

Emorragie digestive alte non da varici

Update 2004-2006

■ Gli ultimi anni hanno visto arricchirsi il corpo di evidenza scientifica sulla utilità dell'approccio endoscopico precoce al paziente emorragico, confermando l'efficacia delle tecniche di emostasi e, soprattutto, indicando con chiarezza il ruolo della terapia farmacologica adiuvante con inibitori della pompa protonica dopo arresto endoscopico della emorragia. La mortalità globale, sebbene ridotta, dipende essenzialmente dalle comorbidità del paziente.

— Livio Cipolletta
— Gianluca Rotondano
— Maria A. Bianco
— Riccardo Marmo

— U.O. di Gastroenterologia
P.O. "A. Maresca" di Torre Del Greco
ASL NA5, Napoli
— U.O. di Gastroenterologia ASL SA3
P.O. "L. Curto" di Polla (SA)

Epidemiologia ed aspetti gestionali

Sebbene in decremento, la malattia ulcerosa peptica rappresenta ancora la causa più frequente ed importante di EDA non varicosa, almeno in Europa, con percentuali variabili dal 45 al 60% (1-3). Negli USA, invece, i dati nazionali del CORI riguardanti 7822 pazienti indicano una frequenza di ulcera peptica quale causa della emorragia decisamente inferiore, in appena il 20.6% dei casi (4).

Un importante studio caso-controllo realizzato in Spagna su 2777 pazienti consecutivi con diagnosi endoscopica di EDA severa da ulcera peptica e 5532 controlli ha confermato il ruolo sempre più importante dei FANS nel determinismo dell'evento emorragico. Il rischio relativo di EDA aumenta di 5.3 volte se si utilizzano FANS non selettivi, mentre non si osserva incre-

mento del rischio emorragico con l'uso di *coxib* o con il concomitante uso di PPI e FANS. Anti-aggreganti quali ticlopidina e clopidogrel comportano un incremento del rischio di EDA simile all'aspirina a basse dosi ed agli anticoagulanti (RR 2.8, 2.7 e 2.8, rispettivamente) (5). Anche l'assunzione di farmaci anti-depressivi della classe SSRI (anti-serotoninergici) risulta associato ad aumento significativo del rischio di EDA, come documentato da un recente studio retrospettivo multicentrico caso-controllo (6).

A fronte di una riduzione globale di incidenza, in parte bilanciata da un incremento nella fascia di età più avanzata (per aumento del consumo di FANS o aspirina) (2), il rischio di morte permane sostanzialmente invariato, con tassi che sfiorano il 14% in una recente inchiesta epidemiologica olandese (3). Questi dati confermano il bias di selezione presente in molti *trials* clinici, in cui i pazienti a più alto rischio vengono di

Revisione della Letteratura
rassegna biennale

solito esclusi. Pur ammettendo che la gestione globale del paziente ed il trattamento endoscopico possa essere stato sub-ottimale (il 19% di risanguinamento ed il 7% di necessità chirurgica sono davvero sconcertanti!), il tasso di decesso era significativamente superiore nel sottogruppo di pazienti di età avanzata, già ospedalizzati per altre cause e con severe comorbidità, presenti nel 76% di coloro che sono deceduti (3). La mortalità globale nel paziente emorragico dipende essenzialmente da fattori clinici spesso al di fuori del nostro pieno controllo. La maggior parte delle morti in questi pazienti ad altissimo rischio non avrebbe potuto essere evitata, ma è il risultato delle patologie associate, indipendentemente da qualunque intervento endoscopico efficace. Non a caso, infatti, l'emorragia è considerata evento determinante l'exitus in meno del 30% dei casi di decesso (1).

Prognosi e stratificazione del rischio

Il paziente emorragico deve essere gestito da personale qualificato in ambiente specialistico gastroenterologico, idealmente da un team multidisciplinare dedicato alla problematica, perché questo riduce significativamente la mortalità, come documentato in uno studio prospettico su 900 pazienti ricoverati per EDA (7). La gestione del paziente emorragico richiede una rapida serie di decisioni cliniche importanti tra cui la decisione di ricoverare o non ricoverare; di indirizzare il paziente verso un reparto intensivo, monitorato o di degenza generale; endoscopia in emergenza, precoce o in elezione, rapida dimissione o ospedalizzazione prolungata e monitoraggio. La valutazione iniziale del profilo di rischio è indispensabile per un management adeguato. Lo score di Rockall rappresenta il sistema prognostico più utilizzato, molto accurato nel predire il rischio di morte, ma non altrettanto nel predire il rischio di risanguinamento e chirurgia (7-11). Un'interessante segnalazione di ricercatori britannici indica che anche il solo uso della parte clinica dello score di Rockall è in grado di predire l'*outcome*, senza necessità dei dati endoscopici. In uno studio retrospettivo su 102 casi, nessun evento avverso fu registrato in pazienti con punteggio clinico < 3, mentre punteggi clinici del Rockall >3 erano associati con *outcomes* negativi (ricidiva emorragica 21%, chirurgia 5% e morte 10%) (12), indicando la possibilità che il calcolo della sola parte clinica dello score di Rockall può ridurre la necessità di endoscopia di urgenza. Anche la semplice apposizione di un sondino nasogastrico e l'analisi dell'aspirato fornisce utili informazioni predittive sulla severità del sanguinamento: la

presenza di sangue fresco dall'aspirato comporta un rischio quasi 5 volte maggiore di trovare una lesione ad alto rischio alla endoscopia rispetto ad un aspirato chiaro o biliare e quasi 3 volte superiore rispetto al reperimento di residui ematici digeriti (posa di caffè). Un aspirato naso-gastrico francamente ematico ha una specificità del 76% per lesioni ad alto rischio meritevoli di terapia endoscopica (13).

Quanto prima viene eseguita l'endoscopia, tanto più precoce è il triage del paziente e la conseguente decisione clinica sul tipo ed entità di cura. L'esecuzione precoce (entro 24 ore) dell'esame endoscopico è raccomandata quale strumento per migliorare l'*outcome* clinico ed economico nel paziente con EDA non varicosa, a qualunque classe di rischio appartenga.

In un interessante studio retrospettivo multicentrico su 1869 pazienti, la presenza di un servizio di reperibilità endoscopica, la disponibilità di una infermiera di endoscopia, ed il ricovero in ospedale per l'emorragia sono risultati fattori predittivi indipendenti di *timing* più breve, mentre la presenza di dolore toracico o dispnea, una esplorazione rettale negativa e l'insorgenza di emorragia in pazienti già ricoverati risultavano invece fattori indipendenti di ritardo della prestazione endoscopica (14). Molteplici possono essere i fattori di confondimento in uno studio retrospettivo come questo; tra di essi fattori strutturali (numero di endoscopisti, presenza di un team endoscopico dedicato, etc), fattori di processo (tempo tra emorragia e rianimazione, tempo tra emorragia e richiesta di consulenza gastroenterologica, etc) o anche semplicemente a che ora il paziente ha presentato l'evento emorragico.

Molto si discute sulla reale necessità di un *timing* ancora più serrato, cioè entro le 12 ore. Un'analisi retrospettiva eseguita in 81 pazienti non ha documentato differenze significative in termini di risanguinamento, chirurgia e durata della degenza tra pazienti sottoposti ad endoscopia immediata (nel pronto soccorso) e pazienti sottoposti ad endoscopia precoce eseguita durante le normali ore lavorative (comunque entro le 24 ore) (15). Uno studio di *effectiveness* nella pratica clinica quotidiana documenta che l'endoscopia precoce di per sé non riduce la degenza ospedaliera o il consumo di risorse rispetto ad una endoscopia in elezione perché spesso le informazioni e le indicazioni derivate dall'endoscopia non hanno impatto sulla decisione dei medici del reparto se dimettere o ospedalizzare il paziente e quale livello di cura richiedere (terapia intensiva o guardia ordinaria) (16). Tutto quello che gli studi di *efficacy* (trials clinici) riportano come sostanziale vantaggio gestionale ed economico può non riflettersi nella pratica clinica se non cambia la mentalità dei colleghi non-gastroenterologi che spesso non recepiscono (o fingono di non recepire) le nostre indicazioni. In quest'ottica anche un'efficace comunicazione tra endoscopista e colleghi dei reparti

può essere di aiuto: uno studio canadese dimostra che allegare al referto endoscopico una breve scheda contenente specifiche raccomandazioni sulla dieta per i primi 3 giorni, sulla terapia farmacologica e sulla pianificazione della dimissione, abbrevia significativamente la durata media della degenza nei pazienti emorragici (7 vs. 3.5 giorni, $p=0.003$) (17).

Infine, i risultati di uno studio italiano confermano che il *timing* della endoscopia (eseguita durante l'orario di lavoro o in reperibilità) non modifica sostanzialmente l'*outcome* del paziente, mentre l'esperienza dell'operatore risulta un fattore prognostico indipendente (18). All'analisi multivariata, infatti, la esecuzione della endoscopia da parte di un operatore inesperto aumenta il rischio di risanguinamento (OR 4.5) e di necessità di emotrasfusione dopo la procedura (OR 6.9).

Che vi fosse indicazione assoluta al trattamento endoscopico nei pazienti con stigmate ad alto rischio (emorragia attiva e vaso visibile) è unanimemente accettato e sancito anche da recenti linee-guida (19). Tuttavia, tra le stigmate endoscopiche, proprio il vaso visibile è quello che presenta maggiori difficoltà in termini di identificazione e concordanza descrittiva e non sempre è facile la corretta classificazione del rischio di risanguinamento. Un interessante studio giapponese ha valutato il rischio di risanguinamento in rapporto a differenti tipi di vaso visibile nelle ulcere gastriche (20). Gli autori hanno seguito senza trattare 227 vasi visibili identificati in 202 pazienti, documentando un significativo maggiore tasso di recidiva emorragica per vasi visibili bianchi, protuberanti e posizionati in sede periferica nel cratere ulceroso.

Una recente revisione sistematica ha fornito prova definitiva, inoltre, della necessità di trattare endoscopicamente le lesioni ulcerose con coagulo adesivo: rispetto alla sola terapia medica, infatti, la terapia endoscopica riduce il rischio di recidiva emorragica del 65% (RR 0.35; 95% CI, 0.22–0.69), con un NNT di 6, clinicamente rilevante (21). Purtroppo, va segnalato che questa meta-analisi soffre di importanti limiti metodologici che ne limitano l'importanza. La valutazione qualitativa degli studi è certamente la parte migliore del lavoro, mentre il comprensibile desiderio di fornire una sintesi quantitativa sembra non appropriata per studi molto eterogenei (di cui uno solo impiegava i PPI ad alte dosi), con il rischio evidente di sovrastimare i benefici dell'intervento endoscopico. La nostra personale opinione è che in presenza di coagulo adesivo la terapia endoscopica probabilmente è utile, ma la inclusione sistematica del coagulo adesivo tra le stigmate ad elevato rischio da trattare endoscopicamente potrebbe in un prossimo futuro essere messo in discussione dal sempre più ampio utilizzo di potenti terapie anti-secretive che stabilizzano il coagulo e ne impediscono la lisi.

Trattamento

Il management del paziente con EDA prevede misure terapeutiche rapide ed adeguate per correggere l'instabilità emodinamica e ridurre il rischio di risanguinamento. Una precoce stabilizzazione emodinamica è associata con una significativa riduzione della mortalità. In uno studio prospettico su 72 pazienti consecutivi con EDA ed instabilità emodinamica un gruppo iniziale di 36 pazienti era seguito da un team di medici intensivisti che raccoglieva i dati (intervallo tra manifestazione emorragica e correzione dell'instabilità emodinamica, ematocrito, coagulopatia, trattamento medico o endoscopico e relativo *outcome*). Un successivo gruppo di 36 pazienti è stato seguito analogamente ma in questo caso il team di intensivisti che raccoglieva i dati forniva anche indicazioni al team medico che gestiva il paziente: in questo secondo gruppo vi era significativa riduzione del tempo tra ricovero e stabilizzazione emodinamica, minor numero di eventi ischemici miocardici e ridotta mortalità (22).

Nei pazienti ad alto rischio l'approccio endoscopico è significativamente superiore tanto al placebo quanto alla sola terapia farmacologica; un importante studio di efficacia clinica sul campo condotto su 1869 pazienti nell'ambito di un Registro Emorragie in Canada ha documentato che il trattamento endoscopico comporta una significativa riduzione del rischio di recidiva emorragica (OR 0.39, 95% CI 0.25 – 0.61) e morte (OR 0.31, 95% CI 0.11-0.91) (23).

Sebbene raccomandata solo come *step* preliminare per ridurre o arrestare il sanguinamento prima della applicazione di una qualche altra forma di emostasi endoscopica (19), la terapia iniettiva con epinefrina diluita risulta ancora essere la metodica più utilizzata, almeno in Europa (7,24). Due *trials* clinici dimostrano che il volume ottimale da iniettare al fine di ottenere il massimo beneficio e minimizzare il rischio di complicanze è intorno ai 30-35 mL (25,26). Una recente meta-analisi di 16 studi per un totale di 1673 pazienti dimostra che l'aggiunta di una seconda procedura emostatica dopo terapia iniettiva con epinefrina comporta una importante riduzione del rischio di recidiva emorragica (OR 0.53), necessità di chirurgia (OR 0.64) e morte (OR 0.51) (27). È interessante notare che la riduzione del rischio di risanguinamento è indipendente da quale seconda procedura si applica ed è maggiormente evidente nei pazienti ad alto rischio. Rispetto alla sola terapia iniettiva, dunque, è definitivamente provato che "due è meglio di uno", qualunque sia la terapia combinata (iniettiva più meccanica o iniettiva più termica) (28,29).

Non è, invece, affatto provato che la terapia combinata offra vantaggi clinicamente rilevanti rispetto alla sola terapia termica o alla sola terapia meccanica, come si evince sia da dati controllati (30,31), che da una recente meta-analisi in corso di pubblicazione per esteso (32). Uno studio prospettico randomizzato di confronto tra terapia iniettiva più termica verso sola terapia termica con sonda bipolare (31) ha documentato un più elevato tasso di emostasi nei pazienti con emorragia attiva ($p = 0.02$; ARR 31.6%: 95% CI 5.4-57.7), ma nessuna differenza nei due gruppi per quanto concerne tutti gli altri parametri di *outcome* (31). Anche la mancanza di evidenze definitive sul ruolo delle hemoclips non certo è dovuta alla impossibilità di dimostrarne sicurezza ed efficacia (indiscutibili ed ampiamente comprovate), quanto piuttosto perché ne riflette la difficoltà di posizionamento, la limitata applicabilità relativa a sede e dimensioni della lesione e la necessità di notevole *expertise* dell'operatore. Questo *bias* di selezione non consente un confronto alla pari con metodiche di facile esecuzione ed applicabili in ogni situazione anatomica e clinica, soprattutto nell'analisi *intention-to-treat* (33,34)

Gestione post-trattamento endoscopico: prevenzione del risanguinamento

Un importante studio retrospettivo fornisce evidenza della validità dello *score* Rockall anche nel selezionare la classe di rischio **dopo** terapia endoscopica (35). In questi pazienti questo strumento prognostico ha dimostrato elevato valore predittivo negativo per la mortalità (assente per punteggi inferiori a 5) e pertanto appare ragionevolmente utilizzabile per guidare la allocazione dei pazienti dopo l'intervento endoscopico: quelli ad alto rischio di morte in terapia intensiva o subintensiva dove le comorbidità e la recidiva emorragica possono essere gestite in maniera più rapida ed efficace nel periodo post-endoscopico.

I fattori predittivi di recidiva emorragica anche dopo un second-look con re-trattamento programmato sono stati analizzati in un gruppo di 17 pazienti. Di essi, 7 hanno richiesto un ulteriore trattamento endoscopico e 10 sono stati operati, con una mortalità globale del 3.1%. Classe ASA III o IV (OR 3.81), dimensioni dell'ulcera > 1.0 cm (OR 4.69) ed il reperto di una stigmata persistente al second-look (OR 6.65) erano tutti fattori associati con elevato rischio di ulteriore sanguinamento (36).

Dopo il controllo endoscopico del sanguinamento, l'impiego dei farmaci anti-secretori si basa sul razionale che la prolungata soppressione della secrezione

acida impedisce la digestione clorido-peptica del coagulo sul vaso eroso (37), contribuendo in tal modo a ridurre il rischio di risanguinamento. Un notevole corpo di evidenza scientifica si è accumulato negli ultimi anni sulla importanza decisiva della terapia adiuvante farmacologica con PPI dopo emostasi endoscopica nel migliorare significativamente l'*outcome* del paziente emorragico. Dati di *effectiveness* dimostrano che l'impiego dei PPI ad alte dosi comporta una riduzione del 47% del rischio di risanguinamento e del 80% circa del rischio di morte per i pazienti con lesioni ad alto rischio (23).

Dati controllati (38) ed almeno tre meta-analisi (39-41) dimostrano che i PPI sono da considerare il *gold standard* della terapia adiuvante post-emostasi. In una recente meta-analisi di 18 studi che hanno confrontato la terapia con PPI vs. placebo o H₂-antagonisti in pazienti con evidenza endoscopica di ulcera emorragica (39), la somministrazione di PPI endovena ad alte dosi ha ridotto significativamente il rischio di risanguinamento, chirurgia ed anche di morte rispetto al placebo ed il rischio di risanguinamento rispetto agli H₂-antagonisti. Un'altra meta-analisi (40), pur confermando la riduzione del rischio di risanguinamento e chirurgia, non ha invece documentato una riduzione della mortalità (40). Quest'ultimo studio ha incluso un numero significativamente superiore di pazienti ed è pertanto possibile che la restrizione dei pazienti a quei sottogruppi con lesioni a maggior rischio possa aver determinato un più elevato tasso comparativo di sanguinamento nei bracci placebo o H₂-antagonisti. Inoltre, gli autori hanno accorpato pazienti che ricevevano H₂-antagonisti e pazienti che ricevevano placebo. Sebbene si ritenga che gli H₂-antagonisti non abbiano un effetto importante sull'emorragia e sulla mortalità, tuttavia un qualche certo effetto non si può escludere. Infine, è abbastanza sorprendente che la riduzione della necessità di chirurgia non si sia tradotta in una riduzione di mortalità, dal momento che la necessità di operare il paziente emorragico è spesso un segno clinico anticipatore di aumentata mortalità. Infine, nella meta-analisi canadese (39) erano inseriti solo i pazienti con lesioni high-risk sottoposti a trattamento endoscopico ed era stato escluso un singolo studio "outlier" che riportava una mortalità doppia nel braccio PPI rispetto al placebo!!

Quello su cui entrambe le revisioni sistematiche concordano è che la terapia adiuvante post-emostasi endoscopica per via endovenosa o orale ad alte dosi o anche a dosi standard riduce significativamente il rischio di recidiva emorragica e di ricorso alla chirurgia. L'utilizzo della terapia medica non è però da considerare come alternativa alla terapia endoscopica nei pazienti ad alto rischio poiché l'associazione endosco-

pia + farmaci fornisce un guadagno terapeutico significativo rispetto sia alla sola terapia medica che alla sola terapia endoscopica, indipendentemente dalla via di somministrazione e dalla dose utilizzata (41).

L'impiego dei PPI, nei pazienti ad alto rischio, è anche costo-efficace. Il rapporto costo-efficacia è superiore per i PPI somministrati per via endovenosa rispetto ai PPI somministrati per via orale (42,43). Non è ancora chiaro, e senz'altro merita ulteriori approfondimenti, quale sia la via ideale di somministrazione, la dose e la durata della terapia e se esista o meno una differenza tra diversi agenti inibitori della pompa protonica. Un modello di analisi decisionale ha confrontato le due strategie di somministrazione dei PPI (44): la somministrazione endovena diviene conveniente quando il tasso di recidiva emorragica con i PPI per via orale superi il 24% e quando la degenza ospedaliera con i PPI endovena si riduca a meno di 72 ore.

In pratica, almeno nel modello, la maggiore efficacia dei PPI endovena potrebbe non giustificare i più elevati costi rispetto alla terapia orale nel paziente con ulcera emorragica.

Due studi retrospettivi affrontano il quesito della utilità di somministrare PPI prima dell'esame endoscopico. Nel primo studio (45), i pazienti trattati con PPI pre-endoscopia avevano una significativa minore probabilità di sviluppare eventi avversi rispetto ai controlli (13 vs. 25%, $p=0.005$). Tuttavia, nell'altro studio canadese condotto in 6 ospedali per un periodo di 20 mesi, l'infusione di PPI prima dell'endoscopia riduce la percentuale di lesioni in fase di sanguinamento attivo al momento della endoscopia (33% vs 54%, $p=0.01$), ma nei due gruppi (omeprazolo e placebo) non vi era nessuna differenza in termini di trasfusioni, risanguinamento, tasso di chirurgia e decessi (46). Gli autori concludono che, sebbene vi fosse una significativa minore frequenza di lesioni high risk alla endoscopia nel gruppo trattato con PPI, questo non giustifica in alcun modo l'impiego routinario del farmaco prima dell'esame endoscopico.

Tutti i pazienti con ulcera emorragica devono essere testati per l'infezione da *H. pylori* ed eradicati se l'infezione è presente (47). La ricerca di *Helicobacter* nel paziente emorragico va fatta con la istologia, anche se uno studio prospettico su 61 pazienti ha dimostrato che il sanguinamento non riduce la sensibilità del test rapido all'ureasi, se non dopo circa un mese, e non produce falsi negativi alla istologia (48). Logica la raccomandazione di sospendere l'assunzione di FANS nel paziente emorragico ovvero instaurare una gastroprotezione con PPI a lungo termine laddove ciò non sia possibile, ma in pazienti che non assumono FANS, invece, eradicato il batterio e cicatrizzata l'ulcera, non vi è alcuna necessità di terapia antisecretiva di mantenimento (49).

Corrispondenza

Livio Cipolletta
 Via San Domenico al Vomero 24
 80126 Napoli
 Tel. +39 081 8490103
 Fax +39 081 8490109
 e-mail: cipollet@tin.it

Bibliografia

1. Lim CH, Vani D, Shah SG et al. The outcome of suspected upper gastrointestinal bleeding with 24-hour access to upper gastrointestinal endoscopy: a prospective cohort study. *Endoscopy* 2006;38:581-5.
2. Ohmann C, Imhof M, Ruppert C et al. Time-trends in the epidemiology of peptic ulcer bleeding. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:914-20.
3. Ramsoekh D, Leerdam van ME, Rauws EA et al. Outcome of peptic ulcer bleeding, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and *Helicobacter pylori* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:859-64.
4. Boonpongmanee S, Fleischer DE, Pezzullo JC et al. The frequency of peptic ulcer as a cause of upper-GI bleeding is exaggerated. *Gastrointest Endosc* 2004;59:788-94.
5. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006;55:1731-8.
6. Wessinger S, Kaplan M, Choi L et al. Increased use of selective serotonin reuptake inhibitors in patients admitted with gastrointestinal haemorrhage: a multicentre retrospective analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:937-44.
7. Sanders DS, Perry MJ, Jones SG et al. Effectiveness of an upper-gastrointestinal haemorrhage unit: a prospective analysis of 900 consecutive cases using the Rockall score as a method of risk standardisation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:487-94.
8. Das A, Wong RC. Prediction of outcome of acute GI haemorrhage: a review of risk scores and predictive models. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 85-93.
9. Camellini L, Merighi A, Pagnini C et al. Comparison of three different risk scoring systems in non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Dig Liver Dis* 2004;36:271-7.
10. Enns RA, Gagnon YM, Barkun AN et al. Validation of the Rockall scoring system for outcomes from non-variceal upper gastrointestinal bleeding in a Canadian setting. *World J Gastroenterol* 2006;12:7779-85.
11. Gisbert JP, Legido J, Castel I et al. Risk assessment and outpatient management in bleeding peptic ulcer. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:129-34.
12. Tham TC, James C, Kelly M. Predicting outcome of acute non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage without endoscopy using the clinical Rockall Score. *Postgrad Med J* 2006;82:757-9.
13. Aljebreen AM, Fallone CA, Barkun AN. Nasogastric aspirate predicts high-risk endoscopic lesions in patients with acute upper-GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2004 ;59:172-8
14. da Silveira EB, Lam E, Martel M et al. The importance of process issues as predictors of time to endoscopy in patients

- with acute upper-GI bleeding using the RUGBE data. *Gastrointest Endosc* 2006;64:299-309.
15. Schacher GM, Lesbros-Pantoflickova D, Ortner MA et al. Is early endoscopy in the emergency room beneficial in patients with bleeding peptic ulcer? A "fortuitously controlled" study. *Endoscopy* 2005;37:324-8.
 16. 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.
 17. Romagnuolo J, Flemons WW, Perkins L, et al. Post-endoscopy checklist reduces length of stay for non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Int J Qual Health Care* 2005;17: 249-54.
 18. Parente F, Anderloni A, Bargiggia S et al. Outcome of non-variceal acute upper gastrointestinal bleeding in relation to the time of endoscopy and the experience of the endoscopist: a two-year survey. *World J Gastroenterol* 2005;11:7122-30.
 19. **Adler DG, Leighton JA, Davila RE et al. ASGE guideline: The role of endoscopy in acute non-variceal upper-GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2004;60:497-504.**
 20. Amano Y, Moriyama N, Suetsugu H et al. Which types of non-bleeding visible vessels in gastric peptic ulcers should be treated by endoscopic hemostasis? *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:13-7.
 21. Kahi CJ, Jensen DM, Sung JJ et al. Endoscopic therapy versus medical therapy for bleeding peptic ulcer with adherent clot: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2005;129:855-62.
 22. Baradarian R, Ramdhaney S, Chapalamadugu R et al. Early intensive resuscitation of patients with upper gastrointestinal bleeding decreases mortality. *Am J Gastroenterol* 2004;99:619-2.
 23. **Barkun A, Sabbah S, Enns R; RUGBE Investigators. 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;99:1238-46.**
 24. Lesur G, Bour B, Aegerter P et al. Management of bleeding peptic ulcer in France: a national inquiry. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:140-4.
 25. Liou TC, Lin SC, Wang HY et al. Optimal injection volume of epinephrine for endoscopic treatment of peptic ulcer bleeding. *World J Gastroenterol* 2006;12:3108-13.
 26. Park CH, Lee SJ, Park JH et al. Optimal injection volume of epinephrine for endoscopic prevention of recurrent peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc* 2004;60:875-80.
 27. **Calvet X, Vergara M, Brullet E et al. Addition of a second endoscopic treatment following epinephrine injection improves outcome in high-risk bleeding ulcers. *Gastroenterology* 2004;126:441-50.**
 28. Park CH, Joo YE, Kim HS et al. A prospective, randomized trial comparing mechanical methods of haemostasis plus epinephrine injection to epinephrine injection alone for bleeding peptic ulcer. *Gastrointest Endosc* 2004;60:173-9.
 29. Lo CC, Hsu PI, Lo GH et al. Comparison of hemostatic efficacy for epinephrine injection alone and injection combined with hemoclip therapy in treating high-risk bleeding ulcers. *Gastrointest Endosc* 2006;63:767-73.
 30. Saltzman JR. Prospective trial of endoscopic clips versus combination therapy in upper GI bleeding (PROTECCT—UGI bleeding). *Am J Gastroenterol* 2005;100:1503-8.
 31. **Bianco MA, Rotondano G, Marmo R et al. Combined epinephrine and bipolar probe coagulation vs. bipolar probe coagulation alone for bleeding peptic ulcer: a randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2004;60:910-15.**
 32. Marmo R, Rotondano G, Piscopo R et al. Dual therapy vs. monotherapy in the endoscopic treatment of high-risk bleeding ulcers: a meta-analysis of controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2005;61: AB91.
 33. Cipolletta L, Rotondano G, Bianco MA et al. Endoscopie d'urgence dans l'hémorragie digestive haute. *Acta Endoscopica* 2004;34:663-9.
 34. Cipolletta L, Rotondano G, Bianco MA et al. Mechanical modalities of endoscopic therapy: clips, loops and beyond. *Techniques Gastrointest Endosc* 2005;7:172-78.
 35. Church NI, Dallal HJ, Masson J et al. Validity of the Rockall scoring system after endoscopic therapy for bleeding peptic ulcer: a prospective cohort study. *Gastrointest Endosc* 2006;63:606-12.
 36. Chiu PW, Joeng HK, Choi CL et al. Predictors of peptic ulcer rebleeding after scheduled second endoscopy: clinical or endoscopic factors? *Endoscopy* 2006;38:726-9.
 37. Triadafilopoulos G. Review article: the role of antisecretory therapy in the management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22 (Suppl 3):53-8.
 38. Jensen DM, Pace SC, Soffer E et al. Continuous infusion of pantoprazole versus ranitidine for prevention of ulcer rebleeding: a U.S. multicenter randomized, double-blind study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1991-9.
 39. **Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Systematic review and meta-analysis of proton pump inhibitor therapy in peptic ulcer bleeding. *BMJ* 2005;330: 568-75.**
 40. **Bardou M, Toubouti Y, Benhaberou-Brun D et al. Meta-analysis: proton-pump inhibition in high-risk patients with acute peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21: 677-86.**
 41. Andriulli A, Annese V, Caruso N et al. Proton-pump inhibitors and outcome of endoscopic haemostasis in bleeding peptic ulcers: a series of meta analyses. *Am J Gastroenterol* 2005;100:207-219.
 42. Barkun AN, Herba K, Adam V et al. The cost-effectiveness of high-dose oral proton pump inhibition after endoscopy in the acute treatment of peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:195-202.
 43. Barkun AN, Herba K, Adam V et al. High-dose intravenous proton pump inhibition following endoscopic therapy in the acute management of patients with bleeding peptic ulcers in the USA and Canada: a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:591-600.
 44. Spiegel BM, Dulai GS, Lim BS et al. The cost-effectiveness and budget impact of intravenous versus oral proton pump inhibitors in peptic ulcer hemorrhage. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:988-97.
 45. Keyvani L, Murthy S, Leeson S et al. Pre-endoscopic proton pump inhibitor therapy reduces recurrent adverse gastrointestinal outcomes in patients with acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1247-55.
 46. Andrews CN, Levy A, Fishman M et al. Intravenous proton pump inhibitors before endoscopy in bleeding peptic ulcer with high-risk stigmata: a multicentre comparative study. *Can J Gastroenterol* 2005;19:667-71.
 47. Holtmann G, Howden CW. Review article: management of peptic ulcer bleeding—the roles of proton pump inhibitors and *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19 Suppl 1:66-70.
 48. Laine LA, Nathwani RA, Naritoku W. The effect of GI bleeding on *Helicobacter pylori* diagnostic testing: a prospective study at the time of bleeding and 1 month later. *Gastrointest Endosc* 2005;62:853-9.
 49. Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F et al. Meta-analysis: *Helicobacter pylori* eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:617-29.