i leczenie zdefiniowano jako niepowodzenie kliniczne. Pacjenci z aktywnym krwawieniem F1a mieli wyższe ryzyko nawrotu krwawienia (11/31 pacjentów, 35,5%). Manta i wsp. [136] w wielośrodkowym, retrospektywnym badaniu oceniali 286 pacjentów (74,8% z NVUGIH), którzy byli leczeni z wykorzystaniem klipsów OTS w pierwszej linii leczenia endoskopowego. Z 214 pacjentów z ostrym NVUGIH, sukces kliniczny został osiągnięty u 208 pacjentów (97,2%), w tym u 202/208 (97,1%) uzyskano hemostazę z użyciem klipsów OTS w monoterapii. Wczesny nawrót krwawienia, w ciągu 24 godzin, wystąpił u 9 pacjentów (4,5%). Nie zaobserwowano odroczonego krwawienia w ciągu 30-dniowej obserwacji. Z przyczyn technicznych nie doszło do założenia klipsów OTS u 6 pacjentów z wrzodem zlokalizowanym w dnie żołądka lub na przedniej ścianie opuszki dwunastnicy. Brandler i wsp. [137] opublikowali inną retrospektywną serię przypadków 67 pacjentów (60 pacjentów z ostrym NVUGIH, w tym 49 z powodu wrzodu trawiennego, 11 z aktywnym krwawieniem F1a) z krwawiącymi zmianami zdefiniowanymi przez autorów jako zmiany z „wysokim ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych” (widoczne naczynie > 2 mm; lokalizacja owrzodzenia w miejscu dobrego unaczynienia, włączając tętnicę żołądkowo-dwunastniczą i lewą tętnicę żołądkową; penetrujący, drażące lub zwłókniałe owrzodzenie ze znamionami wysokiego ryzyka). System klipsów OTS wykorzystano jako terapię pierwszego rzutu u 49 pacjentów. Autorzy odnotowali 100% sukces techniczny, udane klipsowanie systemem OTS u 52 (81,3%) pacjentów (brak krwawienia związanego z koniecznością wykonania ponownej interwencji OTS) i prawdziwy sukces (brak krwawienia w ciągu 30 dni) u 46 pacjentów (71,8%). Nie zgłoszono zdarzeń niepożądanych.

W przeglądzie systematycznym i metaanalizie Chandrasekar i wsp. [138] zbadali skuteczność klipsów montowanych na nasad-

kach w osiągnięciu „ostatecznej hemostazy” w krwawieniu z górnego odcinka przewodu pokarmowego, określanej jako skuteczna hemostaza pierwotna bez ponownego krwawienia w następującym okresie obserwacji (mediana 56 dni). Metaanaliza obejmowała 21 badań (1 RCT, 20 obserwacyjnych) z 851 pacjentami (687 z krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego). U 75,8% pacjentów system klipsów OTS był stosowany jako terapia endoskopowa pierwszego rzutu, a ostateczną hemostazę osiągnięto w 86,6% przypadków (95% CI 81,9–91,3). Wskaźnik nawrotu krwawienia u pacjentów z ostrym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego wynosił 11% (95% CI 6,8–15,2%). Wskaźnik nieskuteczności systemu OTS dla krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego wynosił 6,2% (95% CI 3,1–9,2%) i 16,9% (95% CI 9,3–24,5%) odpowiednio dla pierwszej i drugiej linii leczenia. Należy zaznaczyć, że powyższa metaanaliza ma swoje ograniczenia, ponieważ wszystkie włączone badania, z wyjątkiem jednego, były obserwacyjne. Inne badanie obserwacyjne również wykazało skuteczność i bezpieczeństwo systemu OTS w pierwszej i drugiej linii leczenia hemostatycznego, z podobnymi rezultatami [139–144].

Niedawno opublikowano przez Jansen i wsp. [145], pierwsze zaślepienie RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo klipsów montowanych na nasadce (klipsy OTS, n = 25) w porównaniu ze standardową terapią endoskopową (klips TTS lub kontaktowa terapia termiczna z zastosowaniem elektrokoagulacji wielobiegunowej, n = 28), w pierwszej linii leczenia ostrego krwawienia z wrzodu trawiennego lub zmiany typu Dieulafoy. Badacze wykazali, że w porównaniu ze standardową terapią endoskopową, w grupie, w której zastosowano system OTS było mniej zdarzeń niepożądanych [0/25 (0%) v. 4/28 (14,3%), p = 0,049] i znacznie mniej nawrotów krwawienia w ciągu 30-dni [1/25 (4,0%) v. 8/28 (28,6%), p = 0,017]. Nie zaobserwowano różnic w częstości wykonanych operacji lub śmiertelności. Jednakże, należy wspomnieć o licznych ograniczeniach w metodologii tego badania takich jak mała liczba pacjentów, włączenie zmian Dieulafoy

i stosowanie niekonwencjonalnych definicji „poważnych” znamion endoskopowych niedawnego krwotoku, które nie są szeroko rozpowszechnione.

Schmidt i wsp. [146] w wieloośrodkowym, badaniu klinicznym z randomizacją z Europy i Azji (badanie STING) opisali 66 pacjentów z nawracającym krwotokiem z wrzodu trawiennego po początkowo udanej hemostazie endoskopowej, których losowo przydzielili do grupy leczonej za pomocą klipsów OTS (n = 33) lub standardową terapią endoskopową (z użyciem klipsów TTS, n = 31 lub kontaktowej terapii termicznej z iniekcją rozcieńczonej adrenaliny, n = 2). Według analizy „per protocol”, uporczywe krwawienie z owrzodzenia zaobserwowano u 14 pacjentów (42,4%) w grupie leczonej standardową terapią endoskopową i u 2 pacjentów (6,0%) w grupie z użyciem klipsów OTS (p = 0,001). Nawracające krwawienie z owrzodzenia w ciągu 7 dni wystąpiło u 5 pacjentów (16,1%) w grupie standardowej terapii w porównaniu z 3 pacjentami (9,1%) w grupie z użyciem klipsów OTS (p = 0,47). Nawrót krwawienia wystąpił u 19 pacjentów (57,6%) w grupie standardowej terapii i u 5 pacjentów (15,2%) w grupie z użyciem klipsów OTS (różnica bezwzględna 42,4%, 95%CI 21,6–63,2%; p = 0,001). W ciągu 30 dni obserwacji jeden pacjent (3,0%) w grupie terapii standardowej i 1 pacjent (3,0%) w grupie OTS wymagał operacji (p = 0,99), 2 pacjentów (6,3%) zmarło w grupie leczonej terapią standardową i 4 pacjentów (12,1%) zmarło w grupie OTSC (p = 0,67).

Do tej pory prawie wszystkie dowody na skuteczność systemu OTS pochodzą z badań obserwacyjnych serii przypadków lub serii przypadków porównanych z historycznymi grupami kontrolnymi. Potrzebne są badania z randomizacją bezpośrednio porównujące środki miejscowe i klipsy/klamry OTS z tradycyjnymi terapiami hemostazy w celu lepszego określenia ich prawdziwej skuteczności i bezpieczeństwa zarówno w pierwszej, jak i drugiej linii endoskopowego leczenia ostrego, nieżylakowatego krwawienia

z górnego odcinka przewodu pokarmowego, zwłaszcza krwawienia z wrzodu trawiennego.

ZALECENIA

ESGE zaleca rozważenie zastosowania kleszczyków hemostatycznych jako alternatywnej opcji endoskopowej hemostazy w krwotoku z wrzodu trawiennego.

Słabe zalecenie, dane umiarkowanej jakości.

We wcześniej opublikowanych wytycznych ESGE z 2015 roku, dotyczących nieżylakowego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, przedstawiono dwa małe badania porównujące skuteczność terapii mechanicznej w porównaniu z kleszczami hemostatycznymi w krwotoku z wrzodu trawiennego [147, 148]. Pierwszym z nich było RCT przeprowadzone u 96 pacjentów z wysokim ryzykiem krwawienia z wrzodu trawiennego; wynik wykazał, że stosowanie monopolarnej, koagulacji typu soft kleszczykami hemostatycznymi było równie skuteczne jak terapia mechaniczna [147]. Drugie, kohortowe badanie prospektywne obejmujące 50 pacjentów, u których bipolarnie kleszczyki hemostatyczne były skuteczniejsze niż klipsy endoskopowe, zarówno pod względem początkowej hemostazy (100% v. 78,2%, p < 0,05), jak i zapobiegania nawrotom krwawienia (3,7% v. 22,2%, P nieistotne) [148]. Niedawno w trzech dodatkowych badaniach z randomizacją oceniono skuteczność kleszczyków hemostatycznych w krwotoku z wrzodu trawiennego. Nunoe i wsp. [149] włączyli do badania 111 pacjentów z krwotokiem z wrzodu trawiennego. W grupie z użyciem klipsów hemostatycznych w porównaniu z kontaktową terapią termiczną (tj. sondą termiczną), kleszczyki hemostatyczne osiągnęły znacznie wyższy wskaźnik hemostazy pierwotnej (96% v. 67%, p < 0,001) i niższy wskaźnik ponownego krwawienia z owrzodzenia (0 v. 12%). Kim i wsp. [150] uwzględnili 151 pacjentów i nie wykazali żadnej istotnej różnicy w częstości pierwotnej hemostazy, ponownego krwawienia, zdarzeń niepożądanych lub śmiertelności

między koagulacją plazmą argonową (APC, *argon plasma coagulation*) a szczypcami hemostatycznymi. Wreszcie Toka i wsp. porównali iniekcję adrenaliny plus użycie kleszczyków hemostatycznych z iniekcją adrenaliny plus terapia mechaniczna z użyciem zacisków TTS u 112 pacjentów i wykazali, że w porównaniu z terapią mechaniczną kleszczyki hemostatyczne osiągnęły znacznie wyższe wskaźniki hemostazy pierwotnej (98,2% v. 80,4%, $p = 0,004$) i znacznie rzadszy nawrót krwawienia z owrzodzenia (3,6% v. 17,7%, $p = 0,04$) [151].

W ramce 1 przedstawiono opis procedur leczniczych do endoskopowej hemostazy.

POSTĘPOWANIE PO ENDOSKOPII

Leczenie inhibitorami pompy protonowej

ZALECENIA

ESGE rekomenduje leczenie dużą dawką IPP pacjentów, u których wykonano endoskopową hemostazę lub stwierdzono owrzodzenie FlIb (przytwierdzony skrżep) nieleczone endoskopowo.

(a) terapia IPP powinna być podana w bolusie i kontynuowana w dożylnym wlewie (np. 80 mg bolus, następnie 8 mg/godz.) przez 72 godz. po endoskopii.

(b) wysoka dawka IPP podana w dożylnym bolusie (2 × dziennie) lub doustnie (2 × dziennie) powinna być rozważona jako alternatywna droga leczenia. Silne zalecenie, dowody wysokiej jakości.

RAMKA 1. ZESTAW NARZĘDZI DO HEMOSTAZY ENDOSKOPOWEJ

Terapia iniekcyjna

Podstawowym mechanizmem działania terapii iniekcyjnej jest miejscowa tamponada wynikająca z efektu objętościowego. Rozcieńczona adrenalina (1:10 000 lub 1:20 000 z roztworem soli fizjologicznej wstrzykiwanym w porcjach 0,5–2 ml w podstawę owrzodzenia i wokół niej) może wywoływać również drugorzędny efekt, powodując miejscowe zwężenie naczyń. Środki obliterujące, takie jak etanol, etanoloamina i polidokanol, powodują hemostazę poprzez bezpośrednie uszkodzenie tkanki i zakrzepicę. Inną klasą środków do wstrzykiwania są kleje tkankowe, w tym kleje trombinowe, fibrynowe i cyjanoakrylowe, które są stosowane do tworzenia pierwotnego uszczelnienia w miejscu krwawienia.

Endoskopowe wstrzyknięcie wykonuje się za pomocą igieł, które składają się z zewnętrznej osłony i wewnętrznej igły z pustym rdzeniem (19–25G). Endoskopista lub pielęgniarka asystująca wciąga igłę do plastikowej osłony, aby zapewnić bezpieczne przejście przez kanał roboczy endoskopu. Po wyprowadzeniu cewnika z kanału roboczego i umieszczeniu go w pobliżu miejsca krwawienia, igłę wysuwa się z osłonki i roztwór wstrzykuje się do błony śluzowej za pomocą strzykawki przymocowanej do rękojści cewnika.

Terapia termiczna

Urządzenia termiczne dzielą się na modalności kontaktowe i bezkontaktowe. Kontaktowe urządzenia termiczne obejmują: sondy termiczne, które generują ciepło bezpośrednio; multipolarne/bipolarne sondy elektrokoagulacyjne, które wytwarzają ciepło pośrednio poprzez przepływ prądu elektrycznego przez tkankę, oraz monopolarne/bipolarne kleszcze hemostatyczne. Bezkontaktowe urządzenia termiczne obejmują koagulację plazmą argonową. Ciepło generowane przez te urządzenia prowadzi do obrzęku, koagulacji białek tkankowych, zwężenia naczyń i pośredniej aktywacji kaskady krzepnięcia, co skut-

kuje efektem hemostatycznym. Kontaktowe sondy termiczne wykorzystują również lokalną tamponadę (mechaniczny nacisk końcówki sondy bezpośrednio na miejsce krwawienia) w połączeniu z ciepłem lub prądem elektrycznym do koagulacji naczyń krwionośnych w procesie znanym jako „koagulacja koaptacyjna”. Sondy termiczne (dostępne w rozmiarach 7Fr i 10Fr) składają się z powlekanego teflonem, pustego, aluminiowego cylindra z wewnętrzną węzownicą grzewczą połączoną termozłączem z końcówką sondy w celu utrzymania stałej mocy wyjściowej (mierzonej w dżulach, zwykle dostarczając 15–30J). Wielobiegunowe/bipolarne sondy kontaktowe do elektrokoagulacji dostarczają energię cieplną poprzez uzupełnienie lokalnego obwodu elektrycznego (nie jest wymagana podkładka uziemiająca) pomiędzy dwiema elektrodami na końcówce sondy, gdy prąd przepływa przez niewysuszoną tkankę. Gdy docelowa tkanka wysycha, następuje spadek przewodnictwa elektrycznego, ograniczając maksymalną temperaturę, głębokość i obszar uszkodzenia tkanki. Pedał nożny, używany przez endoskopistę, aktywuje sondę termiczną, kontroluje dostarczanie energii (mierzonej w watach) i zapewnia płukanie strumieniem wody. Standardowe ustawienie stosowane w celu uzyskania hemostazy w krwawieniu z wrzodów trawiennych to 15–20 watów, które są dostarczane w aplikacjach 8–10-sekundowych (powszechnie nazywanych stacjami tamponad). Monopolarne/bipolarne kleszczyki hemostatyczne są kontaktowymi przyrządami termicznymi, szeroko stosowanymi w koagulacji naczyń krwionośnych lub leczeniu aktywnego krwawienia podczas endoskopowej dyssekcji podśluzówkowej (ESD) i endoskopii trzeciej przestrzeni (np. [POEM]). Jednak badania oceniające użyteczność i bezpieczeństwo kleszczyków hemostatycznych w leczeniu krwawienia z wrzodu trawiennego są ograniczone. Technicznie, kleszcze hemostatyczne są stosowane w inny

sposób podczas leczenia krwawienia w ESD/POEM i wrzodach trawiennych. W przypadku ESD/POEM naczynie chwyta się i delikatnie wycofuje kleszczami, a następnie stosuje miękką koagulację. W leczeniu krwawienia z wrzodu trawiennego miękką koagulację stosuje się bezpośrednio przez zetknięcie miejsca krwawienia z zamkniętą końcówką kleszczyków hemostatycznych. Należy wziąć pod uwagę potencjalne wady kleszczyków hemostatycznych, w tym zmniejszenie efektu krzepnięcia w obecności krwi, skrzepów lub wody między końcówką kleszczyków a miejscem krwawienia. Ponadto, ze względu na monopolarny charakter niektórych kleszczyków hemostatycznych, u pacjentów z rozrusznikami serca i kardiowerterem-defibrylatorem należy dostosować tryb pracy urządzenia sercowego.

Koagulacja plazmą argonową (APC), czyli bezkontaktowa modalność termiczna, wykorzystuje monopolarny prąd zmienny o wysokiej częstotliwości, który jest doprowadzany do tkanki docelowej bez kontaktu mechanicznego, co powoduje koagulację tkanki powierzchniowej. Elektrycy przepływają przez strumień elektrycznie aktywowanego, zjonizowanego argonu, od elektrody sondy do celu, powodując wysuszenie tkanki na powierzchni. Gdy powierzchnia tkanki traci przewodnictwo elektryczne, strumień plazmy przesuwana się do sąsiedniej niewysuszonej (przewodzącej) tkanki, co ponownie ogranicza głębokość uszkodzenia tkanki. Jeśli cewnik APC nie znajduje się w pobliżu tkanki docelowej, nie dochodzi do zapłonu gazu, a naciśnięcie pedału nożnego powoduje jedynie przepływ obojętnego argonu. Głębokość koagulacji zależy od ustawienia mocy generatora, czasu aplikacji oraz odległości od końcówki sondy do tkanki docelowej (optymalna odległość 2–8 mm).

Terapia mechaniczna

Endoskopowe terapie mechaniczne obejmują klipsy [*through the-scope* (TTS) i mocowane na nasadce] oraz urządzenia do opaskowania. Zaciski endoskopowe TTS są umieszczane bezpośrednio w krwawiącym miejscu i zazwyczaj zsuwają się w ciągu kilku dni lub tygodni po umieszczeniu. Dostępne klipsy mają różną długość szczęk i szerokość otwarcia. Cewnik wprowadzający zbudowany jest z metalowego kabla w osłonie zamkniętej w cewniku teflonowym. Po wprowadzeniu cewnika przez kanał roboczy endoskopu zacisk jest wysuwany z pochewki. Zacisk jest następnie umieszczany nad obszarem docelowym i otwierany za pomocą uchwytu tłoka. Mechanizm obrotowy na uchwycie jest dostępny w niektórych klipsach dostępnych na rynku, co umożliwi endoskopistę zmianę orientacji klipsa w miejscu krwawienia. Szczęki zacisku są zamykane na tkance docelowej za pomocą uchwytu urządzenia. Niektóre klipsy można otwierać, zamykać i przestawiać, podczas gdy inne są na stałe rozkładane i zwalniane po zamknięciu klipsa. Podobnie, niektóre zaciski są automatycznie

zwalniane po założeniu, podczas gdy inne wymagają zmiany położenia uchwytu tłoka w celu zwolnienia założonego zacisku z cewnika. Hemostazę uzyskuje się poprzez mechaniczne uciskanie miejsca krwawienia. Obecnie na rynku dostępne są dwa rodzaje klipsów mocowanych na nasadkach do stosowania w krwawieniu z przewodu pokarmowego: system Ovesco Over The Scope Clip (OTSC) (Ovesco Endoscopy, Tübingen, Niemcy) oraz system Padlock (Steris Endoscopy, Mentor, Ohio, USA). Urządzenia te są podobne pod tym względem, że oba wykorzystują nasadkę aplikatora wstępnie załadowaną zaciskiem nitinolowym (w kształcie pazura z zębami lub w kształcie sześciokąta z obwodowo umieszczonymi zębami wewnętrznymi), który pasuje do końcówki endoskopu. Istnieją jednak pewne różnice między tymi systemami. W systemie Ovesco OTSC nasadka aplikatora z wstępnie załadowanym klipsem nitinolowym jest przymocowana do końcówki endoskopu i zawiera gwint zwalnający klips, który jest przeciągany wstecznie przez kanał roboczy endoskopu i mocowany do pokrętła zamontowanego na porcie dostępu do kanału roboczego endoskopu. Zacisk jest zwalniany przez obracanie pokrętła przez endoskopistę w sposób podobny do zakładania opaski żyłkowej. W przeciwieństwie do tego Padlock uruchamia swój sześciokątny klips za pomocą mechanizmu zwalnającego „lock-it”. Jest on instalowany na uchwycie endoskopu i łączy się z klipsem za pomocą kabla poprowadzonego na zewnątrz endoskopu. Dzięki temu, w przeciwieństwie do systemu OTSC, Padlock nie zajmuje kanału roboczego endoskopu. Klipsy obu systemów mogą pozostać przymocowane do tkanki przez wiele tygodni. Założenie klipsu montowanego na nasadce wymaga dokładnego umiejscowienia i odpowiedniego wciągnięcia tkanki do nasadki urządzenia (przez zassanie lub użycie retraktora/urządzenia kotwiczącego), zanim zacisk zostanie prawidłowo założony. Klipsowanie zmian zlokalizowanych w trudnych pozycjach anatomicznych, takich jak proksymalna część krzywizny mniejszej żołądka i przejście anatomiczne z opuszki do części zstępującej dwunastnicy, może być technicznie trudne. Istnieją również doniesienia o stosowaniu opasek do podwiązywania żyłaków przetyku w leczeniu NVUGIH (np. zmian Dieulafoy). Wymaga to umieszczenie elastycznych opasek na tkance, w celu wytworzenia mechanicznej kompresji i tamponady.

Terapia miejscowa

Coraz częściej stosuje się miejscowe środki hemostatyczne w nieżyłkowym krwotoku z górnego odcinka przewodu pokarmowego (NVUGIH). Do zalet bezkontaktowego podawania środków hemostatycznych przez cewnik natryskowy należy łatwość użycia, brak potrzeby precyzyjnej lokalizacji zmiany, dostęp do zmian w trudnych lokalizacjach oraz możliwość leczenia większej powierzchni. Jednym z przykładów środka miejscowego jest TC-325, znany również jako Hemospray (Cook Medical, Winston-Salem, North

Carolina, USA), który jest zastrzeżonym, nieorganicznym, absorbującym proszkiem, który szybko koncentruje czynniki krzepnięcia w miejscu krwawienia, tworząc skrzep. Hemospray jest nakładany za pomocą ręcznego urządzenia składającego się ze zbiornika CO₂ pod ciśnieniem, cewnika wprowadzanego przez kanał roboczy i zbiornika na wkład z proszkiem. Proszek aplikuje endoskopista poprzez naciśnięcie przycisku w seriach 1–2-sekundowych, aż do uzyskania hemostazy. Maksymalna ilość TC-325, którą można bezpiecznie podać podczas pojedynczej sesji leczenia, nie została jeszcze ustalona. Koagulat zwykle odpada w ciągu 3 dni i jest naturalnie eliminowany. Inne miejscowe spraye/proszki hemostatyczne to EndoClot, Ankaferd Blood Stopper i Inha University-Endoscopic Wound Dressing (UI-EWD). EndoClot (EndoClot Plus, Santa Clara, Kalifornia, USA) składa się z zmodyfikowanych, wchłaniających polimerów i jest przeznaczony do stosowania jako adiuwantowy środek hemostatyczny do kontroli krwawienia w przewodzie pokarmowym. Jest to biokompatybilny, nieropotwórczy, związek pochodzenia skrobiowego, który szybko absorbuje wodę z osocza i koncentruje płytki krwi, czerwone krwinki i białka pozakrzepowe w miejscu krwawienia, aby przyspieszyć kaskadę

krzepnięcia. Ocenie poddano również spreje/proszki hemostatyczne pochodzące z produktów/ekstraktów roślinnych, takie jak Ankaferd Blood Stopper (Ankaferd Health Products, Istambuł, Turcja). Środek ten działa stymulująco na agregację erytrocytów, miejscowo indukując tworzenie siatki białkowej, bez znaczącego wpływu na czynniki krzepnięcia i płytki krwi. Proszek jest dostarczany do miejsca krwawienia przez natryskowy cewnik endoskopowy, aż do utworzenia przylegającego skrzepu. Częsteczki są usuwane z miejsca krwawienia w ciągu kilku godzin lub dni. Ponadto na rynku dostępny jest biokompatybilny, naturalny polimer w postaci proszku UI-EWD (NextBiomedical, Incheon, Korea Południowa), wykorzystujący dekstran aldehydowy i L-lizynę modyfikowaną kwasem bursztynowym, który po kontakcie z wodą przekształca się w żel adhezyjny. Proszek hemostatyczny podawany jest przez cewnik natryskowy umieszczony w kanale roboczym endoskopu.

Należy zauważyć, że ogólna skuteczność środków miejscowych w aktywnym krwawieniu tętniczym (Fla) może być ograniczona ze względu na szybki efekt „wypłukiwania” środka hemostatycznego przez ciągły przepływ krwi.

W poprzednio opublikowanych, opartych na dowodach naukowych wytycznych, zalecono terapię IPP, podawaną dożylnie w bolusie w dawce 80 mg, a następnie ciągłą infuzję 8 mg/godz., aby zmniejszyć nawrót krwawienia i śmiertelność u pacjentów

k którzy przeszli pomyślnie endoskopową hemostazę owrzodzeń ze znamionami wysokiego ryzyka nawrotu krwawienia [1, 15]. Metaanaliza badań klinicznych z randomizacją, porównujących małe dawki IPP (80 mg/dobę lub mniej) do dużej dawki IPP (> 80 mg/dobę) wykazała, że wyniki leczenia pacjentów w obu grupach były podobne w przerywanym leczeniu IPP (podawanym jako bolus dożylny lub doustnie). Sachar i wsp. w metaanalizie 13 randomizowanych badań klinicznych oceniających leczenie endoskopowe hemostazą wrzodów wysokiego ryzyka krwawienia, porównali przerywane dawkowanie IPP (doustnie lub dożylnie) ze schematem leczenia IPP 80 mg w bolusie dożylnym, a następnie ciągłą infuzję 8 mg/godzinę [154]. Autorzy stwierdzili, że ryzyko względne nawrotu krwawienia w ciągu 7 dni w przypadku przerywanego wlewu IPP w porównaniu z bolusem i ciągłym wlewem IPP wynosiło 0,72 (górna granica jedno-

stronnego przedziału ufności 95% CI, 0,97), z bezwzględną różnicą ryzyka –2,64. Ryzyko względne dla innych wyników, w tym interwencji radiologicznej/chirurgicznej i śmiertelności, nie wykazały różnic między dwoma schematami podania. Powyższe metaanalizy wskazują, że przerywana terapia IPP może być porównywalna z dożylnym bolusem i ciągłym wlewem IPP po endoskopowej hemostazie.

Biorąc pod uwagę profil farmakodynamiczny IPP, należy rozważyć stosowanie wyższej dawki IPP (80 mg lub więcej) podawanej dożylnie lub doustnie, co najmniej dwa razy dziennie [155]. Dane te wydają się być poparte wynikami z RCT (podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo), w którym losowo przydzielono pacjentów z krwotokiem z wrzodu trawiennego do leczenia ciągłym wlewem esomeprazolu lub do doustnego podania esomeprazolu w dawce 40 mg dwa razy dziennie przez 72 godziny (odpowiednio 118 v. 126 pacjentów) po endoskopowej hemostazie [156]. W tym badaniu, nawrót krwawienia w 30-dniowej obserwacji wystąpił odpowiednio u 7,7% oraz 6,4% pacjentów (różnica –1,3 punktów procentowych, 95% CI –7,7 do 5,1 punktów

procentowych) [156]. Całe badanie było jednak przeprowadzone w populacji azjatyckiej, nie był to projekt badania *noninferiority*, badanie zakończono wcześniej ze względu na problem z rekrutacją pacjentów oraz nie ma próby wystarczającej wielkości, aby wykryć jakiegokolwiek drobne różnice pomiędzy niską a wysoką dawką IPP.

ZALECENIA

ESGE nie zaleca wykonywać powtórnej endoskopii jako rutynowego postępowania w NVUGIH. Silne zalecenie, dowody wysokiej jakości.

Rutynowa, powtórna endoskopia jest definiowana jako zaplanowane, ponowne badanie endoskopowe, oceniające poprzednio zdiagnozowaną, krwawiącą zmianę w ciągu 24 godz. od wyjściowej endoskopii [1]. W tej strategii wykonuje się powtórny endoskopie niezależnie od rodzaju krwawiącej zmiany, ryzyka nawrotu krwawienia lub klinicznych objawów nawrotu krwawienia. Jednakże, powtórna endoskopia powinna być zarezerwowana tylko dla wybranych pacjentów, u których istnieje wysokie ryzyko nawrotu krwawienia. Wcześniejsze badania nie wykazały klinicznych i ekonomicznych korzyści z wykonywania rutynowej endoskopii drugiego rzutu [157, 158]. Niedawno, dwa randomizowane badania z Azji wykazały brak korzyści z rutynowej, powtórnej endoskopii u pacjentów z krwotokiem z wrzodu trawiennego [159, 160]. Chiu i wsp. [159] wykazali podobne ryzyko nawrotu krwawienia w ciągu 30 dni u 10/153 (6,5%) pacjentów w grupie otrzymującej infuzję IPP oraz u 12/152 (7,9%) pacjentów w grupie z powtórny endoskopią ($p = 0,646$). Ponadto nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w pobycie pacjentów na OIT, konieczności transfuzji, potrzeby operacji i śmiertelności. Jednak pacjenci z grupy endoskopii drugiego rzutu byli wypisani ze szpitala 1 dzień wcześniej ($p < 0,001$). Park i wsp. [160] odnotowali wyższy wskaźnik ponownego krwawienia w ciągu 30 dni u pacjentów po rutynowej endoskopii drugiego rzutu (16/158 (10,2%) v. 9/161 (4,5%) $p = 0,13$). W związku z tym endoskopia drugiego rzutu powinna być zarezerwowana dla wybranych pacjentów obarczonych dużym ryzykiem

nawrotu krwawienia. Obejmuje to pacjentów, u których w wyjściowej endoskopii stwierdzono aktywnie krwawiącą zmianę, słabą widoczność, niepełne badanie, brak identyfikacji źródła krwawienia lub uzyskana podczas endoskopii hemostaza jest uznana przez endoskopistę za suboptymalną.

Postępowanie w nawrocie krwawienia

ZALECENIA

ESGE zaleca, aby nawracające krwawienie definiować jako ponowne krwawienie po wcześniejszej, udanej endoskopowej hemostazie. Silne zalecenie, dowody wysokiej jakości.

ZALECENIA

ESGE zaleca, aby u pacjentów z klinicznymi objawami nawrotu krwawienia rozważyć powtórny endoskopie górnego odcinka przewodu pokarmowego łącznie z leczeniem hemostatycznym, jeśli istnieją takie wskazania. Silne zalecenie, dowody wysokiej jakości.

ZALECENIA

ESGE rekomenduje, aby w przypadku nieudanej, powtórnej endoskopowej hemostazy rozważyć zastosowanie przezcewnikowej embolizacji angiograficznej (TAE). Leczenie operacyjne jest wskazane w przypadku, gdy leczenie TAE jest niedostępne lub po nieudanej próbie TAE. Silne zalecenie, dowody wysokiej jakości.

ZALECENIA

ESGE rekomenduje, aby u pacjentów z klinicznymi objawami nawrotu krwawienia z wrzodu trawiennego rozważyć zastosowanie klipsa montowanego na nasadce. W przypadku niepowodzenia tej metody w uzyskaniu wtórnej, endoskopowej hemostazy należy rozważyć przecewnikową embolizację angiograficzną (TAE). Leczenie operacyjne jest wskazane w przypadku, gdy leczenie TAE jest niedostępne lub po nieudanej próbie TAE. Silne zalecenia, dowody średniej jakości.

Jak wspomniano wcześniej, nawracające krwawienie definiuje się jako krwawienie po początkowo udanej, endoskopowej hemostazie [161]. Kliniczne objawy nawrotu krwawienia są zazwyczaj definiowane jako ponowne, krwawe wymioty lub podbarwiony krwią aspirat nosowo-żołądkowy po początkowo udanej hemostazie endoskopo-

wej; ponowna tachykardia lub hipotensja po wcześniejszym osiągnięciu stabilności hemodynamicznej; smoliste stolce i/lub obecność świeżej krwi w kale występujące po normalizacji zabarwienia stolca; spadek hemoglobiny ≥ 2 g/dl po osiągnięciu stabilnej wartości hemoglobiny [1, 15, 33].

Randomizowane badanie porównujące powtórny zabieg endoskopowy z zabiegiem chirurgicznym w postępowaniu z pacjentami z nawracającym krwawieniem z wrzodów trawiennych po udanej, pierwotnej kontroli endoskopowej wykazało, że u 35/48 (73%) pacjentów przydzielonych losowo do ponownego leczenia endoskopowego uzyskano długoterminową kontrolę krwawienia z wrzodów żołądka, uniknęło operacji oraz miało niższy wskaźnik zdarzeń niepożądanych w porównaniu z pacjentami poddanymi operacji. U pozostałych 13 pacjentów wykonano operację na ratunek życia z powodu nieudanej, powtórnej hemostazy endoskopowej (n = 11) lub perforacji w wyniku kontaktowej terapii termicznej (n = 2). Zaleca się, aby pacjenci z klinicznymi objawami nawrotu krwawienia byli poddani powtórnej endoskopii i leczeniu, jeśli jest to wskazane [162].

ESGE rekomenduje użycie klipsa mocowanego na nasadce lub miejscowego spreju/proszku hemostatycznego w przypadku nawracających krwawień, gdy standardowe zabiegi endoskopowe nie pozwalają na uzyskanie hemostazy. Jak opisano powyżej, ograniczone dane z randomizowanego badania klinicznego sugerują, że użycie klipsa mocowanego na nasadce może stać się leczeniem pierwszego rzutu w nawracających krwotokach z wrzodu żołądka [146].

W sporządzonych rejestrach i opisach serii przypadków, skuteczność hemostazy pierwotnej z użyciem proszku hemostatycznego sięga 95%. W rejestrze GRAPHE (*Groupe de Recherche Avancé des Praticiens Hospitaliers en Endoscopie*), który obejmował 202 pacjentów z krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego o różnej etiologii [wrzód trawienny u 75 pacjentów (37,1%), guz u 61 (30,2%), krwawienie po zabiegach endoskopowych u 35 (17,3%) oraz pozostałe u 31 (15,3%)], skuteczność pierwotnej, miejscowej hemostazy przy

użyciu proszku (TC-325) wynosiło 96,5% [163]. Proszek do stosowania miejscowego zastosowano jako terapię ratującą życie u 108 pacjentów (53,5%). Odsetek nawrotu krwawienia był wysoki i wynosił 26,7% do dnia 8. i 33,5% do dnia 30. W hiszpańskim, wieloośrodkowym, retrospektywnym badaniu, w którym 219 (83,9%) z 261 pacjentów miało ostre krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego (najczęstszą przyczyną krwawienia była choroba wrzodowa [28%], nowotwór złośliwy [18,4%] oraz krwawienie żołądkowo-jelitowe związane z endoskopią terapeutyczną [17,6%]), TC-325 zastosowano jako terapię ratunkową u 191 pacjentów (73,2%) z uzyskaniem pierwotnej hemostazy w 93,5% (95% CI 90–96%). Nawrót krwawienia w 3., 7. i 30. dniu po endoskopii wynosił odpowiednio 21,1%, 24,6% i 27,4% [164]. W związku z tym, należy rozważyć dalszy plan leczenia, po pomyślnym zastosowaniu miejscowego proszku hemostatycznego, takiego jak TC-325 (np. endoskopia drugiego rzutu lub skierowanie na TAE).

Wyniki niektórych badań klinicznych z randomizacją dowodzą, że profilaktyczne wykonanie TAE może zmniejszyć ryzyko nawrotu krwawienia u pacjentów z wrzodem trawiennym o wysokim ryzyku dalszego krwawienia [165]. W analizie podgrup, profilaktyczne wykonanie TAE u pacjentów z wrzodami o wielkości 15 mm lub więcej, istotnie zmniejszyło ryzyko ponownego krwawienia z 12/52 pacjentów (23,1%) do 2/44 (4,5%) pacjentów (p = 0,027). Liczba pacjentów, których należy poddać profilaktycznej TAE by zapobiec jednemu nawrotowi krwawienia (*number needed to treat*) wynosi 5.

Helicobacter pylori

ZALECENIA

ESGE zaleca, aby u pacjentów z krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego, wtórnym do wrzodu trawiennego, wykonać w ostrym stanie badanie na obecność *Helicobacter pylori* (w wyjściowej endoskopii) z rozpoczęciem odpowiedniej antybiotykoterapii w przypadku potwierdzenia infekcji. Silne zalecenie, dowody wysokiej jakości.

ZALECENIA

ESGE zaleca ponowną ocenę na obecność *H. pylori* u pacjentów z wynikiem negatywnym w wyjściowej endoskopii. Silne zalecenie, dowody wysokiej jakości.

ZALECENIA

ESGE zaleca udokumentowanie pomyślnej eradykacji *H. pylori*. Silne zalecenie, dowody wysokiej jakości.

Wartość i opłacalność eradykacji *H. pylori* u pacjentów z krwawieniem z wrzodów trawiennych jest dobrze poznana [166–168]. Ford i wsp. [169] opublikowali wyniki zaktualizowanych, 55 badań z randomizacją w *Cochrane Database of Systematic Reviews*, które oceniały korzyści wynikające z eradykacji *H. pylori* u pacjentów z wrzodem żołądka. W przypadku wrzodów dwunastnicy eradykacja okazała się bardziej skuteczna w porównaniu do leków gojących wrzody, jak i braku leczenia. Ponadto eradykacja skuteczniej zapobiegała nawrotowi wrzodów trawiennych i dwunastnicy w porównaniu z brakiem leczenia. Jednakże, wyniki przeglądu systematycznego nie wykazały wyższości terapii eradykacyjnej w gojeniu wrzodów trawiennych i zapobieganiu nawrotom wrzodów dwunastnicy w porównaniu z lekami gojącymi wrzody.

Konsekwencje opóźnionej diagnostyki w kierunku *H. pylori* i rozpoczęcia leczenia eradykacyjnego u pacjentów z krwotokiem z wrzodu trawiennego zostały podkreślane w kilku badaniach retrospektywnych [170–172]. W pierwszym badaniu łącznie 1920 pacjentów z krwotokiem z wrzodu trawiennego podzielono na dwie grupy w zależności od czasu rozpoczęcia terapii eradykacyjnej po rozpoznaniu wrzodu. Wyniki wykazały, że w grupie z opóźnioną eradykacją (opóźnienie definiowane jako rozpoczęcie eradykacji ≥ 120 dni od początkowego rozpoznania) występowało zwiększone ryzyko ponownej hospitalizacji z powodu powikłanego nawrotu owrzodzenia w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymali wcześniejszą eradykację (HR 1,52, 95%CI 1,13–2,04; $p = 0,006$) [170]. W innym badaniu z udziałem 830 pacjentów z krwotokiem z wrzodu wykazano, że

przestrzeganie zalecanej strategii diagnostyki w kierunku infekcji *H. pylori* (biopsja endoskopowa, badanie antygenu w kale lub badanie serologiczne w kierunku *H. pylori* w ciągu 60 dni od wyjściowej endoskopii) korelowało z niższym ryzykiem przyjęcia na OIT (90% badanych nie hospitalizowanych na OIOM v. 66% , $p < 0,001$, skorygowany OR 0,42, 95% CI 0,27–0,66) i niższym skumulowanym ryzykiem ponownego krwawienia lub śmiertelności w ciągu 14–365 dni po wyjściowej endoskopii (22% v. 47%, $p < 0,01$, skorygowany HR 0,49, 95% CI 0,36–0,67 [171]). Jednakże, opóźnienie rozpoczęcia eradykacji *H. pylori* o 8–30 dni od stwierdzenia wrzodu żołądka, może zwiększyć ryzyko nawrotu i rozwoju powikłań w zależności od czasu włączenia leczenia, co wykazano w ogólnokrajowym badaniu populacyjnym obejmującym 29032 pacjentów [172]. Rozpoczęcie eradykacji w ciągu 8–30, 31–60, 61–365 i > 365 dni od rozpoznania porównano z natychmiastowym leczeniem w ciągu 7 dni. Skorygowane ryzyko względne dla nawrotu wrzodu wyniosło odpowiednio 1,17 (95% CI 1,08–1,25), 2,37 (95% CI 2,16–2,59), 2,96 (95% CI 2,76–3,16) i 3,55 (95% CI 3,33–3,79), natomiast ryzyko względne dla powikłanego owrzodzenia wyniosło odpowiednio 1,55 (95% CI 1,35–1,78), 3,19 (95% CI 2,69–3,78), 4,00 (95% CI 3,51–4,55) i 6,14 (95% CI 5,47–6,89). Powyższe wyniki potwierdzają obecny pogląd, że u wszystkich pacjentów z ostrym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego wtórnym do wrzodu żołądka należy jak najszybciej przeprowadzić diagnostykę w kierunku infekcji *H. pylori* i rozpocząć eradykację w przypadku jej wykrycia.

Wysoki odsetek wyników fałszywie ujemnych związanych z badaniem *H. pylori* w ostrym krwawieniu z górnego odcinka przewodu pokarmowego (w wyjściowej endoskopii) stanowi przeszkodę we wdrażaniu tej strategii postępowania [173]. Dlatego wskazane jest powtórzenie badania diagnostycznego u pacjentów z początkowo ujemnym wynikiem testu na obecność *H. pylori* w ciągu 4 tygodni od epizodu ostrego krwawienia [174]. Co ciekawe, nie opublikowano ostatnio żadnych metaanaliz ani RCT, które dalej badałyby skuteczność diagnostyczną

testów w ostrym stanie lub koncepcję ponownego testowania po wystąpieniu krwawienia.

Podwójna terapia przeciwplatekowa skojarzona z terapią IPP

ZALECENIA

ESGE zaleca, aby u pacjentów, którzy przeszli ostre, nieżylakowe krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego i wymagają podwójnej terapii przeciwplatekowej (DAPT) rozpocząć terapię inhibitorami pompy protonowej. Silne zalecenie, dowody średniej jakości.

Podwójna terapia przeciwplatekowa (DAPT), łącząca niskie dawki kwasu acetylosalicylowego i inhibitora receptora płytkowego P2Y₁₂ (np. kłopidogrel), jest podstawą leczenia pacjentów po przebytym ostrym zespole wieńcowym z implantacją stentu wieńcowego i wiąże się ze zwiększonym ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego. IPP istotnie zmniejszają ryzyko krwawienia, dlatego ich stosowanie w terapii skojarzonej z DAPT jest zalecane u pacjentów po przebytym krwawieniu z górnego odcinka przewodu pokarmowego [1,176–178]. Wcześniejsze badania farmakodynamiczne wykazały, że jednoczesne podawanie IPP z kłopidogrelem może zmniejszać hamowanie płytek krwi, jednak nie ma dowodów wysokiej jakości potwierdzających znaczenie kliniczne tej interakcji [179–181]. Ostatnie metaanalizy powtórnie wykazały brak istotnej różnicy pomiędzy pacjentami przyjmującymi kłopidogrel w monoterapii a pacjentami otrzymującymi kombinację kłopidogrelu z IPP (n = 11 770) w śmiertelności z jakiegokolwiek powodu (OR 0,91, 95%CI 0,58–1,40; p = 0,66), wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego (OR 0,96, 95%CI 0,88–1,05; p = 0,35), niedokrwienia mięśnia sercowego (OR 1,05, 95%CI 0,86–1,28; p = 0,65), lub zdarzeń mózgowo-naczyniowych (OR 1,47, 95%CI 0,660–3,25; p = 0,34) [182]. Ponadto, wystąpienie krwawienia żołądkowo-jelitowego znacząco spadło w grupie pacjentów, którzy otrzymali terapię skojarzoną z IPP (OR 0,24, 95% CI 0,09–0,62; p = 0,003).

Przywrócenie terapii przeciwkrzepliwej (VKA, NOAC)

ZALECENIA

ESGE zaleca, aby pacjentom, którzy wymagają kontynuacji leczenia przeciwkrzepliwego po ostrym, nieżylakowym krwawieniu z górnego odcinka przewodu pokarmowego (np. krwotok z wrzodu żołądka) wznowić leczenie przeciwkrzepliwe możliwie najwcześniej po opanowaniu krwawienia, najlepiej w ciągu 7 dni od krwawienia lub wkrótce po nim, na podstawie ryzyka zakrzepowo-zatorowego. W omawianym temacie należy wziąć pod uwagę szybki początek działania bezpośrednich, doustnych leków przeciwkrzepliwych (NOAC) w porównaniu z antagonistami witaminy K (VKA). Silne zalecenie, dowody niskiej jakości.

ZALECENIA

ESGE zaleca profilaktyczne stosowanie IPP u pacjentów wymagających leczenia przeciwkrzepliwego z NVUGIH w wywiadzie. Silne zalecenie, dowody niskiej jakości.

Istnieją jedynie ograniczone dowody wskazujące na konieczność wznowienia leczenia przeciwzakrzepowego (np. VKA, DOAC) u pacjentów po NVUGIH (np. krwotok z wrzodu trawiennego). Decyzja o wznowieniu leczenia przeciwkrzepliwego musi być rozpatrzona pod względem ryzyka wystąpienia nawrotu krwawienia w porównaniu z ryzykiem incydentu zakrzepowo-zatorowego. Retrospektywne badanie obserwacyjne wykazało, że wznowienie leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów po krwawieniu żołądkowo-jelitowym jest związane z niższym ryzykiem zakrzepowym i niższą śmiertelnością [183–185] oraz niewielkim wzrostem wystąpienia krwawienia żołądkowo-jelitowego niepowikłanego śmiercią. Sostres i wsp. obserwowali 871 pacjentów z krwawieniem żołądkowo-jelitowym, w tym 25% z krwawieniem z wrzodu żołądka, którzy przyjmowali leki przeciwzakrzepowe (38,9% leki przeciwkrzepliwe, 52,5% leki przeciwplatekowe oraz 8,6% leczenie skojarzone) [34]. Po dłuższym okresie obserwacji (średnia 24,9 miesiąca) autorzy doszli do wniosku, że wznowienie terapii przeciwplatekowej jak i terapii przeciwkrzepliwej (średnia [odchylenie standardowe]

7,3 [5, 9] dni, mediana 5 dni) było związane w wysokim ryzykiem nawrotu krwawienia, niższym ryzykiem zdarzeń niedokrwienych oraz śmierci. Ponadto, w porównaniu z opóźnionym wznowieniem terapii zakrzepowej, wczesne wznowienie (≤ 7 dni) po epizodzie krwawienia żołądkowo-jelitowego było związane ze znacząco niższym wskaźnikiem zdarzeń niedokrwienych (13,6% v. 20,4%, $p = 0,025$; skorygowany HR 0,718, 95% CI 0,487–1,061) i znacząco wyższym wskaźnikiem nawrotu krwawienia (30,6% v. 23,1%, $p = 0,044$; skorygowany HR 1,383, 95% CI 1,001–1,910). Przegląd systematyczny sugeruje, że leki przeciwzakrzepowe można wznowić między 7 a 15 dniem po wystąpieniu krwawienia z przewodu pokarmowego [187]. Analiza modelowania ryzyka oparta na 121/207 pacjentach (58,5%), którzy wznowili przyjmowanie VKA po krwawieniu z górnego odcinka przewodu pokarmowego, sugeruje, że optymalny czas na wznowienie leczenia przeciwzakrzepowego to okres od 3 do 6 tygodni po wystąpieniu krwawienia, ale decyzja musi uwzględniać ryzyko zakrzepowo-zatorowe oraz wartości i preferencje pacjenta [188]. U pacjentów z wysokim ryzykiem zakrzepicy, u których właściwe może być wczesne wznowienie leczenia przeciwzakrzepowego w ciągu pierwszego tygodnia po ostrym krwawieniu z przewodu pokarmowego, należy rozważyć terapię pomostową z zastosowaniem heparyny niefrakcjonowanej lub drobnocząsteczkowej [wysokie ryzyko zakrzepicy odnosi się do pacjentów z przewlekłym migotaniem przedsionków z wcześniejszym epizodem zatorowym; CHADS₂ ≥ 3 (wynik ryzyka obejmujący zastoinową niewydolność serca, nadciśnienie, wiek ≥ 75 lat, cukrzycę, przebyty udar lub przemijający napad niedokrwieny); mechaniczna proteza zastawki serca, niedawno przebyta zakrzepica żył głębokich lub zatorowości płucnej (w ciągu ostatnich 3 miesięcy) lub ze stwierdzonym ciężkim stanem nadkrzepliwości.] Decyzja powinna być podjęta w zespole wielodyscyplinarnym z udziałem kardiologa i/lub hematologa. VKA należy wznowić wcześniej, ponieważ wymagana jest dawka nasycająca, a uzyskanie efektu przeciwzakrzepowego tych leków trwa dłużej.

Niektórzy eksperci sugerują, aby przepisywać pacjentom NOAC z mniejszym ryzykiem krwawienia lub VKA z ścisłą kontrolą INR. W obserwacyjnym badaniu kohortowym dotyczącym wznowienia leczenia przeciwzakrzepowego po krwotoku u pacjentów z migotaniem przedsionków, częstość występowania poważnych nawrotów krwawienia była wyższa u pacjentów leczonych warfaryną niż u pacjentów przyjmujących dabigatran (HR 2,31, 95% CI 1,19–4,76) [189]. W badaniu ARISTOTLE (*Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects with Atrial Fibrillation*) częstość poważnych krwawień wynosiła 2,13% rocznie przy stosowaniu apiksabanu i 3,09% przy stosowaniu warfaryny (HR 0,69, 95% CI 0,60–0,80; $p < 0,001$) [190]. Nie można jednak wyciągnąć jednoznacznych wniosków, ponieważ nie ma bezpośredniego porównania NOAC lub warfaryny u pacjentów po poważnym krwawieniu z przewodu pokarmowego.

Dokładny czas powrotu do leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów ze wskazaniami do terapii antykoagulantami po ostrym krwawieniu z górnego odcinka przewodu pokarmowego (np. krwotok z wrzodu trawiennego) pozostaje nieokreślony. Jednak dowody przemawiają za wznowieniem leczenia przeciwzakrzepowego w ciągu 7 dni, pod warunkiem opanowania krwawienia z przewodu pokarmowego. W tym kontekście lekarze muszą zrównoważyć ryzyko zakrzepicy z ryzykiem krwawienia. U pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem zakrzepicy należy wznowić leczenie przeciwzakrzepowe tak szybko jak to możliwe, a zastosowanie podskórnej heparyny drobnocząsteczkowej jako terapii pomostowej, z doustnymi antykoagulantami może być dobrym rozwiązaniem. Wskazana jest wczesna konsultacja z kardiologiem i/lub hematologiem. Należy pamiętać, że termin wznowienia VKA jest inny niż w przypadku NOAC. Terapię antagonistami witaminy K należy rozpocząć wcześniej, ponieważ czas potrzebny do uzyskania pożądanego efektu przeciwzakrzepowego jest znacznie dłuższy (do 5 dni) niż w przypadku kilku godzin dla terapii NOAC. Wykorzystanie zwalidowanych skal prognozowania klinicznego, które szacują ryzyko zakrzepicy (CHA(2)

DS(2)-VAsC) i ryzyko krwawienia (HAS-BLED) może być pomocne klinicyście w podejmowaniu decyzji (ryc. 2) [191–193].

ZASTOSOWANIE INHIBITORÓW POMPY PROTONOWEJ U PACJENTÓW PRZYJMĄCYCH ANTYKOAGULANTY

Dowody na ochronne działanie IPP u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe są ograniczone. W przeciwieństwie do ASA, antykoagulanty nie powodują uszkodzeń błony śluzowej ani owrzodzeń, ale zwiększają ryzyko krwawienia z wcześniej istniejących zmian wywołanych innymi czynnikami lub mechanizmami patogennymi. Badania epidemiologiczne wykazały sprzeczne wyniki [194–198]. Pomimo to, ESGE rekomenduje włączenie IPP u pacjentów wymagających leczenia antykoagulantami z wywiadem w kierunku krwawienia z wrzodu trawiennego. Powinno to dotyczyć wyłącznie pacjentów, którzy muszą przyjmować leki przeciwzakrzepowe i inne leki gastrotoksyczne, takie jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub ASA [198]. Wynik niedawno opublikowanego badania COMPASS (*Rivaroxaban for the Prevention of Major Cardiovascular Events in Coronary or Peripheral Artery Disease*) sugerował, że IPP nie zapobiegają krwawieniom z przewodu pokarmowego u pacjentów otrzymujących antykoagulanty [199]. Pacjenci ze stabilną chorobą sercowo-naczyniową zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej rywaroksaban (2,5 mg dwa razy dziennie) i ASA (100 mg raz dziennie) lub rywaroksaban (5 mg dwa razy dziennie) z placebo zamiast ASA raz dziennie lub ASA (100 mg raz dziennie) z placebo zamiast rywaroksabanu (dwa razy dziennie). Pacjenci ci zostali następnie przydzieleni losowo do grupy otrzymującej 40 mg pantoprazolu lub placebo. Nie było istotnej różnicy w zdarzeniach w górnym odcinku przewodu pokarmowego pomiędzy grupą pantoprazolu 102/8791 (1,2%) a grupą placebo 116/8807 (1,3%) (HR 0,88, 95% CI 0,67–1,15). W retrospektywnym, chińskim badaniu kohortowym (n = 5041) stosowanie IPP wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego u pacjentów po

przebytym krwawieniu z wrzodu trawiennego/krwawienia z przewodu pokarmowego i przyjmujących dabigatran (współczynnik częstości występowania [IRR] 0,14, 95% CI 0,06–0,30 [200]). Czynnikiem ryzyka wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego był wiek pacjenta 75 lat lub starszy, historia choroby wrzodowej/krwawienia z przewodu pokarmowego oraz jednoczesne stosowanie ASA.

PODZIĘKOWANIA

ESGE pragnie podziękować recenzentom zewnętrznym, profesorowi Alanowi N. Barkunowi z Uniwersytetu McGill w Montrealu, Kanada oraz profesorowi Philipowi Chiu z Uniwersytetu Chińskiego w Hongkongu za ich krytyczną recenzję i ocenę niniejszych wytycznych.

Piśmiennictwo

1. Oakland K. Changing epidemiology and etiology of upper and lower gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2019; 42/43: 1–6.
2. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: 1–46.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BM* 2008; 336: 924–926.
4. Hassan C, Ponchon T, Bisschops R et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Publications Policy – Update 2020. *Endoscopy* 2020; 52: 123–126.
5. Baradarian R, Ramdhaney S, Chapalamadugu R et al. Early intensive resuscitation of patients with upper gastrointestinal bleeding decreases mortality. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 619–622.
6. Lu B, Li MQ, Li JQ. The use of limited fluid resuscitation and blood pressure-controlling drugs in the treatment of acute upper gastrointestinal hemorrhage concomitant with hemorrhagic shock. *Cell Biochem Biophys* 2015; 72: 461–463.
7. Kwan I, Bunn F, Chinnock P et al. Timing and volume of fluid administration for patients with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: CD002245.
8. Duan C, Li T, Liu L. Efficacy of limited fluid resuscitation in patients with hemorrhagic shock: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8:11645–11656.
9. Carrick MM, Morrison CA, Tapia NM et al. Intraoperative hypotensive resuscitation for patients undergoing

- laparotomy or thoracotomy for trauma: Early termination of a randomized prospective clinical trial. *J Trauma Acute Care Surg* 2016; 80: 886–896.
10. Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 8: CD000567.
 11. Hammond DA, Lam SW, Rech MA et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2020; 54: 5–13.
 12. Semler MW, Self WH, Wanderer JP et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med* 2018; 378: 829–839.
 13. Villanueva C, Colomo A, Bosch A et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368: 11–21.
 14. Jairath V, Kahan BC, Gray A et al. Restrictive versus liberal blood transfusion for acute upper gastrointestinal bleeding (TRIGGER): a pragmatic, open-label, cluster randomised feasibility trial. *Lancet Lond Engl* 2015; 386: 137–144.
 15. Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ et al. Management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: guideline recommendations from the international consensus group. *Ann Intern Med* 2019; 171: 805–822.
 16. Odutayo A, Desborough MJR, Trivella M et al. Restrictive versus liberal blood transfusion for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 354–360.
 17. Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 10: CD002042.
 18. Docherty AB, O'Donnell R, Brunskill S et al. Effect of restrictive versus liberal transfusion strategies on outcomes in patients with cardiovascular disease in a non-cardiac surgery setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; 352: i1351.
 19. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 2000; 356: 1318–1321.
 20. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB et al. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1996; 38: 316–321.
 21. Saltzman JR, Tabak YP, Hyett BH et al. A simple risk score accurately predicts in-hospital mortality, length of stay, and cost in acute upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 1215–1224.
 22. Laursen SB, Dalton HR, Murray IA et al. Performance of new thresholds of the Glasgow Blatchford score in managing patients with upper gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 115–121.
 23. Ramaekers R, Mukarram M, Smith CAM et al. The predictive value of pre-endoscopic risk scores to predict adverse outcomes in emergency department patients with upper gastrointestinal bleeding: a systematic review. *Acad Emerg Med* 2016; 23: 1218–1227.
 24. Stanley AJ, Laine L, Dalton HR et al. International gastrointestinal bleeding consortium. comparison of risk scoring systems for patients presenting with upper gastrointestinal bleeding: international multicentre prospective study. *BMJ* 2017; 356: i6432.
 25. Stanley AJ, Ashley D, Dalton HR et al. Outpatient management of patients with low-risk upper-gastrointestinal haemorrhage: multicentre validation and prospective evaluation. *Lancet* 2009; 373: 42–47.
 26. Girardin M, Bertolini D, Ditisheim S et al. Use of Glasgow-Blatchford bleeding score reduces hospital stay duration and costs for patients with low-risk upper GI bleeding. *Endosc Int Open* 2014; 2: E74–E79.
 27. Sung JY, Lau JYW, Ching JYL et al. Continuation of low dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 152: 1–9.
 28. Derogar M, Sandblom G, Lundell L et al. Discontinuation of low dose aspirin therapy after peptic ulcer bleeding increases risk of death and acute cardiovascular events. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:38–42.
 29. Kim SY, Hyun JJ, Suh SJ et al. Risk of vascular thrombotic events following discontinuation of anti-thrombotics after peptic ulcer bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: e40–e44.
 30. Wang XX, Dong B, Hong B et al. Long-term prognosis in patients continuing taking anti-thrombotics after peptic ulcer bleeding. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 723–729.
 31. Siau K, Hannah JL, Hodson J et al. Stopping antithrombotic therapy after acute upper gastrointestinal bleeding is associated with reduced survival. *Postgrad Med J* 2018; 94: 137–142.
 32. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD et al. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention – cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation – review and meta-analysis. *J Intern Med* 2005; 257: 399–414.
 33. Sung JJ, Chiu PW, Chan FKL et al. Asia-Pacific working group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding: an update 2018. *Gut* 2018; 67: 1757–1768.
 34. Sostres C, Marcén B, Laredo V et al. Risk of rebleeding, vascular events and death after gastrointestinal bleeding in anticoagulant and/or antiplatelet users. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50: 919–929.
 35. Patrono C, Morais J, Baigent C et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 1760–1776.
 36. Eisenberg MJ, Richard PR, Libersan D et al. Safety of short-term discontinuation of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stents. *Circulation* 2009; 119: 1634–42.
 37. Ramos GP, Binder M, Hampel P et al. Outcomes of endoscopic intervention for overt GI bleeding in severe thrombocytopenia. *Gastrointest Endosc* 2018; 88: 55–61.
 38. Zakko L, Rustagi T, Douglas M et al. No benefit from platelet transfusion for gastrointestinal bleeding in pa-

- tients taking antiplatelet agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 46–52.
39. Bennett C, Klingenberg SL, Langholz E, Gluud LL. Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; 11: doi:10.1002/14651858.CD006640.pub3.
 40. Stollings JL, Landsperger JS, Semler MW et al. Tranexamic acid for refractory gastrointestinal bleeds: A cohort study. *J Crit Care* 2018; 43: 128–132.
 41. Tavakoli N, Mokhtare M, Agah S et al. Comparison of the efficacy of intravenous tranexamic acid with and without topical administration versus placebo in urgent endoscopy rate for acute gastrointestinal bleeding: A double-blind randomized controlled trial. *United European Gastroenterol J* 2018; 646–654.
 42. Twum-Barimah E, Abdelgadir I, Gordon M et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of tranexamic acid in upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51: 1004–1013.
 43. Roberts I, Shakur-Still H, Afolabi A et al. Effects of a high-dose 24-h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALT-IT): an international randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020; 395: 1927–1936.
 44. Lanas A, Dumonceau JM, Hunt RH et al. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 18020 doi:10.1038/nrdp.2018.20.
 45. Lanas-Gimeno A, Lanas A. Risk of gastrointestinal bleeding during anticoagulant treatment. *Expert Opin Drug Saf* 2017; 16: 673–685.
 46. Choudari CP, Rajgopal C, Palmer KR. Acute gastrointestinal haemorrhage in anticoagulated patients: diagnoses and response to endoscopic treatment. *Gut* 1994; 35: 464–466.
 47. Rubin TA, Murdoch M, Nelson DB. Acute GI bleeding in the setting of supratherapeutic international normalized ratio in patients taking warfarin: endoscopic diagnosis, clinical management, and outcomes. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 369–373.
 48. Wolf AT, Wasan SK, Saltzman JR. Impact of anticoagulation on rebleeding following endoscopic therapy for nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 290–296.
 49. Nagata N, Sakurai T, Moriyasu S et al. Impact of INR monitoring, reversal agent use, heparin bridging, and anticoagulant interruption on rebleeding and thromboembolism in acute gastrointestinal bleeding. *PLoS One* 2017; 12: e0183423.
 50. Sarode R, Milling TJJr., Refaai MA et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation* 2013; 128: 1234–1243.
 51. Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJJr. et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2015; 385: 2077–2087.
 52. Shim CN, Chung HS, Park JC et al. Is endoscopic therapy safe for upper gastrointestinal bleeding in anticoagulated patients with supratherapeutic international normalized ratios? *Am J Ther* 2016; 23: e995–e1003.
 53. Peloquin JM, Seraj SM, King LY et al. Diagnostic and therapeutic yield of endoscopy in patients with elevated INR and gastrointestinal bleeding. *Am J Med* 2016; 129: 628–634.
 54. Holbrook A, Schulman S, Witt DM et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians EvidenceBased Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e152S–184S.
 55. Sin JH, Berger K, Lesch CA. Four-factor prothrombin complex concentrate for life-threatening bleeds or emergent surgery: A retrospective evaluation. *J Crit Care* 2016; 36: 166–172.
 56. Subramaniam K, Spilsbury K, Ayonrinde OT et al. Red blood cell transfusion is associated with further bleeding and fresh-frozen plasma with mortality in nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Transfusion* 2016; 56: 816–826.
 57. Fabricius R, Svenningsen P, Hillingsø J et al. Effect of transfusion strategy in acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a nationwide study of 5861 hospital admissions in Denmark. *World J Surg* 2016; 40: 1129–36.
 58. Karaca MA, Erbil B, Ozmen MM. Use and effectiveness of prothrombin complex concentrates vs fresh frozen plasma in gastrointestinal hemorrhage due to warfarin usage in the ED. *Am J Emerg Med* 2014; 32: 660–664.
 59. Zatta A, McQuilten Z, Kandane-Rathnayake R et al. The Australian and New Zealand Haemostasis Registry: ten years of data on off-licence use of recombinant activated factor VII. *Blood Transfus* 2015; 13: 86–99.
 60. Liesenfeld KH, Gruenenfelder F, Clemens A. Enhanced elimination of dabigatran: Identifying the appropriate patient for the use of continuous venovenous hemodialysis instead of intermittent hemodialysis – A simulation analysis. *J Clin Pharmacol* 2016; 56: 597–608.
 61. Dager WE, Banares L. Reversing the anticoagulation effects of dabigatran. *Hosp Pract* 2017; 45: 29–38.
 62. Schulman S, Ritchie B, Nahirniak S et al. Reversal of dabigatran-associated major bleeding with activated prothrombin concentrate: A prospective cohort study. *Thromb Res* 2017; 152: 44–48.
 63. Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J et al. Idarucizumab for dabigatran reversal – full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017; 377: 431–441.
 64. Deutsch D, Boustiere C, Ferrari E et al. Direct oral anticoagulants and digestive bleeding: therapeutic management and preventive measures. *Therap Adv Gastroenterol* 2017; 10: 495–505.

65. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. *Eur Heart J* 2017; 38: 2137–2149.
66. Connolly SJ, Milling TJ, Eikelboom JW et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med*. 2016; 375: 1131–1141.
67. Ansell JE, Bakhru SH, Lalicich BE et al. Single-dose ciraparantag safely and completely reverses anticoagulant effects of edoxaban. *Thromb Haemost* 2017; 117: 238–245.
68. Sreedharan A, Martin J, Leontiadis GI et al. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 7: CD005415.
69. 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: 101–13.
70. Siau K, Hearnshaw S, Stanley AJ et al. British Society of Gastroenterology (BSG)-led Multisociety consensus care bundle for the early clinical management of acute upper gastrointestinal bleeding. *Frontline Gastroenterol* 2020; 11: 311–323.
71. Raptis S, Dollinger HC, von Berger L et al. Effects of somatostatin on gastric secretion and gastrin release in man. *Digestion* 1975; 13: 15–26.
72. Riha HM, Wilkinson R, Twilla J et al. Octreotide added to a proton pump inhibitor versus a proton pump inhibitor alone in nonvariceal upper-gastrointestinal bleeds. *Ann Pharmacother* 2019; 53: 794–800.
73. Kessel B, Olsha O, Younis A et al. Evaluation of nasogastric tubes to enable differentiation between upper and lower gastrointestinal bleeding in unselected patients with melena. *Eur J Emerg Med* 2016; 23: 71–73.
74. Machlab S, Garcia-Iglesias P, Martinez-Bauer E et al. Diagnostic utility of nasogastric tube aspiration and the ratio of blood urea nitrogen to creatinine for distinguishing upper and lower gastrointestinal tract bleeding. *Emergencias* 2018; 30: 419–423.
75. Rockey DC, Ahn C, de Melo SW. Randomized pragmatic trial of nasogastric tube placement in patients with upper gastrointestinal tract bleeding. *J Investig Med* 2017; 65: 759–764.
76. Chaudhuri D, Bishay K, Tandon P et al. Prophylactic endotracheal intubation in critically ill patients with upper gastrointestinal bleed: a systematic review and meta-analysis. *JGH Open* 2019; doi:10.1002/jgh3.12195.
77. Alshamsi F, Jaeschke R, Baw B et al. Prophylactic endotracheal intubation in patients with upper gastrointestinal bleeding undergoing endoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Saudi J Med Med Sci* 2017; 5: 201–209.
78. Almashhrawi AA, Rahman R, Jersak ST et al. Prophylactic tracheal intubation for upper GI bleeding: a meta-analysis. *World J Metaanal* 2015; 3: 4–10.
79. Perisetti A, Kopel J, Shredi A et al. Prophylactic pre-esophagogastroduodenoscopy tracheal intubation in patients with upper gastrointestinal bleeding. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2019; 32: 22–25.
80. Enestvedt BK, Gralnek IM, Mattek N et al. An evaluation of endoscopic indications and findings related to non-variceal upper-GI hemorrhage in a large multicenter consortium. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 422–429.
81. Hearnshaw SA, Logan RF, Lowe D et al. Use of endoscopy for management of acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: results of a nationwide audit. *Gut* 2010; 59: 1022–1029.
82. Bai Y, Guo JF, Li ZS. Meta-analysis: erythromycin before endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 166–171.
83. Szary NM, Gupta R, Choudhary A et al. Erythromycin prior to endoscopy in acute upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 920–924.
84. Theivanayagam S, Lim RG, Cobell WJ et al. Administration of erythromycin before endoscopy in upper gastrointestinal bleeding: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Saudi J Gastroenterol* 2013; 19: 205–210.
85. Barkun AN, Bardou M, Martel M et al. Prokinetics in acute upper GI bleeding: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 1138–1145.
86. Rahman R, Nguyen DL, Sohail U et al. Pre-endoscopic erythromycin administration in upper gastrointestinal bleeding: an updated metaanalysis and systematic review. *Ann Gastroenterol* 2016; 29: 312–317.
87. Winstead NS, Wilcox CM. Erythromycin prior to endoscopy for acute upper gastrointestinal haemorrhage: a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1371–1377.
88. Gomes T, Mamdani MM, Juurlink DN. Macrolide-induced digoxin toxicity: a population-based study. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 86: 383–386.
89. Rowan C, Brinker AD, Nourjah P et al. Rhabdomyolysis reports show interaction between simvastatin and CYP3A4 inhibitors. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18: 301–309.
90. Alexandrino G, Domingues TD, Carvalho R et al. Endoscopy in patients with acute upper gastrointestinal bleeding. *Clin Endosc* 2019; 52: 47–52.
91. Ahn DW, Park YS, Lee SH et al. Clinical outcome of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding after hours: the role of urgent endoscopy. *Korean J Intern Med* 2016; 31: 470–478.
92. Garg SK, Anugwom C, Campbell J et al. Early esophagogastroduodenoscopy in upper gastrointestinal bleeding: a nationwide study. *Endosc Int Open* 2017; 5: E376–E386.
93. Siau K, Hodson J, Ingram R et al. Time to endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: results from a prospective multicentre trainee-led audit. *United European Gastroenterol J* 2019; 7: 199–209.
94. Jeong N, Kim KS, Jung YS et al. Delayed endoscopy is associated with increased mortality in upper gas-

- trointestinal hemorrhage. *Am J Emerg Med* 2019; 37: 277–280.
95. Xia XF, Chiu PWY, Tsoi KKF et al. The effect of off-hours hospital admission on mortality and clinical outcomes for patients with upper gastrointestinal hemorrhage: a systematic review and meta-analysis of 20 cohorts. *United European Gastroenterol J* 2018; 6: 367–381.
 96. Cho SH, Lee YS, Kim YJ et al. Outcomes and role of urgent endoscopy in high-risk patients with acute nonvariceal gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 370–377.
 97. Kumar NL, Cohen AJ, Naylor J et al. Timing of upper endoscopy influences outcomes in patients with acute nonvariceal upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 945–952.
 98. Lau JYW, Yu Y, Tang RSY et al. Timing of endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2020; 382: 1299–1308.
 99. Laursen SB, Leontiadis GI, Stanley AJ et al. Relationship between timing of endoscopy and mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a nationwide cohort study. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 936–944.
 100. Matsuura S, Sakata Y, Tsuruoka N et al. Outcomes of patients undergoing endoscopic hemostasis for the upper gastrointestinal bleeding were not influenced by the hospital emergency visits: a situation prevailing in Japan. *Digestion* 2018; 97: 260–266.
 101. Shih P, Liu S, Li S et al. Weekend effect in upper gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ* 2018; 6: e428.
 102. Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1974; 2: 394–397.
 103. Elmunzer BJ, Young SD, Inadomi JM et al. Systematic review of the predictors of recurrent hemorrhage after endoscopic hemostatic therapy for bleeding peptic ulcers. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2625–2632.
 104. Lau JY, Sung JJ, Chan AC et al. Stigmata of hemorrhage in bleeding peptic ulcers: an interobserver agreement study among international experts. *Gastrointest Endosc* 1997; 46: 33–36.
 105. Mondardini A, Barletti C, Rocca G et al. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding and Forrest's classification: diagnostic agreement between endoscopists from the same area. *Endoscopy* 1998; 30: 508–512.
 106. Jensen DM, Eklund S, Persson T et al. Reassessment of rebleeding risk of Forrest IB (oozing) peptic ulcer bleeding in a large international randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 441–446.
 107. Jensen DM, Ohning GV, Kovacs TO et al. Doppler endoscopic probe as a guide to risk stratification and definitive hemostasis of peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 129–136.
 108. Camus M, Jensen DM, Kovacs TO et al. Independent risk factors of 30-day outcomes in 1,264 patients with peptic ulcer bleeding in the USA: large ulcers do worse. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 1080–1089.
 109. Lolle I, Møller MH, Rosenstock SJ. Association between ulcer site and outcome in complicated peptic ulcer disease: a Danish nationwide cohort study. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 1165–1171.
 110. Wong RC, Chak A, Kobayashi K et al. Role of Doppler US in acute peptic ulcer hemorrhage: can it predict failure of endoscopic therapy? *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 315–321.
 111. Jensen DM, Kovacs TOG, Ohning GV et al. Doppler endoscopic probe monitoring of blood flow improves risk stratification and outcomes of patients with severe nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 2017; 152: 1310–1318.
 112. Kantowski M, Schoepfer AM, Settmacher U et al. Assessment of endoscopic doppler to guide hemostasis in high risk peptic ulcer bleeding. *Scand J Gastroenterol* 2018; 53: 1311–1318.
 113. Barkun AN, Adam V, Wong RCK. Use of doppler probe in nonvariceal upper-gastrointestinal bleeding is less costly and more effective than standard of care. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 2463–2470.
 114. Marya NB, Jawaid S, Foley A et al. A randomized controlled trial comparing efficacy of early video capsule endoscopy with standard of care in the approach to non-hematemesis GI bleeding (with videos). *Gastrointest Endosc* 2019; 89: 33–43.
 115. Pérez-Cuadrado Robles EE, Bebia Conesa P, Esteban Delgado P et al. Emergency double-balloon enteroscopy combined with real-time viewing of capsule endoscopy: A feasible combined approach in acute overt-obscure gastrointestinal bleeding? *Dig Endosc* 2015; 27: 338–344.
 116. Schlag C, Menzel C, Nennstiel S et al. Emergency video capsule endoscopy in patients with acute severe GI bleeding and negative upper endoscopy results. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 889–895.
 117. Ching H, Hale MF, Sidhu R et al. Magnetically assisted capsule endoscopy in suspected acute upper GI bleeding versus esophagogastroduodenoscopy in detecting focal lesions. *Gastrointest Endosc* 2019; 90: 430–439.
 118. Schmidt A, Zimmermann M, Bauder M et al. Novel telemetric sensor capsule for EGD urgency triage: a feasibility study. *Endosc Int Open* 2019; 07: E774–E781.
 119. Laine L, McQuaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 33–47.
 120. 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: 786–799.
 121. Sung JJ, Tsoi KK, Lai LH et al. Endoscopic clipping versus injection and thermo-coagulation in the treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Gut* 2007; 56: 1364–1373.
 122. Marmo R, Rotondano G, Piscopo R et al. Dual therapy versus monotherapy in the endoscopic treat-

- ment of high-risk bleeding ulcers: a meta-analysis of controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 279–289.
123. Vergara M, Bennett C, Calvet X et al. Epinephrine injection versus epinephrine injection and a second endoscopic method in high risk bleeding ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 10: CD005584.
 124. Baracat F, Moura E, Bernardo W et al. Endoscopic hemostasis for peptic ulcer bleeding: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Surg Endosc* 2016; 2155–2168.
 125. Shi K, Shen Z, Zhu G et al. Systematic review with network metaanalysis: dual therapy for high-risk bleeding peptic ulcers. *BMC Gastroenterology* 2017; 55: doi:10.1186/s12876-017-0610-0.
 126. Kim JW, Jang JY, Lee CK et al. Comparison of hemostatic forceps with soft coagulation versus argon plasma coagulation for bleeding peptic ulcer – a randomized trial. *Endoscopy* 2015; 47: 680–687.
 127. Kyaw M, Tse Y, Ang D et al. Embolization versus surgery for peptic ulcer bleeding after failed endoscopic hemostasis: A meta-analysis. *Endoscopy International Open* 2014; 2: doi:10.1055/s-0034-1365235.
 128. Beggs AD, Dilworth MP, Powell SL et al. A systematic review of transarterial embolization versus emergency surgery in treatment of major nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Clinical and Experimental Gastroenterology* 2014; 7: 93–104.
 129. Tarasconi A, Baiocchi G, Pattonieri V et al. Transcatheter arterial embolization versus surgery for refractory non-variceal upper gastrointestinal bleeding: A meta-analysis. *World J Emerg Surgery* 2014; 14: 1–13.
 130. Sverden E, Mattsson F, Lindstrom D et al. Transcatheter arterial embolization compared with surgery for uncontrolled peptic ulcer bleeding. A population-based cohort study. *Ann Surg* 2019; 269: 304–309.
 131. Park JS, Kim HK, Shin YW et al. Novel hemostatic adhesive powder for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Endosc Int Open* 2019; 07: E1763–E1767.
 132. Alzoubaidi D, Hussein M, Rusu R et al. Outcomes from an international multicenter registry of patients with acute gastrointestinal bleeding undergoing endoscopic therapy with Hemospray. *Dig Endosc* 2020; 32: 96–105.
 133. Baracat F, Hourneaux de Moura D, Brunaldi V et al. Randomized controlled trial of hemostatic powder versus endoscopic clipping for non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Surg Endosc* 2020; 34: 317–324.
 134. Barkun AN, Adam V, Lu Y et al. Using Hemospray improves the costeffectiveness ratio in the management of upper gastrointestinal nonvariceal bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2018; 52: 36–44.
 135. Wedi E, Fischer A, Hochberger J et al. Multicenter evaluation of firstline endoscopic treatment with the OTSC in acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding and comparison with the Rockall cohort: the FLETRock study. *Surg Endosc* 2018; 32: 307–314.
 136. Manta R, Galloro G, Mangiafico S et al. First-line endoscopic treatment with over-the-scope clips in patients with either upper or lower gastrointestinal bleeding: a multicenter study. *Endosc Int Open* 2018; 06: E1317–E1321.
 137. Brandler J, Buttar N, Baruah A et al. Efficacy of over-the-scope clips in management of high-risk gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 690–696.
 138. Chandrasekar VT, Sharma P, Desai M et al. Efficacy and safety of over-the-scope clips for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2019; 51: 941–949.
 139. Goelder S, Messmann H, Neuhaus L et al. Over-the-scope clip in peptic ulcer bleeding: clinical success in primary and secondary treatment and factors associated with treatment failure. *Endoscopy International Open* 2019; 7: E846–E854.
 140. Kobara H, Hirohito M, Tsutomu M et al. Over-the-scope-clips: A review of 1517 cases over 9 years. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 22–30.
 141. Richter-Schrag HJ, Thimme R, Glatz T et al. First-line endoscopic treatment with over-the-scope clips significantly improves the primary failure and re-bleeding rates in high-risk gastrointestinal bleeding: A single-center experience with 100 cases. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 9162–9171.
 142. Asokkumar R, Ngu JH, Soetikno R et al. Use of over-the-scope-clip (OTSC) improves outcomes of high-risk adverse outcome (HR-AO) non-variceal upper gastrointestinal bleeding (NVUGIB). *Endoscopy International Open* 2018; 06: E789–E796.
 143. Lamberts R, Halm U, Koch A et al. Use of over-the-scope-clips (OTSC) for hemostasis in gastrointestinal bleeding in patients under antithrombotic therapy. *Endosc Int Open* 2017; 05: E324–E330.
 144. Wedi E, Hochberger J, Gonzalez S et al. One hundred and one overthe-scope-clip applications for severe gastrointestinal bleeding, leaks and fistula. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 1844–1853.
 145. Jensen DM, Kovacs TOG, Ghassemi KA et al. Randomized controlled trial of over-the-scope clip as initial treatment of severe non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; doi:10.1016/j.cgh.2020.08.046.
 146. Schmidt A, Caca K, Goelder S et al. Over-the-scope clips are more effective than standard endoscopic therapy for patients with recurrent bleeding of peptic ulcers. *Gastroenterology* 2018; 155: 674–686.
 147. Arima S, Sakata Y, Ogata S et al. Evaluation of hemostasis with soft coagulation using endoscopic hemostatic forceps in comparison with metallic hemoclips for bleeding gastric ulcers: a prospective, randomized trial. *J Gastroenterol* 2010; 45: 501–505.
 148. Kataoka M, Kawai T, Hayama Y et al. Comparison of hemostasis using bipolar hemostatic forceps with hemostasis by endoscopic hemoclippping for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in a prospec-

- tive non-randomized trial. *Surg Endosc* 2013; 27: 3035–3038.
149. Nunoue T, Takenaka R, Hori K et al. A randomized trial of monopolar soft-mode coagulation versus heater probe thermocoagulation for peptic ulcer bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 472–476.
 150. Kim JW, Jang JY, Lee CK et al. Comparison of hemostatic forceps with soft coagulation versus argon plasma coagulation for bleeding peptic ulcer – a randomized trial. *Endoscopy* 2015; 47: 680–687.
 151. Toka B, Eminler AT, Karacaer C et al. Comparison of monopolar hemostatic forceps with soft coagulation versus hemoclip for peptic ulcer bleeding: a randomized trial (with video). *Gastrointest Endosc* 2019; 89: 792–802.
 152. Neumann I, Letelier LM, Rada G et al. Comparison of different regimens of proton pump inhibitors for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: 007999 doi:10.1002/14651858.CD007999.
 153. Sgourakis G, Chatzidakis G, Poulou A et al. High-dose vs. low-dose proton pump inhibitors post-endoscopic hemostasis in patients with bleeding peptic ulcer. a meta-analysis and meta-regression analysis. *Turk J Gastroenterol* 2018; 29: 22–31.
 154. Sachar H, Vaidya K, Laine L. Intermittent vs continuous proton pump inhibitor therapy for high-risk bleeding ulcers: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1755–1762.
 155. Javid G, Zargar SA, U-Saif R et al. Comparison of po or IV proton pump inhibitors on 72-h intragastric pH in bleeding peptic ulcer. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1236–1243.
 156. Sung JJ, Suen BY, Wu JC et al. Effects of intravenous and oral esomeprazole in the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcers after endoscopic therapy. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1005–1010.
 157. El Quali S, Barkun AN, Wyse J et al. Is routine second-look endoscopy effective after endoscopic hemostasis in acute peptic ulcer bleeding? A meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 283–292.
 158. Imperiale TF, Kong N. Second look endoscopy for bleeding peptic ulcer disease: a decision and cost-effectiveness analysis. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 71–75.
 159. Chiu PWY, Joeng HKM, Choi CLY et al. High-dose omeprazole infusion compared with scheduled second-look endoscopy for prevention of peptic ulcer rebleeding: a randomized controlled trial. *Endoscopy* 2016; 48: 717–22.
 160. Park SJ, Park H, Lee YC et al. Effect of scheduled second-look endoscopy on peptic ulcer bleeding: a prospective randomized multicenter trial. *Gastrointest Endosc* 2018; 87: 457–465.
 161. Laine L, Spiegel B, Rostom A et al. Methodology for randomized trials of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: recommendations from an international consensus conference. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 540–550.
 162. Lau JYW, Sung JY, Lam YH et al. Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcer. *N Engl J Med* 1999; 340: 751–756.
 163. Haddara S, Jacques J, Lecleire S et al. A novel hemostatic powder for upper gastrointestinal bleeding: a multicenter study (the “GRAPHE” registry). *Endoscopy* 2016; 48: 1084–1095.
 164. Rodríguez de Santiago E, Burgos-Santamaría D, Pérez-Carazo L et al. Hemostatic spray powder TC-325 for GI bleeding in a nationwide study: survival and predictors of failure via competing risks analysis. *Gastrointest Endosc* 2019; 90: 581–590.
 165. Lau JYW, Pittayanon R, Wong KT et al. Prophylactic angiographic embolisation after endoscopic control of bleeding to high-risk peptic ulcers: a randomised controlled trial. *Gut* 2019; 68: 796–803.
 166. Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F et al. Meta-analysis: Helicobacter pylori eradication therapy vs. anti-secretory non-eradication therapy for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 617–629.
 167. Ford AC, Delaney BC, Forman D et al. Eradication therapy in Helicobacter pylori positive peptic ulcer disease: systematic review and economic analysis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1833–55.
 168. Gisbert JP, Calvet X, Cosme A et al. Long-term follow-up of 1,000 patients cured of Helicobacter pylori infection following an episode of peptic ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1197–1204.
 169. Ford AC, Gurusamy KS, Delaney B et al. Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori-positive people. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4: CD003840.
 170. Chang SS, Hu HY. Helicobacter pylori eradication within 120 days is associated with decreased complicated recurrent peptic ulcers in peptic ulcer bleeding patients. *Gut Liver* 2015; 9: 346–352.
 171. Hung KW, Knotts RM, Faye AS et al. Factors associated with adherence to Helicobacter pylori testing during hospitalization for bleeding peptic ulcer disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 1091–1098.
 172. Sverdén E, Brusselsaers N, Wahlin K et al. Time latencies of Helicobacter pylori eradication after peptic ulcer and risk of recurrent ulcer, ulcer adverse events, and gastric cancer: a population-based cohort study. *Gastrointest Endosc* 2018; 88: 242–250.
 173. 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* 2006; 101: 848–863.
 174. Sánchez-Delgado J, Gené E, Suárez D et al. Has H. pylori prevalence in bleeding peptic ulcer been underestimated? A meta-regression *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 398–405.
 175. Lim LG, Ho KY, So JB et al. Diagnosis and treatment of Helicobacter pylori for peptic ulcer bleeding in clinical practice – factors associated with non-diagnosis

- and non-treatment, and diagnostic yield in various settings. *Turk J Gastroenterol* 2014; 25: 157–161.
176. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT et al. Effect of anti-secretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 507–515.
 177. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2008; 118: 1894–1909.
 178. Kwok CS, Nijar RS, Loke YK. Effects of proton pump inhibitors on adverse gastrointestinal events in patients receiving clopidogrel: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2011; 34: 47–57.
 179. Chen J, Chen SY, Lian JJ et al. Pharmacodynamic impacts of proton pump inhibitors on the efficacy of clopidogrel in vivo – a systematic review. *Clin Cardiol* 2013; 36: 184–189.
 180. Kwok CS, Loke YK. Meta-analysis: the effects of proton pump inhibitors on cardiovascular events and mortality in patients receiving clopidogrel. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 810–823.
 181. Siller-Matula JM, Jilma B, Schror K et al. Effect of proton pump inhibitors on clinical outcome in patients treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2624–2641.
 182. Cardoso RN, Benjo AM, DiNicolantonio JJ et al. Incidence of cardiovascular events and gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel with and without proton pump inhibitors: an updated meta-analysis. *Open Heart* 2015; 2: e000248.2.
 183. Witt DM, Delate T, Garcia DA et al. Risk of thromboembolism, recurrent hemorrhage, and death after warfarin therapy interruption for gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1484–1491.
 184. Lee JK, Kang HW, Kim SG et al. Risks related with withholding and resuming anticoagulation in patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding while on warfarin therapy. *Int J Clin Pract* 2012; 66: 64–68.
 185. Qureshi W, Mittal C, Patsias I et al. Restarting anticoagulation and outcomes after major gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2014; 113: 662–668.
 186. Staerk L, Lip GY, Olesen JB et al. Stroke and recurrent haemorrhage associated with antithrombotic treatment after gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2015; 351: h5876.
 187. Kido K, Scalese MJ. Management of oral anticoagulation therapy after gastrointestinal bleeding: whether to, when to, and how to restart an anticoagulation therapy. *Ann Pharmacother* 2017; 51: 1000–1007.
 188. Majeed A, Wallvik N, Eriksson J et al. Optimal timing of vitamin K antagonist resumption after upper gastrointestinal bleeding. A risk modelling analysis. *Thromb Haemost* 2017; 117: 491–499.
 189. Hernandez I, Zhang Y, Brooks MM et al. Anticoagulation use and clinical outcomes after major bleeding on dabigatran or warfarin in atrial fibrillation. *Stroke* 2017; 48: 159–166.
 190. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–992.
 191. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263–272.
 192. Sandhu RK, Bakal JA, Ezekowitz JA et al. Risk stratification schemes, anticoagulation use and outcomes: the risk-treatment paradox in patients with newly diagnosed non-valvular atrial fibrillation. *Heart* 2011; 97: 2046–2050.
 193. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation. *Chest* 2010; 138: 1093–100.
 194. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT et al. Effect of antiseecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 507–515.
 195. Masso Gonzalez EL, Garcia Rodriguez LA. Proton pump inhibitors reduce the long-term risk of recurrent upper gastrointestinal bleeding: An observational study. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 629–637.
 196. Lin KJ, Hernandez-Diaz S, Garcia Rodriguez LA. Acid suppressants reduce risk of gastrointestinal bleeding in patients on antithrombotic or anti-inflammatory therapy. *Gastroenterology* 2011; 141: 71–79.
 197. Chan EW, Lau WC, Leung WK et al. Prevention of dabigatran-related gastrointestinal bleeding with gastroprotective agents: A population-based study. *Gastroenterology* 2015; 149: 586–595.
 198. Ray WA, Chung CP, Murray KT et al. Association of proton pump inhibitors with reduced risk of warfarin-related serious upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2016; 151: 1105–1112.
 199. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J et al. Pantoprazole to prevent gastroduodenal events in patients receiving rivaroxaban and/or aspirin in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2019; 157: 403–412.
 200. Chan EW, Lau WC, Leung WK et al. Prevention of dabigatran-related gastrointestinal bleeding with gastroprotective agents: A population-based study. *Gastroenterology* 2015; 149: 586–595.