

# Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline

Ian M. Gralnek<sup>1,2</sup>, Jean-Marc Dumonceau<sup>3</sup>, Ernst J. Kuipers<sup>4</sup>, Angel Lanas<sup>5</sup>, David S. Sanders<sup>6</sup>, Matthew Kurien<sup>6</sup>, Gianluca Rotondano<sup>7</sup>, Tomas Hucl<sup>8</sup>, Mario Dinis-Ribeiro<sup>9</sup>, Riccardo Marmo<sup>10</sup>, Istvan Racz<sup>11</sup>, Alberto Arezzo<sup>12</sup>, Ralf-Thorsten Hoffmann<sup>13</sup>, Gilles Lesur<sup>14</sup>, Roberto de Franchis<sup>15</sup>, Lars Aabakken<sup>16</sup>, Andrew Veitch<sup>17</sup>, Franco Radaelli<sup>18</sup>, Paulo Salgueiro<sup>19</sup>, Ricardo Cardoso<sup>20</sup>, Luís Maia<sup>19</sup>, Angelo Zullo<sup>21</sup>, Livio Cipolletta<sup>22</sup>, Cesare Hassan<sup>23</sup>

<sup>1</sup> Institute of Gastroenterology and Liver Diseases, Ha'Emek Medical Center, Afula, Israel

<sup>2</sup> Rappaport Faculty of Medicine Technion-Israel Institute of Technology, Haifa, Israel

<sup>3</sup> Gedyt Endoscopy Center, Buenos Aires, Argentina

<sup>4</sup> Departments of Internal Medicine and Gastroenterology and Hepatology, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

<sup>5</sup> University of Zaragoza, Aragon Health Research Institute (IIS Aragon), CIBERehd, Spain

<sup>6</sup> Department of Gastroenterology, Sheffield Teaching Hospitals, United Kingdom

<sup>7</sup> Division of Gastroenterology and Digestive Endoscopy, Maresca Hospital, Torre del Greco, Italy

<sup>8</sup> Department of Gastroenterology and Hepatology, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic

<sup>9</sup> Department of Gastroenterology, IPO Porto, Portugal and CINTESIS, Porto Faculty of Medicine, Portugal

<sup>10</sup> Division of Gastroenterology, Hospital Curto, Polla, Italy

<sup>11</sup> First Department of Internal Medicine and Gastroenterology, Petz Aladar, Hospital, Győr, Hungary

<sup>12</sup> Department of Surgical Sciences, University of Torino, Torino, Italy

<sup>13</sup> Institute and Polyclinic for Diagnostic Radiology, University Hospital Dresden-TU, Dresden, Germany

<sup>14</sup> Department of Gastroenterology, Ambroise Paré Hospital, Boulogne, France

<sup>15</sup> Department of Biomedical and Clinical Sciences, University of Milan, Gastroenterology Unit, Luigi Sacco University Hospital, Milan, Italy

<sup>16</sup> Department of Medical Gastroenterology, Rikshospitalet University Hospital, Oslo, Norway

<sup>17</sup> Department of Gastroenterology, Royal Wolverhampton Hospitals NHS Trust, Wolverhampton, United Kingdom

<sup>18</sup> Department of Gastroenterology, Valduce Hospital, Como, Italy

<sup>19</sup> Department of Gastroenterology, Centro Hospitalar do Porto, Portugal

<sup>20</sup> Department of Gastroenterology, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

<sup>21</sup> Endoscopy Unit, Nuovo Regina Margherita Hospital, Rome, Italy

<sup>22</sup> Gastroenterology and Endoscopy Department, Antonio Cardarelli Hospital, Naples, Italy

<sup>23</sup> Digestive Endoscopy Unit, Catholic University, Rome, Italy

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1393172> *Endoscopy* 2015; 47: 1–46

Corresponding author: Ian M. Gralnek

## Diagnosi e gestione delle emorragie non varicose del tratto gastrointestinale superiore: linee guida della Società Europea di Endoscopia Gastrointestinale (ESGE)

Traduzione a cura di Antonino Bertino\*, Francesca Calella\*\*, Lucas G. Cavallaro\*\*\* e Chiara Marzano\*\*\*\*  
(Commissione Scientifica e Commissione Politica ed Affari Generali, Società Italiana di Endoscopia Digestiva - SIED)

\* UO Gastroenterologia, ASP Messina - presidio ospedaliero di Milazzo (ME)

\*\* SOC Gastroenterologia, Azienda USL Toscana centro, Ospedale San Giuseppe, Empoli

\*\*\* UOC Gastroenterologia, ULSS1 Dolomiti, Ospedale San Martino, Belluno

\*\*\*\* Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Policlinico Casilino, Roma

Coordinamento a cura di Maria Caterina Parodi\*, Matteo Neri\*\*, Antonio Pisani\*\*\*

\* Consigliere Coordinatore Commissione Politica e Affari generali SIED

\*\* Consigliere Coordinatore Commissione Scientifica SIED

\*\*\* Consigliere Coordinatore Commissione Medico-Legale SIED

Le seguenti linee guida sono una dichiarazione ufficiale della Società Europea di Endoscopia Digestiva (ESGE) e trattano della diagnosi e della gestione delle emorragie non varicose del tratto gastrointestinale superiore.

## ● RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI

- 1) ESGE raccomanda una valutazione immediata dello stato emodinamico dei pazienti che presentano gravi emorragie del tratto gastrointestinale superiore (UGIH), con ripristino del volume intravascolare inizialmente mediante l'uso di fluidi cristalloidi nel caso in cui sia presente una instabilità emodinamica (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).
- 2) ESGE raccomanda una strategia trasfusionale di globuli rossi restrittiva, che miri ad un valore di emoglobina compreso tra 7-9 g/dL. Un valore più elevato di emoglobina dovrebbe essere considerato nei pazienti che presentano una comorbidità importante (quali "Malattie cardiovascolari ischemiche") (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).
- 3) ESGE raccomanda l'uso del Glasgow - Blatchford Score (GBS) per la stratificazione del rischio prima dell'endoscopia. I pazienti ambulatoriali che sono stati classificati con un rischio molto basso, sulla base di un punteggio GBS compreso tra 0 e 1 non richiedono endoscopia urgente né ricovero ospedaliero. I pazienti dimessi dovrebbero essere informati del rischio di sanguinamento e consigliati di restare in contatto con l'ospedale che li ha dimessi (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).
- 4) ESGE consiglia, nei pazienti con UGIH acuta in attesa di endoscopia del tratto digestivo superiore, infusioni endovenose iniziali di inibitori di pompa protonica (PPI) ad alte dosi, bolo endovenoso seguito da infusione continua (80mg poi 8mg/ora). Tuttavia, la somministrazione di inibitori di pompa protonica non dovrebbe ritardare l'esecuzione di una endoscopia precoce (**raccomandazione forte, evidenza di qualità elevata**).
- 5) ESGE non raccomanda l'utilizzo abituale dell'aspirazione o del lavaggio naso - gastrico o oro-gastrico nei pazienti che presentano UGIH acuta (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).
- 6) ESGE raccomanda l'uso di eritromicina endovenosa (singola dose, 250 mg somministrati 30-120 minuti prima dell'endoscopia gastrointestinale superiore) nei pazienti con UGIH attivo clinicamente severo o attivo in corso. In pazienti selezionati, la somministrazione di eritromicina prima dell'endoscopia migliora in modo significativo la visualizzazione endoscopica, riduce la necessità di una seconda endoscopia, diminuisce il numero di unità di sangue da trasfondere, riduce la durata della degenza ospedaliera (**raccomandazione forte, evidenza di qualità elevata**).
- 7) Ottenuto il riequilibrio emodinamico, ESGE raccomanda un'endoscopia gastrointestinale superiore precoce (<24h). Un'endoscopia gastrointestinale superiore molto precoce (<12h) dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con caratteristiche cliniche ad alto rischio, ossia: instabilità emodinamica (tachicardia, ipotensione) che persiste nonostante i tentativi di correggere il volume; ematemesi o presenza di sangue nel sondino naso gastrico, o in caso di controindicazione a interrompere la terapia anticoagulante (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).
- 8) ESGE raccomanda che le ulcere peptiche con sanguinamento a getto o a nappo (classificazione di Forrest, rispettivamente la e Ib), o con un vaso visibile non sanguinante (classificazione di Forrest IIa) siano trattate con emostasi endoscopica poiché queste lesioni sono ad alto rischio di sanguinamento persistente o di risanguinamento (**raccomandazione forte, evidenza di qualità elevata**).
- 9) ESGE raccomanda che in presenza di ulcere peptiche con coagulo adeso (classificazione di Forrest IIb) sia presa in considerazione l'opportunità di rimuovere il coagulo. Una volta rimosso il coagulo, qualsiasi sanguinamento attivo sottostante (classificazione di Forrest Ia e Ib) o il riscontro di un vaso visibile non sanguinante (classificazione di Forrest IIa), dovrebbe essere trattato con emostasi endoscopica (**raccomandazione debole, evidenza di qualità moderata**).
- 10) Nei pazienti con ulcera peptica con chiazza pigmentata sul fondo (classificazione Forrest IIc) o con fondo deterso (Forrest classifica III), ESGE non consiglia l'emostasi endoscopica in quanto questi segni presentano un basso rischio di recidiva emorragica. In situazioni cliniche idonee, questi pazienti possono essere dimessi con terapia standard con PPI, per es. per via orale una volta al giorno (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

- 11) ESGE raccomanda che la terapia con iniezione di adrenalina non venga utilizzata come unica terapia endoscopica. Se utilizzata, dovrebbe essere combinata con una seconda tecnica di emostasi endoscopica (**raccomandazione forte, evidenza di qualità elevata**).
- 12) ESGE consiglia la terapia con PPI per i pazienti trattati con emostasi endoscopica e per i pazienti con coagulo adeso non trattati endoscopicamente. La terapia con PPI dovrebbe essere ad alto dosaggio e somministrata come bolo endovenoso seguito da somministrazione continua (80 mg poi 8mg/h) per 72 ore dopo l'endoscopia (**raccomandazione forte, evidenza di qualità elevata**).
- 13) ESGE non consiglia una rivalutazione endoscopica di routine come parte della gestione delle emorragie non varicose del tratto gastrointestinale superiore (NVUGIH). Tuttavia, nei pazienti con evidenza clinica di risanguinamento successivo ad un iniziale successo dell'emostasi endoscopica, ESGE raccomanda di ripetere l'endoscopia del tratto gastrointestinale (GI) superiore con emostasi, se vi è indicazione. In caso di fallimento del secondo tentativo di emostasi, dovrebbero essere considerate l'embolizzazione angiografica transcateretere (TAE) o la chirurgia (**raccomandazione forte, evidenza di qualità elevata**).
- 14) Nei pazienti con NVUGIH secondaria ad ulcera peptica, ESGE raccomanda di ricercare la presenza dell'*Helicobacter pylori* ed una appropriata terapia antibiotica nel caso in cui l'*H. pylori* venga rilevato. Un ulteriore test dovrebbe essere effettuato in quei pazienti che hanno avuto esito negativo al test per l'*H. pylori* in situazione acuta. È raccomandato documentare l'avvenuta eradicazione dell'*H. pylori*. (**raccomandazione forte, evidenza di qualità elevata**).
- 15) In pazienti trattati con aspirina a basso dosaggio per profilassi cardiovascolare secondaria e che sviluppano sanguinamento da ulcera peptica, ESGE raccomanda la ripresa immediata dell'assunzione di aspirina subito dopo l'endoscopia se il rischio di sanguinamento è basso (ad. es. FIIc, FIII). Nei pazienti con ulcera peptica ad alto rischio (FIa, FIb, FIIa, FIIf), la reintroduzione precoce di aspirina è raccomandata il terzo giorno successivo all'endoscopia, una volta accertato che sia stata stabilita una adeguata emostasi (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

<b>APC</b>	Argon plasma coagulation (coagulazione con argon plasma)	<b>NOAC</b>	Non-VKA oral anticoagulant (Nuovi anticoagulanti non antagonisti della vitamina K)
<b>ASA</b>	American Society of Anesthesiologists (società Americana di Anestesiologia)	<b>NVUGIH</b>	Nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (emorragia gastrointestinale non varicosa)
<b>DAPT</b>	Dual antiplatelet therapy (doppia terapia anti-piastrinica)	<b>PAR</b>	Protease-activated receptor (recettore della proteasi attivata)
<b>CHADS2</b>	Congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 years diabetes mellitus, and previous stroke or transient ischemic attack [risk score] (Score di rischio: insufficienza cardiaca, ipertensione, età ≥ 75 anni, diabete mellito, Ictus pregresso o attacco ischemico transitorio)	<b>PCC</b>	Prothrombin complex concentrate (concentrato di complesso protrombinico)
<b>CI</b>	Confidence interval (intervallo di confidenza)	<b>PICO</b>	Patients, interventions, controls, outcomes
<b>DOAC</b>	Direct oral anticoagulant (anticoagulanti orali diretti)	<b>PPI</b>	Proton pump inhibitor (inibitori della pompa protonica)
<b>ESGE</b>	European Society of Gastrointestinal Endoscopy (società europea di endoscopia gastrointestinale)	<b>OR</b>	Odds ratio
<b>FFP</b>	Fresh frozen plasma (plasma fresco congelato)	<b>PUB</b>	Peptic ulcer bleeding (ulcera peptica sanguinante)
<b>GBS</b>	Glasgow-Blatchford Score (score di Blatchford)	<b>RBC</b>	Red blood cell (globuli rossi)
<b>GI</b>	Gastrointestinal (gastrointestinale)	<b>RCT</b>	Randomized controlled trial (studi randomizzati controllati)
<b>GRADE</b>	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation	<b>RR</b>	Relative risk or risk ratio (rischio relativo)
<b>HR</b>	Hazard ratio	<b>TAE</b>	Transcatheter angiographic embolization (embolizzazione angiografica transcateretere)
<b>INR</b>	International normalized ratio	<b>UGIH</b>	Upper gastrointestinal hemorrhage (emorragia del tratto gastrointestinale superiore)
<b>NBVV</b>	Nonbleeding visible vessel (vaso visibile non sanguinante)	<b>VCE</b>	Videocapsule endoscopy (endoscopia con video capsula)
<b>NNT</b>	Number needed to treat (numero necessario per trattare)	<b>VKA</b>	Vitamin K antagonist (antagonisti della vitamina K)

## ● INTRODUZIONE

L'emorragia acuta del tratto gastrointestinale superiore (UGIH) è una condizione diffusa in tutto il mondo con un'incidenza annuale stimata di 40-150 casi per 100 000 abitanti [1, 2]. Porta frequentemente a ricovero ospedaliero ed è associata, soprattutto negli anziani, ad un'elevata morbilità e mortalità.

Le cause più comuni di UGIH acuto sono quelle non varicose [1, 2]. Queste includono: ulcere peptiche, 28% - 59% (ulcera duodenale 17%-37% e ulcera gastrica 11%-24%); malattia erosiva della mucosa di esofago/stomaco/duodeno, 1%-47%; la sindrome di Mallory-Weiss, 4%-7%; tumori maligni del tratto GI superiore, 2%-4%; altre diagnosi, 2%-7%; o nessuna precisa causa identificata, 7%-25% [1,2]. Inoltre, nel 16%-20% dei casi di UGIH acuto, più di una diagnosi endoscopica può essere identificata come causa di sanguinamento. Lo scopo di queste linee guida, basate sull'evidenza della letteratura e sul consenso di esperti, è quello di fornire agli operatori sanitari una revisione globale e le raccomandazioni sulla gestione clinica ed endoscopica di NVUGIH.

## ● METODI

L'ESGE ha commissionato questa linea guida sul NVUGIH e ha nominato un leader, il quale, in collaborazione con il presidente del comitato linee guida della ESGE (C.H.) ha invitato gli autori inclusi nell'elenco a partecipare allo sviluppo e alla revisione della linea guida. Le domande chiave sono state preparate dal team di coordinamento (I.M.G. e C.H.) e verificate e approvate da tutti i membri della task force. Il team di coordinamento ha formato quattro sottogruppi di ricerca, ognuno con un proprio coordinatore ed ha diviso gli argomenti e le domande chiave tra questi quattro sottogruppi di ricerca. I membri delle task force includono gastroenterologi/endoscopisti gastrointestinali, un radiologo interventista e un chirurgo.

Le domande cliniche sono state formulate usando la metodologia PICO (pazienti, interventi, controlli, esiti). Ogni sottogruppo della task force ha realizzato una ricerca sistematica della letteratura per identificare la letteratura rilevante che è stata successivamente utilizzata per l'elaborazione degli statements, dimostrati e ben equilibrati, per ogni domanda chiave assegnata. Hanno ricercato articoli in lingua inglese su Ovid MEDLINE, EMBASE, Google/Google Scholar, e Cochrane Database of Systematic Reviews che includessero come minimo le seguenti parole chiave: emorragia/sanguinamento gastrointestinale superiore non varicoso, emorragia/sanguinamento da ulcera peptica, rein-

tegrazione di liquidi, somministrazione di liquidi, malattia critica, soluzioni cristalloidi, soluzioni colloidali, trasfusione di plasma, trasfusione di globuli rossi, trasfusione di piastrine, emoglobina, strategia trasfusionale restrittiva, strategia trasfusionale libera, stratificazione del rischio, mortalità, risanguinamento, agente anti-trombotico, agente antiplastrinico, aspirina, doppia terapia antiplastrinica (DAPT), anticoagulazione/anticoagulante, nuovi anticoagulanti orali (DOACs), coagulopatia, antagonista/inibitore della vitamina K, agente procinetico, eritromicina, plasma fresco congelato, sondino nasogastrico, tubo orogastrico, inibitore di pompa protonica; emostasi endoscopica, terapia iniettiva, terapia termica (per contatto, senza contatto), terapia meccanica/clipping endoscopico, terapia topica emostatica, rivalutazione endoscopica, *H. pylori*, embolizzazione angiografica transcateretere (TAE), e chirurgia.

La gerarchia degli studi inclusi come parte di questa linea guida basate su prove dimostrate è stata, in ordine decrescente del livello di evidenza: revisioni/meta-analisi sistematiche pubblicate, studi controllati randomizzati (RCT), studi osservazionali prospettici e retrospettivi. Tutti gli articoli selezionati sono stati classificati utilizzando il metodo GRADE, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (Classificazione di raccomandazioni, sviluppo e valutazione) [3,4].

Ogni sottogruppo della task force ha proposto istruzioni per ognuna delle domande chiave assegnate, che sono state discusse e votate durante l'incontro sulle linee guida delle task force su NVUGIH tenutosi a Berlino, Germania, in novembre 2014. Nel mese di Agosto 2015, un manoscritto redatto da I.M.G. è stato inviato a tutti i membri della task force.

Dopo aver concordato sulla versione finale, il manoscritto è stato valutato da due membri del Direttivo della ESGE e inviato per ulteriori commenti alle Società Nazionali e ai singoli membri delle ESGE. Dopo aver concordato sulla versione finale, il manoscritto è stato presentato alla rivista *Endoscopy* per la pubblicazione.

Tutti gli autori hanno concordato sulla versione finale del manoscritto. Questa linea guida su NVUGIH sarà revisionata e aggiornata nel 2020, o prima se saranno disponibili nuove prove rilevanti.

## ● STATEMENTS E RACCOMANDAZIONI

Vedi **tabella 1**.

## **Tabella 1 - Sintesi delle dichiarazioni e raccomandazioni della linea guida.**

*Diagnosi e gestione delle emorragie non varicose del tratto gastrointestinale superiore: linea guida della Società Europea di Endoscopia Gastrointestinale (ESGE)*

### **Valutazione iniziale del paziente e reintegrazione emodinamica**

1. ESGE raccomanda una valutazione immediata dello stato emodinamico nei pazienti che presentano emorragia acuta del tratto gastrointestinale superiore (UGIH), con rapido ripristino del volume intravascolare utilizzando inizialmente fluidi cristalloidi nel caso in cui sia presente un'instabilità emodinamica (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).
2. ESGE raccomanda una strategia trasfusionale di globuli rossi restrittiva, che miri ad un target di emoglobina compreso tra 7-9 g/dL. Un target di emoglobina più elevato dovrebbe essere considerato nei pazienti che presentano importanti comorbidità (quali "Malattie cardiovascolari ischemiche") (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

### **Stratificazione del rischio**

3. ESGE raccomanda l'uso di uno strumento di stratificazione di rischio validato per classificare i pazienti in gruppi ad alto e basso rischio. La stratificazione del rischio può facilitare la decisione clinica relativamente ai tempi dell'endoscopia e della dimissione ospedaliera (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).
4. ESGE raccomanda l'uso del Glasgow - Blatchford Score (GBS) per la stratificazione del rischio pre-endoscopico. I pazienti ambulatoriali che sono stati valutati con un rischio molto basso, sulla base di un punteggio GBS compreso tra 0 e 1, non richiedono endoscopia precoce né ricovero ospedaliero. I pazienti dimessi dovrebbero essere informati del rischio di risanguinamento e consigliati di rimanere in contatto con l'ospedale che li ha dimessi (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

### **Gestione pre-endoscopica**

5. Per i pazienti che assumono antagonisti della vitamina K (AVK), ESGE raccomanda di sospendere l'AVK e di correggere la coagulopatia, tenendo conto del rischio cardiovascolare del paziente attraverso un consulto con il cardiologo. Nei pazienti con instabilità emodinamica, è raccomandata la somministrazione di vitamina K, integrata con complesso di protrombina concentrato per via endovenosa (PCC) o di plasma fresco congelato (FFP) se il PCC non è disponibile (**raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa**).
6. Se la situazione clinica lo consente, ESGE suggerisce un valore di INR (international normalized ratio) <2.5 prima di eseguire l'endoscopia con o senza emostasi endoscopica (**raccomandazione debole, evidenza di qualità moderata**).
7. ESGE raccomanda la sospensione temporanea dei nuovi anticoagulanti orali diretti (DOACs) nei pazienti con sospetta NVUGIH acuta, sentito l'ematologo/cardiologo locale (**raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa**).
8. Per i pazienti che utilizzano farmaci antiaggreganti piastrinici, ESGE raccomanda l'algoritmo di gestione illustrato in dettaglio nella **Figura 1** (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).
9. ESGE consiglia boli endovenosi iniziali ad alto dosaggio di inibitori di pompa protonica, bolo endovenoso seguito da somministrazione continua (80mg poi 8mg/ora), nei pazienti con UGIH acuta in attesa di endoscopia del tratto digestivo superiore. Tuttavia, la somministrazione di inibitori di pompa protonica non dovrebbe ritardare l'esecuzione di un'endoscopia precoce (**raccomandazione forte, evidenza di qualità elevata**).
10. ESGE sconsiglia l'uso di acido tranexamico nei pazienti con NVUGIH (**raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa**).
11. ESGE sconsiglia l'uso della somatostatina, o del suo analogo octreotide, nei pazienti con NVUGIH (**raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa**).
12. ESGE raccomanda eritromicina endovenosa (dose singola di 250mg somministrati 30-120 minuti prima dell'endoscopia gastrointestinale superiore) nei pazienti con UGIH clinicamente grave o in corso. In pazienti selezionati, la somministrazione di eritromicina prima dell'endoscopia migliora in modo significativo la visualizzazione endoscopica, riduce la necessità di un secondo controllo endoscopico, diminuisce il numero di unità di sangue da trasfondere, diminuisce la durata della degenza ospedaliera (**raccomandazione forte, evidenza di qualità elevata**).



13. ESGE sconsiglia l'impiego di routine di lavaggi e aspirazione naso-gastrica o oro-gastrica, nei pazienti con UGIH acuta (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).
14. Nel tentativo di proteggere le vie aeree del paziente dalla potenziale aspirazione del contenuto gastrico, ESGE suggerisce l'intubazione endotracheale prima dell'endoscopia nei pazienti con ematemesi in corso, encefalopatia o agitazione (**raccomandazione debole, evidenza di qualità bassa**).
15. ESGE consiglia di adottare le seguenti definizioni per quanto riguarda i tempi dell'endoscopia gastrointestinale superiore in presenza di UGIH acuta: molto precoce <12 ore, precoce ≤ 24 ore e dilazionata > 24 ore (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).
16. Dopo la stabilizzazione emodinamica, ESGE raccomanda un'EGDS precoce (≤ 24 ore). Un'endoscopia GI superiore molto precoce (<12 ore) può essere considerata nei pazienti ad alto rischio, vale a dire: con instabilità emodinamica (tachicardia, ipotensione) che persista nonostante i tentativi in corso di reintegro della volemia; ematemesi verificatasi in ospedale o presenza di sangue dal sondino naso-gastrico; o in caso di controindicazione alla sospensione della terapia anticoagulante (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).
17. ESGE raccomanda la disponibilità sia di un endoscopista reperibile esperto in emostasi endoscopica sia di personale infermieristico con esperienza nell'uso dei dispositivi endoscopici per consentire prestazioni di endoscopia, 24 ore su 24, 7 giorni su 7 (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

#### **Terapia endoscopica (sanguinamento da ulcera peptica)**

18. ESGE raccomanda che la classificazione di Forrest sia utilizzata in tutti i pazienti con emorragia da ulcera peptica al fine di differenziare le stimate endoscopiche a basso e ad alto rischio (**raccomandazione forte, evidenza di qualità alta**).
19. ESGE raccomanda che le ulcere peptiche con sanguinamento a getto o a nappo (classificazione di Forrest Ia e Ib, rispettivamente) o con un vaso visibile non sanguinante (classificazione di Forrest IIa) siano trattate con emostasi endoscopica in quanto queste lesioni presentano un alto rischio di persistenza di sanguinamento o di risanguinamento (**raccomandazione forte, evidenza di qualità alta**).
20. ESGE raccomanda che in caso di ulcere peptiche con un coagulo adeso (classificazione di Forrest IIb) sia presa in considerazione la rimozione endoscopica del coagulo. Una volta rimosso il coagulo, un sottostante sanguinamento attivo (classificazione di Forrest Ia e Ib) o un vaso visibile non sanguinante (classificazione di Forrest IIa) dovrebbe essere trattato con emostasi endoscopica (**raccomandazione debole, evidenza di qualità moderata**).
21. Nei pazienti con ulcera peptica con chiazza pigmentata sul fondo (classificazione Forrest IIc) o con fondo deterso (classificazione Forrest III), ESGE non consiglia l'emostasi endoscopica in quanto queste stimate presentano un basso rischio di risanguinamento. In ambiti clinici selezionati, questi pazienti possono essere mandati a casa con terapia standard di PPI, per es. per via orale una volta al giorno (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).
22. ESGE sconsiglia l'uso di routine di ecodoppler o l'endoscopia a magnificazione di immagine per la valutazione delle stimate endoscopiche di ulcera peptica sanguinante (**raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa**).
23. Per i pazienti con ulcere con sanguinamento attivo (IIa, IIb), ESGE raccomanda la combinazione di iniezione di adrenalina con una seconda tecnica di emostasi (termica da contatto, meccanica o mediante iniezione di un agente sclerosante). ESGE raccomanda che l'infiltrazione di adrenalina non sia utilizzata come monoterapia endoscopica (**raccomandazione forte, evidenza di qualità alta**).
24. Nei pazienti con vaso visibile non sanguinante (IIa), ESGE raccomanda l'uso della terapia meccanica, termica o mediante iniezione di agente sclerosante in monoterapia o in combinazione con iniezione di adrenalina. ESGE raccomanda di non usare l'iniezione di adrenalina in monoterapia (**raccomandazione forte, evidenza di qualità alta**).
25. Nei pazienti con NVUGIH attivo non controllato dalle terapie emostatiche standard, ESGE suggerisce quale terapia endoscopica di salvataggio l'uso dello spray emostatico locale o delle clip "over the scope" (**raccomandazione debole, evidenza di qualità bassa**).

#### **Terapia endoscopica (altre cause di NVUGIH)**

26. Per i pazienti con cause di sanguinamento acido-correlate diverse dall'ulcera peptica (es. esofagite erosiva, gastrite, duodenite), ESGE raccomanda trattamento con alte dosi di PPI. L'emostasi endoscopica solita-

mente non è richiesta e pazienti selezionati potrebbero essere dimessi precocemente (**raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa**).

27. Nei pazienti con lesione di Mallory-Weiss con sanguinamento attivo, ESGE raccomanda l'uso di terapia emostatica endoscopica. Al momento non vi è un'evidenza adeguata per raccomandare una specifica terapia emostatica endoscopica. I pazienti con lesione di Mallory-Weiss senza sanguinamento attivo possono essere trattati solo con terapia con PPI ad alte dosi (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).
28. Nella lesione di Dieulafoy ESGE raccomanda l'uso di emostasi endoscopica utilizzando terapia termica, meccanica (clip o legatura elastica) o terapia di combinazione (iniezione di adrenalina diluita combinata con terapia termica per contatto o meccanica) (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**). Se il trattamento endoscopico fallisce o non è tecnicamente fattibile, dovrebbero essere considerati l'embolizzazione angiografica transcateretere (TAE) o la chirurgia (**raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa**).
29. Nei pazienti con sanguinamento da angiectasie del tratto gastrointestinale superiore ESGE raccomanda l'uso di terapia emostatica endoscopica. Tuttavia al momento non vi è un'evidenza adeguata per raccomandare una specifica terapia emostatica endoscopica (**raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa**).
30. Nei pazienti sanguinanti da neoplasie del tratto digestivo superiore ESGE raccomanda di considerare la terapia emostatica endoscopica al fine di evitare la chirurgia d'urgenza e ridurre il fabbisogno di trasfusioni. Tuttavia nessun trattamento endoscopico attualmente disponibile sembra avere efficacia a lungo termine (**raccomandazione debole, evidenza di qualità bassa**).

#### **Gestione dopo endoscopia/emostasi endoscopica**

31. ESGE raccomanda terapia con PPI nei pazienti sottoposti a emostasi endoscopica e per i pazienti con ulcera con coagulo adeso non sottoposti a terapia endoscopica. La terapia con PPI dovrebbe essere ad alte dosi e somministrata in bolo ev seguita da infusione continua (80 mg seguito da 8 mg/h) per 72 h dopo l'endoscopia (**raccomandazione forte, evidenza di qualità alta**).
32. ESGE suggerisce di considerare la somministrazione di PPI ev in boli intermittenti (almeno 2 volte al gg) per 72 h dopo l'endoscopia, nei pazienti sottoposti a emostasi endoscopica o per pazienti con ulcera con coagulo adeso non sottoposti a emostasi endoscopica. Se le condizioni del paziente lo permettono, la terapia orale con PPI ad alte dosi può essere un'opzione per quei pazienti che tollerano la terapia per os (**raccomandazione debole, evidenza di qualità moderata**).
33. Nei pazienti con evidenza clinica di risanguinamento successivo ad un'iniziale emostasi endoscopica efficace, ESGE raccomanda di ripetere l'EGDS con emostasi se indicata. Nel caso di fallimento di questo secondo tentativo endoscopico, dovrebbe essere considerata l'embolizzazione arteriografica transcateretere (TAE) o la chirurgia (**raccomandazione forte, evidenza di qualità alta**).
34. ESGE non raccomanda l'esecuzione di una seconda endoscopia di controllo (second look) di routine nella gestione del NVUGIH. Tuttavia un second look endoscopico può essere preso in considerazione in pazienti selezionati ad alto rischio di risanguinamento (**raccomandazione forte, evidenza di qualità alta**).
35. Nei pazienti con NVUGIH da ulcera peptica, ESGE raccomanda la ricerca della presenza dell'*Helicobacter pylori* in acuto e di instaurare la terapia eradicante nei soggetti positivi. Una nuova ricerca di *H. pylori* deve essere eseguita nei soggetti risultati negativi in acuto. Si raccomanda la documentazione di avvenuta eradicazione (**raccomandazione forte, evidenza di qualità alta**).
36. ESGE raccomanda di riprendere la terapia anticoagulante dopo NVUGIH nei pazienti con indicazione a trattamento anti-coagulante a lungo termine. Il timing di reintroduzione dell'anticoagulante dovrebbe essere valutato caso per caso. La ripresa di warfarin dopo 7-15 giorni dall'episodio di sanguinamento appare sicuro ed efficace nel prevenire complicanze tromboemboliche nella maggior parte dei pazienti. Una ripresa precoce della terapia, entro 7 giorni, può essere indicata nei pazienti ad alto rischio trombotico (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).
37. Nei pazienti in terapia con aspirina a basse dosi come profilassi cardiovascolare primaria che sviluppano una ulcera peptica sanguinante, ESGE raccomanda la sospensione di aspirina, rivalutando con il cardiologo il rapporto rischio/beneficio della ripresa della terapia, reintroducendo basse dosi di aspirina dopo guarigione dell'ulcera o prima se clinicamente indicato (**raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa**).
38. Nei pazienti in terapia con aspirina a basse dosi come profilassi cardiovascolare secondaria che sviluppano una ulcera peptica sanguinante, ESGE raccomanda di riprendere la terapia con aspirina immediata-



mente dopo l'endoscopia se il rischio di risanguinamento è basso (es FIIc, FIII). Nei pazienti con ulcera ad alto rischio di risanguinamento (es FIa, FIb, FIIa, FIIb) si raccomanda la reintroduzione precoce dell'aspirina dopo 3 giorni dall'endoscopia, purchè sia stata ottenuta un'adeguata emostasi (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

39. Nei pazienti in trattamento con doppia terapia antiaggregante (DAPT) sviluppano una ulcera peptica sanguinante, ESGE raccomanda di mantenere la terapia con aspirina a basse dosi. Si raccomanda un consulto cardiologico precoce per stabilire il timing di reintroduzione del secondo antiaggregante (**raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa**).
40. Nei pazienti che necessitano di doppia terapia antiaggregante (DAPT) e che hanno avuto un NVUGIH, ESGE raccomanda terapia concomitante con PPI (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

## ● VALUTAZIONE INIZIALE DEL PAZIENTE E STABILIZZAZIONE EMODINAMICA

ESGE raccomanda una valutazione immediata dello stato emodinamico dei pazienti che presentano gravi emorragie del tratto gastrointestinale superiore (UGIH), con ripristino del volume intravascolare utilizzando inizialmente fluidi cristalloidi nel caso in cui è presente un'instabilità emodinamica (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

Gli obiettivi della reintegrazione emodinamica sono: correggere l'ipovolemia intravascolare, ripristinare un'adeguata perfusione tissutale e prevenire un'insufficienza multiorgano. Una precoce stabilizzazione emodinamica intensiva dei pazienti con UGIH acuta ha mostrato una significativa riduzione della mortalità [5]. In uno studio osservazionale di pazienti con UGIH acuta e instabilità emodinamica, i pazienti sottoposti a reintegrazione emodinamica intensiva avevano un numero significativamente minore di infarti del miocardio e una più bassa mortalità rispetto a quelli del "gruppo di osservazione" ( $p=0.04$  per entrambi i confronti). Tuttavia, non vi è alcuna evidenza da parte di studi randomizzati controllati (RCT) a favore o contro la somministrazione precoce o di grandi volumi di fluidi intravenosi nell'emorragia non controllata [6,7]. Inoltre, la selezione del tipo di liquidi reintegrativi in pazienti critici richiede un'attenta valutazione relativamente alla sicurezza, agli effetti sul paziente, e ai costi. Fino ad oggi, vi è incertezza riguardo la strategia ideale di somministrazione di liquidi in questo contesto clinico [8, 9].

ESGE raccomanda una strategia trasfusionale di globuli rossi di tipo restrittivo, che miri a un valore di emoglobina compreso tra 7-9 g/dL. Un valore di emoglobina

più elevato dovrebbe essere considerato nei pazienti che presentano comorbidità importanti (quali "Malattie cardiovascolari ischemiche") (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

L'utilizzo di trasfusioni di globuli rossi (RBC) può essere un salvavita dopo una massiva UGIH. Tuttavia, il ruolo della trasfusione di globuli rossi (RBC) in un sanguinamento GI meno grave rimane controverso, con incertezza riguardo il livello di emoglobina più idoneo per iniziare la trasfusione di sangue. Questa incertezza riflette le preoccupazioni sia da parte della terapia intensiva sia di quella della letteratura gastroenterologica a causa di outcome più scadenti nei pazienti trattati con una strategia trasfusionale libera di RBC [2, 10, 11]. In un recente RCT che comprendeva 921 pazienti, affetti da varie cause di UGIH acuta, una strategia trasfusionale restrittiva di RBC (emoglobina da raggiungere, da 7 a 9 g / dL) è stata comparata con una strategia trasfusionale più libera (target di emoglobina, da 9 a 11g / dL) [12]. Il gruppo con trasfusione restrittiva di RBC aveva una sopravvivenza migliore di 6 settimane (95% vs. 91%; hazard ratio [HR] 0.55, 95% intervallo di confidenza [CI] 0.33-0.92) e ridotto risanguinamento (10% vs. 16%; HR 0.68, CI 95% 0.47-0.98) [12]. Nel sottogruppo di pazienti con NVUGIH (n = 699), c'era una tendenza statistica verso una minore mortalità nella strategia trasfusionale di RBC restrittiva rispetto a quella libera (3.7% vs 6.9%,  $p = 0.065$ ). Poiché lo studio non era stato dimensionato per valutare in maniera specifica il NVUGIH, questi risultati devono essere interpretati con cautela. Altri limiti di questo studio comprendono l'esclusione di pazienti con emorragia massiva e comorbidità accertate. Inoltre, tutti i pazienti erano sottoposti ad endoscopia entro le 6 ore dall'esordio dell'emorragia, cosa che non può essere fattibile nella pratica clinica quotidiana. La coagulopatia, presente al momento dell'insorgenza della NVUGIH, è un altro fattore prognostico frequente e sfavorevole [13]. I dati pubblicati per la gestione

della coagulopatia sono limitati e inconcludenti. Un piccolo studio di coorte, che ha utilizzato un gruppo storico di confronto, ha mostrato che un'aggressiva integrazione di volume, compresa la correzione della coagulopatia (INR <1.8), ha condotto ad un miglioramento dei risultati di mortalità [5]. In una revisione sistematica che ha valutato la rilevanza dell'INR iniziale prima della correzione in pazienti con NVUGIH, l'INR non sembrava predire un risanguinamento, ma dopo la correzione dei potenziali fattori confondenti, un INR iniziale > 1.5 ha predetto la mortalità (odds ratio [OR] 1.96, 95% CI 1.13-3.41) [14]. Ciò può in parte riflettere la presenza di malattie epatiche di base. Non vi è tuttavia alcuna prova a disposizione che ci guidi alla correzione della coagulopatia in pazienti critici ed esiste un'ampia variazione di gestione in questo settore, che riflette l'incertezza clinica in merito alla pratica ottimale [15]. La conta piastrinica non si è dimostrata essere un valore predittivo di risanguinamento o di mortalità. Attualmente, non ci sono evidenze di alta qualità per stabilire una soglia trasfusionale di piastrine, anche se una soglia di trasfusione per valori piastrinici di  $50 \times 10^9/L$  è stata proposta per la maggior parte dei pazienti, e un target di  $10 \times 10^9/L$  per i pazienti in cui si sospetta una disfunzione piastrinica [16].

## ● STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO

ESGE raccomanda l'uso di un validato strumento di stratificazione del rischio per distinguere i pazienti in gruppi ad alto e basso rischio. La stratificazione del rischio può aiutare a prendere decisioni cliniche come il timing dell'endoscopia e la dimissione dall'ospedale (**raccomandazione forte, evidenza di moderata qualità**).

ESGE raccomanda l'uso del Glasgow-Blatchford Score (GBS) per la stratificazione del rischio pre-endoscopia. I pazienti classificati come a rischio molto basso (GBS 0 o 1) non richiedono EGDS urgente né ricovero ospedaliero. I pazienti dimessi devono essere informati sul rischio di risanguinamento e consigliati di mantenere il contatto con l'ospedale che li ha dimessi (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

La stratificazione del rischio dei pazienti che si presentano con UGIH acuto può aiutare nell'identificare coloro che richiedono un intervento più urgente e nell'identificare i pazienti da ricoverare rispetto a quelli che possono essere gestiti ambulatorialmente. Numerosi sistemi di score sono stati creati per predire l'outcome dei pazienti con UGIH acuto, quelli più ampiamente validati e utilizzati sono il Glasgow Blatchford Score (GBS) (vedi **Tabella 2**) e lo score di

Rockall [17-19]. Tuttavia nessun singolo sistema di scoring si è dimostrato eccellere nel predire tutti gli outcome rilevanti nel UGIH acuto (e.g., risanguinamento, necessità di intervento, mortalità) [19]. Questo non stupisce dal momento che i più validati score di rischio sono stati ottenuti per valutare uno specifico outcome del UGIH in particolare la mortalità per lo score di Rockall e la necessità di intervento per il GBS [17,18]. Una recente review sistematica atta a valutare l'accuratezza dei sistemi disponibili di stratificazione del rischio per UGIH ha dimostrato una sostanziale eterogeneità negli outcome attesi e ha evidenziato che la qualità metodologica degli score non era ottimale. [19]. In merito alla necessità di intervento, studi retrospettivi e prospettici hanno valutato il valore prognostico del GBS vs. lo score di Rockall. Questi studi hanno dimostrato che il GBS identifica correttamente il 98% (95%CI 89%–100%) di quei pazienti che non richiedono alcun intervento immediato mentre utilizzando lo score di Rockall erano identificati l'83% (95%CI 71%–91%) di quei pazienti. Studi Randomizzati controllati e studi osservazionali indicano in modo consistente che fattori clinici, endoscopici e sociali possono identificare i pazienti che possono essere tranquillamente dimessi e gestiti come ambulatoriali [20-28]. Il più frequente evento avverso riportato è il risanguinamento che va dallo 0.5% al 4%, senza il riscontro di decessi o di riammissioni ospedaliere per intervento chirurgico. Inoltre, gli studi indicano in modo consistente che la gestione ambulatoriale di pazienti, adeguatamente selezionati, con UGIH acuto riduce l'uso di risorse [20, 21, 27]. La dimissione dal DEA (Dipartimento Emergenze Urgenze) senza esecuzione dell'endoscopia in urgenza (i.e. gestione ambulatoriale) dovrebbe essere considerata per i pazienti con: pressione arteriosa sistolica  $\geq 110$ mmHg, Frequenza cardiaca <100 bpm, Hb  $\geq 13.0$  g/dL per gli uomini o  $\geq 12.0$  g/dL per le donne, indice di azoto ureico (blood urea nitrogen – BUN) <18.2mg/dL, in assenza di melena, sincope, epatopatie, e insufficienza cardiaca [18].

## ● GESTIONE INIZIALE E PRE-ENDOSCOPICA DEI FARMACI ANTITROMBOTICI (ANTICOAGULANTI E ANTIAGGREGANTI)

Per i pazienti in trattamento con gli antagonisti della vitamina K (VKAs), ESGE raccomanda la sospensione di VKA e la correzione dello stato coagulativo considerando il rischio cardiovascolare del paziente in accordo con il cardiologo. Nei pazienti con instabilità emodinamica è raccomandata la somministrazione di vitamina

K, di complesso protrombinico concentrato (PCC) per via endovenosa o di plasma fresco congelato (FFP) se il PCC non è disponibile (**raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa**).

Se la situazione clinica lo consente, ESGE suggerisce un valore di INR < 2,5 prima di eseguire l'endoscopia con o senza emostasi (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

Il sanguinamento gastrointestinale rappresenta una grave complicanza della terapia con VKA, con un'incidenza del 1%–4% per anno [29,30]. La sospensione degli anticoagulanti e la correzione dello stato coagulativo prima di eseguire l'endoscopia è una "pratica standard" nei pazienti con sanguinamento gastrointestinale clinicamente significativo [31-33]. Poiché i dati sono limitati, le specifiche strategie per correggere lo stato coagulativo variano in un paziente con UGIH manifesto acuto in terapia con VKA [34].

Le linee guida raccomandano una correzione urgente in tutti i pazienti che presentano un sanguinamento grave e associato a rischio per la vita (es., instabilità emodinamica o shock), sia nel caso di aumento dell'INR in range terapeutico che sovra-terapeutico [32, 35]. Per i pazienti che non hanno un sanguinamento attivo e che sono emodinamicamente stabili, la somministrazione di vitamina K endovena può essere un'opzione.

Quando è richiesta una più urgente correzione dello stato coagulativo è necessaria la somministrazione di complessi protrombinici concentrati (PCCs) o plasma fresco congelato (FFP), con la concomitante somministrazione di 5-10 mg di vitamina K endovena per prevenire la coagulopatia "rebound" che compare dopo che i fattori della coagulazione trasfusi sono stati degradati.

I PCCs contenenti fattori della coagulazione preparati da plasma umano raccolto e concentrato sono da preferire, nonostante i costi più alti, rispetto al FFP per una serie di vantaggi tra cui la mancata necessità di controllare il gruppo sanguigno del paziente, un minor rischio di sovraccarico di volume per un minore volume trasfusionale, l'azione più rapida, il simile profilo di rischio trombotico ed il minimo rischio infettivologico [36-40].

Un recente studio comparativo, prospettico, non randomizzato su 40 utilizzatori di warfarin con UGIH e INR > 2.1 riportava come i pazienti che ricevevano PCC presentavano una quasi normalizzazione dell'INR a 2 ore dall'infusione (INR=1.5) mentre coloro che ricevevano FFP presentavano un INR di 2.4 a 6 ore dall'infusione [38]. Nessun paziente nel gruppo trattato con PCC aveva un sanguinamento attivo al momento dell'endoscopia ri-

spetto a 7 pazienti nel gruppo trattato con FFP (0 vs. 35%,  $P < 0.01$ ). Il rischio di trombosi successiva alla somministrazione di PCC si è approssimato al 1%, ed è simile a quello riportato con FFP [39, 40].

ESGE raccomanda la sospensione temporanea dei nuovi anticoagulanti orali diretti (DOAC) nei pazienti con sospetto NVHIGH acuto in accordo con il consulto dell'ematologo/cardiologo locale (**raccomandazione forte, evidenza di qualità molto bassa**).

I nuovi anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K (NOAC, anche detti anticoagulanti orali diretti [DOACs]), sono sempre più utilizzati in tutto il mondo come alternativa all'eparina e ai VKAs, principalmente per la prevenzione tromboembolica nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare e per la profilassi o il trattamento del tromboembolismo venoso [41]. Questi farmaci tuttavia presentano un rischio significativo di sanguinamento GI simile o maggiore di quello riportato con il warfarin [42,43]. Inoltre, i DOACs differiscono dall'eparina e dai VKAs. Nello specifico, in assenza di insufficienza renale o epatica, la clearance dei DOAC e la conseguente perdita dell'effetto anticoagulante è rapida e prevedibile (realizzandosi gradualmente nell'arco di 12-24 ore), i test di laboratorio di routine non sono sensibili per valutare quantitativamente la loro attività anticoagulante e al momento non ci sono specifici agenti antagonisti da utilizzare in situazioni di emergenza, anche se alcuni potenziali agenti sono in fase di studio e potrebbero essere disponibili in commercio nei prossimi 1-2 anni [44-46]. Non essendo al momento disponibili studi clinici che valutano la gestione del sanguinamento GI nei pazienti in terapia con DOAC, le attuali raccomandazioni sono basate su opinioni di esperti o su dati di laboratorio [47-49].

Al momento della presentazione di un paziente con UGIH acuto, i DOACs dovrebbero essere temporaneamente sospesi. Data la loro emivita relativamente breve, il tempo è il più importante antidoto contro l'effetto dei DOACs. Strategie per accelerare l'antagonismo dell'effetto anticoagulante sono supportate solo da dati raccolti su volontari sani, da modelli animali e da studi in vitro [50]. Sulla base di questi dati, la vitamina K o FFP non hanno un ruolo come antagonisti dei DOACs, i complessi protrombinici concentrati o attivati possono essere presi in considerazione nei pazienti con sanguinamento grave o a rischio per la vita e l'emodialisi può essere usata per ridurre la concentrazione di dabigatran, ma non di rivaroxaban e apixaban che si legano con legame più forte alle proteine plasmatiche [48,49,51]. Sono urgentemente necessari ulteriori dati sull'efficacia clinica di tali strategie nei pazienti con sanguinamento acuto.

Per i pazienti in trattamento con agenti antiplastrinici, ESGE raccomanda l'algoritmo di gestione riportato in **Figura 1 (raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata)**.

Gli agenti antiplastrinici comprendono aspirina a basse dosi, le tienopiridine (e.g., clopidogrel, prasugrel, ticlopidina) che inibiscono in modo irreversibile l'aggregazione piastrinica, il ticagrelor un antagonista reversibile del recettore P2Y<sub>12</sub> e il vorapaxar un antagonista del recettore proteasi-attivato (PAR-1) che inibisce la trombina.

La durata minima di sospensione dell'agente antiplastrinico per consentire un recupero di una normale aggregazione piastrinica è di 5–7 giorni [52]. Gli studi hanno dimostrato che nei pazienti che assumono basse dosi di aspirina per la profilassi cardiovascolare secondaria, la mortalità per tutte le cause è minore se l'aspirina non viene sospesa dopo un sanguinamento da ulcera peptica [53, 54]. In un RCT, 156 soggetti in trattamento con aspirina a basse dosi per profilassi secondaria che avevano un'ulcera peptica sanguinante erano randomizzati tra continuare aspirina o placebo [53]. A 8 settimane di follow-up, la mortalità per tutte le cause era più bassa nei pazienti randomizzati a continuare con aspirina rispetto al placebo (1.3% vs. 12.9%, 95% CI 3.7%–19.5%; hazard ratio [HR] 0.20), con la differenza da attribuire a complicanze cardiovascolari, cerebrovascolari o GI. Il tasso di risanguinamento da ulcera a 30 giorni non era significativamente maggiore nel gruppo con aspirina. I pazienti in doppia antiaggregazione piastrinica (DAPT) erano esclusi dallo studio.

In una successiva analisi retrospettiva che includeva 118 riceventi aspirina a basse dosi che erano stati trattati per ulcera sanguinante e seguiti con follow-up per un tempo mediano di 2 anni, 47 (40%) pazienti sospendevano l'aspirina [54]. I pazienti che avevano sospeso e quelli che avevano continuato l'aspirina presentavano un tasso di mortalità simile (31%). Tuttavia, in un'analisi limitata ai pazienti con comorbidità cardiovascolari, coloro che avevano sospeso l'aspirina presentavano un aumento di quasi quattro volte del rischio di morte o di eventi cardiovascolari acuti ( $P < 0.01$ ) [54]. Studi randomizzati controllati hanno mostrato che né l'uso di aspirina né del clopidogrel impedisce la guarigione dell'ulcera indotta da inibitori di pompa protonica (PPI) [55, 56].

## ● TERAPIA FARMACOLOGICA

L'ESGE raccomanda, in pazienti con emorragia delle prime vie digestive (UGIH), in attesa di endoscopia, di iniziare con una elevata dose di inibitore di pompa protonica (PPI) in bolo e.v. seguita da infusione e.v. in continuo (80mg e di seguito 8mg/ora). In ogni caso, l'infusione di PPI non dovrebbe ritardare l'esecuzione precoce dell'endoscopia (**raccomandazione forte, evidenza di qualità alta**).

Una meta-analisi della Cochrane di 6 RCT (n= 2223 pazienti) ha dimostrato come la somministrazione di PPI prima dell'endoscopia riduce significativamente l'incidenza di stimate di emorragia riscontrate all'endoscopia indice (37.2% vs 46.5%; OR 0.67, 95%CI 0.54-0.84) e la necessità di emostasi endoscopica (8.6% vs 11.7%; OR: 0.68, 95%CI 0.50-0.93), ma non ha effetto sul risanguinamento, la necessità di chirurgia e la mortalità [57]. Studi di costo-efficacia suggeriscono che alte dosi di PPI e.v. somministrate a pazienti affetti da UGIH prima dell'endoscopia siano meno costose e più efficaci del placebo [58, 59].

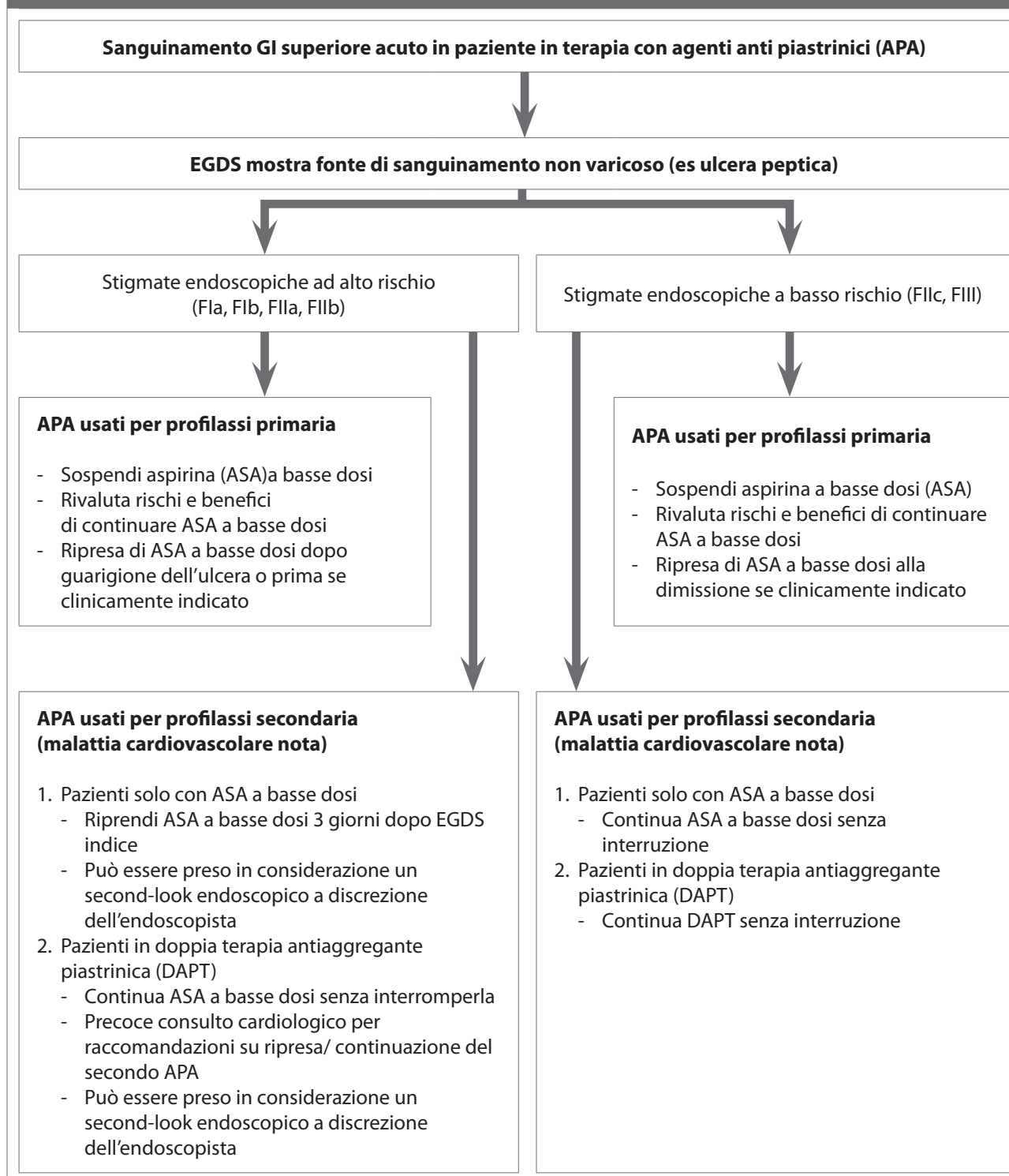
L'ESGE non raccomanda l'uso dell'acido tranexamico in pazienti affetti da sanguinamento non varicoso a carico delle prime vie digestive (NVUGIH) (**raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa**).

L'acido tranexamico riduce la disgregazione del coagulo mediante l'inibizione dell'azione fibrinolitica della plasmina. Un recente RCT ha dimostrato come l'acido tranexamico riduce significativamente gli eventi emorragici e tutte le cause di mortalità in pazienti traumatizzati con sanguinamenti significativi [60]. Una meta-analisi della Cochrane, valutando l'uso dell'acido tranexamico in 1654 pazienti affetti da UGIH, ha evidenziato un beneficio dello stesso rispetto al placebo (rischio relativo [RR] 0.61, 95% CI 0.42-0.89) sulla mortalità ma non sul sanguinamento, chirurgia o richieste di trasfusioni [61]. Il beneficio sulla mortalità, comunque, non è stato presente nell'analisi di un sottogruppo. Gli studi inclusi in questa meta-analisi presentano da un lato importanti limitazioni in termini metodologici e dall'altra sono stati condotti, per la maggior parte, prima dell'ampia diffusione del trattamento endoscopico e dei PPI. Al momento non esistono RCT relativi al ruolo di anti-fibrinolitici alternativi (ad es. acido amino-caproico, aprotinina) in pazienti con UGIH acuto.

L'ESGE non raccomanda l'uso della somatostatina o del suo analogo (octreotide) in pazienti affetti da NVUGIH (**raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa**).



**Figura 1** - Algoritmo della gestione dei pazienti con sanguinamento gastrointestinale superiore acuto che sono in terapia con antiaggreganti piastrinici: Linea guida della European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline



Per i pazienti con APA non ASA in monoterapia (es tienopiridine da sole), ASA a basse dosi può essere data come sostituto per un periodo, in assenza di controindicazioni o allergia a ASA. Un precoce consulto cardiologico dovrebbe essere ottenuto per successive raccomandazioni su APA

La somatostatina, e il suo analogo octreotide, inibiscono la secrezione dell'acido cloridrico e della pepsina oltre a ridurre l'apporto ematico alla mucosa duodenale [62]. Tuttavia tali sostanze non sono raccomandate di routine in presenza di NVUGIH (ad es. ulcera peptica sanguinante) sia pre che post-endoscopia dal momento che i dati pubblicati mostrano modesto o nessun beneficio.

ESGE raccomanda l'uso di eritromicina endovenosa (singola dose, 250 mg somministrati 30-120 minuti prima dell'endoscopia gastrointestinale superiore) nei pazienti con UGIH clinicamente severo o attivo in corso. In pazienti selezionati, la somministrazione di eritromicina prima dell'endoscopia migliora in modo significativo la visualizzazione endoscopica, riduce la necessità di una seconda endoscopia, diminuisce il numero di unità di sangue da trasfondere, riduce la durata della degenza ospedaliera (**raccomandazione forte, evidenza di qualità alta**).

È stato riportato che dal 3% al 19% dei casi di UGIH, non è stata identificata alcuna causa di sanguinamento [65-68]. Questo potrebbe in parte essere correlato alla presenza di sangue e coaguli in grado di ostacolare una corretta visione endoscopica.

Esistono quattro meta-analisi su farmaci procinetici somministrati prima dell'EGDS in pazienti affetti da UGIH [65, 66]. La meta-analisi più recente (su 558 pazienti) ha evidenziato come l'infusione di eritromicina effettuata prima dell'endoscopia migliora la visualizzazione della mucosa gastrica (OR 3.43, 95% CI 1.81-6.50,  $p < 0.01$ ), riduce la necessità di un second look endoscopico (OR 0.47, CI 95% 0.26-0.83,  $p = 0.01$ ), le trasfusioni di emazie (differenza media ponderata: -0.41, 95% CI da -0,82 a -0.01,  $P = 0.04$ ) e la durata dell'ospedalizzazione (differenza media ponderata: -1.51 giorni, CI 95% da -2.45 a -0.56,  $p < 0.01$ ) [68].

Una singola dose di eritromicina è sicura, generalmente ben tollerata e le meta-analisi non hanno riportato alcun effetto collaterale.

Gli studi che hanno rilevato un miglioramento significativo della visione endoscopica con l'infusione di eritromicina pre-EGDS sono stati quelli che hanno incluso pazienti ricoverati in terapia intensiva per UGIH oppure con ematemesi o con sangue dal sondino naso-gastrico. Questi pazienti sono, verosimilmente, quelli che beneficiano maggiormente dell'infusione di eritromicina prima dell'endoscopia. La dose di eritromicina più comunemente usata è di 250 mg, infusa da 30 a 120 minuti prima di eseguire l'EGDS.

Uno studio ha, inoltre, evidenziato come l'infusione di eritromicina pre-endoscopia nei pazienti con UGIH sia costo-efficace principalmente grazie alla capacità di evitare una seconda endoscopia [69].

Controindicazioni all'eritromicina sono l'intolleranza ai macrolidi e un intervallo QT prolungato. La metoclopramide è stata meno studiata e l'FDA le ha assegnato un "black box warning" a causa di effetti avversi di tipo neurologico e, pertanto, particolare attenzione dovrebbe essere fatta per l'uso di questo farmaco.

## ● RUOLO DEL LAVAGGIO GASTRICO E DELL'INTUBAZIONE ENDOTRACHEALE

L'ESGE non raccomanda l'uso routinario di lavaggio/aspirazione mediante sondino naso-gastrico o oro-gastrico in pazienti affetti da UGIH (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

Un numero di studi, comprendenti anche una meta-analisi, hanno valutato il ruolo del lavaggio/aspirazione mediante sondino naso-gastrico in pazienti affetti da UGIH [70-73]. L'aspirazione naso-gastrica presenta una bassa sensibilità (44%, 95%CI 39-48%) e un'alta specificità 95% (95%CI 90-98%) nel distinguere un sanguinamento delle alte vie digestive rispetto a quello delle basse vie. Essa presenta una sensibilità del 77% (95%CI 57-90%) e specificità del 76% (95%CI 32-95%), nell'identificare un grave sanguinamento delle alte vie digestive [70]. Questa meta-analisi ha anche rilevato come rispetto all'aspirazione naso-gastrica, i segni clinici e i reperti di laboratorio (ad es. lo shock emodinamico e l'emoglobina  $< 8$  g/dl) hanno simili risultati nel predire la gravità dell'UGIH [70]. Altri autori hanno riportato che l'aspirazione/lavaggio naso-gastrico non ha coadiuvato il clinico nel predire correttamente la necessità dell'emostasi endoscopica, non ha migliorato la visualizzazione endoscopica gastrica né migliorato gli outcomes clinicamente rilevanti come il risanguinamento, la necessità di un second look endoscopico o la necessità di trasfusioni ematiche [71-73]. Bisogna, inoltre, sottolineare come l'aspirazione/lavaggio mediante sondino naso-gastrico è una procedura mal tollerata dai pazienti [74].

In uno sforzo di proteggere le prime vie aeree dalla potenziale aspirazione del contenuto gastrico, l'ESGE suggerisce l'intubazione endotracheale prima dell'endoscopia in pazienti con ematemesi attiva in corso, encefalopatia o agitazione (**raccomandazione debole, evidenza di qualità bassa**).



È stato ipotizzato come l'intubazione endotracheale può prevenire la presenza di eventi avversi cardio-respiratori in pazienti affetti da sanguinamento acuto a carico delle prime vie digestive. Tuttavia i pazienti che sono stati intubati in modo preventivo prima dell'EGDS rispetto a quelli non intubati non hanno presentato significative differenze in termini di complicanze (aspirazione polmonare, mortalità intra-ospedaliera) [75-77]. Uno studio ha suggerito che l'aspirazione era più frequente in quei pazienti che erano sottoposti a intubazione endo-tracheale prima dell'endoscopia [75]. Ad oggi, l'intubazione endotracheale prima dell'EGDS non sembra avere una differenza in termini di outcome anche se i dati pubblicati sono limitati e basati su ristretti numeri di soggetti inclusi e scarsa qualità metodologica.

## ● TIMING DELL'ENDOSCOPIA

L'ESGE raccomanda di adottare le seguenti definizioni relative al momento in cui eseguire l'EGDS in presenza di sanguinamento acuto delle prime vie digestive: molto precoce (<12 ore), precoce (≤ 24 ore) e ritardato (>24 ore) (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

Una volta ripristinato e stabilizzato il circolo emodinamico, l'ESGE raccomanda l'esecuzione di un'endoscopia precoce (≤ 24 ore). Un'EGDS molto precoce (<12 ore) potrebbe essere considerata in pazienti con segni clinici di alto rischio, principalmente suggestivi di instabilità emodinamica (tachicardia, ipotensione) persistente nonostante i tentativi di ripristino della volemia; in presenza di sangue dal sondino naso-gastrico o in presenza di controindicazione all'interruzione del trattamento anticoagulante (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

L'ESGE raccomanda la disponibilità di un servizio di endoscopia h24 7/7 gg con un endoscopista in grado di eseguire l'emostasi endoscopica e un personale infermieristico in grado di usare gli accessori endoscopici così da garantire una adeguata endoscopia (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

L'esecuzione dell'EGDS entro le 24 ore in pazienti con il sospetto di NVUGIH e non controindicazioni alla endoscopia è stato proposto come un indicatore di qualità nella gestione del sanguinamento delle prime vie digestive [78]. In un ampio studio osservazionale Europeo coinvolgente 2660 pazienti distribuiti in 123 centri di sette paesi, si è rilevato una variabilità dal 70 al 93% nella capacità di eseguire un'endoscopia nelle prime 24 ore dall'accesso

in ospedale [79]. Due revisioni sistematiche del timing dell'endoscopia nell'UGIH, hanno dimostrato come l'esecuzione dell'endoscopia entro le 24 ore determinava un miglioramento nell'accertamento del rischio e la riduzione del tempo di degenza ospedaliera, anche se le differenze in termini di necessità di chirurgia e mortalità intra-ospedaliera risultavano variabili tra i vari paesi [80,81]. Recentemente un'analisi retrospettiva dei fattori di rischio di mortalità su più di 400.000 pazienti ha rilevato un incremento di mortalità nei pazienti che non eseguivano l'EGDS entro il primo giorno di ricovero in ospedale (OR 1.32, 95%CI 1.26-1.38) [82].

In relazione all'endoscopia molto precoce, un RCT che ha incluso 325 pazienti con ulcera peptica sanguinante ha osservato come l'EGDS eseguita entro

**Tabella 2 - Glasgow-Blatchford Score (GBS)**

Parametro	Punteggio
<b>Pressione arteriosa sistolica (mmHg)</b>	
100 -109	1
90 - 99	2
< 90	3
<b>Azotemia (mg/dl) o BUN (mmol/L)</b>	
18-21,9 (6.5-7.9)	2
22 - 27,9 (8.0-9.9)	3
28 - 69,9 (10.0-24.9)	4
≥ 70 (≥25.0)	6
<b>Hb for men, g/dl</b>	
12.0-12.9	1
10.0-11.9	3
<10.0	6
<b>Hb donna (gr/dl)</b>	
10- 11,9	1
< 10	6
<b>Altre variabili di rischio</b>	
Frequenza Cardiaca > 100	1
Melena	1
Sincope	2
Scompenso cardiaco	2
Epatopatia	2
<b>GBS TOTALE</b>	

*GBS da usare solo in pazienti ambulatoriali non ricoverati. I fattori di rischio vanno misurati al momento della presentazione del paziente. GBS = 0 - 1 denota "basso rischio.*

12 ore dall'ingresso in ospedale (a confronto con quelle eseguite a 12-24 ore) determinava una significativa riduzione di trasfusioni in pazienti con aspirato ematico dal sondino naso-gastrico. Tale differenza non è stata rilevata in quelli con vomito caffèano o con aspirato non ematico [83]. Un'analisi retrospettiva su 934 pazienti affetti da UGIH ha evidenziato che, in un sottogruppo di pazienti con GBS (Glasgow Blachford Score)  $\geq 12$  (n=97, 10.4%), l'intervallo di tempo dalla presentazione clinica all'endoscopia era il solo fattore di rischio indipendentemente associato a tutte le cause di mortalità intra-ospedaliera [84]. In questo studio un intervallo di 13 ore dalla presentazione clinica all'endoscopia era il miglior discriminante della sopravvivenza o meno del paziente. In pazienti con status emodinamico stabile e senza gravi comorbidità, alcuni RCT hanno dimostrato come l'esecuzione dell'endoscopia senza il ricovero può facilitare la rapida dimissione del paziente (fino al 46% dei pazienti) e il contenimento dei costi [20, 85]. La dimissione dei pazienti con sospetto di NVUGIH e a basso rischio (GBS =0) direttamente dal DEA senza eseguire l'EGDS è sicura e costo-efficace in numerosi studi [18, 86-89]. Alcuni ricercatori hanno suggerito che usando un GBS  $\leq 1$  potrebbero raddoppiare il numero di pazienti eleggibili per una gestione ambulatoriale [89] (vedi **Tabella 2**). Ci sono quattro studi pubblicati, un RCT e tre serie di casi prospettici che hanno valutato le caratteristiche del test e l'accuratezza dei parametri della video capsula endoscopica (VCE) nello stratificare il rischio dei pazienti con sanguinamento acuto delle prime vie digestive [90-93]. Sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo della VCE nell'individuare la presenza di sangue nelle prime vie digestive in pazienti con sospetto di UGIH sono state: 75%, 76%, 67% e 82% rispettivamente. Poiché i dati sono esigui al momento la VCE non ha un ruolo nella valutazione del paziente con UGIH e ricoverato nel DEA. Ulteriori studi sono necessari per accertare se, per i pazienti con UGIH a basso/moderato rischio, la VCE potrebbe essere costo-efficace nel facilitare il rinvio a domicilio (post-VCE) ed evitare il ricovero in ospedale da parte del DEA [94-95].

## ● GESTIONE ENDOSCOPICA, DIAGNOSI ENDOSCOPICA

L'ESGE raccomanda di usare la classificazione di Forrest (F) in tutti i pazienti con ulcera peptica sanguinante in modo da individuare le stigmati a basso e quelle ad alto rischio endoscopico (**raccomandazione forte, evidenza di qualità alta**).

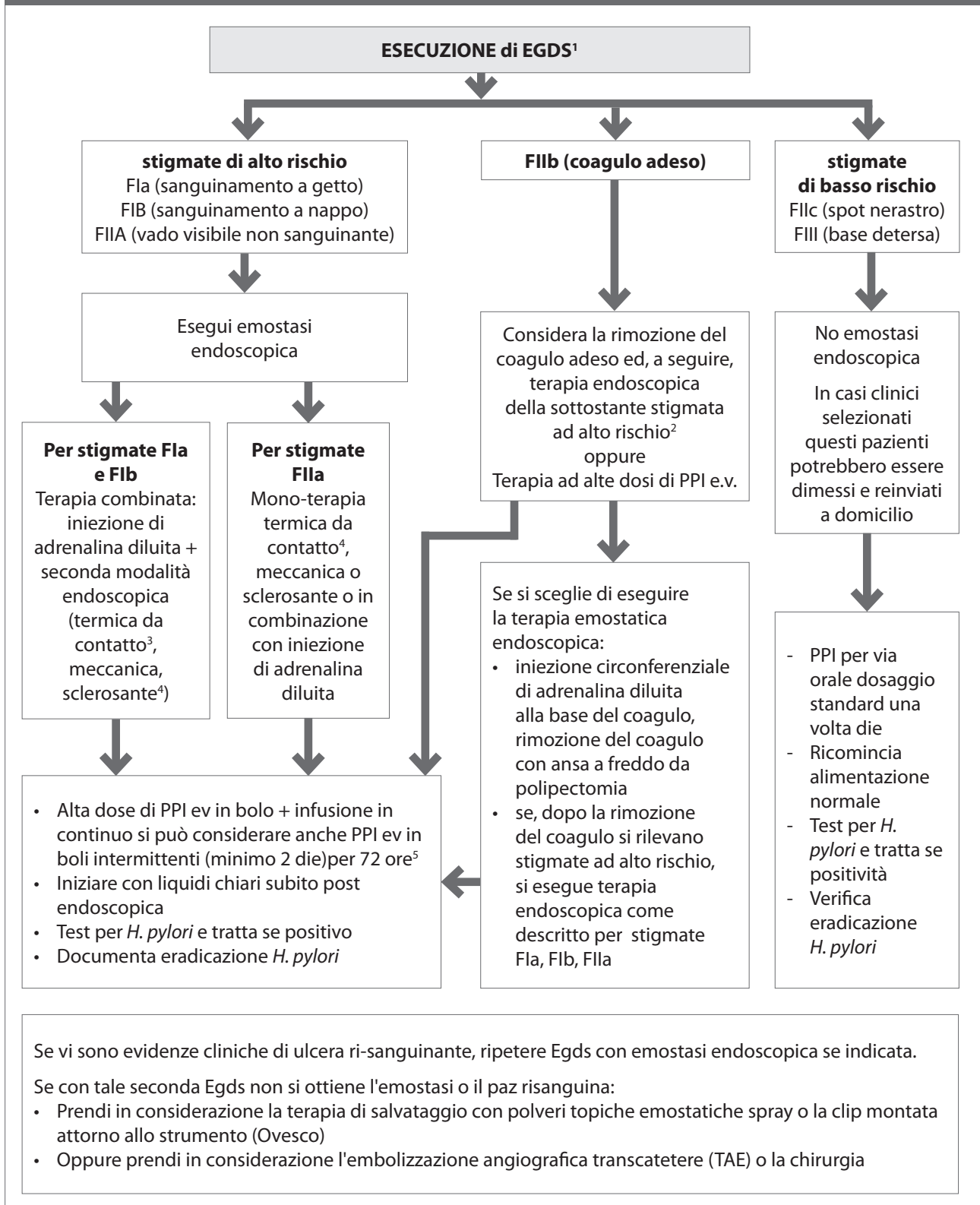
L'ESGE raccomanda che le ulcere peptiche con sanguinamento a getto e a nappo (classificazione di Forrest Ia e Ib, rispettivamente) o con il riscontro di un vaso visibile non sanguinante (classificazione di Forrest IIa) ricevano il trattamento endoscopico emostatico poiché queste lesioni sono a rischio di sanguinamento persistente o risanguinamento (**raccomandazione forte, evidenza di qualità alta**).

L'ESGE raccomanda che per le ulcere peptiche con coagulo adeso (classificazione di Forrest IIb) sia presa in considerazione la possibilità di rimuovere per via endoscopica il coagulo. Una volta effettuata la rimozione del coagulo, all'individuazione di un sanguinamento attivo sottostante (classificazione di Forrest Ia o Ib) o di un vaso visibile non sanguinante (classificazione di Forrest IIb) dovrebbe seguire il trattamento endoscopico emostatico corrispondente (**raccomandazione debole, evidenza di qualità moderata**).

In pazienti con ulcere peptiche aventi uno spot (macchia) piatto nerastro (classificazione di Forrest IIc) o la base detersa (classificazione di Forrest III), l'ESGE non raccomanda il trattamento emostatico endoscopico, poiché queste stigmati presentano un basso rischio di risanguinamento. In casi selezionati, questi pazienti potrebbero essere dimessi e rinviati a domicilio suggerendo una terapia con PPI a dosaggio standard, ad es. PPI per os una volta/die (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

La classificazione di Forrest (F) è stata sviluppata più di 40 anni fa nel tentativo di standardizzare i caratteri dell'ulcera peptica [96]. La classificazione è definita nel modo seguente: FIa, sanguinamento a getto, FIb, sanguinamento a nappo, FIIa, vaso visibile non sanguinante, FIIb, coagulo adeso, FIIc, spot pigmentato piatto, FIII, base dell'ulcera detersa [97-99]. Questa classificazione è stata usata in numerosi studi nell'intento di identificare i pazienti a rischio per ulcera sanguinante persistente, risanguinamento e morte. La maggior parte di questi studi ha mostrato che la presenza di un'ulcera classificata endoscopicamente come FIa o FIb è un fattore di rischio indipendente per il sanguinamento persistente e per il risanguinamento [100-107]. Un potenziale limite alla classificazione di Forrest è che il riconoscimento e l'identificazione delle stigmati oltre che l'accordo inter-osservatore potrebbero non essere ottimali. In questi termini, i dati sono contraddittori [108,109]. In aggiunta alla classificazione di Forrest, ci sono altri caratteri endoscopici che possono predire il decorso e/o il fallimento del trattamento endoscopico. Questi sono il diametro dell'ulcera (>2cm), la presenza di un vaso visibile non

**Figura 2** - Algoritmo per la gestione dei pazienti con emorragia non varicosa delle prime vie digestive (NVUGIH) secondaria a ulcera peptica, stratificata in relazione alle stimate endoscopiche. GI: gastrointestinale. PPI: inibitori di pompa protonica



<sup>1</sup> È raccomandato l'uso di gastroscopio a singolo canale largo o a doppio canale operatore

<sup>2</sup> Il beneficio dell'emostasi endoscopica potrebbe essere maggiore nei pazienti a più alto rischio di risanguinamento, ad es. anziani, con patologie associate, ricoverati per emorragia del tratto digestivo superiore

<sup>3</sup> È raccomandata una sonda di 10fr

<sup>4</sup> Alcol assoluto, polidocanolo o etanolamina iniettati in volumi limitati

<sup>5</sup> Alte dosi di PPI per via orale potrebbero essere una opzione nei pazienti che tollerano l'assunzione di farmaci per os

sanguinante di calibro elevato, la presenza di sangue in cavità gastrica e la localizzazione dell'ulcera sulla parete posteriore del duodeno o sulla piccola curvatura prossimale dello stomaco [100, 101, 103, 105, 110, 111]. Una meta-analisi di RCT che ha valutato il trattamento endoscopico emostatico vs nessun trattamento endoscopico ha dimostrato l'efficacia della terapia endoscopica nel prevenire la persistenza o la recidiva emorragica in pazienti con sanguinamenti attivi da ulcere (FIIa, FIIb: RR 0.29, 95%CI 0.20-0.43; numero necessario da trattare [NNT] 2.95, 95%CI 2-2) e in quelli affetti da ulcere con vaso visibile non sanguinante (FIIa, RR 0.49, 95%CI 0.40-0.59; NNT 5, 95%CI 4-6)[112]. In **figura 2** è rappresentato un algoritmo per la gestione endoscopica del sanguinamento da ulcera peptica in base alle caratteristiche delle stigmate endoscopiche. In relazione all'incremento del beneficio della soppressione acida in aggiunta all'emostasi endoscopica, uno studio RCT e una successiva meta-analisi hanno evidenziato un chiaro vantaggio del trattamento combinato emostatico endoscopico e con PPI rispetto a quello con la sola terapia con PPI nella prevenzione della recidiva dell'ulcera peptica sanguinante e della necessità della chirurgia in pazienti con ulcere FIIa e FIIb [113, 114]. L'indicazione per il trattamento endoscopico di ulcere FIIb (coagulo adeso) rimane controverso a causa di dati conflittuali. Nella valutazione della storia naturale delle ulcere FIIb, è stato riscontrato una recidiva emorragica (entro 30 giorni dal primo sanguinamento) nel 25% dei pazienti con ulcere FIIb che non ricevevano alcun trattamento endoscopico [115]. In pazienti con ulcere FIIb, studi RCT e una meta-analisi volti a confrontare la sola terapia medica con l'emostasi endoscopica, hanno dimostrato un significativo vantaggio del trattamento endoscopico nel ridurre la recidiva emorragica dell'ulcera (8.2% vs 24.7%,  $p < 0.01$ , sebbene non siano state osservate differenze in termini di necessità di chirurgia e di mortalità) [116-118]. Viceversa, in un altro RCT, Sung e collaboratori hanno riportato l'assenza di risanguinamento in quei pazienti con coagulo adeso che erano trattati con la sola terapia medica, sebbene il numero di pazienti arruolati in questo trial era abbastanza esiguo (N=24) [113]. Inoltre, una meta-analisi ristretta a soli RCT non ha evidenziato alcun beneficio dell'emostasi endoscopica in pazienti con coagulo adeso (RR 0.31, 95% CI 0.06 - 1.77) [112]. In pazienti con ulcere peptiche aventi uno spot pigmentato piatto (FIIc) o una base detersa (FIII), il risanguinamento è raro e pertanto l'emostasi endoscopica non determina alcun vantaggio [97-99].

L'ESGE non raccomanda l'uso routinario dell'eco-Doppler o della magnificazione nella valutazione delle stigmate endoscopiche dell'ulcera peptica sanguinante (**raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa**).

La persistenza di un segnale Doppler successivo all'emostasi endoscopica è stato dimostrato essere predittivo della recidiva di sanguinamento [119]. I risultati degli studi disponibili sono stati contraddittori e limitati per metodologia, applicazione di trattamenti endoscopici obsoleti e l'esiguo numero di soggetti arruolati. Non esiste, al momento, un consenso circa il vantaggio dell'uso routinario dell'eco Doppler nei pazienti con NVUGIH [120-123]. Un'analisi dei costi ha dimostrato un certo risparmio con l'uso dell'eco Doppler in pazienti con ulcera peptica sanguinante [124]. In relazione alla magnificazione endoscopica, uno studio ha suggerito che le ulcere FIIa possono essere classificate a basso e ad alto rischio e che alcuni vasi visibili classificati come a basso rischio all'endoscopia tradizionale possono essere riclassificati ad alto rischio con la magnificazione endoscopica [125]. Tuttavia, la classificazione adottata non è stata validata e non sono stati emersi benefici clinici mediante questo approccio.

## ● TERAPIA ENDOSCOPICA

Per i pazienti con ulcere attivamente sanguinanti (FIIa, FIIb), l'ESGE raccomanda di eseguire un trattamento combinato con iniezione di adrenalina insieme ad una seconda modalità di emostasi (termica per contatto, terapia meccanica, o iniezione di sostanza sclerosante). L'ESGE raccomanda che la terapia mediante iniezione di adrenalina non venga adottata in mono-terapia (**raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa**).

Per i pazienti con vaso visibile non sanguinante (FIIa), l'ESGE raccomanda la terapia meccanica, la terapia termica, o l'iniezione di un agente sclerosante in monoterapia o in combinazione con l'iniezione di epinefrina. L'ESGE raccomanda che la terapia con iniezione di adrenalina non venga usata in monoterapia (**raccomandazione forte, evidenza di qualità alta**).

Per i pazienti con NVUGIH non controllato dalle terapie emostatiche endoscopiche standard, l'ESGE suggerisce l'uso del trattamento emostatico topico con spray oppure con terapia meccanica mediante l'over the scope clip, quale trattamento endoscopico emostatico di salvataggio (**raccomandazione debole, evidenza di qualità moderata**).

L'emostasi endoscopica (vedi **Box 1**) può essere raggiunta usando modalità iniettive, termiche e meccaniche e qualsiasi di questi trattamenti è superiore a quello farmacologico nei pazienti con ulcere FIIa, FIIb e FIIa [112, 126]. Le meta-analisi mostrano che gli accessori per il trattamento termico (per contatto e



non per contatto), gli agenti iniettabili diversi dall'adrenalina (ad es. agenti sclerosanti, colla di trombina/fibrina) e le clip sono tutti metodi efficaci per il raggiungimento dell'emostasi e nessuna delle singole modalità è superiore all'altra [112, 126, 137-141]. La terapia mediante l'iniezione di adrenalina è efficace nel raggiungere l'emostasi primaria ma inferiore alle altre mono-terapie di emostasi endoscopica o all'approccio combinato nel prevenire il risanguinamento [112, 126, 139]. La più recente meta-analisi pubblicata (19 RCT, 2033 pazienti), ha dimostrato che, nel trattamento dell'ulcera peptica ad elevato rischio, la combinazione di adrenalina con qualsiasi seconda modalità di trattamento emostatico endoscopico, ha ridotto significativamente il risanguinamento (OR 0.53, 95% CI 0.35-0.81) e la chirurgia di emergenza (OR 0.68, 95%CI 0.50-0.93) ma non la mortalità rispetto all'adrenalina usata in mono-terapia [140]. Pertanto, se l'adrenalina è adoperata nel trattamento dell'ulcera peptica sanguinante con stigmata ad alto rischio, essa dovrebbe essere usata solo in combinazione con una seconda modalità di emostasi endoscopica [97-99, 141]. In relazione alla terapia termica per contatto (ad es. elettrocoagulazione bipolare, la cosiddetta heater probe), una meta-analisi ristretta solo a studi RCT ha evidenziato che la terapia termica per contatto è risultata più efficace rispetto all'astensione di qualsiasi trattamento endoscopico nel raggiungimento dell'emostasi primaria (RR 11.7, 95%CI 5.2-26.6), nel ridurre la recidiva emorragica (RR 0.44, 95%CI 0.36-0.54; NNT= 4), la necessità di chirurgia d'urgenza (RR 0.39, 95%CI 0.27-0.55; NNT= 8) e la mortalità (RR 0.58, 95%CI 0.34-0.98) [112]. In relazione alla terapia termica non per contatto (ad es. coagulazione mediante argon plasma), i dati sono limitati a tre piccoli studi RCT che suggeriscono una simile efficacia rispetto all'iniezione di un agente sclerosante (polidocanolo) o del trattamento termico mediante contatto (heater probe) [112]. La terapia meccanica mediante clip rilasciate attraverso il canale operativo dello strumento endoscopico (through the scope clip) ha mostrato essere superiore rispetto alla terapia iniettiva in mono-terapia in quattro su cinque meta-analisi [112, 126, 137, 139, 142]. La terapia meccanica ha ridotto del 78% (RR 0.22, 95%CI 0.09-0.55) il rischio di recidiva di sanguinamento [112]. Rispetto alla terapia termica, la terapia meccanica non dimostra un significativo miglioramento nella emostasi definitiva (RR 1.00, 95%CI 0.77-1.31) [137]. Una singola meta-analisi [126] ha evidenziato una maggiore efficacia della terapia con clip through the scope rispetto a quella termica nel ridurre la recidiva emorragica (OR 0.24, 95% CI 0.06-0.95). Due piccoli studi Giapponesi hanno confrontato l'efficacia dell'emostasi mediante clip con quella delle pinze da coagulazione (forceps) [143, 144]. Il primo RCT è stato condotto su 96 pazienti con ulcere gastriche ad alto rischio di sanguinamento e ha mo-

strato che l'uso di forceps monopolare con coagulazione soft aveva la stessa efficacia delle clip. Il secondo è uno studio di coorte osservazionale prospettico su 50 pazienti in cui l'utilizzo del forceps bipolare era più efficace delle clip endoscopiche sia nell'emostasi iniziale (100% vs 78.2%) che nella prevenzione della recidiva di sanguinamento (3.7% vs 22.2%) [144]. Diversamente dalla terapia termica e dagli agenti sclerosanti, la terapia meccanica mediante clip ha il beneficio teorico di indurre solo un modesto danneggiamento tissutale e pertanto potrebbe essere scelta nei pazienti in trattamento anti-trombotico e in quelli sottoposti a seconda endoscopia per recidiva di sanguinamento. Un gruppo di lavoro multidisciplinare di esperti ha sviluppato un insieme di indicatori di qualità basati sull'evidenza per il NVUGIH [78]. Tra questi indicatori, è stato identificato quello in cui i pazienti con ulcera peptica sanguinante con stigmata di alto rischio e INR elevato (>1.5-2.0), dovrebbero ricevere una terapia emostatica endoscopica mediante clip oppure combinando le clip all'adrenalina.

Le meta-analisi hanno mostrato che il trattamento emostatico endoscopico combinato (adrenalina diluita con una seconda modalità di emostasi: iniettabile, termica per contatto o con clip) è superiore alla sola terapia iniettiva ma non alla terapia con clip o termica usate singolarmente [126, 139]. Possono sussistere delle ragioni pratiche per iniettare la soluzione di adrenalina diluita prima delle altre procedure di emostasi endoscopica nei pazienti con stigmata endoscopiche di alto rischio. L'iniezione di adrenalina potrebbe, infatti, rallentare o fermare il sanguinamento permettendo una migliore visualizzazione della lesione ed effettuare la seconda modalità di terapia con maggiore precisione. Gli eventi avversi associati alla terapia endoscopica emostatica combinata (iniezione di epinefrina diluita combinata con terapia termica per contatto o con clip o con iniezione di un agente sclerosante [ad es. etanolo assoluto]) sono bassi e si riferiscono all'induzione del sanguinamento (1.7%) e alla perforazione (0.6%) [139]. Recenti linee guida di consensus hanno indicato la terapia combinata quale trattamento appropriato in pazienti con ulcera peptica sanguinante e stigmata ad alto rischio [98, 99, 145].

Stanno emergendo alcune nuove modalità di emostasi endoscopica (emostasi topica mediante spray e clip montate sullo strumento – over the scope clip) quali possibili alternative in presenza di un sanguinamento non controllabile o per il quale non è possibile eseguire le terapie endoscopiche standard [136, 146]. Inoltre, parecchi piccoli studi hanno riportato come un over the scope clip (OVESCO) potrebbe avere un ruolo nel trattamento emostatico di salvataggio in presenza di una grave NVUGIH non controllabile con le terapie di emostasi endoscopica convenzionale [133, 134, 147]. Una polvere inerte fatta da nanoparticelle (Hemospray) che determina un'immediata emostasi quando applicata sulla sede del sanguina-

mento attivo [136, 148] è stata recentemente usata come primo agente nell'emostasi primaria o in seconda linea come terapia di salvataggio.

Numerosi studi non controllati, un grande registro Europeo [149-154] e una sistematica revisione degli esigui dati disponibili, hanno suggerito che l'Hemostpray è sicuro ed efficace e potrebbe essere usato in casi ad alto rischio come misura transitoria oppure come ponte in attesa di un trattamento più definitivo [136]. Altri agenti topici sono stati adoperati come il polisaccaride derivato dal frumento (Endoclot) e l'Ankaferd blood stopper [136]. Tuttavia ulteriori studi di confronto con le metodiche di emostasi tradizionale sono necessari per meglio definire il ruolo e la sicurezza di questi agenti topici nella gestione del NVUGIH.

Per i pazienti affetti da NVUGIH secondarie a cause acido correlate diverse dalle ulcera peptiche (ad es. esofagiti erosive, gastriti, duodeniti), l'ESGE raccomanda il trattamento con alte dosi di PPI. L'emostasi endoscopica è solitamente non necessaria e pazienti selezionati potrebbero essere dimessi precocemente (**raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa**).

L'ESGE raccomanda che i pazienti affetti da lesione di Mallory-Weiss attivamente sanguinante ricevano il trattamento endoscopico. Al momento esiste un'insufficiente evidenza atta a suggerire una specifica modalità di trattamento endoscopico. I pazienti con una lesione di Mallory-Weiss ed assenza di sanguinamento attivo possono ricevere solo alte dosi di PPI (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

L'ESGE raccomanda che i pazienti con lesione di Dieulafoy ricevano il trattamento endoscopico emostatico termico, meccanico (hemoclip o legatura elastica), oppure il trattamento combinato (adrenalina diluita combinata con trattamento termico per contatto o meccanico (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**)). L'embolizzazione angiografica trans catetere (TAE) o la chirurgia dovrebbero essere considerate se il trattamento endoscopico fallisce oppure se esso è tecnicamente non fattibile (**raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa**).

In pazienti con sanguinamento causato da angiectasie del tratto digestivo superiore, l'ESGE raccomanda la terapia endoscopica emostatica. Tuttavia, esiste un'insufficiente evidenza per raccomandare una specifica modalità endoscopica emostatica (**forte raccomandazione, evidenza di qualità bassa**).

In pazienti con sanguinamento causato da neoplasie del tratto digestivo superiore, l'ESGE raccomanda di considerare un trattamento endoscopico in modo di evitare una chirurgia in urgenza e ridurre la richiesta di trasfusioni ematiche. Tuttavia, nessun trattamento endoscopico, al momento, appare avere una efficacia a lungo termine (**raccomandazione debole, qualità dell'evidenza bassa**).

L'esofagite erosiva, la gastrite e la duodenite sono cause comuni di NVUGIH e generalmente hanno un decorso benigno e un'eccellente prognosi [2, 64, 155-158]. Le meta-analisi hanno mostrato come la terapia con soppressione acida con alte dosi di PPI sia più efficace degli antagonisti per il recettore H2 e non sono state osservate differenze di efficacia tra i vari PPI [159, 160]. L'emostasi endoscopica è di solito non richiesta in questa popolazione di pazienti ed una parte di questi, da selezionare, possono essere avviati ad una rapida dimissione. Nonostante sia frequente la risoluzione spontanea del sanguinamento, studi osservazionali hanno dimostrato come l'emorragia acuta secondaria alla sindrome di Mallory-Weiss ha una mortalità simile a quella dell'ulcera peptica sanguinante [161, 162]. Fattori di rischio per un decorso sfavorevole di tale lesione sono: l'età avanzata, le comorbidità, il sanguinamento attivo al momento dell'endoscopia. Questo ultimo dato supporta l'indicazione all'endoscopia precoce al fine di stratificare la gravità del quadro e l'esecuzione dell'emostasi endoscopica in presenza del riscontro di sanguinamento attivo [162-166]. Nonostante numerose segnalazioni circa la maggiore efficacia della terapia meccanica (clip e legatura elastica) rispetto a quella con adrenalina, tale dato non è stato confermato in tutti gli studi [164, 167, 168]. La terapia meccanica sembra essere sicura, sebbene i dati sono insufficienti a fornire una chiara raccomandazione ad utilizzare una modalità di emostasi rispetto ad un'altra [164, 167, 169, 170]. Lo stomaco prossimale ed il duodeno sono le più comuni sedi per le lesioni di Dieulafoy [171]. L'emostasi endoscopica è imperativa se tecnicamente fattibile. Studi osservazionali hanno riportato la superiorità del trattamento combinato, termico e meccanico sulla terapia iniettiva in mono-terapia nel raggiungere l'emostasi primaria, nel prevenire il risanguinamento e nel ridurre la necessità di trattamento di salvataggio, anche se non è stato osservato alcun beneficio in termini di mortalità [172-180]. Tutti le modalità emostatiche endoscopiche (ad es. legatura elastica, through the scope clip, over the scope clip, terapia termica per contatto, e coagulazione con argon plasma) appaiono sicure e hanno simile decorso [171-180]. La TAE selettiva è stata descritta come un trattamento efficace di salvataggio in presenza di fal-



limento della terapia endoscopica o in pazienti non candidabili all'intervento chirurgico [181, 182]. In caso di fallimento delle terapie endoscopiche e angiografiche, dovrebbe essere presa in considerazione la chirurgia. Studi osservazionali sul trattamento endoscopico emostatico delle angiectasie a carico delle prime vie digestive sono costituiti da un numero limitato di soggetti. Due recenti meta-analisi hanno evidenziato come la terapia endoscopica emostatica (ad es. coagulazione con argon plasma, heater probe, coagulazione bipolare, legatura elastica, YAG laser) è inizialmente efficace e sicura, anche se gravata da elevati tassi di recidiva emorragica [183, 184]. Data la bassa qualità dell'evidenza e la carenza di studi di confronto, non è possibile, al momento, dare una raccomandazione su uno specifico tipo di trattamento endoscopico emostatico. Limitati sono i dati sul ruolo dell'emostasi endoscopica nel sanguinamento causato da neoplasie delle prime vie digestive e l'evidenza a supporto di una specifica modalità di trattamento è scarsa [185-188]. Numerose modalità di emostasi endoscopiche (ad es. iniettiva, termica, meccanica, topica con spray/polvere) riportate hanno presentato un limitato impatto sull'emostasi primaria, prevenzione del risanguinamento o sulla mortalità. Tuttavia, la terapia endoscopica potrebbe evitare l'intervento chirurgico in urgenza, ridurre la richiesta di trasfusioni ematiche e potrebbe servire come ponte in attesa del trattamento oncologico e/o dell'embolizzazione selettiva [185-188].

## ● GESTIONE SUCCESSIVA A ENDOSCOPIA/EMOSTASI ENDOSCOPICA

ESGE consiglia la terapia con PPI per i pazienti che ricevono emostasi endoscopica e per i pazienti con coagulo adeso che non ricevono emostasi endoscopica. La terapia con PPI dovrebbe essere ad alto dosaggio e somministrata come bolo endovena, seguita da infusione continua (80mg in bolo e a seguire 8 mg/ora) per 72 ore dopo l'endoscopia (**raccomandazione forte, evidenza di qualità alta**).

ESGE suggerisce di considerare la terapia con PPI a boli endovena intermittenti (almeno due volte al giorno) per 72 ore dopo l'endoscopia per i pazienti che ricevono emostasi endoscopica e per i pazienti con coagulo adeso che non ricevono emostasi endoscopica. Se le condizioni del paziente lo permettono, i PPI per os ad alte dosi possono anche essere un'opzione, nei pazienti in grado di tollerare terapie per via orale (**raccomandazione debole, evidenza di qualità moderata**).

Basandosi sui dati delle precedenti meta-analisi, le linee guida su NVUGIH hanno raccomandato la terapia con PPI somministrata come bolo endovenoso di 80mg seguita da 8 mg/ora in infusione continua per ridurre il risanguinamento, la necessità di ricorrere alla chirurgia, e la mortalità in pazienti con ulcere ad alto rischio in cui l'emostasi endoscopica aveva avuto successo [98, 99, 189, 190]. Più recentemente tuttavia, una meta-analisi di trial controllati randomizzati sulle ulcere ad alto rischio di risanguinamento trattate con emostasi endoscopica ha comparato i PPI somministrati in maniera intermittente (per via orale o endovenosa) con il regime a base di PPI post-emostasi raccomandato (bolo endovenoso di 80 mg seguito da infusione continua di 8mg/ora) [191]. In quella meta-analisi, Sachar et al hanno riferito che il rapporto di rischio (risk ratio) di recidiva di sanguinamento dall'ulcera entro 7 giorni per l'infusione intermittente di PPI vs l'infusione in bolo seguita dall'infusione continua era 0.72 (limite superiore 95%CI 0.97), con una differenza di rischio assoluto di -2.64%. I risk ratio per gli altri outcome, compresi la necessità della radiologia o di un intervento chirurgico e la mortalità, non mostravano differenze tra i regimi di infusione. Questi dati della meta-analisi indicano che il regime con PPI somministrati in maniera intermittente è paragonabile al regime attualmente raccomandato di terapia con PPI in bolo endovenoso più infusione continua dopo l'emostasi endoscopica.

Occorre notare tuttavia che il regime con PPI somministrati in maniera intermittente è in qualche modo associato con un rischio un po' più alto di risanguinamento che in generale può essere gestito per via endoscopica. Considerato il profilo farmacodinamico dei PPI, bisognerebbe prendere in considerazione l'infusione di PPI ad alte dosi almeno due volte al giorno e l'utilizzo di inibitori della pompa protonica ad alte dosi per via orale in pazienti in grado di tollerare farmaci per os [191].

Il concetto di PPI ad alto dosaggio varia tra diversi studi utilizzati nella meta-analisi condotta da Sachar et al. Tuttavia, sembra che una dose orale di 80mg di PPI seguita da 40-80 mg per via orale ogni 12 ore per 72 ore produce un pH intragastrico simile a quello riportato con l'infusione continua di PPI post-emostasi endoscopica di ulcere peptiche ad alto rischio [192]. Questo è solo uno studio, e quindi abbiamo bisogno di più dati per confermare questi risultati prima di trarre conclusioni pratiche per la gestione post-endoscopica dei pazienti con NVUGIH. Questi dati sono in accordo con un RCT in cui i pazienti venivano randomizzati ad esomeprazolo ad alto dosaggio in infusione continua vs 40 mg di esomeprazolo per via orale due volte al giorno per 72 ore (118 vs 126 pazienti rispettivamente) [193]. Il risanguinamento a 30 giorni è stato riportato rispettivamente nel 7.7% e nel 6.4% dei pazienti (dif-

ferenza -1.3 punti percentuale, 95%CI da -7.7 a 5.1 punti percentuale). Tuttavia, questo studio è stato condotto in una popolazione asiatica (ad es. metabolizzatori lenti per PPI) ed i suoi risultati non possono essere generalizzabili per popolazioni occidentali con NVUGIH. Inoltre, questo studio è stato interrotto prematuramente dal momento che non è stato progettato come un trial di equivalenza, e basandosi sui dati preliminari, sarebbero state necessarie migliaia di pazienti per completare lo studio.

Nei pazienti con evidenza clinica di risanguinamento successivo ad un'iniziale emostasi endoscopica efficace, ESGE raccomanda di ripetere la gastroscopia con emostasi se indicata. In caso di fallimento di questo secondo tentativo di emostasi, si dovrebbe considerare l'embolizzazione arteriosa per via angiografica (TAE) o la chirurgia (**raccomandazione forte, evidenze di qualità alta**).

Un RCT che ha confrontato la terapia endoscopica vs la chirurgia per la recidiva di sanguinamento da ulcera peptica dopo il controllo iniziale del sanguinamento per via endoscopica ha mostrato che 35/48 (73%) pazienti randomizzati a ri-trattamento con terapia endoscopica raggiungevano il controllo a lungo termine del sanguinamento dalla loro ulcera peptica, evitando un intervento chirurgico, con un tasso più basso di eventi avversi se paragonati ai pazienti trattati con chirurgia [194]. I restanti 13 pazienti erano indirizzati alla chirurgia di salvataggio a causa del fallimento nel ripetere l'emostasi endoscopica (n = 11) o per perforazione, dovuta alla terapia termica di contatto (n = 2). Se si verifica un'ulteriore sanguinamento dopo un secondo trattamento endoscopico, bisognerebbe prendere in considerazione un intervento chirurgico per i pazienti a basso rischio o la radiologia interventistica per i pazienti ad alto rischio [195]. Nelle recenti revisioni sistematiche e metanalisi che hanno confrontato la TAE vs la chirurgia per il sanguinamento da ulcera peptica dopo fallimento dell'emostasi endoscopica, è stato osservato un maggior tasso di risanguinamento dopo TAE. Non è stata riscontrata una differenza significativa in termini di mortalità o necessità di ulteriori interventi tra i due trattamenti [196, 197]. L'applicazione di polveri emostatiche o di clip over-the-scope può essere considerata come terapia di salvataggio. Anche se limitati, i dati emergenti suggeriscono che la polvere emostatica può essere impiegata con successo come terapia emostatica di salvataggio [154, 198]. L'applicazione di clip over-the-scope (OTSC) si è anche dimostrata un'opzione terapeutica efficace e sicura per il grave sanguinamento gastrointestinale acuto quando i trattamenti endoscopici tradizionali sono stati fallimentari [134, 147].

ESGE sconsiglia un second-look endoscopico di routine come parte della gestione del NVUGIH. Tuttavia, il second look endoscopico può essere preso in considerazione in pazienti selezionati ad alto rischio di risanguinamento (**raccomandazione forte, evidenze di qualità alta**).

Il second-look endoscopico di routine è definito come una ripetizione pianificata della valutazione endoscopica della lesione sanguinante precedentemente diagnosticata di solito eseguita entro 24 ore dopo l'endoscopia indice [98].

Questa strategia si avvale del ripetere l'endoscopia a prescindere dal tipo di lesione, dal rischio di risanguinamento percepito, o dalla presenza di segni clinici di risanguinamento.

Una meta-analisi che ha valutato l'efficacia del second-look endoscopico di routine nel NVUGIH ha mostrato una significativa riduzione del risanguinamento (OR 0.55, 95% CI 0.37- 0.81) e della necessità di un intervento chirurgico d'urgenza (OR 0.43, 95% CI 0.19- 0.96), ma non della mortalità (OR 0.65, 95% CI 0.26-1.62) [199]. Tuttavia, solo in uno studio incluso in quella meta-analisi venivano utilizzati PPI ad alto dosaggio per via endovenosa, ed in quello studio non era osservato alcun beneficio derivante dal second look endoscopico, mentre l'eventuale effetto protettivo era limitato solo a pazienti ad alto rischio (ad es. quelli con sanguinamento attivo all'endoscopia indice). Allo stesso modo, il second look endoscopico programmato non sembra essere conveniente al fuori del sottogruppo di pazienti ritenuto ad alto rischio di risanguinamento [200]. Quindi, l'utilità e l'aspetto costo-efficacia del second look endoscopico di routine in pazienti non selezionati sono ancora da dimostrare.

Nei pazienti con NVUGIH secondario ad ulcera peptica, ESGE raccomanda di indagare la presenza di *Helicobacter pylori* in fase acuta iniziando un'appropriata terapia antibiotica in caso di rilevamento di *H. pylori*. Il re-test per *H. pylori* dovrebbe essere eseguito in quei pazienti con un test negativo in acuto. Si raccomanda di documentare il successo dell'eradicazione di *H. pylori* (**raccomandazione forte, evidenza di qualità alta**).

L'ulcera peptica rimane la causa più frequente di NVUGIH acuta con l'infezione da *H. pylori* che resta la principale causa di ulcera peptica [201, 202]. In effetti, quando *H. pylori* viene eradicato, il rischio di risanguinamento da ulcera viene segnalato come estremamente basso [203, 204]. Tuttavia, il tasso di falsi negativi dei test diagnostici per *H. pylori* è maggiore se la prova è effettuata al momento dell'episodio acuto di sanguinamento rispetto al follow-up successivo [205].

Una meta-analisi di regressione che comprendeva 8496 pazienti con emorragia da ulcera peptica descriveva una prevalenza di *H. pylori* del 72%, con un tasso di infezione significativamente più alto quando il test diagnostico veniva ritardato fino ad almeno quattro settimane dopo l'evento del sanguinamento (OR 2.08, 95%CI 1.10-3.93; p= 0.024) [206]. Pertanto, è consigliabile ri-testare in un secondo momento i pazienti che hanno avuto un test negativo da *H. pylori* in acuto. Quando viene riscontrata l'infezione da *H. pylori*, la terapia eradicante dovrebbe essere iniziata e basata sul paziente ed i fattori locali [98, 99]. La documentazione del successo di eradicazione di *H. pylori* è fortemente raccomandata dato l'elevato rischio di recidiva di sanguinamento da ulcera in presenza di infezione da *H. pylori* persistente [98, 99].

ESGE consiglia di riprendere la terapia anticoagulante dopo NVUGIH in pazienti con indicazione alla terapia anticoagulante a lungo termine. I tempi per la ripresa della terapia anticoagulante dovrebbero essere valutati paziente per paziente. Riprendere il warfarin tra 7 e 15 giorni dopo l'episodio di sanguinamento appare sicuro ed efficace nel prevenire le complicanze tromboemboliche per la maggior parte dei pazienti. La ripresa della terapia entro i primi 7 giorni, può essere indicata per pazienti ad alto rischio trombotico (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

Dati osservazionali retrospettivi hanno dimostrato che la ripresa dell'anticoagulante in pazienti con sanguinamento gastrointestinale è associato ad un minore rischio di trombosi e di morte [207-209]. La ripresa della terapia con warfarin entro 7 giorni dal sanguinamento indice è risultata essere associata con un rischio circa due volte maggiore di risanguinamento [207, 209]. Al contrario, rispetto al warfarin ripreso oltre i 30 giorni, riprendere il warfarin tra 7 e 30 giorni non ha aumentato il rischio di risanguinamento, ma ha significativamente diminuito il rischio di tromboembolia e migliorato la sopravvivenza [209]. Questi dati sembrano sostenere che la ripresa della terapia anticoagulante dopo 7 giorni di interruzione è sicura ed efficace nella prevenzione della complicanze tromboemboliche per la maggior parte dei pazienti. Tuttavia, nei pazienti ad alto rischio trombotico (ad es. fibrillazione atriale cronica con precedente evento embolico, punteggio CHADS2  $\geq 3$ , protesi meccanica valvolare cardiaca, recente [entro tre mesi precedenti] trombosi venosa profonda o embolia polmonare, e pazienti con noto stato di grave ipercoagulabilità), per i quali potrebbe essere opportuna la rapida ripresa della terapia anticoagulante entro la prima settimana dopo un sanguinamento acuto, si può considerare l'utilizzo, come terapia ponte, di eparina a basso peso molecolare o non frazionata [210]. Attualmente non sono disponibili dati

per la gestione dei DOACs in corso di NVUGIH. In ogni caso è necessaria cautela nella rapida ripresa dei DOACs per la loro rapidità di azione e l'attuale carenza di antidoti.

Nei pazienti trattati con aspirina a basso dosaggio per la profilassi cardiovascolare primaria che sviluppano sanguinamento da ulcera peptica, ESGE raccomanda la sospensione dell'aspirina, la ri-valutazione dei rischi / benefici dell'uso dell'aspirina mediante consulto con un cardiologo, riprendendo l'aspirina a basso dosaggio dopo la guarigione dell'ulcera o prima, se clinicamente indicato (**raccomandazione forte, evidenze di qualità bassa**). Vedere **Figura 1**.

Nei pazienti trattati con aspirina a basso dosaggio per la profilassi cardiovascolare secondaria che sviluppano sanguinamento da ulcera peptica, ESGE raccomanda di riprendere l'aspirina subito dopo l'endoscopia indice se il rischio di risanguinamento è basso (ad esempio, FIIc, FIII). Nei pazienti ad alto rischio di risanguinamento da ulcera peptica (Fla, Flb, FIIa, FIIb), si raccomanda la reintroduzione precoce dell'aspirina dal terzo giorno dopo l'endoscopia indice, a condizione che sia stata ottenuta un'emostasi adeguata (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**). Vedere **Figura 1**.

Nei pazienti trattati con doppia terapia antiaggregante (DAPT) che sviluppano sanguinamento da ulcera peptica, ESGE consiglia di continuare la terapia con aspirina a basso dosaggio. Una consulenza cardiologica rapida dovrebbe essere effettuata per stabilire i tempi di ripresa del secondo farmaco antiaggregante (**raccomandazione forte, evidenza di qualità bassa**). Vedere **Figura 1**.

L'interruzione della terapia con aspirina a basso dosaggio utilizzata come profilassi cardiovascolare secondaria aumenta significativamente il rischio di un evento cardiovascolare avverso, che di solito si verifica alla prima settimana di sospensione [211-214]. In uno studio di coorte retrospettivo, i pazienti con malattie cardiovascolari che interrompevano l'aspirina a basso dosaggio successivamente ad un sanguinamento da ulcera peptica avevano un aumento del rischio di morte o di un evento cardiovascolare acuto nei primi 6 mesi dopo la dimissione dall'ospedale quasi doppio rispetto ai pazienti che continuavano la terapia con aspirina [54]. In un RCT di valutazione del trattamento con aspirina continuato vs interrotto in pazienti con ulcera peptica ad alto rischio di risanguinamento e ad alto rischio cardiovascolare, quelli che ricevevano un trattamento continuato mostravano un raddoppiamento del rischio di recidiva

di sanguinamento precoce, non fatale, (10.3% vs 5.4% a 4 settimane; differenza 4.9 punti percentuale, 95%CI da -3.6 a 13.4 punti percentuale; HR 1.9, 95% CI 0.6-6.0), ma una riduzione di 10 volte del rischio di tutte le cause di mortalità a 8 settimane (1.3% vs 12.9%; differenza 11.6 punti percentuale, 95%CI 3.7-19.5 punti percentuale; HR 0.2, 95%CI 0.06- 0.60) ed un minore tasso di mortalità correlata a patologie cardiovascolari, cerebrovascolari, o eventi gastrointestinali (1.3% vs 10.3%; differenza 9 punti percentuale, 95%CI 1.7-16.3 punti percentuale; HR 0.2, 95% CI 0.05-0.70), rispetto a quei pazienti in cui l'aspirina veniva interrotta [53]. I pazienti in cui era necessaria la DAPT erano esclusi da questo studio. L'effetto antiaggregante dell'aspirina dura circa 5 giorni (anche se ogni giorno si verifica un aumento del numero di piastrine attive in circolo), ed il rischio di risanguinamento precoce è alto nei primi 3 giorni [53]. Quindi, riprendere l'aspirina il terzo giorno in pazienti che presentano segni endoscopici di alto rischio è un compromesso ragionevole tra il rischio di risanguinamento e di trombosi. In pazienti con emorragia da ulcera peptica con nessun segno endoscopico di alto rischio, l'aspirina può essere ripresa immediatamente dal momento che RCTs hanno dimostrato che né l'aspirina, né l'uso di clopidogrel impediscono la guarigione dell'ulcera promossa dai PPI [53, 55, 56]. Nessuna evidenza di alto livello aiuta a guidare la tempistica per la ripresa degli inibitori del recettore piastrinico P2Y12 (ad es. clopidogrel) dopo NVUGIH. Tuttavia, in considerazione dell'attività antiaggregante simile all'aspirina, sembra ragionevole applicare una simile strategia di gestione. Inoltre, non vi sono prove in letteratura per guidare la gestione dei pazienti trattati con DAPT in caso di NVUGIH. Il principio fondamentale di bilanciare sanguinamento e rischio di eventi trombotici richiede una stretta collaborazione tra il gastroenterologo ed il cardiologo.

Nei pazienti che necessitano di doppia terapia antiaggregante (DAPT) e che hanno avuto NVUGIH, ESGE consiglia l'uso di un PPI come co-terapia (**raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata**).

La doppia terapia antiaggregante, che combina aspirina a basso dosaggio e un inibitore del recettore piastrinico P2Y12 (ad es. clopidogrel), è la pietra angolare della gestione dei pazienti con sindrome coronarica acuta e dopo posizionamento di stent coronarico, ma è associata ad un aumento del rischio di emorragia gastrointestinale [215-217]. Gli inibitori della pompa protonica riducono sostanzialmente questo rischio e il loro utilizzo è raccomandato nei pazienti con una precedente emorragia gastrointestinale [218-220]. Studi di farmacodinamica hanno dimostrato che la co-somministrazione di PPI con clopidogrel riduce l'inibizione delle piastrine, ma il significato clinico di questa interazione è stato ampiamente dibattuto [221-225]. Meta-analisi precedenti suggeriscono che l'uso concomitante di clopidogrel e PPI può essere associato con eventi cardiovascolari avversi e infarto del miocardio ma con nessun effetto sulla mortalità [226, 227]. Tuttavia, la presenza di una significativa eterogeneità tra gli studi inclusi indica che questa evidenza è, al meglio, inconsistente, e nel peggiore dei casi, potenzialmente distorta o confusa. Una recente meta-analisi ha incluso una subanalisi limitata a RCT e studi di tendenza volti a valutare l'interazione tra PPI e clopidogrel; la sottanalisi non ha mostrato differenze significative tra pazienti che usano unicamente clopidogrel e quelli trattati con la combinazione di clopidogrel e PPI (n = 11 770) per tutte le cause di mortalità (OR 0.91, 95%CI 0.58-1.40; p=0.66), sindrome coronarica acuta (OR 0.96, 95%CI 0.88-1.05; p=0.35), infarto miocardico (OR 1.05, 95%CI 0.86-1.28; p=0.65), ed eventi cerebrovascolari (OR 1.47, 95%CI 0.660-3.25; p=0.34) [228]. L'incidenza di sanguinamento gastrointestinale era significativamente diminuito nel gruppo di pazienti che ricevevano un PPI (OR 0.24, 95%CI 0.09-0.62; p= 0.003). L'evidenza attuale non supporta un'interazione clinicamente significativa tra PPI e clopidogrel.



### Terapia iniettiva

Il meccanismo di azione principale della terapia iniettiva è il tamponamento locale risultante da un effetto volume. L'adrenalina diluita (1:10 000 o 1:20 000 con soluzione fisiologica iniettata in boli di 0.5-2 ml al centro e intorno alla base dell'ulcera) potrebbe anche avere, quale effetto secondario, la vasocostrizione locale [126]. Gli agenti sclerosanti, come l'etanolo assoluto, l'etanolamina, ed il polidocanolo producono emostasi provocando una diretta lesioni dei tessuti e trombosi. Va notato che quando si utilizza un agente sclerosante in caso di NVUGIH, il volume iniettato dovrebbe essere limitato per il rischio di necrosi dei tessuti, perforazione o pancreatite. Un'altra classe di agenti iniettabili è rappresentata da adesivi tessutali compresi trombina, fibrina, e cianoacrilato, che sono utilizzati per creare una tenuta primaria nel sito di sanguinamento.

L'iniezione endoscopica viene eseguita utilizzando aghi caratterizzati da guaina esterna e un ago (19-25 gauge) forato ("hollow-core"). L'assistente endoscopista o l'infermiere ritrae l'ago nella guaina per il passaggio in sicurezza attraverso il canale operativo dell'endoscopio. Quando il catetere viene fatto passare attraverso il canale operativo e posto in prossimità del sito di sanguinamento, l'ago viene fatto fuoriuscire dalla guaina e la soluzione iniettata nella sottomucosa utilizzando una siringa collegata al suo manico [126].

### Terapia termica

I dispositivi termici utilizzati nel trattamento del sanguinamento gastrointestinale superiore (UGI) sono divisi in quelli che agiscono per contatto o senza contatto. I dispositivi termici per contatto si distinguono in sonde che generano calore direttamente e sonde bipolari elettrocauterizzanti che generano calore indirettamente mediante il passaggio della corrente elettrica attraverso il tessuto. I dispositivi termici non per contatto si riferiscono a strumenti per la coagulazione con argon plasma (APC). Il calore generato da questi dispositivi porta a edema, coagulazione delle proteine dei tessuti, vasocostrizione, e attivazione indiretta della cascata coagulativa, con conseguente effetto emostatico [126, 127]. Le sonde termiche per contatto utilizzano un meccanismo di tamponamento locale (pressione meccanica della punta della sonda direttamente sul sito di sanguinamento) combinato al calore o alla corrente elettrica in modo da coagulare i vasi sanguigni, un processo noto come "coagulazione coattiva." Le sonde riscaldanti (disponibili in dimensioni da 7-Fr e 10-Fr) sono costituite da una camicia esterna in teflon contenente un cilindro di alluminio con, a sua volta, all'interno una serpentina termocoppiata attraverso un dispositivo alla punta della sonda in modo da mantenere una produzione di energia costante (misurata in joule, vengono trasmessi, in genere, 15-30 joule di energia termica). Un pedale controllato dall'endoscopista attiva la sonda riscaldante e un getto d'acqua. Le sonde da elettrocauterizzazione per contatto multipolari/bipolari (dimensioni 7-Fr e 10-Fr) rilasciano energia termica attraverso il completamento di un circuito elettrico locale (senza bisogno di messa a terra) attraverso due elettrodi posti sulla punta della sonda mentre la corrente fluisce attraverso il tessuto. Mentre il tessuto si secca, vi è una diminuzione della conducibilità elettrica, limitando al massimo la temperatura, la profondità, e l'area di tessuto. Il pedale controllato dall'endoscopista controlla l'erogazione dell'energia [127]. L'impostazione standard per il raggiungimento dell'emostasi nel sanguinamento da ulcera peptica è di 15-20 watt, che viene trasmesso in applicazioni da 8-10 secondi (comunemente noti come stazioni di tamponamento) [96].

L'APC, una modalità di emostasi termica senza contatto, utilizza corrente alternata monopolare ad alta frequenza condotta al tessuto bersaglio attraverso un flusso di gas ionizzato, senza contatto meccanico, con conseguente coagulazione del tessuto superficiale [128]. Non appena il tessuto superficiale perde la sua conducibilità elettrica, il flusso di argon plasma si sposta al tessuto adiacente non essiccato (conduttore) limitando ancora una volta la profondità del danno tissutale [126]. Se il catetere APC non è vicino al tessuto bersaglio, non c'è accensione del gas e il premere il pedale produce solo flusso di gas di argon inerte (ad una portata di 0.5-0.7 L/min). La profondità di coagulazione dipende dal livello di potenza del generatore, dalla durata dell'applicazione, e dalla distanza dalla punta della sonda al tessuto bersaglio (distanza ottimale, 2-8mm) [129, 130].

### Terapia meccanica

Le terapie meccaniche endoscopiche includono le clip (through-the-scope e over-the-scope) e dispositivi di legatura elastica. Le clip endoscopiche vengono applicate direttamente sul sito di sanguinamento e tipicamente cadono dopo pochi giorni o settimane dopo il posizionamento [131]. L'emostasi è ottenuta mediante compressione meccanica del sito di sanguinamento. Le clip sono disponibili in modelli diversi per lunghezza

dei bracci e ampiezza dell'apertura. Il catetere di rilascio della clip è costituito da un cavo metallico all'interno di una guaina a sua volta racchiusa all'interno di una guaina esterna in teflon. Dopo aver inserito il catetere attraverso il canale operativo dell'endoscopio, la clip viene tirata fuori dalla guaina, posizionata sopra l'area bersaglio e aperta con il manico a stantuffo. In alcuni modelli di clip presenti sul mercato è disponibile un meccanismo di rotazione sul manico che permette all'endoscopista di cambiare l'orientamento della clip sul sito di sanguinamento. I bracci delle clip vengono applicati a pressione e chiusi sul tessuto bersaglio utilizzando il dispositivo sul manico. Alcune clip possono essere aperte, chiuse, e riposizionate, mentre altre vengono applicate in modo permanente e rilasciate al momento della chiusura. Alcune clip sono fornite di una guaina di applicazione riutilizzabile, riducendo notevolmente i costi. Analogamente, alcune clip vengono rilasciate automaticamente al posizionamento, mentre altre richiedono il riposizionamento del manico a stantuffo per rilasciare la clip dal catetere [131].

Il dispositivo di applicazione delle clip over-the-scope include un cap applicatore, una clip di nitinol, e una rotella a mano [132, 133]. Il cap applicatore con la clip in nitinol montata, è fissato alla punta dell'endoscopio in un modo simile a quello di un legatore per varici. I cap sono disponibili in tre dimensioni per ospitare i vari diametri dell'endoscopio: 11mm, 12mm, 14mm. I cap sono disponibili in due lunghezze (3mm e 6mm) per consentire anche una variazione della quantità di tessuto afferrato. I denti delle clip sono disponibili in tre diverse forme: arrotondati, appuntiti e appuntiti e lunghi. Le clip con denti arrotondati sono utilizzate laddove l'obiettivo è la compressione del tessuto per ottenere l'emostasi. Il cap applicatore incorpora un filo per il rilascio della clip che viene fatto scorrere attraverso il canale operativo dell'endoscopio ed è fissato alla rotella montata sul punto di accesso dello stesso canale operativo. La clip viene rilasciata ruotando la rotella, in modo simile al rilascio degli elastici del legatore di varici [134].

Infine i dispositivi per legatura elastica, comunemente utilizzati nel sanguinamento da varici esofagee, sono stati segnalati in letteratura anche per il trattamento di NVUGIH (ad es., per la lesione di Dieulafoy) e prevedono il posizionamento di elastici, per produrre compressione meccanica e tamponamento nel tessuto.

### **Terapia topica**

Gli spray emostatici topici sono stati utilizzati nel NVUGIH acuto con risultati promettenti, ma finora in un numero limitato di pazienti e senza dati comparativi rispetto alle altre terapie per emostasi endoscopica [135, 136]. I vantaggi dell'uso di agenti emostatici mediante catetere spray senza contatto includono la facilità d'uso, la non necessità di visualizzare in modo preciso la lesione-bersaglio, l'accesso a lesioni in luoghi difficili, e la capacità di trattare una grande superficie. Gli spray emostatici topici includono il TC-325, (Hemospray, Cook Medical Inc, Winston-Salem, North Carolina, USA), che è una polvere assorbente, di proprietà inorganica, che concentra rapidamente i fattori di coagulazione sul sito di sanguinamento, formando un coagulo. L'Hemospray è confezionato in un dispositivo portatile costituito da una bomboletta di CO<sub>2</sub> pressurizzata, un catetere through-the-scope, ed un serbatoio per la cartuccia di polvere. La polvere viene applicata tramite pulsante in applicazioni della durata di 1-2 secondi fino a quando viene raggiunta l'emostasi. La quantità massima di TC-325 che può essere tranquillamente somministrata durante una singola sessione di trattamento non è stata ancora stabilita [135, 136]. Il coagulo cade solitamente entro 3 giorni e viene eliminato naturalmente. L'Hemospray ha ricevuto autorizzazione regolamentare in alcuni paesi. Ulteriori spray emostatici topici includono EndoClot ed il Blood Stopper Ankaferd [135, 136]. EndoClot (EndoClot plus Inc, Santa Clara, California, USA) è un composto derivato dall'amido che assorbe rapidamente l'acqua dal siero e concentra piastrine, globuli rossi e proteine della coagulazione nel sito di sanguinamento in modo da accelerare la cascata della coagulazione. Anche gli spray emostatici derivati/estratti da vegetali sono stati valutati. L'esperienza clinica con questi agenti per emostasi endoscopica è attualmente limitata per l'utilizzo off-label del Blood Stopper Ankaferd (Ankaferd Salute Products Ltd, Istanbul, Turchia). Questo agente topico promuove la formazione di una maglia proteica che agisce come un'ancora di aggregazione eritrocitaria senza alterare in modo significativo fattori della coagulazione o piastrine ed è applicato sul sito di sanguinamento tramite un catetere a spruzzo endoscopico fino alla formazione di un coagulo adesivo. Le particelle sono successivamente eliminate dal sito di sanguinamento da poche ore dopo ai giorni successivi. L'efficacia complessiva di questi agenti topici è sconosciuta nel sanguinamento arterioso vivace e può essere limitata a causa del rapido effetto "wash-away" dell'agente emostatico dal flusso sanguigno.

Conflitto d'interesse: nessuno



Le linee guida ESGE rappresentano un consenso delle migliori pratiche sulla base delle evidenze disponibili al momento della preparazione. Esse non possono essere applicate in tutte le situazioni e devono essere interpretate alla luce di situazioni cliniche specifiche e della disponibilità delle risorse. Ulteriori studi clinici controllati possono essere necessari per chiarire gli aspetti di questi dichiarazioni, e la revisione può essere necessaria quando appaiono nuovi dati. Le considerazioni cliniche possono giustificare una linea di condotta che contrasta queste raccomandazioni. Le linee guida ESGE sono destinate ad essere un dispositivo educativo per fornire informazioni che possono aiutare l'endoscopista nel fornire assistenza ai pazienti. Esse non sono regole e non devono essere interpretate per stabilire uno standard legale di cura o come incoraggianti, sostenenti, richiedenti, o scoraggianti qualsiasi trattamento particolare.

## BIBLIOGRAFIA

1. VAN LEERDAM ME. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 209–224.
2. HEARNshaw SA, LOGAN RF, LOWE D ET AL. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. *Gut* 2011; 60: 1327–1335.
3. GUYATT GH, OXMAN AD, VIST GE ET AL. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924–926.
4. DUMONCEAU JM, HASSAN C, RIPHAUS A ET AL. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline development policy. *Endoscopy* 2012; 44: 626–629.
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. KWAN I, BUNN F, CHINNOCK P ET AL. Timing and volume of fluid administration for patients with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3: CD002245.
7. SPAHN DR, BOUILLON B, CERNY V ET AL. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 2013; 17: R76.
8. ROBERTS I, ALDERSON P, BUNN F ET AL. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD000567.
9. MYBURGH JA, FINFER S, BELLOMO R ET AL. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012; 367: 1901–1911.
10. MARIK PE, CORWIN HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2008; 36: 2667–2674.
11. RESTELLINI S, KHERAD O, JAIRATH V ET AL. Red blood cell transfusion is associated with increased rebleeding in patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 316–322.
12. VILLANUEVA C, COLOMO A, BOSCH A ET AL. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368: 11–21.
13. JAIRATH V, KAHAN BC, STANWORTH SJ ET AL. Prevalence, management, and outcomes of patients with coagulopathy after acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in the United Kingdom. *Transfusion* 2013; 53: 1069–1076.
14. SHINGINA A, BARKUN AN, RAZZAGHI A ET AL. Systematic review: the presenting international normalized ratio (INR) as a predictor of outcome in patients with upper nonvariceal gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1010–1018.
15. KARAM O, TUCCI M, COMBESCURE C ET AL. Plasma transfusion strategies for critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12: CD010654.
16. RAZZAGHI A, BARKUN AN. Platelet transfusion threshold in patients with upper gastrointestinal bleeding: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 482–486.
17. ROCKALL TA, LOGAN RF, DEVLIN HB ET AL. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1996; 38: 316–321.
18. BLATCHFORD O, MURRAY WR, BLATCHFORD M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 2000; 356: 1318–1321.
19. DE GROOT NL, BOSMAN JH, SIERSEMA PD ET AL. Prediction scores in gastrointestinal bleeding: a systematic review and quantitative appraisal. *Endoscopy* 2012; 44: 731–739.

20. LEE JG, TURNIPSEED S, ROMANO PS ET AL. Endoscopy-based triage significantly reduces hospitalization rates and costs of treating upper GI bleeding: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 755–761.
21. CIPOLLETTA L, BIANCO MA, ROTONDANO G ET AL. Outpatient management for low-risk nonvariceal upper GI bleeding: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 1–5.
22. BRULLET E, CAMPO R, CALVET X ET AL. A randomized study of the safety of outpatient care for patients with bleeding peptic ulcer treated by endoscopic injection. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 15–21.
23. LONGSTRETH GF, FEITELBERG SP. Outpatient care of selected patients with acute non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 1995; 345: 108–111.
24. LONGSTRETH GF, FEITELBERG SP. Successful outpatient management of acute upper gastrointestinal hemorrhage: use of practice guidelines in a large patient series. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 219–222.
25. ROCKALL TA, LOGAN RF, DEVLIN HB ET AL. Selection of patients for early discharge or outpatient care after acute upper gastrointestinal haemorrhage. National audit of acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 1996; 347: 1138–1140.
26. LAI KC, HUI WM, WONG BC ET AL. A retrospective and prospective study on the safety of discharging selected patients with duodenal ulcer bleeding on the same day as endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 26–30.
27. CEBOLLERO-SANTAMARIA F, SMITH J, GIOE S ET AL. Selective outpatient management of upper gastrointestinal bleeding in the elderly. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1242–1247.
28. GRALNEK IM, DULAI GS. Incremental value of upper endoscopy for triage of patients with acute non-variceal upper GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 9–14.
29. GUERROUIJ M, UPPAL CS, ALKLABI A ET AL. The clinical impact of bleeding during oral anticoagulant therapy: assessment of morbidity, mortality and post-bleed anticoagulant management. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 31: 419–423.
30. 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 Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e152S–184S DOI 10.1378/chest.11–2295.
31. IRWIN ST, FERGUSON R, WEILERT F ET AL. Supratherapeutic anticoagulation at presentation is associated with reduced mortality in nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. *Endosc Int Open* 2014; 2: E148–E152 DOI 10.1055/s-0034–1377287 [Epub 2014 Jul 10],
32. TRAN HA, CHUNILAL SD, HARPER PL ET AL. An update of consensus guidelines for warfarin reversal. *Med J Aust* 2013; 198: 198–199.
33. CHOUDARI CP, RAJGOPAL C, PALMER KR. Acute gastrointestinal hemorrhage in anticoagulated patients: diagnoses and response to endoscopic treatment. *Gut* 1994; 35: 464–466.
34. RADAELLI F, PAGGI S, TERRUZZI V ET AL. Management of warfarin-associated coagulopathy in patients with acute gastrointestinal bleeding: a cross-sectional physician survey of current practice. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 444–447.
35. PATRIQUIN C, CROWTHER M. Treatment of warfarin-associated coagulopathy with vitamin K. *Expert Rev Hematol* 2011; 4: 657–665 36 Baron TH, Kamath PS, McBane RD. New anticoagulant and antiplatelet agents: a primer for the gastroenterologist. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 187–195.
37. LEISSINGER CA, BLATT PM, HOOTS WK ET AL. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. *Am J Hematol* 2008; 83: 137–143.
38. 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.
39. DENTALI F, MARCHESI C, PIERFRANCESCHI MG ET AL. Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin K antagonists. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2011; 106: 429–438.
40. HICKEY M, GATIEN M, TALJAARD M ET AL. Outcomes of urgent warfarin reversal with frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in the emergency department. *Circulation* 2013; 128: 360–364.
41. CHAI-ADISAKSOPHA C, CROWTHER M, ISAYAMA T ET AL. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2014; 124: 2450–2458.
42. HOLSTER IL, VALKHOFF VE, KUIPERS EJ ET AL. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013; 145: 105–112.
43. RUFF CT, GUIGLIANO RP, BRAUNWALD E ET AL. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2014; 383: 955–962.
44. LU G, DEGUZMAN FR, HOLLENBACH SJ ET AL. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med* 2013; 19: 446–451.
45. ANSELL JE, BAKHRU SH, LAULICHT BE ET AL. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med* 2014; 371: 2141–2142.
46. POLLACK CVJR, REILLY PA, EIKELBOOB J ET AL. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015; 373: 511–520.

47. ABRAHAM NS, CASTILLO DL. Novel anticoagulants: bleeding risk and management strategies. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29: 676–683.
48. DESAI J, KOLB JM, WEITZ JI ET AL. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants – defining the issues and the management strategies. *Thromb Haemost* 2013; 110: 205–212.
49. MAKRIS M, VAN VEEN JJ, TAIT CR ET AL. British Committee for Standards in Haematology. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *Br J Haematol* 2013; 160: 35–46.
50. SIEGAL DM, CUKER A. Reversal of novel oral anticoagulants in patients with major bleeding. *J Thromb Thrombolysis* 2013; 35: 391–398.
51. FAWOLE A, DAW HA, CROWTHER MA. Practical management of bleeding due to the anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Clev Clin J Med* 2013; 80: 443–451.
52. BOUSTIERE C, VEITCH A, VANBIEVLIET G ET AL. Endoscopy and antiplatelet agents. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2011; 43: 445–461.
53. SUNG JJY, 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.
54. 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.
55. LIU C-P, CHEN W-C, LAI K-H ET AL. Esomeprazole alone compared with esomeprazole plus aspirin for the treatment of aspirin-related peptic ulcers. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1022–1029.
56. NG FH, WONG BCY, WONG SY ET AL. Clopidogrel plus omeprazole compared with aspirin plus omeprazole for aspirin-induced symptomatic peptic ulcers/erosions with low to moderate bleeding/re-bleeding risk – a single-blind, randomized controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 359–365.
57. 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.
58. SABAH ALS, BARKUN AN, HERBA K ET AL. Cost-effectiveness of proton-pump inhibition before endoscopy in upper gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 418–425.
59. TSOI KKF, LAU JYW, SUNG JJY. Cost-effectiveness analysis of high-dose omeprazole infusion before endoscopy for patients with upper-GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 1056–1063.
60. SHAKUR H, ROBERTS I. CRASH-2 TRIAL COLLABORATORS. ET AL. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 23–32.
61. GLUUD LL, KLINGENBERG SL, LANGHOLZ E. Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1: CD006640.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. BARKUN AN, BARDOU M, MARTEL M ET AL. Prokinetics in acute upper GI bleeding: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 1138–1145.
66. 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.
67. BAI Y, GUO JF, LI ZS. Meta-analysis: erythromycin before endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 166–171.
68. THEIVANAYAGAM S, LIM RG, COBELL WJ ET AL. Administration of erythromycin before endoscopy in upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Saudi J Gastroenterol* 2013; 19: 205–210.
69. WINSTEAD NS, WILCOX CM. Erythromycin prior to endoscopy for acute upper gastrointestinal haemorrhage: a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1371–1377.
70. SRYGLEY FD, GERARDO CJ, TRAN T ET AL. Does this patient have a severe upper gastrointestinal bleed? *JAMA* 2012; 307: 1072–1079.
71. ALJEBREEN AM, FALLONE CA, BARKUN AN. Nasogastric aspirate predicts high-risk endoscopic lesions in patients with acute upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 172–178.
72. PATERON D, VICAUT E, DEBUC E ET AL. Erythromycin infusion or gastric lavage for upper gastrointestinal bleeding: a multicenter randomized controlled trial. *Ann Emerg Med* 2011; 57: 582–589.

73. HUANG ES, KARSAN S, KANWAL F ET AL. Impact of nasogastric lavage on outcomes in acute GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 971–980.
74. SINGER AJ, RICHMAN PB, KOWALSKA A ET AL. Comparison of patient and practitioner assessments of pain from commonly performed emergency department procedures. *Ann Emerg Med* 1999; 33: 652–658.
75. KOCH DG, ARGUEDAS MR, FALLON MB. Risk of aspiration pneumonia in suspected variceal hemorrhage: the value of prophylactic endotracheal intubation prior to endoscopy. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 2225–2228.
76. REHMAN A, ISCIMEN R, YILMAZ M ET AL. Prophylactic endotracheal intubation in critically ill patients undergoing endoscopy for upper GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 55–59.
77. RUDOLPH SJ, LANDSVERK BK, FREEMAN ML. Endotracheal intubation for airway protection during endoscopy for severe upper GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 58–61.
78. KANWAL F, BARKUN A, GRALNEK IM ET AL. Measuring quality of care in patients with nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: development of an explicit quality indicator set. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1710–1718.
79. LANAS A, AABAKKEN L, FONSECA J ET AL. Variability in the management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in Europe: an observational study. *Adv Ther* 2012; 29: 1026–1036.
80. SPIEGEL BM, VAKIL NB, OFMAN JJ. Endoscopy for acute nonvariceal upper gastrointestinal tract hemorrhage: is sooner better? A systematic review *Arch Intern Med* 2001; 161: 1393–1404.
81. TSOI KKF, MA TKW, SUNG JYJ. Endoscopy for upper gastrointestinal bleeding: how urgent is it? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 463–469.
82. WYSOCKI JD, SRIVASTAV S, WINSTEAD NS. A nationwide analysis of risk factors for mortality and time to endoscopy in upper gastrointestinal haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 30–36.
83. LIN HJ, WANG K, PERNG CL ET AL. Early or delayed endoscopy for patients with peptic ulcer bleeding. A prospective randomized study. *J Clin Gastroenterol* 1996; 22: 267–271.
84. LIM L, HO K, CHAN Y ET AL. Urgent endoscopy is associated with lower mortality in high-risk but not low-risk nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2011; 43: 300–306.
85. BJORKMAN DJ, ZAMAN A, FENNERTY MB ET AL. Urgent vs. elective endoscopy for acute non-variceal upper-GI bleeding: an effectiveness study. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 1–8.
86. 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.
87. McLAUGHLIN C, VINE L, CHAPMAN L ET AL. The management of low-risk primary upper gastrointestinal haemorrhage in the community. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 288–293.
88. 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 DOI 10.1055/s-0034-1365542 Epub 2014 May 7.
89. 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.
90. RUBIN M, HUSSAIN SA, SHALOMOV A ET AL. Live view video capsule endoscopy enables risk stratification of patients with acute upper GI bleeding in the emergency room: a pilot study. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 786–791.
91. CHANDRAN S, TESTRO A, URQUHART P ET AL. Risk stratification of upper GI bleeding with an esophageal capsule. *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 891–898.
92. GRALNEK IM, CHING JYL, MAZA I ET AL. Capsule endoscopy in acute upper gastrointestinal hemorrhage: a prospective cohort study. *Endoscopy* 2013; 45: 12–19.
93. MELTZER AC, ALI MA, KRESIBERG RB ET AL. Video capsule endoscopy in the emergency department: a prospective study of acute upper gastrointestinal hemorrhage. *Ann Emerg Med* 2013; 61: 438–443.
94. MELTZER AC, PINCHBECK C, BURNETT S ET AL. Emergency physicians accurately interpret video capsule endoscopy findings in suspected upper gastrointestinal hemorrhage: a video survey. *Acad Emerg Med* 2013; 20: 711–715.
95. MELTZER AC, WARD MJ, GRALNEK IM ET AL. The cost-effectiveness analysis of video capsule endoscopy compared to other strategies to manage acute upper gastrointestinal hemorrhage in the ED. *Am J Emerg Med* 2014; 32: 823–832.
96. FORREST JA, FINLAYSON ND, SHEARMAN DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1974; 2: 394–397.
97. GRALNEK IM, BARKUN AN, BARDOUM. Management of acute bleeding from a peptic ulcer. *N Engl J Med* 2008; 359: 928–937.
98. BARKUN AN, BARDOU M, KUIPERS EJ ET AL. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010; 152: 101–113.
99. LAINE L, JENSEN DM. Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 345–360.



100. CHUNG IK, KIM EJ, LEE MS ET AL. Endoscopic factors predisposing to rebleeding following endoscopic hemostasis in bleeding peptic ulcers. *Endoscopy* 2001; 33: 969–975.
101. GUGLIELMI A, RUZZENENTE A, SANDRI MET AL. Risk assessment and prediction of rebleeding in bleeding gastroduodenal ulcer. *Endoscopy* 2002; 34: 778–786.
102. ZARAGOZA AM, TENÍAS JM, LLORENTE MJ ET AL. Prognostic factors in gastrointestinal bleeding due to peptic ulcer: construction of a predictive model. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 786–790.
103. ELMUNZER BJ, YOUNG SD, INADOMI J MET 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. MARMO R, DEL PIANO M, ROTONDANO G ET AL. Mortality from nonulcer bleeding is similar to that of ulcer bleeding in high-risk patients with nonvariceal hemorrhage: a prospective database study in Italy. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 263–272.
105. BRATANIC A, PULJIZ Z, LJUBICICZ N ET AL. Predictive factors of rebleeding and mortality following endoscopic hemostasis in bleeding peptic ulcers. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 112–117.
106. SUNG JJ, BARKUN A, KUIPERS EJ ET AL. Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 50: 455–464.
107. DE GROOT NL, VAN OIJEN MG, KESSELS K ET AL. Reassessment of the predictive value of the Forrest classification for peptic ulcer rebleeding and mortality: can classification be simplified? *Endoscopy* 2014; 46: 46–52.
108. 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.
109. 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.
110. LIN HJ, PERNG CL, LEE FY ET AL. Clinical courses and predictors for rebleeding in patients with peptic ulcers and non-bleeding visible vessels: a prospective study. *Gut* 1994; 35: 1389–1393.
111. CHENG CL, LIN CH, KUO CJ ET AL. Predictors of rebleeding and mortality in patients with high-risk bleeding peptic ulcers. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2577–2583.
112. 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.
113. SUNG J, CHAN F, LAU J ET AL. The effect of endoscopic therapy in patients receiving omeprazole for bleeding ulcers with non-bleeding visible vessels or adherent clots: a randomized comparison. *Ann Intern Med* 2003; 139: 237–243.
114. ANDRIULLI A, ANNESE V, CARUSO N ET AL. Proton-pump inhibitors and outcome of endoscopic hemostasis in bleeding peptic ulcers: a series of meta-analyses. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 207–219.
115. LIN JH, WANG K, PERNG CL ET AL. Natural history of bleeding peptic ulcers with a tightly adherent blood clot: a prospective observation. *Gastrointest Endosc* 1996; 43: 470–473.
116. JENSEN DM, KOVACS TO, JUTABHA R ET AL. Randomized trial of medical or endoscopic therapy to prevent recurrent ulcer hemorrhage in patients with adherent clots. *Gastroenterology* 2002; 123: 407–413.
117. BLEAU BL, GOSTOUT CJ, SHERMAN KE ET AL. Recurrent bleeding from peptic ulcer associated with adherent clot: a randomized study comparing endoscopic treatment with medical therapy. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 1–6.
118. KAHN CJ, JENSEN DM, SUNG JJ ET AL. Endoscopic therapy versus medical therapy for bleeding peptic ulcer with adherent clot: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2005; 129: 855–862.
119. 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.
120. KOHLER B, MAIER M, BENZ C ET AL. Acute ulcer bleeding. A prospective randomized trial to compare Doppler and Forrest classifications in endoscopic diagnosis and therapy. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1370–1374.
121. FULLARTON GM, MURRAY WR. Prediction of rebleeding in peptic ulcers by visual stigmata and endoscopic Doppler ultrasound criteria. *Endoscopy* 1990; 22: 68–71.
122. KOHLER B, RIEMANN JF. Endoscopic injection therapy of Forrest II and III gastroduodenal ulcers guided by endoscopic Doppler ultrasound. *Endoscopy* 1993; 25: 219–223.
123. VAN LEERDAM ME, RAUWS EA, GERAEDTS AA ET AL. The role of endoscopic Doppler US in patients with peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 677–684.
124. CHEN VK, WONG RC. Endoscopic doppler ultrasound versus endoscopic stigmata-directed management of acute peptic ulcer hemorrhage: a multimodel cost analysis. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 149–160.
125. CIPOLLETTA L, BIANCO MA, SALERNO R ET AL. Improved characterization of visible vessels in bleeding ulcers by using magnification endoscopy: results of a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 413–418.

126. BARKUN AN, MARTEL M, TOUBOUTI Y ET AL. Endoscopic hemostasis in peptic ulcer bleeding for patients with high-risk lesions: a series of metaanalyses. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 786–799.
127. ASGE TECHNOLOGY COMMITTEE. CONWAY JD, ADLER DG ET AL. Endoscopic hemostatic devices. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 987–996.
128. LAINE L. Therapeutic endoscopy and bleeding ulcers. Bipolar/multipolar electrocoagulation. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: S38–S41.
129. GINSBERG GG, BARKUN AN, BOSCO JJ ET AL. The argon plasma coagulator. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 807–810.
130. WATSON JP, BENNETT MK, GRIFFIN SM ET AL. The tissue effect of argon plasma coagulation on esophageal and gastric mucosa. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 342–345.
131. RAJU GS, GAJULA L. Endoclips for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 267–279.
132. CHUTTANI R, BARKUN A, CARPENTER S ET AL. Endoscopic clip application devices. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 746–750.
133. KIRSCHNIAK A, KRATT T, STÜKER D ET AL. A new endoscopic over-the-scope clip system for treatment of lesions and bleeding in the GI tract: first clinical experiences. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 162–167.
134. KIRSCHNIAK A, SUBOTOVA N, ZIEKER D ET AL. The over-the-scope clip (OTSC) for the treatment of gastrointestinal bleeding, perforations, and fistulas. *Surg Endosc* 2011; 25: 2901–2905.
135. GOTTLIEB KT, BANERJEE S, BARTH BA. ASGE Technology Committee. et al. Endoscopic closure devices. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 244–251.
136. BARKUN AN, MOOSAVI S, MARTEL M. Topical hemostatic agents: a systematic review with particular emphasis on endoscopic application in GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 692–700.
137. 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.
138. CALVET X, VERGARA M, BRULLET E ET AL. Addition of a second endoscopic treatment following epinephrine injection improves outcome in high-risk bleeding ulcers. *Gastroenterology* 2004; 126: 441–450.
139. MARMO R, ROTONDANO G, PISCOPO R ET AL. Dual therapy versus monotherapy in the endoscopic treatment of high-risk bleeding ulcers: a meta-analysis of controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 279–289.
140. 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.
141. HWANG JH, FISHER DA, BEN-MENACHEM T ET AL. Standards of Practice Committee of the American Society for Gastrointestinal Endoscopy. The role of endoscopy in the management of acute non-variceal upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 1132–1138.
142. YUAN Y, WANG C, HUNT RH. Endoscopic clipping for acute nonvariceal upper-GI bleeding: a meta-analysis and critical appraisal of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 339–351.
143. 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.
144. KATAOKA M, KAWAI T, HAYAMA Y ET AL. Comparison of hemostasis using bipolar hemostatic forceps with hemostasis by endoscopic hemoclip for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in a prospective non-randomized trial. *Surg Endosc* 2013; 27: 3035–3038.
145. SUNG JJ, CHAN FK, CHEN M ET AL. Asia-Pacific Working Group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Gut* 2011; 60: 1170–1177.
146. WONG KEE SONG LM, BANERJEE S, BARTH BA ET AL. Emerging technologies for endoscopic hemostasis. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 933–937.
147. MANTA R, GALLORO G, MANGIAVILLANO B ET AL. Over-the-scope clip (OTSC) represents an effective endoscopic treatment for acute GI bleeding after failure of conventional techniques. *Surg Endosc* 2013; 27: 3162–3164.
148. GIDAY SA, KIM Y, KRISHNAMURTY DM ET AL. Long-term randomized controlled trial of a novel nanopowder hemostatic agent (TC-325) for control of severe arterial upper gastrointestinal bleeding in a porcine model. *Endoscopy* 2011; 43: 296–269.
149. CHEN YI, BARKUN AN, SOULELLIS C ET AL. Use of the endoscopically applied hemostatic powder TC-325 in cancer-related upper GI hemorrhage: preliminary experience. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 1278–1281.
150. LEBLANC S, VIENNE A, DHOOGHE M ET AL. Early experience with a novel hemostatic powder used to treat upper GI bleeding related to malignancies or after therapeutic interventions. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 169–175.
151. HOLSTER IL, KUIPERS EJ, TJWA ET. Hemospray in the treatment of upper gastrointestinal hemorrhage in patients on antithrombotic therapy. *Endoscopy* 2013; 45: 63–66.
152. YAU AH, OU G, GALORPORT C ET AL. Safety and efficacy of Hemospray in upper gastrointestinal bleeding. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014; 28: 72–76.

153. SUNG JJ, LUO D, WU JC ET AL. Early clinical experience of the safety and effectiveness of Hemospray in achieving hemostasis in patients with acute peptic ulcer bleeding. *Endoscopy* 2011; 43: 291–295.
154. SMITH LA, STANLEY AJ, BERGMAN JJ ET AL. Hemospray application in nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: results of the survey to evaluate the application of hemospray in the luminal tract. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 89–92.
155. BARKUN A, SABBAH S, ENNS R ET AL. The Canadian Registry on Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding and Endoscopy (RUGBE): Endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real-life setting. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1238–1246.
156. NAHON S, NOUEL O, HAGÈGE H ET AL. Favorable prognosis of upper-gastrointestinal bleeding in 1041 older patients: results of a prospective multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 886–892.
157. LOPERFIDO S, BALDO V, PIOVESANA E ET AL. Changing trends in acute upper-GI bleeding: a population-based study. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 212–224.
158. GUNTIPALLI P, CHASON R, ELLIOTT A ET AL. Upper gastrointestinal bleeding caused by severe esophagitis: a unique clinical syndrome. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 2997–3003.
159. WANG WH, HUANG JQ, ZHENG GF ET AL. Head-to-head comparison of H2-receptor antagonists and proton pump inhibitors in the treatment of erosive esophagitis: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4067–4077.
160. GRALNEK IM, DULAI GS, FENNERTY MB ET AL. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1452–1458.
161. LJUBIČIĆ N, BUDIMIR I, PAVIĆ T ET AL. Mortality in high-risk patients with bleeding Mallory–Weiss syndrome is similar to that of peptic ulcer bleeding. Results of a prospective database study. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 458–464.
162. BHARUCHA AE, GOSTOUT CJ, BALM RK. Clinical and endoscopic risk factors in the Mallory-Weiss syndrome. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 805–808.
163. KORTAS DY, HAAS LS, SIMPSON WG ET AL. Mallory–Weiss tear: predisposing factors and predictors of a complicated course. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2863–2865.
164. CHUNG IK, KIM EJ, HWANG KY ET AL. Evaluation of endoscopic hemostasis in upper gastrointestinal bleeding related to Mallory–Weiss syndrome. *Endoscopy* 2002; 34: 474–479.
165. KIM JW, KIM HS, BYUN JW ET AL. Predictive factors of recurrent bleeding in Mallory–Weiss syndrome. *Korean J Gastroenterol* 2005; 46: 447–454.
166. FUJISAWA N, INAMORI M, SEKINO Y ET AL. Risk factors for mortality in patients with Mallory–Weiss syndrome. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 417–420.
167. HUANG SP, WANG HP, LEE YC ET AL. Endoscopic hemoclip placement and epinephrine injection for Mallory-Weiss syndrome with active bleeding. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 842–846.
168. PARK CH, MIN SW, SOHN YH ET AL. A prospective, randomized trial of endoscopic band ligation vs. epinephrine injection for actively bleeding Mallory–Weiss syndrome. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 22–27.
169. CHO YS, CHAE HS, KIM HK ET AL. Endoscopic band ligation and endoscopic hemoclip placement for patients with Mallory–Weiss syndrome and active bleeding. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2080–2084.
170. LECLÉIRE S, ANTONIETTI M, IWANICKI-CARON I ET AL. Endoscopic band ligation could decrease recurrent bleeding in Mallory–Weiss syndrome as compared to haemostasis by hemoclips plus epinephrine. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 399–405.
171. LARA LF, SREENARASIMHAIAH J, TANG SJ ET AL. Dieulafoy lesions of the GI tract: localization and therapeutic outcomes. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 3436–3441.
172. CHUNG IK, KIM EJ, LEE MS ET AL. Bleeding Dieulafoy’s lesions and the choice of endoscopic method: comparing the hemostatic efficacy of mechanical and injection methods. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 721–724.
173. KASAPIDIS P, GEORGOPOULOS P, DELIS V ET AL. Endoscopic management and long-term follow-up of Dieulafoy’s lesions in the upper GI tract. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 527–531.
174. CHENG CL, LIU NJ, LEE CS ET AL. Endoscopic management of Dieulafoy lesions in acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1139–1144.
175. PARK CH, SOHN YH, LEE WS ET AL. The usefulness of endoscopic hemoclippping for bleeding Dieulafoy lesions. *Endoscopy* 2003; 35: 388–392.
176. KATSINELOS P, PAROUTOGLU G, MIMIDIS K ET AL. Endoscopic treatment and follow-up of gastrointestinal Dieulafoy’s lesions. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6022–6026.
177. IACOPINI F, PETRUZZIELLO L, MARCHESI M ET AL. Hemostasis of Dieulafoy’s lesions by argon plasma coagulation (with video). *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 20–26.
178. ALIS H, ONER OZ, KALAYCI MU ET AL. Is endoscopic band ligation superior to injection therapy for Dieulafoy lesion? *Surg Endosc* 2009; 23: 1465–1469.

179. SONE Y, KUMADA T, TOYODA H ET AL. Endoscopic management and follow up of Dieulafoy's lesion in the upper gastrointestinal tract. *Endoscopy* 2005; 37: 449–453.
180. LIM W, KIM TO, PARK SB ET AL. Endoscopic treatment of Dieulafoy lesions and risk factors for rebleeding. *Korean J Intern Med* 2009; 24: 318–322.
181. DURHAM JD, KUMPE DA, ROTHBARTH LJ ET AL. Dieulafoy disease: arteriographic findings and treatment. *Radiology* 1990; 174: 937–941.
182. ALSHUMRANI G, ALMUAIKEEL M. Angiographic findings and endovascular embolization in Dieulafoy disease: a case report and literature review. *Diagn Interv Radiol* 2006; 12: 151–154.
183. JACKSON CS, GERSON LB. Management of gastrointestinal angiodysplastic lesions (GIADs): a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 474–483.
184. SWANSON E, MAHGOUB A, MACDONALD R ET AL. Medical and endoscopic therapies for angiodysplasia and gastric antral vascular ectasia: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 571–582.
185. HELLER SJ, TOKAR JL, NGUYEN MT ET AL. Management of bleeding GI tumors. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 817–824.
186. SHEIBANI S, KIM JJ, CHEN B ET AL. Natural history of acute upper GI bleeding due to tumours: short-term success and long-term recurrence with or without endoscopic therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 144–150.
187. KIM YI, CHOI IJ, CHO SJ ET AL. Outcome of endoscopic therapy for cancer bleeding in patients with unresectable gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1489–1495.
188. KOH KH, KIM K, KWON DH ET AL. The successful endoscopic hemostasis factors in bleeding from advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2013; 16: 397–403.
189. LEONTIADIS GI, SHARMA VK, HOWDEN CW. Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD002094.
190. LEONTIADIS G, MARTIN J, SHARMA V ET AL. T1942 Proton pump inhibitor (PPI) treatment for peptic ulcer (PU) bleeding: an updated Cochrane meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) [abstract]. *Gastroenterology* 2009; DOI [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(09\)62789-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(09)62789-X).
191. 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.
192. JAVID G, ZARGAR SA, U-SAIIF R ET AL. Comparison of p. o. or i.v. proton pump inhibitors on 72-h intragastric pH in bleeding peptic ulcer. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1236–1243.
193. 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.
194. LAU JYW, SUNG JYJ, 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.
195. WONG TCF, WONG TT, CHIU PWY ET AL. A comparison of angiographic embolization with surgery after failed endoscopic hemostasis to bleeding peptic ulcers. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 900–908.
196. KYAW M, TSE Y, ANG D ET AL. Embolization versus surgery for peptic ulcer bleeding after failed endoscopic hemostasis: a meta-analysis. *Endos Int Open* 2014; 2: E6–E14.
197. 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. *Clin Exp Gastroenterol* 2014; 7: 93–104.
198. SULZ M, FREI R, MEYENBERGER C ET AL. Routine use of Hemospray for gastrointestinal bleeding: prospective two-center experience in Switzerland. *Endoscopy* 2014; 46: 619–624.
199. EL OUALI 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.
200. IMPERIALE TF, KONG N. Second look endoscopy for bleeding peptic ulcer disease: a decision and cost-effectiveness analysis. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: e71–e75.
201. HOLSTER IL, KUIPERS EJ. Management of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: current policies and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1202–1207.
202. SBROZZI-VANNI A, ZULLO A, DI GIULIO E ET AL. Low prevalence of idiopathic peptic ulcer disease: an Italian endoscopic survey. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 773–776.
203. 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.
204. 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.
205. GISBERT JP, ABRAIRA V. Accuracy of Helicobacter pylori diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 848–863.



206. 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.
207. 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.
208. 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.
209. 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.
210. DOUKETIS JD, SPYROPOULOS AC, SPENCER FA ET AL. Perioperative management of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141: Suppl e326S–e350S.
211. SIBON I, ORGOGOZO JM. Antiplatelet drug discontinuation is a risk factor for ischemic stroke. *Neurology* 2004; 62: 1187–1189.
212. BIONDI-ZOCCAI GG, LOTRIONTE M, AGOSTONI P ET AL. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006; 27: 2667–2674.
213. GARCIA-RODRIGUEZ LA, CEA-SORIANO L, MARTIN-MERINO E ET AL. Discontinuation of low dose aspirin and risk of myocardial infarction: case–control study in UK primary care. *BMJ* 2011; 343: d4094 DOI 10.1136/bmj.d4094.
214. CEA SORIANO L, BUENO H, LANAS A ET AL. Cardiovascular and upper gastrointestinal bleeding consequences of low dose acetylsalicylic acid discontinuation. *Thromb Haemost* 2013; 110: 1298–1304.
215. KING SB III, SMITH SC JR, HIRSHFELD JW JR ET AL. 2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 172–209.
216. ANDERSON JL, ADAMS CD, ANTMAN EM ET AL. 2012 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 179–347.
217. GARCIA-RODRIGUEZ LA, LIN KJ, HERNANDEZ-DIAZ S ET AL. Risk of upper gastrointestinal bleeding with low dose acetylsalicylic acid alone and in combination with clopidogrel and other medications. *Circulation* 2011; 123: 1108–1115.
218. 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.
219. 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.
220. 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.
221. GILARD M, ARNAUD B, CORNILY JC ET AL. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 256–260.
222. CUISSET T, FRERE C, QUILICI J ET AL. Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150-mg clopidogrel maintenance dose: the PACA (Proton Pump Inhibitors And Clopidogrel Association) prospective randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1149–1153.
223. SILLER-MATULA JM, SPIEL AO, LANG IM ET AL. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 2009; 157: 148–145.
224. O'DONOGHUE ML, BRAUNWALD E, ANTMAN EM ET AL. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009; 374: 989–997.
225. 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.
226. 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.
227. 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.
228. 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 metaanalysis. *Open Heart* 2015; 2: e000248 DOI 10.1136/openhrt-2015-000248.

*La versione italiana di questa Linea Guida è stata avviata esclusivamente da SIED ed è una traduzione della Linea Guida inglese originale pubblicata da ESGE. SIED si assume la piena responsabilità per l'accuratezza della traduzione.*