

Blödande magsår

En systematisk litteraturöversikt

Maj 2011



SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering
Swedish Council on Health Technology Assessment

SBU utvärderar sjukvårdens metoder

SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering, är en statlig myndighet som utvärderar hälso- och sjukvårdens metoder.

SBU analyserar metodernas nytta, risker och kostnader och jämför vetenskapliga fakta med svensk vårdpraxis. Målet är att ge ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör hur vården ska utformas.

SBU ger ut flera rapportserier. I ”SBU Utvärderar” har SBU:s expertgrupper själva gjort den systematiska utvärderingen. Serien omfattar både etablerade metoder (gula rapporter) och nya metoder (Alert). ”SBU Kommenterar” sammanfattar och kommenterar utländska medicinska kunskapsöversikter. SBU svarar också på frågor direkt från beslutsfattare i vården via SBU:s Upplysningstjänst.

Välkommen att läsa mer om SBU:s rapporter och verksamhet på www.sbu.se.

Denna utvärdering publicerades år 2011. Resultat som bygger på ett starkt vetenskapligt underlag fortsätter vanligen att gälla under en lång tid framåt. Andra resultat kan ha hunnit bli inaktuella. Det gäller främst områden där det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, begränsat eller motstridigt.

Denna rapport (nr 206) kan beställas från:

SBU, Box 3657, 103 59 Stockholm
Besöksadress: Olof Palmes Gata 17
Telefon: 08-412 32 00 • Fax: 08-411 32 60
www.sbu.se • E-post: info@sbu.se

Grafisk produktion av Anna Edling, SBU
Tryckt av Elanders, 2011

Rapportnr: 206 • ISBN 978-91-85413-42-3 • ISSN 1400-1403

Blödande magsår

En systematisk litteraturöversikt

Projektgrupp

Christer Staël von Holstein (ordförande)	Ellen Vinge Bengt Wallner Ture Ålander	Elisabeth Källgren (projektassistent) Jonas Lindblom (informatiker)
Lars Agréus Kurt Borch Marianne Hall Angerås Per Hellström Folke Johnsson Hanns-Ulrich Marschall Kjell-Arne Ung	Susanne Vilhelmsdotter Allander (projektledare) Susanna Axelsson (biträdande projektledare) Thomas Davidson (hälsoekonom)	Lars-Åke Marké (hälsoekonom) Anders Norlund (hälsoekonom) Maria Skogholm (projektassistent)

Externa granskare

Ulf Haglund Ingvar Krakau	Lars Löf Rickard Nyman	Per-Ove Stotzer Anders Sylan
------------------------------	---------------------------	---------------------------------

Övriga författare

Gert Helgesson (etiker)	Gunilla Ringbäck Weitoft
----------------------------	-----------------------------

Innehåll

SBU:s sammanfattning och slutsatser	9
1. Inledning	33
2. Metodik för systematisk litteraturgenomgång	47
3. Systematisk litteraturgenomgång	53
3.1 Medicinsk behandling vid blödande magsår	53
3.2 Endoskopisk behandling vid blödande magsår	89
3.3 Kirurgisk och endovaskulär behandling vid blödande magsår	125
3.4 Förebyggande behandling till patienter som vårdats för blödande magsår	157
3.5 Förebyggande behandling till patienter med kända riskfaktorer för blödande magsår	183
4. Etiska och sociala aspekter	239
5. Hälsoekonomiska aspekter	249
6. Praxisundersökning och registerstudie	261
7. Kliniska överväganden vid blödande magsår	285
8. Kunskapsluckor och framtida forskningsområden	295
9. Ord- och förkortningslista	299
10. Projektgrupp, externa granskare, bindningar och jäv	307

Bilaga 1. Granskningsmallar	313
Bilaga 2. Sökstrategier	339
Bilaga 3. Praxisundersökning	391

SBU:s sammanfattning och slutsatser



SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering
Swedish Council on Health Technology Assessment

SBU:s sammanfattning och slutsatser

Blödande magsår är vanligt – varje dag drabbas 7 till 10 personer i Sverige. Drygt 10 procent insjuknar på nytt i blödande magsår eller annan blödning från mag–tarmkanalen under det första året efter vårdtillfället. Majoriteten av de allvarligaste blödningarna från mag–tarmkanalen med hög dödlighet beror på sår i magsäck eller tolvfingertarm. Denna rapport omfattar behandling och förebyggande behandling mot blödande magsår.

SBU:s slutsatser

Blödande magsår är ett akut livshotande tillstånd, men det finns flera effektiva behandlingsmetoder. Dessutom dör nära en fjärdedel av patienterna inom ett år efter att de har vårdats för blödande magsår. Sannolikt finns det möjligheter att undvika en del av dessa dödsfall genom bättre förebyggande åtgärder.

- ❑ Behandling mot bakterien *H. pylori*, med två antibiotika kombinerat med protonpumpshämmare, minskar risken för återfall i blödande magsår. Detta gäller för personer som inte samtidigt tar läkemedel som genom biverkningar skadar slemhinnan i magsäck och tarm. De vetenskapliga beläggen är starka, men registeruppgifter tyder på att många patienter inte får sådan behandling idag.
- ❑ Hos personer som har haft blödande magsår och som behöver fortsatt behandling med lågdos-ASA, minskar risken för ny blödning om de behandlas mot *H. pylori* följt av protonpumpshämmare i förebyggande syfte.

- ❑ Personer som har haft blödande magsår bör om möjligt undvika läkemedel ur gruppen NSAID, inklusive så kallade coxiber. När behandling med sådana läkemedel ändå krävs, kan behandling mot *H. pylori* följt av protonpumpshämmare i förebyggande syfte minska risken för ny blödning.
- ❑ Personer som inte har haft blödande magsår men har kända riskfaktorer för detta och behöver långtidsbehandling med NSAID eller lågdos-ASA, kan få en minskad risk för blödande magsår om förebyggande behandling ges med protonpumpshämmare.
- ❑ Endoskopisk undersökning (ibland kallad kikarundersökning) blir lättare att genomföra hos patienter med blödande magsår som har förbehandlats med en engångsdos erytromycin, eftersom undersökaren får bättre sikt.
- ❑ Hos patienter som har en pågående blödning eller ett blodkärl i sårbotten som inte blöder, minskar risken för förnyad blödning och behovet av operation om de får endoskopisk behandling med injektion av adrenalin kombinerad med mekaniska metoder eller värmebehandling.
- ❑ Att behandla med protonpumpshämmare efter endoskopisk behandling av blödande magsår minskar risken ytterligare för ny blödning och behovet av operation.
- ❑ Systematiska endoskopiska kontroller efter endoskopisk behandling av blödande magsår, och eventuell ny behandling, minskar risken för förnyad blödning.

Bakgrund och syfte

Blödande magsår är ett akut livshotande tillstånd som kräver sjukhusvård. En nyligen genomförd undersökning visar att blödande magsår drabbade cirka 38 personer per 100 000 invånare i Sverige under år 2005. Risken ökar kraftigt med stigande ålder oberoende av kön. I åldersgruppen över 75 år drabbas 170 personer per 100 000 invånare och år av blödande magsår. Insjuknandet är långsamt sjunkande, vilket sannolikt beror på att förekomsten av magsårsbakterien *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) minskar i befolkningen. I Sverige beräknas nu 7–10 personer per dag insjukna i blödande magsår, och varannan till var tredje dag avlider någon i sjukdomen.

Trots att blödande magsår är en mycket vanlig akut diagnos på kirurgkliniker, akutmottagningar och akutmottagningar i hela världen finns det fortfarande många obesvarade frågor kring hur vården ska handläggas och behandla detta tillstånd. Syftet med denna utvärdering är att klargöra det vetenskapliga underlaget för olika behandlingar och kombinationer av behandlingar, samt att belysa de olika alternativen ur ett etiskt, socialt och hälsoekonomiskt perspektiv.

Frågor och avgränsningar

Utvärderingen avser att undersöka nytta och risker vid

- medicinsk behandling vid blödande magsår (Kapitel 3.1)
- endoskopisk behandling vid blödande magsår (Kapitel 3.2)
- kirurgisk och endovaskulär behandling vid blödande magsår (Kapitel 3.3)
- förebyggande behandling till patienter som vårdats för blödande magsår (Kapitel 3.4)
- förebyggande behandling till patienter med kända riskfaktorer för blödande magsår (Kapitel 3.5)

Etiska och sociala aspekter samt hälsoekonomiska aspekter presenteras i Kapitel 4 och 5.

I utvärderingen ingår studier som gäller blödningar från sår i magsäck eller tolvfingertarm. Studier som avser blödningar i andra delar av mag-tarmkanalen ingår inte, och inte heller studier av magsår vid gastrinom (Zollinger-Ellisons syndrom) eller studier av andra blödningskällor än magsår, t ex polyper, blödande åderbräck, tumörer eller kärlmissbildningar. Studier av blödningar som har uppträtt under sjukhusvård, t ex under intensivvård eller efter kirurgi, har också uteslutits.

Metod

SBU använder en noggrann och systematisk metodik där all relevant litteratur söks i tillgängliga databaser för den aktuella frågan. Varje inkluderad studie har kvalitetsgranskats och tabellerats enligt särskilt utarbetad metodik. Granskningen omfattar en värdering av studiernas ämnesrelevans och metodologiska kvalitet – studiedesign, intern giltighet (rimlig garanti mot systematiska fel), statistisk styrka och generaliserbarhet. Kvalitetsgranskningen av de hälsoekonomiska artiklarna har gjorts i samarbete mellan medicinsk expert och hälsoekonom. Resultaten har sedan evidensgraderats utifrån det vetenskapliga underlaget.

Faktaruta 1 Studiekvalitet och evidensstyrka.

Studiekvalitet avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt.

Evidensstyrkan är en bedömning av hur starkt det sammanlagda vetenskapliga underlaget är för att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt. SBU tillämpar det internationellt utarbetade evidensgraderingssystemet GRADE. För varje effektmått utgår man i den sammanlagda bedömningen från studiernas design. Därefter kan evidensstyrkan påverkas av förekomsten av försvagande eller förstärkande faktorer som studiekvalitet, relevans, samstämmighet, överförbarhet, effektstorlek, precision i data, risk för publikationsbias och andra aspekter, t ex dos-respons samband.

Evidensstyrka graderas i fyra nivåer:

Starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕⊕)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕○)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○)

När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Ju starkare evidens desto mindre sannolikt är det att redovisade resultat kommer att påverkas av nya forskningsrön inom överblickbar framtid.

Slutsatser

I SBU:s slutsatser görs en sammanfattande bedömning av nytta, risker och kostnadseffektivitet.

Evidensgraderade resultat

Medicinsk behandling vid blödande magsår

Före endoskopisk behandling

- Att behandla med protonpumpshämmare i hög dos under 24 timmar före endoskopisk diagnos av blödande magsår påverkar inte dödlighet, risken för förnyad blödning eller behovet av kirurgi (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕). Däremot kan behovet av endoskopisk behandling minska¹ (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).

Efter endoskopisk behandling

- Att behandla med protonpumpshämmare efter endoskopisk diagnos av blödande magsår och primär endoskopisk blodstillning minskar risken för förnyad blödning och behovet av kirurgi² (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕). Däremot kan ingen skillnad visas för total dödlighet².
- Att behandla med protonpumpshämmare efter endoskopisk diagnos av blödande magsår och primär endoskopisk blodstillning minskar behovet av upprepad endoskopisk behandling² (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).
- Det finns inte tillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma effekten av behandling med tranexamsyra efter endoskopisk diagnos av blödande magsår och primär endoskopisk blodstillning (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).
- Det finns inte tillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma effekten av behandling med somatostatin efter endoskopisk diagnos av blödande magsår och primär endoskopisk blodstillning (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).

¹ Resultaten baseras på systematiska översikter med metaanalyser där kontrollgruppen har behandlats med placebo, H₂-blockerare eller ingen aktiv behandling.

² Resultaten baseras på systematiska översikter med metaanalyser där kontrollgruppen har behandlats med placebo eller H₂-blockerare.

H. pylori-eradikering

- Behandling med *H. pylori*-eradikering till patienter efter en episod med blödande magsår minskar risken för förnyad blödning inom 12 månader (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).

Endoskopisk behandling vid blödande magsår

- Endoskopisk behandling vid blödande magsår klassificerade som Forrest grad I och IIa minskar behovet av kirurgi, jämfört med ingen endoskopisk behandling (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).
- Endoskopisk behandling vid blödande magsår klassificerade som Forrest grad I och IIa minskar risken för förnyad blödning, jämfört med ingen endoskopisk behandling (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).
- Det finns motsägande vetenskapligt underlag för att bedöma effekten av endoskopisk behandling vid blödande magsår klassificerade som Forrest grad IIb (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).

Olika endoskopiska behandlingar

- Det finns inte tillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma effekten av att EGD-skopi och eventuell endoskopisk behandling görs inom 12 timmar från ankomsten till sjukhus pga blödande magsår (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).
- Tillägg av termisk eller mekanisk endoskopisk blodstillning vid blödande magsår minskar behovet av kirurgi jämfört med enbart injektionsbehandling med adrenalin (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).
- Tillägg av termisk eller mekanisk endoskopisk blodstillning vid blödande magsår minskar risken för förnyad blödning jämfört med enbart injektionsbehandling med adrenalin (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).

Kontrollendoskopi

- Att genomföra systematisk kontrollendoskopi efter initial endoskopisk behandling av blödande magsår minskar risken för förnyad blödning (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○). Däremot kan ingen skillnad visas för total dödlighet eller behovet av kirurgi (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○). Studierna använde olika syrasekretionshämmande behandlingar.

Upprepad endoskopisk behandling

- Att upprepa endoskopisk behandling vid förnyad blödning, efter initial endoskopisk behandling av blödande magsår, minskar behovet av kirurgi (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).
- Att upprepa endoskopisk behandling vid förnyad blödning, efter initial endoskopisk behandling av blödande magsår, minskar risken för kirurgiska komplikationer (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).

Behandling före EGD-skopi

- Att behandla med en engångsdos erytromycin före EGD-skopi av blödande magsår ger bättre sikt vid undersökningen (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).

Komplikationsrisk

- Det finns inte tillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma om komplikationsrisken skiljer sig mellan olika endoskopiska metoder (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○). Den totala komplikationsfrekvensen vid endoskopisk behandling är låg, mindre än 1 procent.

Kirurgisk och endovaskulär behandling vid blödande magsår

- Det finns inte tillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra vilka patienter med blödande magsår som löper så hög risk för att endoskopisk behandling ska misslyckas att annan metod (kirurgi eller endovaskulär behandling) direkt ska användas (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).

- Det finns inte tillräckligt vetenskapligt underlag för att jämföra effekten av olika kirurgiska metoder vid behandling av blödande magsår (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).
- Det finns inte tillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma effekten av endovaskulär behandling hos patienter med blödande magsår där en tidigare endoskopisk eller kirurgisk behandling har misslyckats (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).

Studier saknas

- Det saknas vetenskapligt underlag för att jämföra effekterna av endovaskulär och kirurgisk behandling, vid förnyad blödning efter endoskopisk behandling av blödande magsår (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).

Förebyggande behandling till patienter som vårdats för blödande magsår

Patienter som behöver fortsatt värkstillande behandling

- Risken för förnyad blödning hos patienter med artrit eller artros som behöver NSAID är ungefär lika stor vid behandling med diklofenak och omeprazol respektive celecoxib (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Risken för förnyad blödning hos patienter med artrit eller artros som behöver NSAID är ungefär lika stor vid behandling med naproxen och lansoprazol respektive celecoxib (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Hos artritpatienter med tidigare NSAID-relaterat blödande magsår kan behandling med celecoxib och esomeprazol minska risken för förnyad blödning, jämfört med behandling med enbart celecoxib (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).

Patienter som behöver fortsatt behandling med lågdos-ASA

- Patienter med kardiovaskulär sjukdom och tidigare blödande magsår har lägre risk för förnyad blödning vid förebyggande behandling med lågdos-ASA och esomeprazol, än vid behandling med enbart klopido-grel (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).
- Hos patienter med kardiovaskulär sjukdom, tidigare blödande magsår och fortsatt behov av förebyggande behandling med lågdos-ASA, kan tilläggsbehandling med lansoprazol minska risken för förnyad blödning (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).

Studier saknas

- Det saknas studier som kan visa vilken behandling som är mest effektiv för att minska risken för förnyad blödning hos patienter med tidigare blödande magsår och behov av fortsatt behandling med både NSAID och lågdos-ASA (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).
- Det saknas studier som kan visa vilken behandling som är mest effektiv för att minska risken för förnyad blödning hos patienter med tidigare blödande magsår och behov av fortsatt behandling med kortison (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).
- Det saknas studier som kan visa vilken behandling som är mest effektiv för att minska risken för förnyad blödning hos patienter med tidigare blödande magsår och behov av fortsatt behandling med SSRI-preparat (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).
- Det saknas studier som kan visa effekten av fortsatt syrasekretionshämmande behandling efter *H. pylori*-eradikering hos patienter som haft blödande magsår associerat med *H. pylori*-infektion (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).
- Det saknas studier som kan visa effekten på längre sikt av att inte kontrollera utfallet av *H. pylori*-eradikering efter blödande magsår (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).

Förebyggande behandling till patienter med kända riskfaktorer för blödande magsår

Patienter som behöver värkstillande behandling

- Förebyggande behandling med protonpumpshämmare kan minska risken för blödande magsår, hos personer som medicinerar med traditionella NSAID (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Förebyggande behandling med H₂-blockerare kan minska risken för blödande magsår, hos personer som medicinerar med traditionella NSAID (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Att behandla patienter med coxiber¹, utan samtidig behandling med lågdos-ASA, minskar risken för blödande magsår, jämfört med behandling med traditionella NSAID (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).
- Det finns inte tillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma om misoprostol påverkar risken för blödande magsår hos personer som medicinerar med NSAID (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).
- Det finns inte tillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma om nitrater påverkar risken för blödande magsår hos personer som medicinerar med NSAID (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).

Patienter som behöver behandling med trombocytaggregationshämmare

- Förebyggande behandling med protonpumpshämmare kan minska risken för blödande magsår hos personer som medicinerar med trombocyttaggregationshämmare (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Det finns inte tillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma den förebyggande effekten av H₂-blockerare på risken för blödande magsår hos personer som medicinerar med trombocyttaggregationshämmare (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).

¹ Resultaten baseras på systematiska översikter med metaanalyser där behandling har getts med olika coxiber, varav en del inte längre finns på marknaden.

Studier saknas

- Det saknas vetenskapligt underlag som kan visa hur en minskning av livsstilsrelaterade riskfaktorer påverkar risken för blödande magsår hos personer utan andra riskfaktorer (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).
- Det saknas vetenskapligt underlag som kan visa hur en förändrad livsstil påverkar risken för blödande magsår hos personer med förhöjd risk pga ålder, sjukdom och/eller läkemedel (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).
- Det saknas vetenskapligt underlag för att bedöma effekten av nabu-meton på risken för blödande magsår jämfört med andra traditionella NSAID hos personer med förhöjd risk (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).
- Det saknas vetenskapligt underlag för att bedöma effekten av meloxi-kam på risken för blödande magsår jämfört med andra traditionella NSAID, hos personer med förhöjd risk (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).
- Det saknas vetenskapligt underlag som kan visa hur *H. pylori*-eradi-kering som primärprofylax påverkar risken för blödande magsår hos personer som medicinerar med traditionella NSAID, trombocyttag-regationshämmare eller antikoagulantia (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).
- Det saknas vetenskapligt underlag för att bedöma om risken för blödande magsår påverkas av medicinering med paracetamol i höga doser, dvs 3–4 gram per dag (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).

Sammanfattande diskussion – resultat, kunskapsluckor och kliniska överväganden

Medicinsk behandling vid blödande magsår

Magsaften i magsäck och tolvfingertarm är kraftigt sur. Detta försämrar blodets förmåga att levra sig. Syrasekretionshämmande behandling, H₂-blockerare (histamin-2-receptorantagonister) eller protonpumpshämmare, ökar pH-värdet i magsäcken och förbättrar därigenom förutsättningarna för att blodet ska levra sig (koagulera) vid en blödning och minskar risken att blodkoaglet löses upp.

Före endoskopisk behandling

Det går inte att svara på frågan om huruvida medicinsk behandling bör sättas in direkt när patienten kommer till sjukhus med misstanke om blödande magsår, eller om behandlingen kan vänta till efter endoskopisk diagnos. Utvärderingen har inte heller funnit data som fastställer den optimala tidpunkten för endoskopisk diagnos och eventuell behandling. Att behandla med protonpumpshämmare under 24 timmar före endoskopisk diagnos minskar behovet av endoskopisk behandling, men påverkar varken risken för förnyad blödning, behovet av kirurgi eller dödlighet. Att behandla vid symtom på blödning, innan man identifierat blödningskällan, innebär att även patienter utan blödande magsår kommer att behandlas. Behandling med protonpumpshämmare före endoskopisk diagnos och behandling har ingen avgörande betydelse för resultatet av behandlingen vid blödande magsår.

Efter endoskopisk behandling

Att behandla med intravenös protonpumpshämmare under tre dygn, så snart blödande magsår har identifierats och behandlats med endoskopisk blodstillning, ger en nästan halverad risk för förnyad blödning. Behandlingen minskar också behovet av kirurgi och upprepad endoskopisk behandling. Däremot påverkas inte dödligheten. De flesta studier har använt protonpumpshämmare i hög dos, men det vetenskapliga underlaget rörande optimal dosering är fortfarande oklart. En annan obesvarad fråga är vid vilken tidpunkt som protonpumpshämmare kan ges peroralt.

Behandling med så kallade fibrinolyshämmare (tranexamsyra) är teoretiskt intressant, liksom behandling med läkemedel som generellt minskar magsäckens utsöndring av syra och pepsin (t ex somatostatin). Det finns inte tillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma effekten av behandling med somatostatin eller tranexamsyra under det akuta sjukdomsförloppet vid blödande magsår.

H. pylori-eradikering

H. pylori-eradikering efter en episod med blödande magsår minskar risken för förnyad blödning inom 12 månader hos *H. pylori*-positiva patienter. Eradikering förebygger förnyad blödning mer effektivt än enbart långvarig syrasekretionshämmande behandling. Det saknas kunskap om nyttan av att kontrollera om *H. pylori*-eradikeringen varit effektiv. Det går inte heller att avgöra om tillägg av protonpumpshämmare till eradikering förbättrar behandlingsresultatet för de patienter som inte behandlas med ASA eller NSAID.

Endoskopisk behandling vid blödande magsår

Endoskopisk behandling vid blödande magsår är idag en väl etablerad metod i sjukvården. För den enskilda endoskopisten är behandlingen ofta tekniskt utmanande, vilket kräver erfarenhet. Samtidigt är det få patienter som behöver behandling på de flesta sjukhus. Endoskopisk behandling har en låg komplikationsfrekvens oavsett metod.

Olika endoskopiska behandlingar

Att det finns många tekniker inom ett område kan bero på att ingen är riktigt bra. Detta gäller för endoskopisk behandling. Vi behöver mer kunskap om skillnaderna mellan olika tekniker och vilken teknik som är att föredra i olika situationer. Vid pågående blödning och synlig kärlpipa är en termisk eller mekanisk metod för att stoppa blödningen förstahandsval. Injektion med adrenalin ska inte användas som enda behandling, utan bör kompletteras med en termisk eller mekanisk metod. Vår litteraturgenomgång ger inget svar på hur man bör agera vid förekomst av koagel som täcker såret. Vilken tidpunkt som är bäst för EGD-skopi vid akut blödning är en annan väsentlig kunskapslucka, eftersom detta påverkar hur omhändertagandet av patienterna ska organiseras.

Behandling före EGD-skopi

Förbehandling med erytromycin ger bättre sikt vid undersökningen, vilket underlättar endoskopin.

Kontrollendoskopi och upprepad endoskopisk behandling

Kontrollendoskopi efter initial endoskopisk behandling minskar risken för förnyad blödning. För de patienter som får en förnyad blödning bör en upprepad endoskopisk behandling göras. I praktiken görs ofta den upprepade endoskopiska behandlingen under narkos så att man vid behov enkelt kan gå över till kirurgi.

Kirurgisk och endovaskulär behandling vid blödande magsår

Syftet med kirurgi vid blödande magsår är att kontrollera blödningen. Behovet av kirurgisk behandling har minskat kraftigt sedan den endoskopiska behandlingen utvecklades. För de få patienter där blödningen inte kan kontrolleras med endoskopiska och medicinska behandlingar återstår kirurgisk eller endovaskulär behandling. Dödligheten vid kirurgi är fortfarande hög och orsakas ofta av komplikationer i hjärt-kärlsystemet.

Kirurgisk behandling

Det är fortfarande oklart vilken tidpunkt som är lämpligast för kirurgisk behandling. Det vore önskvärt att studera vilka faktorer som kan vara avgörande för när annan behandling än endoskopi ska sättas in, så att onödigt tid inte används för nya endoskopiska försök till blodstillning, medan patienten hamnar i ett allt sämre tillstånd. Det är inte heller möjligt att påvisa kortsiktiga effektskillnader mellan olika kirurgiska metoder. Vissa data rörande risken för långtidskomplikationer efter större kirurgiska ingrepp kan tala för att ett enklare kirurgiskt ingrepp är att föredra.

Endovaskulär behandling

Det saknas jämförande eller randomiserade studier för att bedöma om endovaskulär behandling är mer effektivt än kirurgisk behandling hos patienter med blödande magsår där en tidigare endoskopisk eller

kirurgisk behandling har misslyckats. Det finns resultat från fallserier som har visat att blodstillning har åstadkommit i över 70 procent av fallen. Sannolikt beror förnyad blödning i vissa fall på att man inte har kunnat identifiera blödningsskällan, då blödningen ofta är intermitterant. Endovaskulär behandling ges på relativt få sjukhus i Sverige.

Förebyggande behandling av patienter som vårdats för blödande magsår

Vi fann inga studier som kan belysa frågan om patienter som haft blödande magsår associerat med *H. pylori*-infektion har nytta av fortsatt syrasekretionshämmande behandling efter eradikeringen. Det saknas vetenskapligt underlag för att avgöra om man kan förebygga förnyad blödning genom att kontrollera om *H. pylori*-eradikeringen varit framgångsrik. I dessa båda fall behövs nya studier. Den höga förekomsten av förnyad blödning utan känd orsak (t ex magsår som inte är relaterat till *H. pylori* eller behandling med NSAID) ställer krav på nya studier som visar vilken förebyggande behandling som är lämplig för denna grupp patienter.

Patienter som behöver smärtstillande behandling

Hos patienter som tidigare har haft blödande magsår och som behöver fortsatt behandling med NSAID, kan behandling med diklofenak och omeprazol, eller naproxen och lansoprazol, respektive enbart celecoxib ge ungefär lika stor risk för förnyad blödning. Dyspepsi förefaller vara en vanligare biverkan vid behandling med celecoxib än med naproxen och lansoprazol. Hos patienter med tidigare NSAID-relaterat blödande magsår kan behandling med celecoxib och esomeprazol minska risken för förnyad blödning, jämfört med behandling med enbart celecoxib. Naproxen med tillägg av esomeprazol har ungefär samma effekt som enbart celecoxib. Av flera skäl är användningen av coxiber idag begränsad (se nedan). Mot bakgrund av den litteratur som granskats kan ingen specifik kombination förordas framför någon annan, förutsatt att en protonpumpshämmare ingår.

Patienter som behöver behandling med trombocyttaggregationshämmare

För patienter som behöver lågdos-ASA och som tidigare har haft blödande magsår kan förebyggande behandling med protonpumpshämmare övervägas. Hos patienter med tidigare blödande magsår, kardiovaskulär sjukdom och fortsatt behov av förebyggande behandling med lågdos-ASA, ger tilläggsbehandling med lansoprazol minskad risk för förnyad blödning. Hos dessa patienter kan även förebyggande behandling med lågdos-ASA och esomeprazol minska risken för förnyad blödning, jämfört med behandling med enbart klopidogrel.

Övriga patientgrupper

Det saknas studier om risken för förnyad blödning hos patienter med tidigare blödande magsår och behov av fortsatt behandling med både NSAID och lågdos-ASA. Det saknas också studier om risken för förnyad blödning hos patienter med tidigare blödande magsår och behov av fortsatt behandling med kortison eller SSRI-preparat.

Förebyggande behandling av patienter med kända riskfaktorer för blödande magsår

Livsstilsrelaterade riskfaktorer

Det är fortfarande oklart om livsstilsförändringar påverkar risken för blödande magsår. Observationsstudier pekar på att alkohol och rökning är förknippat med en ökad risk för blödande magsår. Däremot saknas studier som utvärderar om risken för blödande magsår minskar efter rökstopp eller efter minskat alkoholintag. Det bör vara möjligt att göra prospektiva kohortstudier av rökare som slutar respektive fortsätter att röka efter blödande magsår. Det kan också vara av intresse att studera om olika former av tobak påverkar risken.

Patienter som behöver smärtstillande behandling

Det finns få randomiserade kontrollerade studier av metoder för att minska risken för blödande magsår hos patienter som har en eller flera riskfaktorer. Däremot finns det flera observationsstudier som talar för att förebyggande behandling med protonpumpshämmare eller

H₂-blockerare kan minska risken för blödande magsår hos personer som medicinerar med traditionella NSAID. Det är oklart om förebyggande eradikering av *H. pylori* inför långtidsbehandling med NSAID kan minska risken för att utveckla blödande magsår hos patienter med eller utan andra riskfaktorer.

Metaanalyser av studier av olika coxiber visar att coxiber som grupp i stort sett halverar risken för allvarliga magsårskomplikationer, jämfört med behandling med traditionella NSAID. Ett problem är att de mest övertygande resultaten gäller coxiber som idag har dragits tillbaka från marknaden. Coxibernas kliniska värde ifrågasattes när det kom data som förknippar vissa coxiber med en ökad risk för hjärtinfarkt. Ett annat problem är att resultaten från flera studier visar en markant lägre eller utebliven skyddande effekt hos patienter som samtidigt med coxiber tar lågdos-ASA.

Paracetamol brukar ofta rekommenderas som förstahandsalternativ för patienter med artrossmärter. Vi fann ingen randomiserad kontrollerad studie som primärt jämför förekomsten av blödande magsår vid behandling med paracetamol och traditionella NSAID, hos patienter med förhöjd risk för detta tillstånd. Det är oklart vilken behandling som medför lägst risk för blödande magsår: traditionella NSAID i kombination med protonpumpshämmare, eller coxib med eller utan tillägg av protonpumpshämmare. Det vore därför av intresse att genomföra studier som jämför effekt och säkerhet vid dessa behandlingar. Uppföljning av säkerheten bör belysa biverkningar såväl från mag–tarmkanalen som från hjärt-kärlsystemet och andra kliniskt viktiga biverkningar.

Patienter som behöver behandling med trombocyttaggregationshämmare
Förebyggande behandling med protonpumpshämmare kan minska risken för blödande magsår hos personer som medicinerar med trombocyttaggregationshämmare. Det finns inte tillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma effekten av H₂-blockerare på risken för blödande magsår hos personer som medicinerar med trombocyttaggregationshämmare.

Etiska och sociala aspekter

Män löper större risk än kvinnor att få blödande magsår, men denna skillnad har minskat. De skillnader som finns tycks vara relaterade till skillnader i grundsjukdomar och livsstil – tidigare var t ex rökning betydligt vanligare bland män. I de granskade studierna, liksom i vår egen registerstudie, framkommer inga skillnader när det gäller vilken behandling män respektive kvinnor får.

Den behandling med trombocytageragationshämmare som ges i syfte att förebygga hjärtinfarkt och stroke kan öka risken för blödande magsår. Även smärtstillande behandling för patienter med artros eller reumatoid artrit kan öka risken för blödande magsår. Dessa risker måste vägas mot varandra. Såväl hjärtinfarkt och stroke som blödande magsår är potentiellt livshotande. Läkare och annan vårdpersonal ska kunna diskutera detta avvägningsproblem med patienten och i samråd med patienten besluta om bästa behandling.

Det vetenskapliga underlaget för att förebygga och behandla blödande magsår utgörs till stor del av studier som har initierats, drivits och finansierats av läkemedels- och medicinteknisk industri. Forskningen är starkt produktstyrd och det finns kunskapsluckor på områden där ett tydligt kommersiellt intresse saknas. Kommersiella utgångspunkter kan också påverka hur studierna läggs upp. Exempel på följer av detta är att det finns ytterst lite forskning om hur länge man bör medicinera. Det saknas också studier om vilka livsstilsförändringar som minskar risken för blödande magsår. Det finns få studier om blödningskomplikationer, men många studier om magsår där slutsatserna extrapoleras till blödningskomplikationer.

Det finns sålunda ett stort behov av att komplettera befintliga studier med forskning som i större utsträckning undersöker vilka åtgärder som gör störst nytta för patienten.

Hälsoekonomi

Det är med nuvarande kunskapsläge inte möjligt att avgöra vilka behandlingar som är kostnadseffektiva efter endoskopisk diagnos av blödande magsår eller för att förebygga förnyad blödning.

En hälsoekonomisk konsekvensanalys baseras huvudsakligen på studiernas kliniska resultat. Befintliga empiriska studier tyder inte på några stora skillnader i kostnad för olika behandlingar. Därför behöver inte hälsoekonomiska överväganden ha så stor tyngd vid prioriteringar mellan olika behandlingsmetoder.

En modellanalys har visat att protonpumpshämmare i den medicinska behandlingen av blödande magsår visserligen förväntas öka sjukvårdskostnaden något men ändå kan betraktas som kostnadseffektivt. Vidare visar den medicinska konsekvensanalysen att *H. pylori*-eradikering kan minska risken för förnyad blödning. Detta har i en annan hälsoekonomisk modellstudie visat sig vara en kostnadseffektiv strategi, men ändå leda till en viss kostnadsökning.

Registerstudie

En registerstudie har genomförts om läkemedelsförskrivning hos patienter som vårdats för blödande magsår, med uppgifter om vårdade patienter hämtade från Patientregistret för år 2006–2008 och uppgifter om läkemedel från Läkemedelsregistret. Analysen baseras på de uttag av läkemedel på recept som patienter gjort.

Läkemedelsförskrivning under perioderna 90 dagar före och fram till vårdtillfället, samt 0–90 dagar respektive 91–365 dagar efter vårdtillfället, har analyserats. Blödning från sår i magsäck eller tolvfingertarm utgjorde huvud- eller bidiagnos. Både patienter som har insjuknat i blödande magsår för första gången och de som har en förnyad blödning har inkluderats. Denna grupp jämfördes med patienter som under samma år vårdats för akut inflammation i gallblåsan. Som direkt jämförelse är detta inte idealiskt, eftersom patienter med akut inflammation i gallblåsan bl a är betydligt yngre än patienter med blödande magsår.

Patientgrupperna är därför matchade avseende ålder och kön och har delats in i två ålderskategorier: 45–64 år respektive 65–99 år.

I analyserna har vi sammanfört behandling med H₂-blockerare och protonpumpshämmare under rubriken syrasekretionshämning, men protonpumpshämmare är den helt dominerande behandlingen. Uttag i form av H₂-blockerare utgör endast 2,5 procent av uttagen syrasekretionshämning under vår totala studieperiod. Pågående behandling med syrasekretionshämning förekommer hos närmare 19 per 100 patienter tre månader före vårdeperioden med blödande magsår, vilket antyder att denna behandling inte har varit tillräcklig för att förhindra blödning. Behandling med syrasekretionshämning stiger till närmare 100 per 100 patienter under den första tremånadersperioden efter blödning för att från fyra månader efter blödning sjunka till närmare 60 per 100 patienter.

I studien visas att endast cirka 43 per 100 av alla patienter med blödande magsår har *H. pylori*-eradikerats 0–90 dagar efter vårdtillfället. Det går inte att avgöra om detta speglar en låg förekomst av *H. pylori* i magsårspopulationen eller en bristande insikt hos vårdgivarna om betydelsen av *H. pylori*-eradikering efter blödande magsår. Då den stora majoriteten av patienter i denna population har uppnått hög ålder kan man anta att förekomsten av *H. pylori* sannolikt är högre än vad dessa resultat avspeglar, men det är en spekulering.

Drygt 10 procent av patienterna kommer under året efter magsårsblödningen att insjukna på nytt i blödande magsår eller annan blödning från mag-tarmkanalen. Patienter som inte har fått recept på behandling mot magsårsbakterien *H. pylori* har 70 procent högre dödlighet 4–12 månader efter utskrivning, jämfört med dem som fått recept på behandling.

1. Inledning

Blödande magsår

Akut blödning från mag–tarmkanalen är ett vanligt tillstånd som drabbar cirka 125 individer per 100 000 invånare och år i Västeuropa, men det föreligger en stor variation mellan olika länder i antal som insjuknar varje år och det finns få aktuella befolkningsbaserade undersökningar. Majoriteten av blödningarna kommer från övre delen av mag–tarmkanalen, dvs området matstrupe, magsäck och tolvfingertarm. I endast cirka en femtedel av fallen är blödningen lokaliserad i nedre delen av tarmkanalen (tunntarm och framför allt tjocktarm/ändtarm).

Blödningar från övre mag–tarmkanalen är generellt allvarligare än blödningar från tunntarm eller tjocktarm. Magsår lokaliserade i magsäck eller tolvfingertarm är den vanligaste och enskilt viktigaste orsaken. En nyligen genomförd undersökning visar att blödande magsår drabbade cirka 38 individer per 100 000 invånare i Sverige under år 2005 [1]. Insjuknandet i denna åkomma är långsamt sjunkande, sannolikt pga en minskande förekomst av magsårsbakterien *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) i befolkningen. Idag räknar vi med att 7–10 individer drabbas per dag och att en person avlider varannan till var tredje dag pga blödande magsår i vårt land.

Med stigande ålder blir blödande magsår vanligare i förhållande till andra blödningsorsaker vid övre mag–tarmblödning. Hos patienter mellan 70 och 80 år som tas in på sjukhus för övre mag–tarmblödning är magsår orsaken i över 80 procent av fallen. Risken att få blödande magsår ökar också kraftigt med stigande ålder oberoende av kön (se Tabell 1.1). I åldersgruppen över 75 år drabbas cirka 170 individer per 100 000 invånare och år.

Syftet med detta kapitel är att teckna en bakgrund till SBU-projektet och den praxis för handläggning av blödande magsår som gällde vid

starten av vårt arbete. Inom detta område, liksom många andra inom medicinen, grundar sig behandlingspraxis många gånger mer på beprövad erfarenhet än på vetenskapliga studier.

Tabell 1.1 Inläggning på sjukhus i Sverige pga blödande magsår.
Antal inlagda per 100 000 invånare och år i olika åldersgrupper
(skillnad i procent = skillnad mellan år 1987 och 2005 [1]).

	1987	1996	2005	Skillnad i procent
Män				
Under 45 år	20,0	10,5	4,7	-77
45-54 år	84,2	45,1	28,5	-66
55-64 år	131,4	80,8	62,2	-53
65-74 år	219,0	172,9	97,4	-56
75-84 år	363,6	268,9	214,5	-41
Över 84 år	428,8	433,4	343,1	-20
Kvinnor				
Under 45 år	6,6	3,9	2,7	-59
45-54 år	39,5	23,8	15,4	-61
55-64 år	60,0	34,7	26,3	-56
65-74 år	113,0	78,6	63,2	-44
75-84 år	205,4	177,9	139,2	-32
Över 84 år	242,3	242,2	189,2	-22
Samtliga				
Under 45 år	13,4	7,3	3,7	-72
45-54 år	62,2	34,6	22,0	-65
55-64 år	94,8	57,6	44,3	-53
65-74 år	162,2	122,3	79,6	-51
75-84 år	269,6	215,3	170,9	-37
Över 84 år	301,0	301,8	239,0	-21

Är blödande magsår farligt?

Dödligheten i samband med blödande magsår är relaterad till patientens ålder. Av alla inlagda för blödande magsår avlider 6 procent under vårdtiden. Andelen ökar till 10 procent hos de över 75 år. Hög ålder, annan allvarlig sjukdom, blödningsdebut på sjukhus, blodtrycksfall i samband med insjuknandet eller förnyad blödning (så kallad reblödning) efter att blödningen spontant avstannat är alla speciella riskfaktorer för ökad dödlighet i samband med akut blödande magsår. Dödsorsaken är sällan själva blödningen, utan är oftast en följd av den negativa påverkan som en instabil blodcirkulation har på hjärtat eller andra vitala organfunktioner.

Varför är blödande magsår farligt?

Magsår uppträder i magsäck eller tolvfingertarm och beror i de flesta fall på en infektion med (den så kallade) magsårsbakterien *H. pylori*. Denna bakterie isolerades först av två australiensare, Robin Warren och Barry Marshall, så sent som år 1982, vilket belönades med Nobelpriset år 2005.

Skälet till att blödande magsår blir särskilt allvarligt är att magsåren sträcker sig ner genom den skyddande slemhinnan in i eller genom muskeltväggen på magsäck eller tolvfingertarm och då riskerar att penetrera större blodkärl i eller i anslutning till väggen. Miljön i magsäck och tolvfingertarm är också speciellt ogynnsam för blodets förmåga att levra sig. Magsaften är kraftigt sur och när en blödning väl uppkommit har maginnehållets sura pH-värde på cirka 1–2 en starkt menlig inverkan på koagulationsfaktorer och blodplättarnas (trombocyternas) förmåga att klibba ihop. Både koagulationsfaktorer och blodplättar är avgörande faktorer för blodets förmåga att levra sig. Till detta kommer effekten av ett enzym i magsaften, pepsin, som har förmågan att bryta ner blodkoagel och kan få en blödning som avstannat att åter starta (förnyad blödning). Pepsinet fungerar endast i en sur miljö vid ett pH-värde under 4–5. Utöver pepsin förekommer även andra faktorer som kan lösa upp blodkoagel i magsåret.

Betydelsen av förnyad blödning

En magsårsblödning kan komma från små kapillärer (små mycket tunna blodkärl) i kanten på såret upp till mycket stora pulsådror som har penetrerats i sårets botten. De påverkade blodkärlens storlek avgör blödningens storlek och därmed risken för den drabbade att avlida. Blödningen har, i det akuta skedet, ett varierande förlopp, och även blödning från stora artärer (pulsådror) upphör ofta tillfälligt men mer sällan permanent pga effekterna på koagulationssystemet. Förnyad blödning från magsår i det akuta skedet beror på rubbad balans mellan faktorer som verkar för (kärlsammandragning, koagulationssystem, blodplättar m m) respektive mot (lågt pH, pepsinaktivitet, blodkärllets storlek m m) att blodet lever sig.

En episod av förnyad blödning innebär en belastning för patienten och har i studier visat sig dubbla risken att avlida i samband med vårdtillfället för blödning. Frekvensen förnyad blödning är cirka 15–20 procent vid obehandlat blödande magsår. Vid diagnostik av blödande magsår har skattning av risken för förnyad blödning stor betydelse (se Forrest-klassifikation under rubriken Diagnostik). I kliniska studier som testar olika behandlingsåtgärder används uttrycket förnyad blödning ofta som en surrogatmarkör för ökat behov av intervention eller risk att avlida.

Riskfaktorer för blödande magsår

Förekomst av *H. pylori* i patientens magsäck och tidigare genomgången magsårsblödning är avgörande riskfaktorer för att, efter ett vårdtillfälle för blödande magsår, åter insjukna i blödande magsår. I ett svenskt material (före kunskapen om *H. pylori*) drabbades 40 procent av en population som tidigare haft blödande magsår av ny blödning inom tio år [2]. Rökning och alkoholbruk anses öka risken för blödande magsår, liksom annan allvarlig sjukdom som hjärt-kärlsjukdom, kroniskt obstruktiv lungsjukdom eller cancer.

Mediciner som framkallar magsår eller som påverkar blodets förmåga att levra sig har också en mycket framträdande roll (se Tabell 1.2). Magsäckens slemhinna är en komplicerad struktur. Körtlar i slemhinnan producerar bl a koncentrerad saltsyra och proteinnedbrytande

enzym (pepsin), men genom ett skyddande slem ovanför slemhinnan, utsöndring av bikarbonat och så kallade prostaglandiner skapas ett skydd mot den egna saltsyran och pepsinet. Slemhinneförsvaret skyddar också mot ämnen som vi sväljer. Det är en känslig balans mellan kroppsegna skyddande och skadande faktorer.

Tabell 1.2 Mediciner som ger ökad risk för blödande magsår.

ASA (acetylsalicylsyra)

NSAID (icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel)

Antikoagulantia

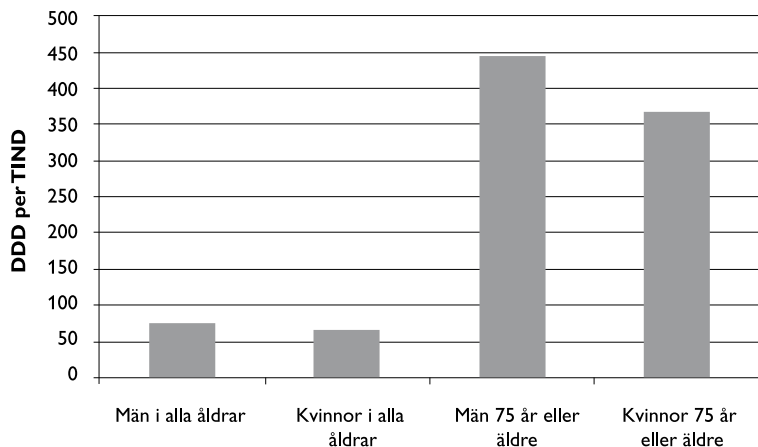
SSRI (selektiva serotonin-återupptagshämmare)

Kortison/kortikosteroider (sannolikt endast i kombination med ASA/NSAID)

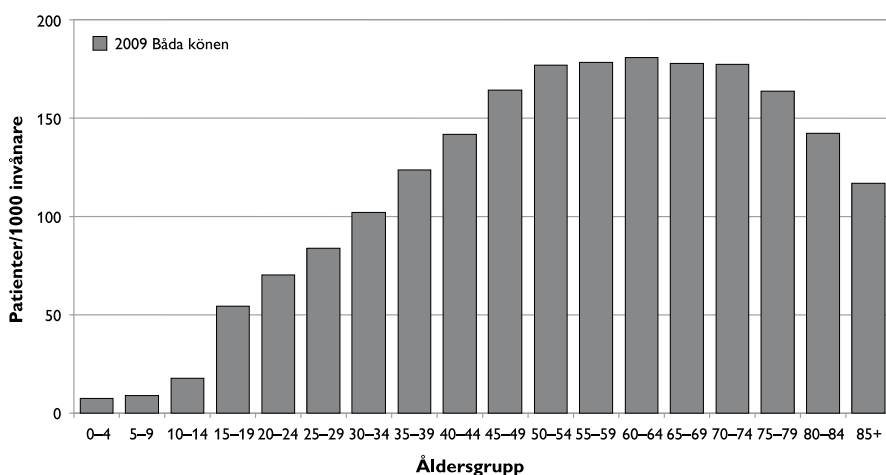
ASA och övriga antiinflammatoriska medel i läkemedelsgruppen NSAID (icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel), har en direkt negativ inverkan på magsäckens och tolvfingertarmens skyddsmekanismer i slemhinnan. En enda tablett med t ex ASA kan ge en synlig negativ påverkan, och vid mer frekvent bruk kan inte endast små ytliga sår uppkomma utan även djupare magsår. Läkemedel ur denna läkemedelsgrupp påverkar också blodets förmåga att levra sig. Bägge preparatgrupperna utgör riskfaktorer för att utveckla blödande magsår då alla typer av NSAID har större eller mindre negativ påverkan på slemhinnans skyddsmekanismer. Vid högre doser och framför allt vid en kombination av dessa läkemedel får man en mångfaldigt ökad risk för magsår och magsårsblödning.

Medan förekomsten av *H. pylori* minskar i befolkningen så ökar andelen framför allt äldre personer som dagligen exponeras för lågdos-ASA eller andra NSAID (se Figur 1.1 och 1.2). Även den receptfria försäljningen är omfattande och ASA (Treo) och andra NSAID (Ipren, Ibumetin, Voltaren T) ingår i gruppen läkemedel som säljs allra mest med en förbrukning i definierade dygnsdoser (DDD) på över 5 miljoner år 2009 (se Tabell 1.3). Under senare år har även betydelsen av vissa antidepress-

siva läkemedel (SSRI-preparat, selektiva serotonin-återupptagshämmare) vid mag-tarmblödningar ökat. Orsaken antas vara en direkt påverkan på blodplättarnas förmåga att klibba samman. Antikoagulantia (blodförtunnande läkemedel) t ex warfariner, innebär också kraftigt ökad risk, men dessa läkemedel har liksom SSRI-preparaten inte en negativ inverkan på slemhinneskyddet i magsäck och tolvfingertarm.



Figur 1.1 Försäljning av lågdos-ASA (B01AC06) på recept till män och kvinnor i Sverige år 2009. Definerad dygnsdos (DDD) per 1 000 invånare och dag (TIND).



Figur 1.2 Utköp av recept på NSAID (M01A, exklusive glukosamin). Antal individer per 1 000 invånare.

Tabell 1.3 De läkemedel i egenvård (OTC) som har en definierad dygnsdos (DDD) på över 5 miljoner, år 2009.

Läkemedel	Definierad dygnsdos
Otrivin	42 798 214
Ipren	33 066 328
Alvedon	28 737 340
Treo	19 494 720
Ibumetin	18 925 339
Nasin	13 642 478
Panodil	9 577 791
Nezeril	7 871 077
Omeprazol ratiopharm	6 108 753
Rhinocort Aqua	5 877 466
Voltaren T	5 837 568

DDD = Defined daily dose; OTC = Over-the-counter (receptfri)

Källa: Apotekens service AB på www.apotekensservice.se.

Symtom

Det finns inga specifika tidiga symtom som varnar för kommande blödning från mag-tarmkanalen. I mer än hälften av fallen kommer blödningen utan att personen upplevt några tidigare besvär från buken. Huvudsymtomen är blodig kräkning och/eller blodig avföring. Kräkning av rött blod signalerar en pågående blödning och är ett allvarligt tecken, men det är vanligare att kräkningen är kaffesumpslignande som ett tecken på magsaftens påverkan på blodet i magsäcken. Svimning före ankomsten till sjukhus eller att patienten är cirkulatoriskt påverkad vid undersökningen på akutmottagning kan indikera massiv blödning och kräver skyndsamt åtgärd.

Diagnostik

Cirka 80 procent av alla blödande magsår slutar spontant och permanent att blöda utan behov av intervenerande åtgärd. Diagnostiken inriktas på att hitta de magsår som har risk för förnyad eller fortsatt blödning. Endoskopi av matstrupe/magsäck och tolvfingertarm (esofagogastroduodenoskopi, EGD-skopi) är hörnpelaren för diagnostik av blödningsoresak. Redan under 1970-talet klassificerade Forrest och medarbetare risken för förnyad eller fortsatt blödning baserat på utseendet av ett blödande magsår vid EGD-skopi (se Tabell 1.4). Forrests klassifikation står sig än idag.

EGD-skopi bör enligt många experter utföras inom 24 timmar efter ankomst till sjukhus och vid en massiv blödning snarast, men denna åsikt grundar sig på empirisk kunskap. Snabb diagnostik anses öka sannolikheten att kunna fastställa blödningsskällan och ger också en möjlighet till tidig behandling. Enligt beprövad erfarenhet bör EGD-skopin vid tecken på massiv blödning utföras så snart patienten har stabiliserats efter inläggningen. Vid stor blödning eller vid blödning hos en skör patient med andra allvarliga sjukdomar kan man överväga att göra undersökningen i full narkos. Detta ger fördelar genom att skydda luftvägarna från aspiration (inandning av maginnehåll) och att minska belastningen på hjärtat. Undersökning och eventuell behandling kan också göras under längre tid än vad som är möjligt hos en vaken patient.

Angiografi (röntgen av blodkärl) kan komplettera den akuta utredningen i fall med stor men kontrollerad blödning som inte kan identifieras med EGD-skopi. Är patienten cirkulatoriskt påverkad, i förstadium till chock eller i chock, kan direkt kirurgisk åtgärd behövas som livräddande åtgärd för att direkt stoppa blödningen.

Tabell 1.4 Riskvärdering av övre mag–tarmlödnning enligt Forrest-klassifikationen. Baserat på data från placebo-grupper i 36 kliniska behandlingsstudier, enligt Laine och Peterson, *N Engl J Med* 1994 [3].

	Prevalens	Risk för förnyad blödnning	Dödlighet
Forrest Ia+b (sprutande eller sivande blödnning)	18% (4–26)	55% (17–100)	11% (0–23)
Forrest IIa (icke blödande kärlpipa)	17% (4–35)	43% (0–81)	11% (0–21)
Forrest IIb (koageltäckt sår)	17% (0–49)	22% (14–36)	7% (0–10)
Forrest IIc (flack hematinfläck)	20% (0–42)	10% (0–13)	3% (0–10)
Forrest III (vitt fibrin utan blödningsstecken)	42% (19–52)	5% (0–10)	2% (0–10)

Behandling

Medicinsk behandling

Syrasekretionshämmande behandling, med H₂-blockerare (H₂-receptor-antagonister) eller protonpumpshämmare (PPI), har teoretiskt stora fördelar. Med ett högt pH-värde förbättras förutsättningarna för blodet att levra sig i magsäck och tolvfingertarm. Om man kan åstadkomma ett pH-värde över 5 i magsäcken så inaktiveras dessutom pepsinets förmåga att lösa upp blodkoagel. Även behandling med så kallade fibrinolyshämmare (t ex tranexamsyra) är teoretiskt intressant, liksom behandling med läkemedel som generellt minskar magsäckens utsöndring av syra och pepsin (t ex somatostatin). Kunskapen om olika mediciners effekt mot akut blödande magsår är i många avseenden bristfällig.

Endoskopisk behandling

Kikarundersökning av magsäck och tolvfingertarm (EGD-skopi) ger inte bara möjlighet till diagnos av blödningskällan utan ger också möjlighet att behandla. Under de senaste 20 åren har det utvecklats flera olika endoskopiska behandlingsmetoder. Endoskopisk behandling har visats påverka risken för förnyad blödning och behov av kirurgi, och ger möjlighet att sänka dödligheten i sjukdomen. Behandlingen initieras oftast i samband med den första EGD-skopin. Det finns i princip tre endoskopiska behandlingsmetoder: 1) injektion av olika ämnen i botten på det blödande såret, 2) värmebehandling (termisk behandling) av det blödande området i magsåret eller 3) mekanisk behandling där man t ex sätter metallclips eller liknande på blödningskällan för att stoppa blodflödet (se Tabell 1.5).

Tabell 1.5 Endoskopiska behandlingsmetoder.

Injektionsmetoder	Termiska metoder	Mekaniska metoder
Adrenalin	Bipolär diatermi	Clips
Skleroseringsmedel*	Heat probe	Bandligatur
Trombin	Laser	
Fibrinlim	Argonplasmakoagulation (APC)	

* Etanol, etanolamin, polidokanol, hypertont saltlösning.

Behandlingen inleds många gånger med injektion av adrenalin i och kring sårbotten för att direkt försöka stoppa blödningen genom en sammandragning av blodkärlen och genom att en svullnad skapas kring blodkärlen i botten på magsåret. Denna behandling kan därefter vid behov kompletteras med t ex fibrinlimning, heat probe, bipolär diatermi eller clips. Det är emellertid oklart vilken behandlingsmetod eller kombination av metoder som är mest framgångsrik.

Kirurgisk behandling

Vid stor blödning från pulsådor i botten på ett magsår är endoskopisk behandling inte alltid tillräcklig, och det kan också vara omöjligt att skapa adekvat sikt pga stora blodmängder. Om patienten är i chock eller i förstadium till chock krävs ibland ett direkt kirurgiskt ingrepp. Speciellt fruktad är blödning från sår i bakväggen i tolvfingertarmen som penetrerar större blodkärl (arteria gastroduodenalis). Den kirurgiska taktiken är att stoppa blödningen, men det saknas en analys av data avseende bl a den mest optimala kirurgiska metoden vid blödande magsår.

Endovaskulär behandling

Ett alternativ till kirurgisk behandling för patienter som inte är i chock och där blödningen trots endoskopisk behandling fortsätter är så kallad endovaskulär behandling. Med hjälp av tunna plastslangar som förs in genom ett blodkärl i ena ljumsken, kan man med insprutning av kontrast leta upp det blödande blodkärlet. Därefter kan man via samma slang föra in så kallade coils (små metallspiraler) och/eller andra ämnen som helt blockerar blodkärlet och stoppar blödningen. Utnyttjandet av denna teknik är intressant och ökar i Sverige, men vilken roll denna behandling kommer att ha är fortfarande oklart.

Åtgärder vid förnyad blödning efter behandling

Risken för förnyad blödning efter endoskopisk behandling är 10–15 procent och är störst det första dygnet efter behandling och kvarstår cirka 3–4 dygn. Vilken som är den optimala behandlingen vid förnyad blödning är omdiskuterat. Man kan tänka sig förnyad endoskopisk behandling, liksom kirurgi eller så kallad endovaskulär behandling, men kunskapsläget är här oklart.

Förebyggande behandling

Patienter som skrivs ut efter ett vårdtillfälle för blödande magsår ska erbjudas behandling mot *H. pylori*. Detta fastställdes i SBU-rapporten Dyspepsi och reflux från år 2007 [4]. Åtgärden har en kraftigt skyddande effekt mot förnyad blödning under förutsättning att patienten inte använder ASA eller framför allt andra NSAID. Efter blödande magsår bör indikationen och behovet av behandling med ASA eller andra NSAID diskuteras. För hjärt-kärlsjuka patienter vet vi från observa-

tionsstudier att nyttan av lågdos-ASA överväger riskerna. Det behöver klargöras hur man kan minska risken för förnyad blödning hos patienter som haft blödande magsår och som behöver medicineras med NSAID, SSRI-preparat, antikoagulantia eller kortikosteroider.

Det är även en angelägen uppgift att försöka klargöra om man med förebyggande behandling kan minska risken för blödande magsår hos personer med kända riskfaktorer som ännu inte haft blödande magsår, men som behöver läkemedel som anses öka risken för magsårsblödningar.

Resursförbrukning till följd av blödande magsår

Blödande magsår och dess behandling medför betydande samhälls-ekonomiska kostnader, både direkta kostnader, som har med själva vårdinsatserna att göra, och indirekta kostnader, som avspeglar produktionsbortfall som uppkommer till följd av att patienterna inte kan arbeta i samma utsträckning som tidigare. Uppgifter om samhällsekonomiska kostnader är av mindre intresse från ett utvärderingsperspektiv då de är deskriptiva ("cost of illness") och inte säger något om olika behandlingars kostnadseffektivitet.

En svensk studie från år 2001 har skattat kostnaden för magsår och dyspepsi, och undersökt hur stor del av denna kostnad som är orsakad av NSAID-läkemedel [5]. Den direkta kostnaden för magsår inklusive blödande magsår beräknades till 907 miljoner kronor i 1997 års värden. Kostnaden för läkemedel stod för nästan 70 procent av den kostnaden. Indirekta kostnader till följd av dyspepsi och magsår inklusive blödande magsår uppgick till cirka 2 200 miljoner kronor. Av dessa kostnader skattades att magsår inklusive blödande magsår orsakade av NSAID gav upphov till direkta kostnader på mellan 218 och 450 miljoner kronor årligen. Endast blödande magsår medför givetvis lägre kostnad, men detta redovisades inte i studien.

En beräkning av enbart slutenvårdskostnaderna vid magsårsblödning kan baseras på uppgifterna i denna rapportens inledning, dvs att förekomsten av blödande magsår hos befolkningen i Sverige uppgår till 38 per 100 000 invånare. Beräknat för 9,38 miljoner invånare motsvarar detta

cirka 3 500 personer per år. Detaljerade uppgifter om resursutnyttjande för dessa vårdtillfällen saknas dock, och därmed möjligheter att göra mer preciserande skattningar av behandlingstkostnader i sjukvården. Med tillämpning av ersättningar enligt DRG (diagnosrelaterade grupper) kan emellertid skattningar göras. För behandling av magsår och blödning från mag-tarmkanalen uppgår ersättningen år 2010 i Region Skåne till 36 742 kronor per vårdtillfälle. Den årliga kostnaden för 3 500 vårdtillfällen kan därmed beräknas till cirka 129 miljoner kronor.

Utöver sluten sjukvård behöver personer med blödande magsår göra läkarbesök i öppen vård samt få nödvändiga läkemedel. Det saknas uppgifter om de senare resursförbrukningarna, men en försiktig skattning är att den sammanlagda årliga sjukvårdskostnaden, inklusive 129 miljoner kronor i sluten vård, uppgår till cirka 130–140 miljoner kronor.

Om projektet blödande magsår

Trots att blödande magsår är en mycket vanlig akut företeelse på kirurgkliniker, akutvårdsenheter och akutmottagningar i hela världen finns en stor mängd obesvarade frågor avseende handläggning och behandling av denna sjukdom. Syftet med denna utvärdering är att försöka klargöra det vetenskapliga underlaget för olika behandlingar och dess kombinationer, samt att belysa de olika alternativen ur ett hälsoekonomiskt perspektiv.

Projektgruppen har tagit fram frågor inom fem olika huvudområden:

1. Medicinsk behandling under vårdtiden vid blödande magsår
2. Endoskopisk behandling vid blödande magsår
3. Kirurgisk och endovaskulär behandling vid blödande magsår
4. Förebyggande behandling till patienter som vårdats för blödande magsår
5. Förebyggande behandling till patienter med kända riskfaktorer för blödande magsår.

Referenser

1. Åhsberg K, Ye W, Lu Y, Zheng Z, Staël von Holstein C. Hospitalisation of and mortality from bleeding peptic ulcer in Sweden: a nationwide time-trend analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:578-84.
2. Lindell G, Celebioglu F, Staël von Holstein C, Graffner H. On the natural history of peptic ulcer. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:979-82.
3. Laine L, Peterson WL. Bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1994;331:717-27.
4. SBU. Dyspepsi och reflux. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm; Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2007. SBU-rapport nr 185. ISBN 978-91-85413-17-1.
5. Jonsson B, Haglund U. Economic burden of NSAID-induced gastropathy in Sweden. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:775-9.

2. Metodik för systematisk litteraturgenomgång

Sökning och bedömning av litteraturen

Litteratursökning

Syftet med utvärderingen är att klargöra den vetenskapliga evidensen för behandling av blödande magsår och förebyggande behandling mot förnyad blödning samt att klargöra om och hur förebyggande behandling ska användas när patienter behandlas med t ex ASA (acetylsalicylsyra), NSAID eller SSRI-preparat. Först söktes efter andra systematiska översikter. Därefter sökte arbetsgrupperna för varje delområde efter litteratur i PubMed, EMBASE och Central tillsammans med en informatiker. Varje kapitel innehåller en beskrivning av specifika avgränsningar för litteratursökningen (se Kapitel 3.1–3.5). De detaljerade sökstrategierna presenteras i Bilaga 2.

Granskningsprocessen

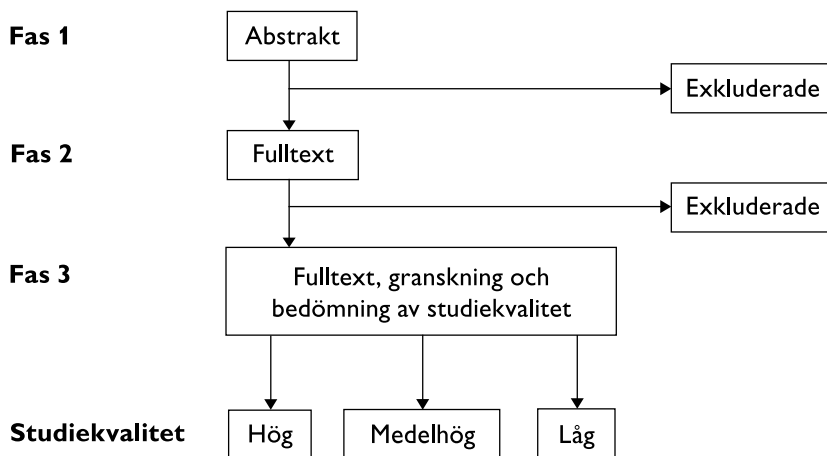
Granskning och kvalitetsbedömning gjordes i tre olika faser enligt Figur 2.1.

Fas 1

De strukturerade sammanfattningarna av artiklar (abstrakt) som man identifierat vid databassökningen bedömdes av minst två personer (experter i projektgruppen) oberoende av varandra. Abstrakt som inte bedömdes relevanta för frågan exkluderades. Abstrakt för artiklar som minst en av experterna bedömde kunde uppfylla inklusionskriterierna beställdes i fulltext.

Fas 2

Experterna granskade de beställda artiklarna i fulltextformat och inkluderade, oberoende av varandra, artiklar som de bedömde var relevanta för projektet. Artiklar som inte uppfyllde inklusionskriterierna exkluderades i denna fas. Systematiska översikter och metaanalyser som svarade på någon av frågeställningarna togs med i sin helhet. Primärstudierna som ingick i översikten exkluderades. Det noterades särskilt om flera metaanalyser var baserade på delvis samma urval av primärstudier. Annars hade detta kunnat leda till att ett resultat fick ett oberättigat starkt vetenskapligt underlag.



Figur 2.1 Granskningsprocessen.

Fas 3

Experterna från Fas 2 hjälptes åt med att granska de inkluderade artiklarna. Oberoende av varandra bedömde de alla de ingående studiernas kvalitet. Till hjälp i granskningsarbetet hade granskarna särskilda formulär (se Bilaga 1). Med ledning av granskningsformulären fastställdes respektive studies vetenskapliga kvalitet som hög, medelhög eller låg. Om granskarna inte kunde komma överens om kvalitetsbedömningen, diskuterades studien i hela projektgruppen. I de fall granskningen gällde

en artikel där någon av experterna i projektgruppen var författare eller hade någon annan form av bindning till artikelns innehåll överläts granskningen efter inklusion till en annan person. Viktiga fakta från studier som slutligen inkluderades i den sammanfattande bedömningen av det vetenskapliga underlaget sammanställdes i tabeller.

Redovisning av resultat i tabeller

För randomiserade kontrollerade studier och kohortstudier kan den relativa risken beräknas. När det gäller fall–kontrollstudier kan oddskvoten beräknas utifrån att man vet kvoten mellan exponerade och oexponerade bland fall och kontroller. Däremot vet man vanligtvis inte det totala antalet exponerade och oexponerade, vilket innebär att man inte kan uppskatta de absoluta riskerna. När händelserna är sällsynta är skillnaderna mellan oddskvoten och den relativa risken liten. I flera av de redovisade fall–kontrollstudierna uppger författarna att de beräknat den relativa risken. Sannolikt är det dock oddskvoten som anges. Vi har dock valt att tabellera de resultat som presenteras i originalartiklarna.

Bedömning av det vetenskapliga underlaget

Resultaten från de inkluderade studierna sammanställdes och evidensgraderades. SBU har i detta tillvägagångssätt harmoniserat sig med det internationellt utarbetade GRADE-systemet (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (se Faktaruta 2.1). Studier av hög eller medelhög kvalitet presenteras i tabellerna. För områden där studier av hög eller medelhög kvalitet saknas, kan även studier av låg kvalitet redovisas för att beskriva kunskapsläget, vilket i så fall anges i respektive kapitel. För varje undersökt område och effektmått sammanställdes det vetenskapliga underlaget. Bedömningen av evidensstyrkan, som alltså är ett uttryck för hur *säkra* och *bestående* resultaten bedöms vara, utgår från studiernas design och kan påverkas av svagheter eller styrkor i följande faktorer:

- studiekvalitet
- samstämmighet/överensstämmelse
- överförbarhet

- precision i data
- risk för publikationsbias
- effektstorlek
- andra viktiga faktorer, t ex dos–respons samband.

Risk för publikationsbias

Det är ofta svårt att med säkerhet avgöra ifall publikationsbias föreligger. Centrala register (www.controlled-trials.com, www.clinicaltrials.gov) över påbörjade prövningar kan undersökas. En ”funnel plot” kan vara värdefull, men bör tolkas med försiktighet. Vid slutsatser som bygger på små studier av låg kvalitet och från samma forskargrupp föreligger ofta hög risk för publikationsbias. Likaså ökar risken för publikationsbias när det är nya metoder där innovatören av den nya metoden är huvudförfattare eller där enbart företagssponsrade studier av ett läkemedel förekommer. Studier om behandling av blödande magsår är ofta initierade, drivna och finansierade av läkemedels- respektive utrustningsindustrin, vilket kan öka risken för publikationsbias. Hög sannolikhet för publikationsbias kan föranleda nedgradering av evidensstyrkan med ett steg.

Evidensstyrkan graderades i fyra nivåer

- *Starkt vetenskapligt underlag.* Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- *Måttligt starkt vetenskapligt underlag.* Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- *Begränsat vetenskapligt underlag.* Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- *Otillräckligt vetenskapligt underlag.* När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsäggande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Faktaruta 2.1 Kategorisering av evidensstyrka enligt GRADE.
Evidensstyrkan graderades i fyra nivåer.

Evidens	Studiedesign	Sänk gradering om	Höj gradering om
Stark ⊕⊕⊕⊕	RCT	Brister i studiekvalitet: (maximalt -2)	Stora effekter och inga sannolika "confounders": (maximalt +2)
Måttligt stark ⊕⊕⊕○		Bristande överensstämmelse mellan studierna: (maximalt -2)	Tydligt dos-respons-samband: (maximalt +1)
Begränsad ⊕⊕○○	Observationsstudie	Brister i överförbarhet/relevans: (maximalt -2)	"Confounders" borde leda till bättre behandlingsresultat i kontrollgruppen: (maximalt +1)
Otillräcklig ⊕○○○		Bristande precision: (maximalt -1)	
		Hög sannolikhet för publikationsbias: (maximalt -1)	
Slutligen sammanvägs alla faktorer i en rimlighetsbedömning.			

Ju starkare evidens desto mindre sannolikt är det att redovisade resultat kommer att påverkas av nya forskningsrön i framtiden. Om evidensen är måttlig, begränsad eller låg betyder det inte med nödvändighet att effekten saknas, däremot är den otillräckligt säkerställd. Evidensstyrkan återspeglar kvaliteten på de studier som undersöker effekten och därmed hur säker man kan vara på en beräknad effekt. När evidensen används för rekommendationer och prioriteringsbeslut, kan en metod med säkerställd effekt rekommenderas eller prioriteras över en metod där effekten är mindre säker. Här kan dock andra faktorer spela in, t ex tillgängliga resurser. Om en metod har låg evidensstyrka för effekt kan den kanske ändå rekommenderas om annat underlag saknas. I SBU:s rapporter görs inga rekommendationer eller prioriteringar mellan metoder, men rapporterna kan användas av myndigheter som har sådana uppdrag, t ex Socialstyrelsen.

Kvalitetsbedömning av hälsoekonomiska studier

De hälsoekonomiska studier som inkluderats granskades med avseende på vetenskaplig kvalitet och relevans för projektet. Kvalitetsbedömningen gjordes av två personer (en expert från projektgruppen och hälsoekonomen i projektgruppen) oberoende av varandra med hjälp av ett granskningsformulär (se Bilaga 1). Granskarna enades därefter om ett av betygen *hög kvalitet*, *acceptabel kvalitet* eller *inte acceptabel kvalitet* för varje studie.

Den hälsoekonomiska studiens vetenskapliga kvalitet och relevans bygger dels på bedömningen av den hälsoekonomiska analysen, dels på studiens undersökning av de medicinska effekterna. Om den hälsoekonomiska analysen bedöms hålla en *inte acceptabel kvalitet*, exkluderas den oberoende av betyget för den medicinska delen.

En del av de inkluderade hälsoekonomiska studierna är så kallade modellanalyser. Dessa bygger ofta på data från flera kliniska studier respektive kostnadsredovisningssystem och har ibland karaktären av prognostiska räkneexempel. Sådana analyser kan ge ett viktigt underlag för bedömningar av olika metoders kostnadseffektivitet och därmed vara av stort intresse som beslutsunderlag, förutsatt att de bygger på relevanta och tillförlitliga data och bedöms vara av hög eller acceptabel kvalitet.

3. Systematisk litteraturgenomgång

3.1 Medicinsk behandling vid blödande magsår

Evidensgraderade resultat

Före endoskopisk behandling

- Att behandla med protonpumpshämmare i hög dos under 24 timmar före endoskopisk diagnos av blödande magsår påverkar inte dödlighet, risken för förnyad blödning eller behovet av kirurgi (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕). Däremot kan behovet av endoskopisk behandling minska¹ (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).

Efter endoskopisk behandling

- Att behandla med protonpumpshämmare efter endoskopisk diagnos av blödande magsår och primär endoskopisk blodstillning minskar risken för förnyad blödning och behovet av kirurgi² (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕). Däremot kan ingen skillnad visas för total dödlighet².
- Att behandla med protonpumpshämmare efter endoskopisk diagnos av blödande magsår och primär endoskopisk blodstillning minskar behovet av upprepad endoskopisk behandling² (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).
- Det finns inte tillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma effekten av behandling med tranexamsyra efter endoskopisk diagnos av blödande magsår och primär endoskopisk blodstillning (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).

¹ Resultaten baseras på systematiska översikter med metaanalyser där kontrollgruppen har behandlats med placebo, H₂-blockerare eller ingen aktiv behandling.

² Resultaten baseras på systematiska översikter med metaanalyser där kontrollgruppen har behandlats med placebo eller H₂-blockerare.

- Det finns inte tillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma effekten av behandling med somatostatin efter endoskopisk diagnos av blödande magsår och primär endoskopisk blodstillning (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).

H. pylori-eradikering

- Behandling med *H. pylori*-eradikering till patienter efter en episod med blödande magsår minskar risken för förnyad blödning inom 12 månader (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).

Inledning

Blödande magsår är ett akut tillstånd och behandlingen omfattar ett flertal åtgärder, vilket gör det svårare att visa hur man bäst ska genomföra en effektiv behandling. Utvärdering av effekter av olika behandlingsalternativ har inriktats mot tre huvudproblem: förnyad blödning efter att blödningen avstannat, eventuellt behov av kirurgi och risken för död i samband med blödningen.

Detta avsnitt avser att belysa evidensläget för läkemedelsbehandling i det akuta skedet med syfte att få en blödning att avstanna, eller att hindra uppkomsten av en förnyad blödning och de konsekvenser det medför efter att blödningen spontant upphört.

Olika patientgrupper har analyserats avseende ovanstående utfall. Man skiljer i läkemedelsstudier inte på om blödningen har sitt ursprung från magsår i magsäcken eller tolvfingertarmen, och inte heller på om patienten är man eller kvinna. Många studier har utförts på asiatiska patientgrupper. Resultaten av dessa studier har tidigare ifrågasatts med hänvisning till en eventuellt ökad känslighet för läkemedel hos patienter med asiatiskt ursprung. Denna fråga är ännu inte fullständigt utredd. Det saknas kliniskt säkra data för skillnad i effekt åtminstone av protonpumpshämmare (PPI) i olika etniska grupper [1,2], men denna fråga har inte värderats i föreliggande utredning. Vi har inte heller värderat eventuella etniska skillnader för övriga utvärderade preparat. De läkemedel som studerats är framför allt syrasekretionshämmare (H₂-blockerare och PPI). Antagandet är att en pH-ökning i magsäcken förbättrar förutsätt-

ningarna för att blödningen ska avstanna genom en minskad påverkan på koagulationsfaktorer och en minskad risk för att det proteolytiska (proteinbrytande) enzymet pepsin löser upp redan bildat blodkoagel.

Andra läkemedel som diskuteras är somatostatin och tranexamsyra. Somatostatin motverkar utsöndringen av syra i magsäcken samt minskar blodflödet i bukorganen. Tranexamsyra hämmar den så kallade fibrinolytiska aktiviteten i och kring ett magsår och bedöms kunna påverka blödningen och kanske framför allt minska risken för förnyad blödning. Även andra läkemedel har i mindre utsträckning testats i kliniska studier, men vi har valt att begränsa oss till de tre ovanstående preparatgrupperna. Projektgruppen har valt att belysa nedanstående kliniskt väsentliga frågor.

Frågor

1. Kan medicinsk behandling med syrasekretionshämmning före endoskopisk undersökning (EGD-skopi) och eventuell endoskopisk behandling minska risken för förnyad blödning, död och behov av kirurgi vid blödande magsår?
2. Kan medicinsk behandling med syrasekretionshämmning given efter EGD-skopi vid påvisad blödningsskälla och utförd endoskopisk behandling minska risken för förnyad blödning, död och behov av kirurgi vid blödande magsår?
3. Kan medicinsk behandling med tranexamsyra eller somatostatin minska risken för förnyad blödning, död och behov av kirurgi vid blödande magsår?
4. Kan medicinsk behandling förhindra förnyad blödning under den första månaden efter vård för blödande magsår?

Inklusions- och exklusionskriterier

Engelskspråkiga originalartiklar publicerade från år 1990 t o m september år 2009 inkluderades. Samtliga studier avser vuxna patienter med blödande magsår som fått medicinsk behandling. Andra typer av blödningskällor i övre mag–tarmkanalen såsom åderbräck, polyper, tumörer och kärlmissbildningar har inte tagits med i sammanställningen. I första hand har systematiska översikter och metaanalyser studerats och analyserats, i andra hand randomiserade kontrollerade studier (RCT).

För att besvara kapitlets frågor 1–4 har patienter, intervention, kontrollgrupp och utfallsmått (PICO) definierats på följande sätt.

Patienter

Patienter med blödande magsår. Magsårets utseende beskrivs enligt Forrest-klassifikationen.

Intervention

- Medicinsk behandling med syrasekretionshämmare före (fråga 1) respektive efter (fråga 2) endoskopisk undersökning (EGD-skopi) och eventuell endoskopisk behandling.
- Fråga 3: Medicinsk behandling med tranexamsyra respektive somatostatin.

Kontrollgrupp

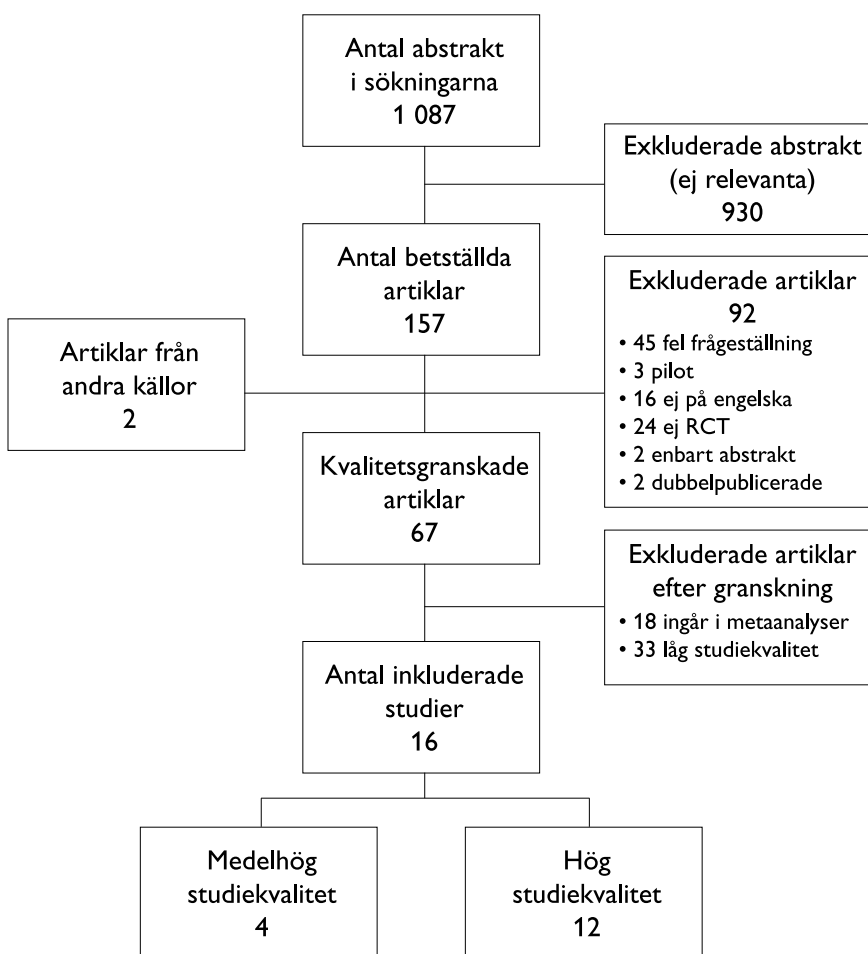
- Fråga 1: Behandling med placebo, H₂-blockerare eller ingen aktiv behandling.
- Fråga 2: Behandling med placebo eller H₂-blockerare.

Utfallsmått

Frekvens av förnyad blödning, behov av kirurgi respektive dödlighet.

Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Sammanlagt beställdes 157 artiklar i fulltext, varav 92 inte uppfyllde inklusionskriterierna (dubblätt, ej relevant, pilotstudie, annat språk, ej metaanalys eller RCT). Totalt kvalitetsgranskades 67 artiklar, varav 33 med låg studiekvalitet (ej tabellerade). Studier med medelhög och hög kvalitet presenteras i Tabell 3.1.1–3.1.4.



Figur 3.1.1 Flödesschema över urvalsprocessen. Sökstrategierna redovisas i Bilaga 2.

Beskrivning av studier och resultat

1. Kan medicinsk behandling med syrasekretionshämmning före endoskopisk undersökning (EGD-skopi) och eventuell endoskopisk behandling minska risken för förnyad blödning, död och behov av kirurgi vid blödande magsår? (Tabell 3.1.1)

I en HTA-rapport av Leontiadis och medarbetare analyserades administration av PPI inom 24 timmar före endoskopisk undersökning (se Tabell 3.1.1). I fyra av studierna (RCT), med 1 512 oselektade patienter med blödande magsår, utvärderades dödlighet, förnyad blödning och behov av kirurgi [3]. PPI-gruppen hade 760 patienter och kontrollgruppen 752 patienter. Dödligheten skilde sig inte signifikant mellan PPI-gruppen, 6,1 procent, och kontrollgruppen, 5,5 procent (oddskvot, OR 1,12; 95% KI 0,72–1,73). Sammantaget behövde 37,3 procent av patienterna som hade behandling med PPI och 39,9 procent i kontrollgruppen upprepad endoskopisk blodstillande behandling. Frekvensen förnyade blödningar skilde sig inte signifikant mellan grupperna: 13,9 procent i behandlingsgruppen och 16,6 procent i kontrollgruppen (OR 0,81; 95% KI 0,61–1,09) och inte heller behovet av kirurgi: 9,9 procent i behandlingsgruppen och 10,2 procent i kontrollgruppen (OR 0,96; 95% KI 0,68–1,35).

En systematisk översikt och metaanalys från år 2010 (publicerad efter avslutad inklusion av studier i denna rapport) inkluderade sex RCT och 2 223 individer [4]. Denna metaanalys visade inte heller någon signifikant skillnad avseende huvudparametrarna, frekvens förnyad blödning, behov av kirurgi eller dödlighet under 30 dagar efter ankomst till sjukhus. Men man fann att initial behandling med PPI minskade andelen patienter med tecken på nyligen genomgången blödning: 37,2 procent i PPI-gruppen jämfört med 46,5 procent i kontrollgruppen (OR 0,67; 95% KI 0,54–0,84). Man fann också att frekvensen av endoskopisk blodstillande behandling vid första endoskopin var lägre i behandlingsgruppen: 8,6 procent mot 11,7 procent i kontrollgruppen (OR 0,68; 95% KI 0,50–0,93).

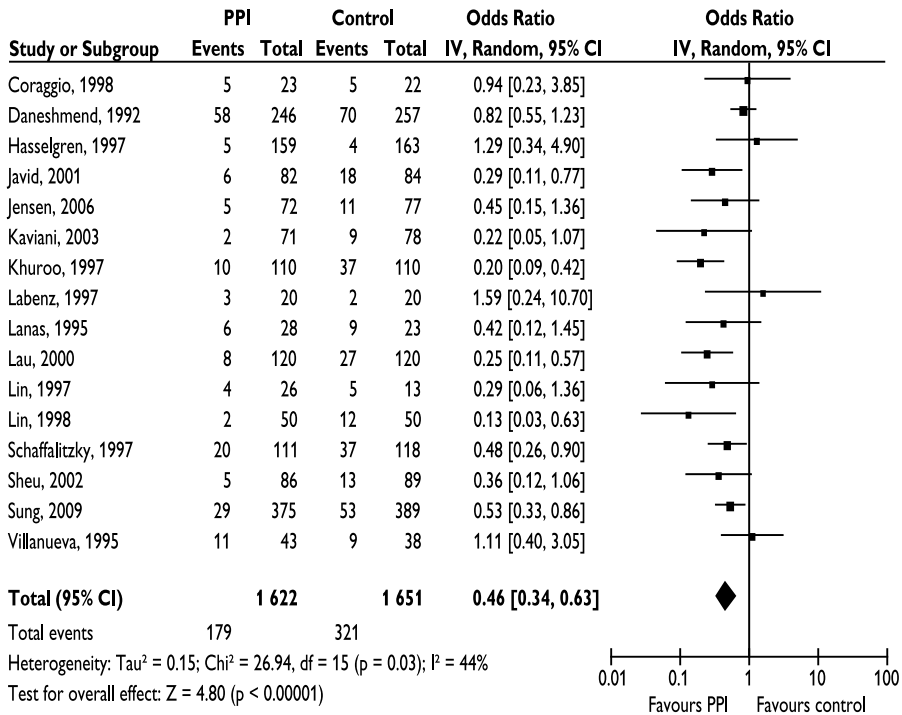
Primär generell behandling med PPI före EGD-skopi vid tecken på blödning från övre mag–tarmkanalen har ifrågasatts eftersom patienter med andra orsaker till blödning kanske behandlas i onödan, vilket bl a medför en kostnadsökning för sjukvården. Behandling med PPI före endoskopisk behandling minskar möjligen andelen patienter med endoskopiska tecken på blödning från magsår och behovet av endoskopisk behandling, men påverkar inte kliniskt viktiga parametrar som frekvensen förnyad blödning, behovet av kirurgi eller dödligheten i denna sjukdom.

2. Kan medicinsk behandling med syrasekretionshämmning given efter EGD-skopi vid påvisad blödningskälla och utförd endoskopisk behandling minska risken för förnyad blödning, död och behov av kirurgi vid blödande magsår?

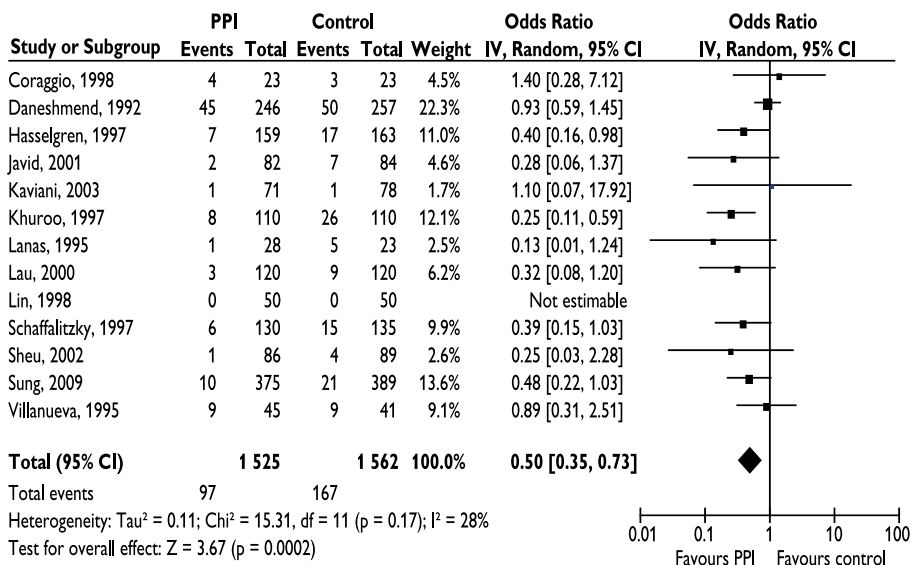
(Tabell 3.1.2a–3.1.2b)

PPI

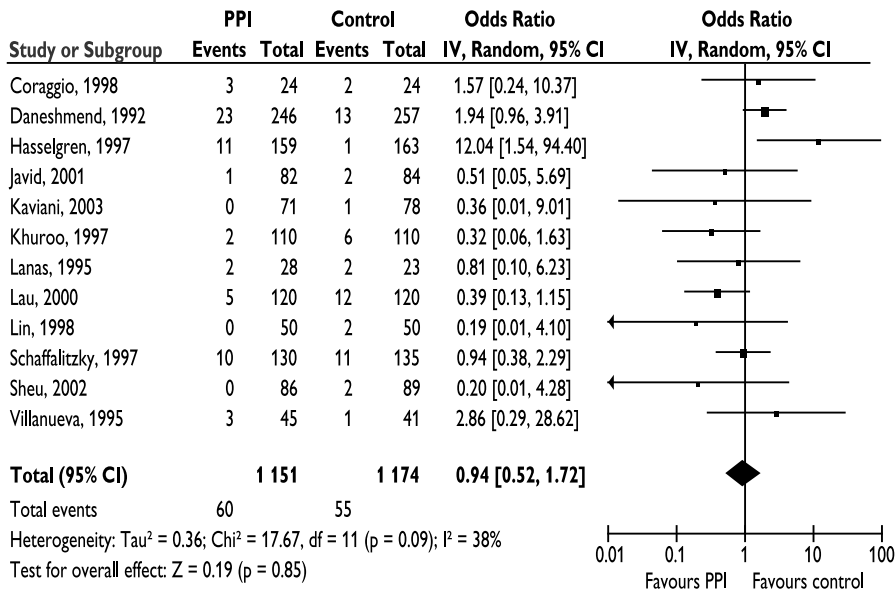
En metaanalys visade att behandling med PPI insatt efter primär endoskopisk behandling gav en signifikant minskad frekvens av förnyade blödningar: 10,6 procent i PPI-gruppen mot 17,3 procent i kontrollgruppen (OR 0,49; 95% KI 0,37–0,65) [5]. Behovet av kirurgi minskade till 6,1 procent i PPI-gruppen jämfört med 9,3 procent i kontrollgruppen (OR 0,61; 95% KI 0,48–0,78). Dödligheten var 3,9 procent i PPI-gruppen och 3,8 procent i kontrollgruppen (OR 1,01; 95% KI 0,74–1,40), och påverkades således inte. Utvärderingen innehöll även data som var baserade på kongressrapporter. Denna metaanalys har därför omarbetats och begränsats till enbart de studier som publicerats som fullständiga vetenskapliga artiklar och med tillägg av en studie av Sung och medarbetare [2]. Den reviderade metaanalysen avseende förnyad blödning baserades på 16 RCT med sammanlagt 3 273 patienter. Resultaten överensstämde i stort med den ursprungliga analysen och visade att den minskade frekvensen av förnyad blödning och behov av kirurgi i PPI-gruppen kvarstår (se Figur 3.1.2–3.1.3). Inte heller i denna analys skilde sig dödligheten mellan grupperna (se Figur 3.1.4).



Figur 3.1.2 Metaanalys avseende risk för förnyad blödning vid blödande magsår modifierad efter Leontiadis och medarbetare [5] baserad på publicerade originalartiklar, med tillägg av Sung och medarbetare [2]. Metaanalysen avseende förnyad blödning baseras på 16 RCT med sammanlagt 3 273 patienter. Metaanalysen är beräknad med invers varians och relativ risk (oddskvot) enligt "random effects"-modell avseende förnyad blödning.



Figur 3.1.3 Metaanalys avseende behov av kirurgi vid blödande magsår modifierad efter Leontiadis och medarbetare [5] baserad på publicerade originalartiklar med tillägg av Sung och medarbetare 2009 [2]. Metaanalysen avseende behov av kirurgi baseras på 13 RCT med sammanlagt 3 087 patienter. Metaanalysen är beräknad med invers varians och relativ risk (oddskvot) enligt "random effects"-modell avseende behovet av kirurgi.



Figur 3.1.4 Metaanalys avseende dödlighet vid blödande magsår modifierad efter Leontiadis och medarbetare baserad på publicerade originalartiklar [5]. Metaanalysen avseende dödlighet baseras på 12 RCT med sammanlagt 2 325 patienter. Metaanalysen är beräknad med invers varians och relativ risk (oddskvot) enligt "random effects"-modell avseende dödlighet.

Leontiadis och medarbetare har redovisat identiska resultat för förnyad blödning, behov av kirurgi och dödlighet i både en Cochrane-rapport från år 2006 och en HTA-rapport från år 2007 [3,5]. Man visade också i en ad hoc-analys att behandling med PPI till högriskpatienter med aktiv blödning eller synligt kärl (Forrest grad I–IIa, se Tabell 1.4 i Kapitel 1) gav en minskad dödlighet (OR 0,53; 95% KI 0,31–0,91).

En metaanalys av Wang och medarbetare från år 2009 utvärderade effekten av intravenös behandling med pantoprazol efter genomförd effektiv blodstillning, avseende förnyad blödning, behov av kirurgi, dödlighet samt behov av sjukhusvård och blodtransfusion [7]. Publikationen redovisade resultat av fem RCT med sammanlagt 821 patienter. Metaanalysen visade att frekvensen förnyad blödning var 4,7 procent i pantoprazolgruppen och 15 procent i kontrollgruppen (relativ risk, RR,

0,31; 95% KI 0,18–0,53). Behovet av kirurgi minskade till 1,4 procent i pantoprazolgruppen mot 6,5 procent i kontrollgruppen (RR 0,28; 95% KI 0,09–0,83) och behovet av sjukhusvård minskade med 1,53 dagar (95% KI –1,91 till –1,16). Dödligheten var 1,9 procent i pantoprazolgruppen och 2,8 procent i kontrollgruppen (RR 0,72; 95% KI 0,29–1,81). Behovet av blodtransfusion påverkades inte.

En tidigare metaanalys av Andriulli och medarbetare omfattande 35 RCT med 4 843 patienter visade att behandling med PPI var bättre än placebo eller H₂-blockerare avseende förnyad blödning [8]. En detaljanalys visade att det inte var någon signifikant skillnad mellan högdos-PPI-infusion och intermittent lågdos-PPI avseende förnyad blödning, behov av kirurgi eller dödlighet.

Bardou och medarbetare visade i en metaanalys av 18 RCT med 1 855 patienter att högdos-PPI vid jämförelse med placebo minskade risken inte bara för förnyad blödning med 14,6 procent och behov av kirurgi med 5,4 procent utan också för dödlighet med 2,7 procent [9]. I jämförelse med behandling med H₂-blockerare minskade endast risken för förnyad blödning.

Även Gisbert och medarbetare fann i sin metaanalys av 11 RCT en lägre frekvens av förnyad blödning, 6,7 procent, hos patienter som fick behandling med PPI jämfört med hos dem som behandlats med H₂-blockerare, 13,4 procent [10]. Ingen signifikant skillnad påvisades avseende behov av kirurgi eller dödlighet. Slutligen fann Khuroo och medarbetare i sin granskning av 26 RCT omfattande 4 670 patienter att PPI-behandling minskade frekvensen av förnyad blödning och kirurgi, men även att frekvensen magsårsrelaterad död minskade, medan andra orsaker till död i anslutning till behandlingen ökade, vilket innebar att den totala dödligheten var oförändrad [11].

En studie av Sung och medarbetare från år 2009, utförd i Europa och Asien, visade effekt av högdos-PPI-behandling (esomeprazol) avseende förnyad blödning de första 30 dagarna efter blödande magsår [2]. En ITT-analys visade att efter tre dagar förekom förnyad blödning hos 5,9 procent i esomeprazolgruppen jämfört med hos 10,3 procent i

kontrollgruppen. Efter 7 respektive 30 dagar ökade frekvensen till 7,2 respektive 7,7 procent i esomeprazolgruppen, jämfört med 12,9 respektive 13,6 procent i kontrollgruppen. Studien visade också ett minskat behov av upprepad endoskopisk behandling i esomeprazolgruppen. Däremot påverkades inte dödligheten eller behovet av kirurgi [2].

Högdos- respektive icke högdos-PPI

Frågan om högdos- respektive icke högdos-PPI vid behandling av akut blödande magsår har diskuterats mycket, och flera vårdprogram rekommenderar högdosbehandling med kontinuerlig infusion intravenöst. En subgruppsanalys i Cochrane-rapporten av Leontiadis och medarbetare visade att dödligheten minskade när underlaget begränsades till sju studier med 1 161 högriskpatienter med pågående blödning eller icke blödande kärlpipa (Forrest grad I–IIa, se Tabell 1.4 i Kapitel 1) som behandlats endoskopiskt [3]. Om analysen begränsades till de fyra studierna med intensiv syrasekretionshämmning i hög dos (omeprazol 80 mg intravenöst följt av 8 mg per timme under sammanlagt 72 timmar) efter endoskopisk undersökning och behandling, fann man även här en minskad dödlighet i högdosgruppen jämfört med lågdosgruppen. Behandling med PPI i låg dos intravenöst eller oralt minskade inte dödligheten. Denna behandling var inte heller effektivare än behandling med H₂-blockerare eller placebo [3].

Sju randomiserade studier med totalt 1 157 patienter har direkt adresserat frågan om hög respektive icke hög dos vid behandling av blödande magsår. Dessa studier har sammanställts i en metaanalys av Wang och medarbetare publicerad år 2010 (efter avslutad inklusion av studier i denna rapport) [12]. Man fann ingen skillnad i effekt avseende förnyad blödning, OR 1,30 (95% KI 0,88–1,91), behov av kirurgi (sex studier och 1 052 patienter), OR 1,49 (95% KI 0,66–3,37), eller dödlighet (sex studier och 1 052 patienter), OR 0,89 (95% KI 0,37–2,13). Denna metaanalys är av hög kvalitet, och man fann ingen statistisk heterogenitet. En väsentlig svaghet är emellertid att endast tre av de ingående sju studierna hade dubbelblind design, och det förelåg stor klinisk heterogenitet mellan studierna avseende patientinklusion, endoskopisk behandling, administrationssätt och dos av PPI i kontrollgrupperna.

Den största av de ingående studierna genomfördes i Italien utan inblandning av läkemedelsföretag som sponsorer år 2004–2007 och publicerades år 2008 [13]. Man randomiserade 474 patienter efter endoskopisk behandling till högdos- pantoprazol eller omeprazol 80 mg bolus följt av 8 mg per timme i kontinuerlig infusion eller 40 mg PPI per dag och kontinuerlig infusion av placebo. Efter de första 72 timmarna fick alla patienter PPI (20 mg x 2 per oralt) under resterande vårdtid. Primär utfallsparameter var förnyad blödning under vårdtiden. Förnyad blödning som verifierades med förnyad endoskopi uppkom hos 28 av de 238 patienterna (11,8%) i högdosgruppen och hos 19 av de 236 patienterna (8,1%) bland dem som fick reguljär dos med 40 mg PPI intravenöst per dag. Endast tre patienter (1,3%) genomgick kirurgi i högdosgruppen, respektive en patient (0,4%) i gruppen som fick reguljär dos. Fem patienter i varje grupp avled under behandlingstiden, varav tre avled pga blödningen i respektive grupp..

Sammanfattningsvis visade resultaten för PPI-behandling att efter endoskopisk blodstillning vid blödande magsår finns starkt stöd för att ge behandling med PPI. Denna behandling är effektivare, mätt som frekvens av förnyad blödning, behov av kirurgi och upprepad endoskopisk behandling, jämfört med placebo och H₂-blockerare. Många av de studier som ligger till grund för dessa slutsatser administrerade PPI i hög dos med 80 mg (av endera pantoprazol, omeprazol eller esomeprazol) följt av 8 mg per timme i kontinuerlig infusion. I direkt jämförande studier mellan hög och icke hög dosering enligt ovan kan värdet av den högre doseringen inte fastställas, men det vetenskapliga underlaget för att svara på denna fråga är ännu begränsat.

H₂-blockerare

I en äldre systematisk översikt och metaanalys av Gisbert och medarbetare visade flera studier att H₂-blockerare givet intravenöst eller peroralt efter initial blodstillning av blödande magsår hade sämre effekt på frekvensen av förnyad blödning eller behovet av kirurgi jämfört med PPI [10]. De studier som utgjorde underlag i denna metaanalys publicerades mellan år 1990 och 1998, och 6 av 11 studier bedömdes vid kvalitetsgradering enligt Jadad vara av lägre kvalitet (mindre än 3 poäng). Man fann en fortsatt eller förnyad blödning hos 6 procent (95% KI 3,6–8,3)

av de patientgrupper som behandlats med PPI jämfört med hos 8,1 procent (95% KI 5,3–10,9) av dem som behandlats med H₂-blockerare (OR 0,57; 95% KI 0,31–1,05). Hos högriskpatienter (Forrest Ia, Ib, IIa) förekom fortsatt eller förnyad blödning hos 13,2 procent (95% KI 7,9–18) av PPI-patienterna och hos 34,5 procent (95% KI 27–42) av dem som behandlats med H₂-blockerare (OR 0,28; 95% KI 0,16–0,48). Hos de patienter som inte fick endoskopisk behandling uppträdde fortsatt eller förnyad blödning hos 4,3 procent (95% KI 2,7–6,7) med PPI-behandling och hos 12 procent (95% KI 8,7–15) med H₂-blockerare (OR 0,24; 95% KI 0,13–0,43). Dessa skillnader var mindre hos de patienter som fått endoskopisk blodstillande behandling: 10,3 procent (95% KI 6,7–13,8) respektive 15,2 procent (95% KI 11,1–19,3) (OR 0,59; 95% KI 0,36–0,97). Sammantaget finns vetenskapligt underlag för att PPI är mer effektivt än H₂-blockerare för att motverka fortsatt eller förnyad blödningsepisod vid blödande magsår, framför allt inom den grupp som inte fått någon endoskopisk behandling och i högriskgrupper för förnyad blödning (Forrest Ia, Ib, IIa). Protonpumpshämmare är däremot inte bättre än behandling med H₂-blockerare för att minska behovet av kirurgi eller minska dödligheten.

3. Kan medicinsk behandling med tranexamsyra eller somatostatin minska risken för förnyad blödning, död och behov av kirurgi vid blödande magsår? (Tabell 3.1.3a–3.1.3b)

Tranexamsyra

Effekten av behandling med tranexamsyra vid blödande magsår har studerats i begränsad omfattning. Data har sammanställts i en systematisk översikt baserad på sju dubbelblinda randomiserade kontrollerade studier publicerade mellan år 1973 och 2001 [14]. Resultaten bygger på relativt små studier med varierande doser och administrationsätt av tranexamsyra, och som i vissa fall inte uppfyller dagens krav på studiekvalitet. Dessutom bedömdes endast 43–88 procent av patienterna i studierna ha en blödning som orsakats av magsår, och endoskopisk behandling tillämpades endast i en av de sju studierna. Översikten visade att tranexamsyra inte påverkade förnyad blödning, behov av kirurgi eller blödningssrelaterad död, men den sammantagna dödligheten i studierna minskade signifikant från 8 procent till 5 procent (RR 0,61; 95% KI 0,42–0,89). Man påvisade ingen signifikant fördel

ur blödningssynpunkt med behandlingen [14]. Det finns således svagt vetenskapligt underlag som indikerar att tranexamsyra skulle kunna ha positiva effekter vid blödande magsår, men endast i en av de underliggande studierna användes endoskopisk behandling.

Somatostatin och somatostatinanaloger

Behandling med somatostatin vid blödande magsår har visat begränsad effekt. Även här rör det sig i de flesta fall om små studier med olika metodik och heterogena patientgrupper samt med ofullständigt definierade blödningsskällor. Studierna har visat varierande resultat. En metaanalys, som inkluderade 14 studier publicerade år 1980–1995 utan endoskopisk behandling, jämförde 250 µg somatostatin per timme (eller oktreatid i två studier) mot H₂-blockerare eller placebo [15]. I endast 7 av de 14 ingående studierna användes adekvat blindning av behandlingen. Behandling med somatostatin jämfört med H₂-blockerare eller placebo minskade risken för fortsatt eller förnyad blödning (RR 0,53; 95% KI 0,43–0,63). Denna minskning kvarstod även om man endast inkluderade de sju studierna med blindad undersökare (RR 0,73; 95% KI 0,64–0,81). Skillnaden i behov av kirurgi mellan grupperna (RR 0,71; 95% KI 0,61–0,81) kvarstod emellertid inte om beräkningarna hänfördes till endast adekvat blindade studier (RR 0,94; 95% KI 0,87–1,001). Dödligheten i de bägge grupperna utvärderades inte.

I en senare RCT gav man först endoskopisk behandling till samtliga 164 inkluderade patienter med blödande magsår [16]. Därefter gavs medicinsk behandling intravenöst med PPI:n pantoprazol eller somatostatin. Man randomiserade 82 individer i varje grupp till endera pantoprazol, 40 mg bolus följt av 8 mg i kontinuerlig infusion eller somatostatin, 250 µg bolus följt av 250 µg per timme i kontinuerlig infusion i 48 timmar. Behandling med somatostatin gav högre risk för förnyad blödning jämfört med PPI i form av pantoprazol (somatostatin 14/82 (17%); pantoprazol 4/82 (5%); OR 4,19; 95% KI 1,28–13,69). Två i varje grupp opererades pga fortsatt blödning, och en person i vardera gruppen avled i hjärtinfarkt inom 30 dagar. Kunskapsläget angående behandling med somatostatin vid blödande magsår är fortfarande oklart, och det saknas data som styrker att somatostatin skulle vara ett bättre alternativ än annan syrasekretionshämning med PPI efter endoskopisk behandling.

4. Kan medicinsk behandling förhindra förnyad blödning under den första månaden efter vård för blödande magsår? (Tabell 3.1.4)

Betydelsen av *H. pylori*-eradikering för att minska risken för förnyad blödning efter en episod av blödande magsår har diskuterats. En systematisk Cochrane-översikt av Gisbert och medarbetare från år 2004 inkluderade nio randomiserade studier och en icke randomiserad studie som jämförde risken för förnyad magsårsblödning efter två olika behandlingsregimer. *H. pylori*-eradikering utan efterföljande underhållsbehandling med syrasekretionshämmare jämfördes med initial sårläggning med enbart syrasekretionshämmande behandling (PPI eller H₂RA), med (3 studier) eller utan (7 studier) påföljande syrasekretionshämmande underhållsbehandling. Man uteslöt studier där alla patienter behandlades med NSAID, men accepterade låg frekvens av samtidig NSAID-behandling [17]. I en första metaanalys jämfördes *H. pylori*-eradikering med antisekretorisk behandling utan efterföljande underhållsbehandling. Sju studier med totalt 578 patienter inkluderades. Efter *H. pylori*-eradikering fick 2,9 procent förnyad blödning, och efter antisekretorisk behandling utan underhållsbehandling 20 procent (OR 0,17; 95% KI 0,10–0,32) (NNT = 7). Om man bara inkluderade patienter där *H. pylori*-eradikering varit framgångsrik blev NNT 6.

I en påföljande metaanalys ställdes *H. pylori*-eradikering mot antisekretorisk behandling med efterföljande underhållsbehandling i 6 månader (tre studier med 470 patienter). Skillnaden i frekvens förnyad blödning var fortfarande signifikant men blev nu betydligt mindre, 1,6 procent vid *H. pylori*-eradikering mot 5,6 procent utan eradikering men med efterföljande underhållsbehandling (OR 0,25; 95% KI 0,08–0,76) (NNT = 20). I en subgruppsanalys exkluderades patienter som tagit NSAID vid blödningens recidiv, vilket minskade frekvensen förnyad blödning efter enbart *H. pylori*-eradikering ytterligare (2,7% vid första metaanalysen och 0,78% vid andra metaanalysen). Det finns starkt vetenskapligt underlag för att *H. pylori*-eradikering är mer effektivt som förebyggande behandling mot förnyad blödning än enbart långvarig antisekretorisk behandling utan eradikering under förutsättning att patienten inte intar NSAID.

Sammanfattning

Behandling med syrasekretionshämmare (80 mg omeprazol som intravenös bolusdos följt av 8 mg omeprazol per timme) under 24 timmar före endoskopisk diagnos minskar behovet av endoskopisk behandling och sjukhusvård, men påverkar inte risken för förnyad blödning eller dödlighet.

Behandling med PPI under 3 dygn efter endoskopisk behandling med blodstillning ger en nästan halverad risk för förnyad blödning efter den initiala blödningen.

För *H. pylori*-positiva patienter gäller att *H. pylori*-eradikering efter en episod med blödande magsår minskar risken för förnyad blödning inom sex månader.

Table 3.1.1 Question 1: Can treatment with acid-suppressing drugs prior to endoscopic examination (EGD) and possible endoscopic treatment of bleeding ulcers reduce the risk for recurrent bleeding, death or need for surgery?

Meta-analyses and systematic reviews					
First author Year Reference Country	Overall aim Purpose (incl study population and setting)	Number and type of studies	Outcome domains	Results	Study quality Comments
Sreedharan et al 2010 [4] United Kingdom	Systematic review The Cochrane Collaboration PPI treatment before endoscopy	6 RCTs comprising 2 223 participants PPI treatment (oral or IV) Control treatment with either placebo, H ₂ RA or no treatment	Recurrent bleeding Need for surgery Mortality Outcomes assessed at 30 days	<u>Recurrent bleeding (5 studies)</u> PPI 11% vs control 13.1% (OR 0.81; 95% CI 0.62–1.06) <u>Need for surgery (5 studies)</u> PPI 7.2% vs control 7.9% (OR 0.90; 95% CI 0.65–1.25) <u>Mortality (6 studies)</u> PPI 4.9% vs control 4.3% (OR 1.12; 95% CI 0.75–1.68)	High Reduced endoscopic therapy at index endoscopy; unweighted pooled rates 8.6% and 11.7% respectively (OR 0.68; 95% CI 0.50–0.93)
Leontiadis et al 2007 [3] United Kingdom	Systematic review Health Technology Assessment Investigate the efficacy of acute PPI treatment before endoscopy	5 RCTs (4 full papers) The 4 RCTs in full papers are included in the systematic review by Sreedharan 2010 [4] 1 512 patients randomised PPI (omeprazole IV and lansoprazole): n=760 Controls: n=752	Recurrent bleeding Need for surgery Mortality	<u>Recurrent bleeding (3 studies)</u> PPI 13.9% vs control 16.6% (OR 0.81; 95% CI 0.61–1.09) <u>Need for surgery (3 studies)</u> PPI 9.9% vs control 10.2% (OR 0.96; 95% CI 0.68–1.35) <u>Mortality (4 studies)</u> PPI 6.1% vs control 5.5% (OR 1.12; 95% CI 0.72–1.73)	High

CI = Confidence interval; H₂RA = Histamine-2 receptor antagonist; IV = Intravenous;
OR = Odds ratio; PPI = Proton pump inhibitor; RCT = Randomised controlled trial

Table 3.1.2a Question 2: Can treatment with acid-suppressing drugs after EGD and endoscopic treatment of bleeding ulcers reduce the risk for recurrent bleeding, death or need for surgery?

Meta-analyses and systematic reviews					
First author Year Reference Country	Overall aim Purpose (incl study population and setting)	Number and type of studies	Outcome domains	Results	Study quality Comments
Wang et al 2010 [12] Taiwan	Systematic review Compare high dose PPI with non high dose after endoscopic treatment of peptic ulcer bleeding	7 RCTs with a total of 1 157 patients 80 mg bolus followed by 8 mg/hour continuous intravenous infusion compared to non high dose administration	Recurrent bleeding Need for surgery Mortality	<u>Recurrent bleeding</u> (7 studies and 1 157 patient) OR 1.30 (95% CI 0.88–1.91) <u>Need for surgery</u> (6 studies and 1 052 patients) OR 1.49 (95% CI 0.66–3.37) <u>Mortality</u> (6 studies and 1 052 patients) OR 0.89 (95% CI 0.37–2.13)	High Only 3 of 7 studies were double blinded. Much clinical hetero- geneity across trials regarding inclusions, endoscopic treat- ment, route and dose of PPI in con- trol group
Wang et al 2009 [7] China	Systematic review Evaluate the efficacy of IV pantoprazole compared to different pharmacological therapies after endoscopic treatment for bleeding peptic ulcer	5 RCTs (all full papers) 821 patients	Recurrent bleeding Need for surgery Mortality	<u>Recurrent bleeding (722 patients)</u> Pantoprazole 4.7% vs control 15.0% (RR 0.31; 95% CI 0.18–0.53) <u>Need for surgery (409 patients)</u> Pantoprazole 1.4% vs control 6.5% (RR 0.28; 95% CI 0.09–0.83) <u>Mortality (722 patients)</u> Pantoprazole 1.9% vs control 2.8% (RR 0.72; 95% CI 0.29–1.81)	Moderate
Leontiadis et al 2007 [3] 2006 [5] United Kingdom	Systematic review Evaluate the efficacy of PPIs in acute bleeding from peptic ulcer using evidence from RCTs Health Technology Assessment [3] The Cochrane Collaboration [5]	24 RCTs (19 full papers) 4 373 patients rando- mised to PPI treatment or placebo or H ₂ RA treatment	Recurrent bleeding Need for surgery Mortality	<u>Recurrent bleeding</u> PPI 10.6% vs control 17.3% (OR 0.49; 95% CI 0.37–0.65) <u>Need for surgery</u> PPI 6.1% vs control 9.3% (OR 0.61; 95% CI 0.48–0.78) <u>Mortality</u> PPI 3.9% vs control 3.8% (OR 1.01; 95% CI 0.74–1.40)	High No evidence for differences with route of administra- tion of PPI. When active bleeding PPI reduced mortality by OR 0.53 (95% CI 0.31–0.91)

The table continues on the next page

Table 3.1.2a continued

Meta-analyses and systematic reviews						
First author Year Reference Country	Overall aim Purpose (incl study population and setting)	Number and type of studies	Outcome domains	Results	Study quality Comments	
Andriulli et al 2005 [8] Italy	Systematic review Outcome of bleeding ulcers with different PPI treatment regimens compared to placebo and or H ₂ RA	35 RCTs (30 full papers) 4 843 patients with high risk of bleeding Endoscopic therapy + PPI vs placebo 18 RCTs (16 full papers) are included in Leontiadis 2007 [3]	Recurrent bleeding Need for surgery Mortality	<u>Recurrent bleeding</u> Risk difference: -13.7% (95% CI 0.9-27) (OR 0.50; 95% CI 0.26-0.96) <u>Need for surgery</u> Risk difference: -19% (95% CI 7-31) (OR 0.37; 95% CI 0.14-0.96) <u>Mortality</u> No difference Oral 20-40 mg/day or bolus PPI 80 mg IV + infusion or oral better than placebo or H ₂ RA	Moderate Multitude of PPI doses Pooling of data showed no differ- ence between high dose PPI infusion or regular dose as intermittent bolus	
Bardou et al 2005 [9] Canada	Systematic review To characterise the role of different pharmacological therapies in peptic ulcer bleeding	18 RCTs (all full papers) 1 855 patients PPI 40-80 mg IV and at least 6 mg/hour PPI 40-80 mg oral or non high dose PPI or placebo 11 RCTs in full papers are included in Leontiadis 2007 [3]	Recurrent bleeding Need for surgery Mortality	<u>High-dose PPI vs placebo</u> Recurrent bleeding: -14.6% (95% CI -16.2 to -12.9) Need for surgery: -5.4% (95% CI -8.4 to -2.4) Mortality: -2.7% (95% CI -9.2 to 3.8) <u>High-dose PPI vs H₂RA</u> Recurrent bleeding: -20.66% (95% CI -24.7 to -16.6) High-dose oral PPI (twice standard dosage) reduced recurrent bleeding by 15.3% compared with placebo	High	

The table continues on the next page

Table 3.1.2a continued

Meta-analyses and systematic reviews					
First author Year Reference Country	Overall aim Purpose (incl study population and setting)	Number and type of studies	Outcome domains	Results	Study quality Comments
Khuroo et al 2005 [11] India	Systematic review Assess treatment effects of PPI in acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding	26 RCTs (22 full papers) 4 670 subjects PPI (omeprazole, pantoprazole, lansoprazole, rabeprazole, esomeprazole) (n=2 317) Placebo/H ₂ RA (n=2 353) 17 RCTs (15 full papers) are included in Leontiadis 2007 [3]	Recurrent bleeding Need for surgery Mortality (ulcer deaths, non-ulcer deaths, all-cause mortality)	<u>Recurrent bleeding</u> OR 0.48 (95% CI 0.40–0.57) <u>Need for surgery</u> OR 0.61 (95% CI 0.48–0.76) <u>Mortality (ulcer death)</u> OR 0.58 (95% CI 0.35–0.96) All-cause mortality unaffected	High
Gisbert et al 2001 [10] Spain	Systematic review Evaluate PPIs against H ₂ RA for treatment of bleeding peptic ulcer	11 RCTs comprising 1 239 patients PPI 80 mg + 8 mg/hour or 40 mg/8 hour in 618 patients H ₂ RA in 621 patients; dosage unclear 9 RCTs in full papers are included in Leontiadis 2007 (2 spanish RCTs are included in Andriulli 2005 [8])	Persistent or recurrent bleeding Need for surgery Mortality	<u>Persistent or recurrent bleeding</u> PPI: 6.7% (95% CI 4.9–8.6) H ₂ RA: 13.4% (95% CI 10.8–16) (OR 0.4; 95% CI 0.27–0.59) <u>Need for surgery</u> PPI: 5.2% (95% CI 3.4–6.9) H ₂ RA: 6.9% (95% CI 4.9–8.9) <u>Mortality</u> PPI: 1.6% (95% CI 0.9–2.9) H ₂ RA: 2.2% (95% CI 1.3–3.7)	High

CI = Confidence interval; H₂RA = Histamine-2 receptor antagonist; IV = Intravenous;
OR = Odds ratio; PPI = Proton pump inhibitor; RCT = Randomised controlled trial;
RR = Relative risk

Table 3.1.2b Question 2: Can treatment with acid-suppressing drugs after EGD and endoscopic treatment of bleeding ulcers reduce the risk for recurrent bleeding, death or need for surgery?

Randomised controlled trials						
First author Year Reference Country	Study design Setting	Population Number at baseline Male/female Age Drop out rate	Intervention (I) Follow-up time	Control (C) Follow-up time	Results	Study quality Comments
Sung et al 2009 [2] China	RCT Multicentre European-Asian hospital	n=767 I: n=376 C: n=391 Male/female: 522/242 <u>Mean age</u> I: 62.1±17.5 years C: 60.2±17.6 years 3 drop outs	Esomeprazole 80 mg IV + 8 mg/hour for 72 hours, esomepra- zole 40 mg/day for 27 days 30 days	Placebo, then esomeprazole 40 mg/day for 27 days 30 days	<u>Recurrent bleeding</u> I: 5.9% C: 10.3% Difference 4.4% (95% CI 0.6–8.3), p=0.026 <u>Repeated endoscopic treatment within 30 days</u> I: 24 (6.4%) C: 45 (11.6%), p=0.012 <u>Surgery within 30 days</u> I: 10 (2.7%) C: 21 (5.4%), p=0.059 <u>Mortality within 30 days</u> I: 3 (0.8%) C: 8 (2.1%), p=0.22	High Study power 90%
Andriulli et al 2008 [13] Italy	RCT Multicentre 11 Italian hospitals	n=474 I: n=238 C: n=236 Male/female: 307/167 <u>Mean age:</u> I: 66.3±15.6 C: 66.8±16.7 8 drop outs	Omeprazole or pantoprazole 80 mg IV + 8 mg/hour for 72 hours, oral PPI 20 mg x 2 until discharge In hospital period	Omeprazole or pantoprazole 40 mg IV x 1 + continuous infusion of saline for 72 hours, oral PPI 20 mg x 2 until discharge In hospital period	<u>Recurrent bleeding</u> I: 28/238 (11.8%) C: 19/236 (8.1%) p=0.18	High Study power 80%

C = Control; I = Intervention; IV = Intravenous; NSAID = Non-steroid anti-inflammatory drugs; PPI = Proton pump inhibitor; RCT = Randomised controlled trial

Table 3.1.3a Question 3: Can treatment of bleeding ulcers with tranexamic acid or somatostatin reduce the risk for recurrent bleeding, death or need for surgery?

Meta-analyses and systematic reviews					
First author Year Reference Country	Overall aim Purpose (incl study population and setting)	Number and type of studies	Outcome domains	Results	Study quality Comments
Gluud et al 2008 [14] Denmark	Systematic review Review randomised trials on tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding	7 RCTs (all full papers) 1 306 patients	Treatment given before endoscopy Recurrent bleeding Need for surgery Mortality	<u>Recurrent bleeding</u> 3% vs 6% (RR 0.66; 95% CI 0.40–1.10) <u>Need for surgery</u> 10% vs 14% (RR 0.62; 95% CI 0.35–1.09) <u>Mortality</u> 5% vs 8% (RR 0.61; 95% CI 0.42–0.89)	Moderate Endoscopic therapy in only one of seven studies
Imperiale et al 1997 [15] USA	Systematic review Determine efficacy of somatostatin/octreotide, compared to placebo or H ₂ RA, for treatment of acute non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage	14 RCTs (all full papers) 1 829 patients Somatostatin 250 µg/hour with or without bolus in 12 trials. Octreotide used in 2 trials Compared to placebo (7 trials), cimetidine (7 trials), ranitidine (5 trials)	Continued or recurrent bleeding Need for surgery	<u>Continued or recurrent bleeding</u> RR 0.53 (95% CI 0.43–0.63) (In investigator blinded trials RR 0.73 (95% CI 0.64–0.81)) <u>Need for surgery</u> RR 0.71 (95% CI 0.61–0.81) (In investigator blinded trials RR 0.94 (95% CI 0.87–1.001))	Moderate Only 7 trials with adequate investigator blinding. Poor definition of bleeding source in some studies. No endoscopic therapy applied

CI = Confidence interval; H₂RA = Histamine-2 receptor antagonist; RCT = Randomised controlled trial; RR = Relative risk

Table 3.1.3b Question 3: Can treatment of bleeding ulcers with tranexamic acid or somatostatin reduce the risk for recurrent bleeding, death or need for surgery?

Randomised controlled trials						
First author Year Reference Country	Study design Setting	Population Number at baseline Male/female Age Drop out rate	Intervention (I) Follow-up time	Control (C) Follow-up time	Results	Study quality Comments
Tsibouris et al 2007 [16] Greece	RCT Single centre Hospital	n=164 I: n=82 C: n=82 <i>Male/female</i> I: 60/22 C: 60/22 <i>Mean age</i> I: 67.8±13.1 years C: 66.4±13 years Helicobacter in every 2 patients	Pantoprazole 40 mg bolus + 8 mg/hour IV for 48 hours	Somatostatin 250 µg bolus + 250 µg/hour for 48 hours	<i>Recurrent bleeding</i> I: 4 (5%) C: 14 (17%), p=0.046 No difference in need for surgery or mortality	High Power calculation 90%. NSAID use considered

C = Control; I = Intervention; IV = Intravenous; RCT = Randomised controlled trial

Table 3.1.4 Question 4: Can medical treatment of bleeding ulcers prevent recurrent bleeding during the first month after care for bleeding ulcers?

Meta-analyses and systematic reviews					
First author Year Reference Country	Overall aim Purpose (incl study population and setting)	Number and type of studies	Outcome domains	Results	Study quality Comments
Gisbert et al 2004 [17] Spain	Systematic review Compare the efficacy of <i>H. pylori</i> eradication (I) vs antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance therapy) for prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer The Cochrane Database	Controlled clinical trials Two meta-analyses performed: 1. 7 studies of 578 patients (without long-term maintenance therapy) 2. 3 studies of 470 patients (with long-term maintenance therapy) Subanalysis excludes patients on NSAIDs	Recurrent bleeding after <i>H. pylori</i> eradication <u>Treatments</u> PPI/H ₂ RA + 2 antibiotics + bismuth during 10–28 days Omeprazole + clarithromycin + amoxicillin for 10 days <u>Control</u> Antisecretory (<i>H. pylori</i> , H ₂ RA) non-eradication treatment with or without long-term maintenance antisecretory therapy Follow-up: 2 179 patient-years	<u>1. Recurrent bleeding (7 studies)</u> I: 2.9% (95% CI 1.6–5.2) C: 20% (95% CI 14–25) (OR 0.17; 95% CI 0.10–0.32) NNT=7 <u>2. Recurrent bleeding (3 studies)</u> I: 1.6% (95% CI 0.6–3.9) C: 5.6% (95% CI 2.5–8.7) (OR 0.25; 95% CI 0.08–0.76) NNT=20 <u>Subanalysis showed rate of recurrent bleeding</u> 1. 2.7% (95% CI 1.5–5) 2. 0.78% (95% CI 0.22–2.8)	High

C = Control; CI = Confidence interval; H₂RA = Histamine-2 receptor antagonist;
NNT = Number needed to treat; NSAID = Non-steroidal anti-inflammatory drugs;
OR = Odds ratio

Referenser

1. Lau JY, Leung WK, Wu JC, Chan FK, Wong VW, Chiu PW, et al. Omeprazole before endoscopy in patients with gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2007;356:1631-40.
2. Sung JJ, Barkun A, Kuipers EJ, Mössner J, Jensen DM, Stuart R, et al. Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:455-64
3. Leontiadis GI, Sreedharan A, Dorward S, Barton P, Delaney B, Howden CW, et al. Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding. *Health Technol Assess* 2007; 11:iii-iv, 1-164.
4. Sreedharan A, Martin J, Leontiadis GI, Dorward S, Howden CW, Forman D, Moayyedi P. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 7. Art. No.: CD005415. DOI: 10.1002/14651858.CD005415.pub3.
5. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD002094. DOI: 10.1002/14651858.CD002094.pub3.
6. Jensen DM, Pace SC, Soffer E, Comer GM. 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; quiz 2170.
7. Wang J, Yang K, Ma B, Tian J, Liu Y, Bai Z, et al. Intravenous pantoprazole as an adjuvant therapy following successful endoscopic treatment for peptic ulcerbleeding. *Can J Gastroenterol* 2009;23:287-99.
8. Andriulli A, Annese V, Caruso N, Pilotto A, Accadia L, Niro AG, et al. Proton-pump inhibitors and outcome of endoscopic hemostasis in bleeding peptic ulcers: a series of meta-analyses. *Am J Gastroenterol* 2005;100:207-19.
9. Bardou M, Toubouti Y, Benhaberou-Brun D, Rahme E, Barkun AN. Meta-analysis: proton-pump inhibition in highrisk patients with acute peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:677-86.
10. Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X, Roque M, Gabriel R, Pajares JM. Proton pump inhibitors versus H2-antagonists: a meta-analysis of their efficacy in treating bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:917-26.
11. Khuroo MS, Farahat KL, Kagevi IE. Treatment with proton pump inhibitors in acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:11-25.
12. Wang CH, Ma MH, Chou HC, Yen ZS, Yang CW, Fang CC, et al. High-dose vs non-high-dose proton pump inhibitors after endoscopic treatment in patients with

bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2010;170:751-8.

13. Andriulli A, Loperfido S, Focareta R, Leo P, Fornari F, Garripoli A, et al. High-versus low-dose proton pump inhibitors after endoscopic hemostasis in patients with peptic ulcer bleeding: a multicentre, randomized study. *Am J Gastroenterol* 2008;103:3011-8.

14. Gluud LL, Klingenberg SL, Langholz SE. Systematic review: tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:752-8.

15. Imperiale TF, Birgisson S. Somatostatin or octreotide compared with H₂ antagonists and placebo in the management of acute nonvariceal upper gastrointestinal

hemorrhage: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1997;127:1062-71.

16. Tsibouris P, Zintzaras E, Lappas C, Moussia M, Tsianos G, Galeas T, et al. High-dose pantoprazole continuous infusion is superior to somatostatin after endoscopic hemostasis in patients with peptic ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1192-9.

17. Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, Calvet X, Gene E, Dominguez-Munoz JE. H. pylori eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2. Art. No.: CD004062. DOI: 10.1002/14651858.CD004062.pub2.

3.2 Endoskopisk behandling vid blödande magsår

Evidensgraderade resultat

- Endoskopisk behandling vid blödande magsår klassificerade som Forrest grad I och IIa minskar behovet av kirurgi, jämfört med ingen endoskopisk behandling (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).
- Endoskopisk behandling vid blödande magsår klassificerade som Forrest grad I och IIa minskar risken för förnyad blödning, jämfört med ingen endoskopisk behandling (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).
- Det finns motsägande vetenskapligt underlag för att bedöma effekten av endoskopisk behandling vid blödande magsår klassificerade som Forrest grad IIb (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).

Olika endoskopiska behandlingar

- Det finns inte tillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma effekten av att EGD-skopi och eventuell endoskopisk behandling görs inom 12 timmar från ankomsten till sjukhus pga blödande magsår (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).
- Tillägg av termisk eller mekanisk endoskopisk blodstillning vid blödande magsår minskar behovet av kirurgi jämfört med enbart injektionsbehandling med adrenalin (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).
- Tillägg av termisk eller mekanisk endoskopisk blodstillning vid blödande magsår minskar risken för förnyad blödning jämfört med enbart injektionsbehandling med adrenalin (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).

Kontrollendoskopi

- Att genomföra systematisk kontrollendoskopi efter initial endoskopisk behandling av blödande magsår minskar risken för förnyad blödning (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○). Däremot kan ingen skillnad visas för total dödlighet eller behovet av kirurgi (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○). Studierna använde olika syrasekretionshämmande behandlingar.

Upprepad endoskopisk behandling

- Att upprepa endoskopisk behandling vid förnyad blödning, efter initial endoskopisk behandling av blödande magsår, minskar behovet av kirurgi (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).
- Att upprepa endoskopisk behandling vid förnyad blödning, efter initial endoskopisk behandling av blödande magsår, minskar risken för kirurgiska komplikationer (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).

Behandling före EGD-skopi

- Att behandla med en engångsdos erytromycin före EGD-skopi av blödande magsår ger bättre sikt vid undersökningen (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).

Komplikationsrisk

- Det finns inte tillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma om komplikationsrisken skiljer sig mellan olika endoskopiska metoder (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○). Den totala komplikationsfrekvensen vid endoskopisk behandling är låg, mindre än en procent.

Inledning

Under 1960- och 70-talet introducerades endoskopi av mag–tarmkanalen med fiberoptikinstrument. Detta medförde bl a en ny möjlighet till tidig diagnostik av blödande magsår. Stora studier, med eller utan diagnostisk endoskopi, kunde då inte visa någon förbättring av överlevnaden. Under 1980-talet publicerades flera mindre studier som visade att man kunde stoppa blödning från esofagusvaricer med injektion av skleroserande ämnen (etanol, polidokanol). Resultaten stimulerade till randomiserade studier av behandling av blödande magsår med injektion av skleroseringsmedel och/eller adrenalin. Samtidigt utvecklades olika former av endoskopisk värmebehandling mot blödande magsår (monopolär eller bipolär koagulation, ”heat probe”, neodymium-YAG-laser och argonlaser). Sedan 1990-talet har värmebehandling med joniserad argongas (”argon plasma coagulation”, APC) samt mekanisk blodstillning med metallclips av olika konstruktioner tillkommit.

Tabell 3.2.1 Endoskopiska behandlingsmetoder.

Injektionsmetoder	Termiska metoder	Mekaniska metoder
Adrenalin	Bipolär diatermi	Clips
Skleroseringsmedel*	Heat probe	Bandligatur
Trombin	Laser	
Fibrinlim	Argonplasmakoagulation (APC)	

* Etanol, etanolamin, polidokanol, hypertont saltlösning.

Frågor

1. Vid vilka endoskopiska tecken till blödning, enligt Forrest-klassifikationen, finns evidens för att använda endoskopisk behandling vid blödande magsår?
2. Finns evidens för att endoskopisk behandling av blödande magsår bör utföras inom en viss tid efter ankomsten till sjukhus?
3. Finns evidens för skillnader i effekt mellan olika typer av endoskopiska behandlingar? Finns evidens för skillnader i effekt vid olika kombinationer av endoskopiska behandlingar?
4. Finns evidens för att systematisk kontrollendoskopi efter initial endoskopisk behandling är en effektiv metod vid behandling av blödande magsår?
5. Finns evidens för att upprepad endoskopisk behandling är en effektiv metod vid förnyad blödning efter endoskopisk behandling av blödande magsår?
6. Finns evidens för att medicinsk förbehandling kan underlätta akut endoskopi vid blödande magsår?
7. Är några endoskopiska metoder belastade med mer komplikationer eller biverkningar än andra?

Inklusions- och exklusionskriterier

Engelskspråkiga originalartiklar publicerade från år 1990 t o m september år 2009 inkluderades. Samtliga studier avser vuxna patienter med blödande magsår som fått endoskopisk behandling. Andra typer av blödningskällor i övre mag-tarmkanalen såsom åderbräck, polyper, tumörer och kärlmissbildningar har inte tagits med i sammanställningen. Systematiska översikter, metaanalyser och randomiserade kontrollerade studier (RCT) inkluderades.

För att besvara projektets frågor 1–7 har patienter, intervention, kontrollgrupp och utfallsmått (PICO) definierats på följande sätt.

Patienter

Patienter med blödande magsår. Magsårets utseende beskrivs enligt Forrest-klassifikationen.

Intervention

- Endoskopiska metoder som grupp, dvs injektionsmetoder, termiska metoder och mekaniska metoder.
- En viss endoskopisk metod (för presentation, se Kapitel 1).
- Fråga 2: Endoskopisk behandling utförs inom 12 timmar efter ankomsten till sjukhus.

Kontrollgrupp

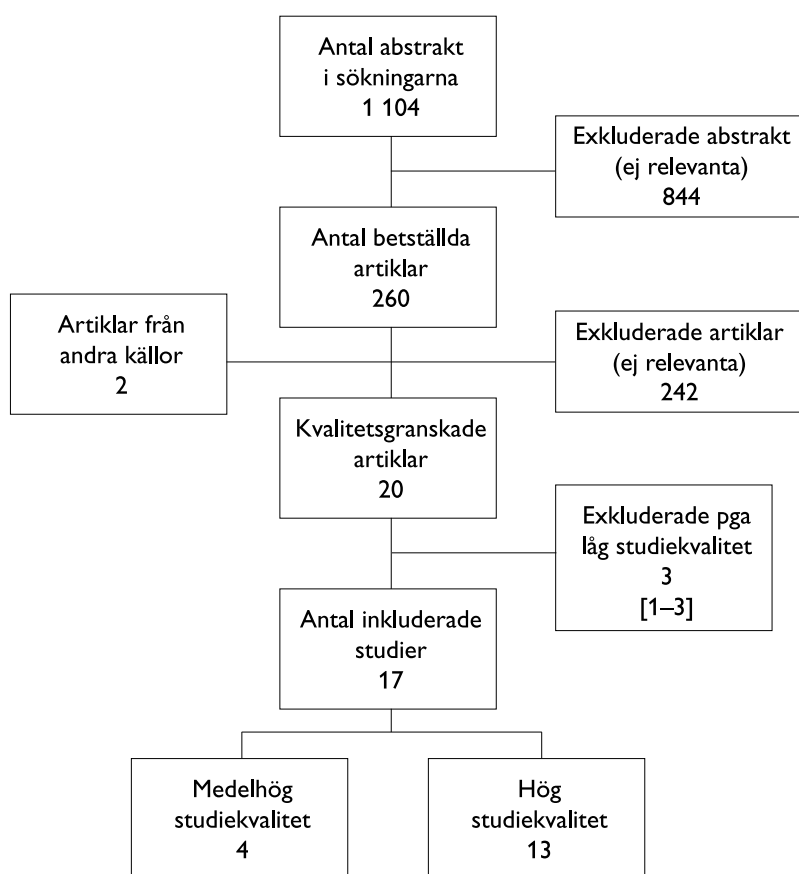
När endoskopiska metoder analyseras som grupp är jämförelsen ingen aktiv behandling eller ingen endoskopisk behandling. När en enskild endoskopisk metod utvärderas jämförs den i regel med en annan endoskopisk metod eller med en kombination av endoskopiska metoder.

Utfallsmått

Frekvens av förnyad blödning, behov av kirurgi respektive dödlighet. För fråga 2 även vårdtid.

Resultat av litteratursökningen och urval av studier

För att besvara frågorna 1–5 och 7 gjordes en litteratursökning. Söksträngen presenteras i Bilaga 2. Av 1 070 abstrakt valdes 259 artiklar ut för bedömning i fulltext. Sjutton av dessa användes för att besvara frågorna. För att besvara fråga 6 gjordes en separat litteratursökning. Denna söksträng presenteras också i Bilaga 2. Av 34 abstrakt valdes en artikel ut som bedömdes i fulltext. Två artiklar tillkom vid genomgång av referenslistor som också bedömdes i fulltext. Inkluderade artiklar framgår av Tabell 3.2.4–3.2.9. De 17 kvalitetsgranskade studierna av medelhög och hög kvalitet har tabellerats.



Figur 3.2.1 Flödesschema över urvalsprocessen. Sökstrategierna redovisas i Bilaga 2.

Beskrivning av studier och resultat

1. Vid vilka endoskopiska tecken till blödning, enligt Forrest-klassifikationen, finns evidens för att använda endoskopisk behandling vid blödande magsår?

Magsårets utseende vid EGD-skopi av blödande magsår innebär olika risker för förnyad blödning. Detta beskrevs av Forrest och medarbetare redan i början på 1970-talet. I Tabell 3.2.2 presenteras den så kallade Forrest-klassifikationen enligt en sammanställning av Laine och Peterson [4].

Tabell 3.2.2 Riskvärdering av övre mag–tarmblödning enligt Forrest-klassifikationen. Baserad på data från placebogrupper i 36 kliniska behandlingsstudier, enligt Laine och Peterson, *N Engl J Med* 1994 [4].

	Prevalens	Risk för förnyad blödning	Dödlighet
Forrest Ia+b (sprutande eller sivande blödning)	18% (4–26)	55% (17–100)	11% (0–23)
Forrest IIa (icke blödande kärlpipa)	17% (4–35)	43% (0–81)	11% (0–21)
Forrest IIb (koageltäckt sår)	17% (0–49)	22% (14–36)	7% (0–10)
Forrest IIc (flack hematinfläck)	20% (0–42)	10% (0–13)	3% (0–10)
Forrest III (vitt fibrin utan blödningstecken)	42% (19–52)	5% (0–10)	2% (0–10)

Två systematiska översikter har visat att endoskopisk behandling av Forrest grad I–IIa-sår, jämfört med ingen aktiv behandling, minskade risken för förnyad blödning och behov av kirurgisk åtgärd [5,6]. Dessa skillnader i behandlingseffekt kunde inte påvisas för patienter med koageltäckt sår, dvs Forrest grad IIb-sår [5,6].

I början av 1990-talet visade metaanalyserna av Sacks och Cook en signifikant minskning av morbiditet och dödlighet vid endoskopisk behandling av blödande magsår [3,5]. Den systematiska översikten av Cook och medarbetare från år 1992 inkluderade 30 studier varav 20 var publicerade [5]. Denna genomgång visade att endoskopisk behandling av Forrest grad I–IIa-sår, jämfört med ingen aktiv behandling, även minskade risken för död. Metaanalyserna är dock äldre och inkluderar endoskopiska tekniker som inte längre används (neodymium-YAG-laser, skleroserande ämnen) [3,5]. Metaanalysen av Sacks och medarbetare från år 1990 är känd inom behandlingsområdet men bedömdes ha låg studiekvalitet och är inte tabellerad [3].

En systematisk översikt av Kahi och medarbetare publicerad år 2005 värderade effekten av endoskopisk behandling vid Forrest grad IIB-sår [7]. Resultaten visade minskad risk för förnyad blödning men ingen skillnad i behovet av kirurgi eller dödlighet. Kahi och medarbetares metaanalys av fyra publicerade arbeten inkluderade dock ett arbete där endoskopigruppen behandlades med intravenöst famatodin. Dessutom bedömdes frekvensen av förnyad blödning bara endoskopiskt och inte kliniskt, varför denna studie inte inkluderades i en senare metaanalys av Laine och medarbetare. Den systematiska översikten av Laine och medarbetare från år 2009 inkluderade ytterligare två arbeten och kunde inte påvisa någon fördel av endoskopisk behandling vid Forrest grad IIB-sår [6].

2. Finns evidens för att endoskopisk behandling av blödande magsår bör utföras inom en viss tid efter ankomsten till sjukhus?

Värdet av att utföra tidig EGD-skopi med eventuell samtidig endoskopisk behandling har länge diskuterats. Tänkbara fördelar med tidig EGD-skopi är att man snabbt kan ställa rätt diagnos för att tidigt kunna ge rätt behandling, och att man bättre kan förutsäga det fortsatta förloppet, för att kunna ta hand om patienten på rätt vårdnivå. Mot detta måste man ställa kostnaderna för en beredskap för att kunna utföra tidig EGD-skopi under dygnets alla timmar året runt. Någon enhetlig definition av ”tidig” EGD-skopi finns inte i litteraturen.

Litteratursökningen fann tre RCT som berörde frågan om tidig EGD-skopi och eventuell behandling [1,8,9]. Studierna analyserade framför allt logistiska och ekonomiska konsekvenser av tidig endoskopi och inte effekten av själva behandlingen (se Tabell 3.2.5). En studie av Lin och medarbetare visade att patienter med blödande magsår och utbyte av blod i ventrikelsonden hade lägre behov av blodtransfusion och kortare vårdtid om EGD-skopi gjordes inom 12 timmar från ankomsten till sjukhus [1]. Denna studie bedömdes ha låg kvalitet och är inte tabellerad. I två andra studier, med hög respektive medelhög kvalitet, var andelen patienter med blödande magsår färre [8,9]. Lee och medarbetare visade att tidig EGD-skopi ger kortare vårdtid och lägre kostnad [9]. Dessa effekter ses inte i Björkman och medarbetares studie [8]. I den senare studien följde dock läkarna i stor utsträckning inte endoskopistens rekommendationer för handläggning om t ex när patienten kunde skrivas ut.

3. Finns evidens för skillnader i effekt mellan olika typer av endoskopiska behandlingar? Finns evidens för skillnader i effekt vid olika kombinationer av endoskopiska behandlingar?

För studier som jämför olika endoskopiska metoder för blodstillning gäller allmänt att initial blodstillning måste uppnås för att patienten ska kunna inkluderas i studien.

I början av 1990-talet visade metaanalyser publicerade av Sacks och medarbetare respektive Cook och medarbetare en signifikant minskad frekvens av förnyad blödning, operation och dödlighet vid endoskopisk behandling av blödande magsår [3,5]. Den systematiska översikten av Cook och medarbetare från år 1992 inkluderade 11 studier med neodymium-YAG-laser eller argonlaser, 10 studier med mono- eller bipolär värmebehandling, 4 studier med injektion av adrenalin eller polidokanol eller kombinationer av dessa samt 5 studier som jämförde värmebehandling, skleroseringsmedel eller laser mot ingen aktiv behandling [5]. Cook och medarbetare visade att samtliga endoskopiska behandlingar (laser-, värme- och injektionsbehandling) minskade risken för förnyad blödning och behovet av operation [5]. Bara laserbehandling resulterade i en signifikant lägre dödlighet [5].

Olika typer av endoskopiska behandlingar

Laserbehandlingar blev pga höga kostnader och stora problem med hanteringen mycket begränsade till högspecialiserade kliniker. Detta bidrog till att en systematisk översikt av Laine och medarbetare från år 2009 utvärderade olika endoskopiska behandlingar jämfört med ingen endoskopisk behandling [6]:

1. värmebehandling (15 studier)
2. skleroseringsmedel (3 studier)
3. adrenalin plus skleroseringsmedel (6 studier)
4. injektion av trombin eller fibrinklister (1 studie)
5. adrenalin plus värmebehandling (3 studier).

Samtliga endoskopiska behandlingar minskade risken för förnyad blödning. Endast värmebehandling respektive injektion av skleroseringsmedel minskade operationsbehovet och dödligheten.

Laine och medarbetare undersökte även behovet av akuta åtgärder vid misslyckad initial blodstillning (förnyad EGD-skopi med annan behandling, akutoperation eller endovaskulär behandling). Dessa behandlingar listas dock bara i en mindre andel av studierna [6]. Vid jämförelse av värmebehandling mot skleroseringsmedel enbart eller skleroseringsmedel plus adrenalin [6,10], påvisade två systematiska översikter ingen skillnad i frekvens av förnyad blödning, operation eller dödlighet.

Systematiska översikter med metaanalyser av studier som enbart jämförde clips med injektionsbehandling, värmebehandling eller mekanisk behandling (samt deras kombinationer) kom till olika resultat [6,10–13]. En metaanalys av Yuan och medarbetare visade ingen fördel med clips-behandling eftersom man använde mer konservativ statistik med hänsyn till studiernas heterogenitet och framför allt uteslöt studier med Dieulafoylesioner [13]. Fyra systematiska översikter visade minskad risk för förnyad blödning [6,10–12] och två visade även minskat behov av operation [6,12]. Ingen skillnad i dödlighet påvisades dock i någon av dessa metaanalyser [6,10–12].

Sammanfattningsvis visade samtliga metaanalyser att en aktiv endoskopisk behandling (värmebehandling, mekanisk behandling eller injektion av adrenalin eller skleroseringsmedel) minskade risken för förnyad blödning och behovet av operation. Dödligheten minskade endast efter värmebehandling eller injektion av skleroseringsmedel.

Kombinationer av endoskopiska behandlingar

Injektion av skleroseringsmedel ifrågasätts av många experter då dessa ämnen i sig framkallar sårbildning [14]. Studier under 1990-talet fokuserade därför på injektion av adrenalin som enkel förstahandsbehandling och på värdet av en tilläggsbehandling med skleroserande ämnen (polidokanol och etanolamin), trombin eller fibrinklister samt värmebehandling eller mekanisk behandling.

Fem systematiska översikter med metaanalyser [6,10,11,15,16] jämförde monoterapi med adrenalin mot en tilläggsbehandling vid blödande magsår som den enda [11,15,16] eller den viktigaste frågan bredvid värdet av syrasekretionshämmning [6,10]. Sexton respektive 20 studier inkluderades år 2004 och 2007 [11,15,16], 15 respektive 9 studier år 2009 [6,10]. Det mindre antalet inkluderade studier år 2009 kan framför allt förklaras av bortfall av studier som använde laser eller kontrollskopier. Antalet studier som överlappar mot den senaste publicerade systematiska översikten av Laine och medarbetare presenteras i Tabell 3.2.6.

Fem systematiska översikter visade att en tilläggsbehandling (värmebehandling, mekanisk behandling eller skleroseringsmedelinjektion) efter adrenalininjektion minskade risken för förnyad blödning, operation och död [6,10,11,15,16]. De två översikterna från år 2009 [6,10] bekräftade en signifikant mindre risk för förnyad blödning efter samtliga tilläggsbehandlingar. En minskad operationsrisk sågs däremot bara vid jämförelse av clips plus injektion mot adrenalininjektionsbehandling, medan dödligheten inte påverkades alls [6,10].

Sammanfattningsvis kom samtliga metaanalyser fram till att adrenalininjektion inte ska användas som enda behandling vid blödande magsår. Däremot saknas evidens för att en kombinationsbehandling är bättre än en framgångsrik termisk eller mekanisk primär blodstillning. Den enda metaanalys som utvärderade studier med trombin eller fibrinklister gav inget stöd för att kombinera adrenalin med dessa ämnen [6].

4. Finns evidens för att systematisk kontrollendoskopi efter initial endoskopisk behandling är en effektiv metod vid behandling av blödande magsår?

Det har framförts att man efter en lyckad endoskopisk behandling för blödande magsår bör utföra en förnyad undersökning med eventuellt kompletterande behandling efter en kortare tid (något eller några dygn). Avsikten är att minska risken för en förnyad blödning. Detta förhållningssätt leder dock till att ett antal EGD-skopier genomförs ”i onödan”, dvs på patienter som inte skulle ha fått en förnyad blödning, och kan på så sätt leda till ökat obehag för patienten och till ökade kostnader.

En metaanalys med fyra studier analyserade systematisk kontrollendoskopi efter initial endoskopisk behandling av blödande magsår [17]. Systematisk kontrollendoskopi utförd inom 24 timmar efter den första behandlingen jämfördes med endoskopisk behandling endast vid tecken till förnyad blödning. Utfallsmåtten var förnyad blödning, behov av kirurgi och död. Metaanalysen visade att systematisk kontrollendoskopi minskade risken för förnyad blödning, men inte dödligheten eller behovet av kirurgi. Tre studier använde H₂-blockerare och en studie använde protonpumpshämmare (PPI) som medicinsk behandling. I den senare studien sågs ingen effekt av systematisk kontrollendoskopi [2]. Denna studie bedömdes i vår utvärdering ha låg kvalitet.

Ytterligare en RCT har utvärderat effekten av upprepad endoskopisk behandling då PPI ges jämfört med observation [18]. Utfallsmåtten var förnyad blödning, behov av transfusion, vårdtid och död. Studien visade att systematisk kontrollendoskopi minskade risken för förnyad blödning, men påverkade inte dödligheten, vårdtiden eller behovet av kirurgi eller transfusion.

Det finns måttligt starkt vetenskapligt stöd för att systematisk kontroll-endoskopi efter initial endoskopisk behandling av blödande magsår minskar risken för förnyad blödning. Studierna har dock använt olika typer av syrasekretionshämmande läkemedelsbehandling.

5. Finns evidens för att upprepad endoskopisk behandling är en effektiv metod vid förnyad blödning efter endoskopisk behandling av blödande magsår?

Dödligheten vid blödande magsår är inte försumbar. Vid förnyad blödning efter initial endoskopisk behandling ökar dödligheten. Ofta kan förnyad endoskopisk behandling utföras, men i vissa fall behövs andra åtgärder. En fördröjning av en effektiv behandling bör undvikas. Det är därför viktigt att känna till vilken behandling som är att föredra vid tecken på förnyad blödning.

Lau och medarbetare publicerade år 1999 en RCT med hög kvalitet som jämförde endoskopisk behandling med kirurgi, hos patienter med förnyad blödning efter initialt lyckad endoskopisk behandling [19]. Studien utvärderade dödlighet efter 30 dagar, komplikationer, behov av blodtransfusion, intensivvård och vårdtid. Denna studie visade att förnyad endoskopisk behandling vid förnyad blödning efter endoskopisk behandling av blödande magsår minskade frekvensen av komplikationer. Vårdtid, intensivvårdsbehov, antal blodtransfusioner och dödlighet påverkades dock inte.

6. Finns evidens för att medicinsk förbehandling kan underlätta akut endoskopi vid blödande magsår?

Blodet i magsäcken som uppstår vid blödande magsår kan försvåra en endoskopisk undersökning och behandling. Erytromycin har visat sig öka motoriken i magsäcken genom att verka som en motilinreceptoragonist. Erytromycin skulle därför kunna förbättra sikten vid endoskopisk behandling av blödande magsår.

Tre RCT som utvärderade förbehandling med erytromycin inför EGD-skopi vid blödande magsår identifierades. Studierna använde något olika kriterier, såväl subjektiva som objektiva, för bedömning av visuell kvalitet och undersökningens kvalitet. Samtliga studier visade på en bättre visu-

ell kvalitet vid undersökningen efter förbehandling med erytromycin. Två av studierna visade dessutom att behovet av förnyad endoskopisk behandling minskade [20,21]. En studie kunde inte styrka detta [22]. Studien av Frossard och medarbetare visade också att den endoskopiska behandlingstiden förkortades [21], men detta fynd kunde inte verifieras i studien av Carbonell och medarbetare [22].

7. Är några endoskopiska metoder belastade med mer komplikationer eller biverkningar än andra?

Det går inte att säga att en särskild endoskopisk behandlingsmetod är kopplad till en större risk för komplikationer. Generellt kan man säga att komplikationsfrekvensen vid endoskopisk behandling av blödande magsår är låg. En stor metaanalys av Laine och medarbetare från år 2009 visade en total komplikationsfrekvens på 0,8 procent vid endoskopisk behandling [6]. Komplikationer var vanligare vid endoskopisk behandling än utan endoskopisk behandling, men skillnaden var inte statistiskt signifikant. Tabell 3.2.3 visar frekvensen av komplikationer för de olika behandlingsalternativen [6].

Tabell 3.2.3 Frekvensen av komplikationer vid endoskopisk behandling enligt den systematiska översikten av Laine och medarbetare [6].

Endoskopisk metod	Behandlingsrelaterad komplikation
Adrenalin enbart	Blödning 0,2 procent, perforation 0 procent
Sklerosering + adrenalin	Blödning 0,1 procent, perforation 0,4 procent
Heat probe + adrenalin	Blödning 0,2 procent, perforation 0,8 procent
Bipolär koagulering + adrenalin	Blödning 0,2 procent, perforation 0,3 procent
Trombin eller fibrinklister + adrenalin	Blödning 0 procent, perforation 0,5 procent
Clips + adrenalin	Blödning 0 procent, perforation 0 procent

En metaanalys av Marmo och medarbetare från år 2007 studerade effekten av en endoskopisk behandlingsmetod jämfört med en kombination av två behandlingsmetoder vid blödande magsår. Resultaten visade att risken för perforation var större i gruppen som fått kombinerad behandling (0,6% jämfört med 0%) [11]. Metaanalysen av Vergara och medarbetare från samma år visade ingen skillnad i frekvens av komplikationer mellan endoskopisk monoterapi och endoskopisk kombinationsbehandling, vid behandling av blödande magsår (1,1% i båda grupperna) [16]. Metaanalysen av Cook och medarbetare visade perforation hos knappt 1 procent av de behandlade och inducerad blödning som ledde till kirurgi hos cirka 0,5 procent [5].

Sammanfattning

Endoskopisk behandling vid akut blödning från magsår är idag väl etablerad i sjukvården. Litteraturen på området är omfattande och visar att behandlingen är väl dokumenterad vid pågående blödning och synlig kärlpipa och att man i första hand bör välja en termisk eller mekanisk metod för blodstillning. Om injektion av adrenalin används primärt bör den kompletteras med en termisk eller mekanisk metod. Förbehandling bör ges med erytromycin, och komplikationsfrekvensen är låg oavsett metod. Vid förnyad blödning bör i första hand en ny endoskopi göras med kompletterande endoskopisk behandling. Trots att det finns ett stort antal studier publicerade så behövs ytterligare studier för att visa vilken den optimala tekniken är för blodstillning i olika situationer.

Table 3.2.4 Question 1: Is there evidence for endoscopic treatment of bleeding ulcers based on endoscopic signs according to the Forrest classification?

Meta-analyses and systematic reviews					
First author Year Reference Country	Overall aim Purpose (incl study population and setting)	Number and type of studies	Outcome domains	Results	Study quality Comments
Laine et al 2009 [6] USA	Systematic review To compare different endoscopic therapies in the treatment of bleeding peptic ulcer Forrest grade I-IIa	75 RCTs (all full papers)	Recurrent bleeding (primary endpoint) Need for surgery Mortality	<p><u>Recurrent bleeding</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Other monotherapies better than epinephrine RR 0.58 (95% CI 0.36–0.93) • Epinephrine + other therapies better than epinephrine alone RR 0.34 (95% CI 0.23–0.50) • Thermal contact RR 0.44 (95% CI 0.36–0.54) and sclerotherapy RR 0.56 (95% CI 0.38–0.83) better than no endoscopic treatment • Clips better than epinephrine RR 0.22 (95% CI 0.09–0.55) • All endoscopic therapies pooled effective for active bleeding RR 0.29 (95% CI 0.20–0.43) and visible vessel RR 0.49 (95% CI 0.40–0.59) but not for clot <p><u>Need for surgery</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Other monotherapies better than epinephrine RR 0.44 (95% CI 0.20–0.98) • Epinephrine + other therapies better than epinephrine alone RR 0.33 (95% CI 0.17–0.66) • Thermal contact RR 0.39 (95% CI 0.27–0.55) and sclerotherapy RR 0.24 (95% CI 0.09–0.64) better than no endoscopic treatment • Clips better than epinephrine RR 0.22 (95% CI 0.06–0.83) • All endoscopic therapies pooled effective for active bleeding RR 0.25 (95% CI 0.13–0.50) and visible vessel RR 0.41 (95% CI 0.24–0.71) but not for clot <p><u>Mortality</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Thermal contact RR 0.39 (95% CI 0.27–0.55) and sclerotherapy RR 0.58 (95% CI 0.34–0.98) better than no endoscopic treatment 	High

The table continues on the next page

Table 3.2.4 continued

Meta-analyses and systematic reviews					
First author Year Reference Country	Overall aim Purpose (incl study population and setting)	Number and type of studies	Outcome domains	Results	Study quality Comments
Kahi et al 2005 [7] USA	Systematic review To compare endoscopic and medical therapy in patients with bleeding peptic ulcer with ad- herent clot Forrest grade IIb	6 RCTs (4 full papers) 4 RCTs in full papers are included in Laine 2009 [6]	Recurrent bleeding Need for surgery Mortality Hospital stay Blood transfusion	<u>Recurrent bleeding</u> Less recurrent bleeding in endoscopic therapy RR 0.35 (95% CI 0.14–0.83) No difference in other outcomes	High
Cook et al 1992 [5] USA	Systematic review To examine the effect of endoscopic therapy in non-variceal upper GI bleeding Forrest grade I–IIa	30 RCTs (20 full papers) 10 RCTs in full papers are in- cluded in Laine 2009 [6]	Recurrent bleeding Need for surgery Mortality	All endoscopic therapies reduced; <u>Recurrent bleeding</u> OR 0.38 (95% CI 0.32–0.45) <u>Need for surgery</u> OR 0.36 (95% CI 0.28–0.45) <u>Mortality</u> OR 0.55 (95% CI 0.40–0.76) Subgroup analysis showed that the effect was seen in patients with active bleeding and visible vessel only	Moderate

CI = Confidence interval; GI = Gastrointestinal; RR = Relative risk;
OR = Odds ratio; RCT = Randomised controlled trial

Table 3.2.5 Question 2: Is there evidence that endoscopic treatment of bleeding ulcers should be delivered within a certain time frame after admission to hospital?

Randomised controlled trials						
First author Year Reference Country	Study design Setting	Population Number at baseline Male/female Age Drop out rate	Intervention (I) Follow-up time	Control (C) Follow-up time	Results	Study quality Comments
Björkman et al 2004 [8] USA	RCT Multicenter University hospital	n=93 Male/female: 62/31 <u>Mean age</u> I: 57 (52–62) years C: 52 (47–57) years No drop outs	Early endoscopy <6 hours 30 days	Elective endoscopy 30 days	No difference in hospital stay or ICU. Physicians did not follow endoscopists' recommendation	Moderate
Lee et al 1999 [9] USA	RCT University hospital	n=110 Male/female: 79/31 <u>Mean age</u> I: 47±15 years C: 51±18 years No drop outs	Early endoscopy 1–2 hours 30 days	Elective endoscopy 1–2 days 30 days	Shorter hospital stay: p=0.0001 (I) Lower cost: p=0.00006 (I)	High

C = Control, I=Intervention; CI = Confidence interval; ICU = Intensive care unit;
RCT = Randomised controlled trial

Table 3.2.6 Question 3: Is there evidence of differences in effects between different endoscopic treatments? Is there evidence of differences in effects in combining different endoscopic treatments?

Meta-analyses and systematic reviews					
First author Year Reference Country	Overall aim Purpose (incl study population and setting)	Number and type of studies	Outcome domains	Results	Study quality Comments
Laine et al 2009 [6] USA	See table 3.2.4				High
Barkun et al 2009 [10] Canada	Systematic review To compare different endoscopic techniques for bleeding peptic ulcer	41 RCTs (all full papers) 30 RCTs are included in Laine 2009 [6]	Recurrent bleeding Need for surgery Mortality	<p><u>Recurrent bleeding</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Less recurrent bleeding with endoscopic therapy vs pharmacotherapy OR 0.35 (95% CI 0.27–0.46) • Less recurrent bleeding with combination therapy vs injection OR 0.27 (95% CI 0.11–0.66) • Less recurrent bleeding with clips vs injection OR 0.36 (95% CI 0.17–0.76) • Less recurrent bleeding with clips vs thermal OR 0.24 (95% CI 0.06–0.95) <p><u>Need for surgery</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Less with endoscopic therapy vs pharmacotherapy OR 0.57 (95% CI 0.41–0.81) <p><u>Mortality</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Less with endoscopic therapy vs pharmacotherapy OR 0.57 (95% CI 0.37–0.89) 	High
Yuan et al 2008 [13] Canada	Systematic review To compare endo- scopic clipping with other endoscopic techniques for non-variceal upper GI bleeding	12 RCTs (all full papers) 7 RCTs are included in Laine 2009 [6]	Initial homeostasis Recurrent bleeding Need for surgery Mortality	No significant differences were found	High

The table continues on the next page

Table 3.2.6 continued

Meta-analyses and systematic reviews						
First author Year Reference Country	Overall aim Purpose (incl study population and setting)	Number and type of studies	Outcome domains		Results	Study quality Comments
Marmo et al 2007 [11] Italy	Systematic review To compare endoscopic monotherapy with dual therapy in peptic ulcer bleeding	20 RCTs (all full papers) 17 RCTs are included in Laine 2009 [6]	Recurrent bleeding Need for surgery Mortality		Dual therapy reduced; <u>Recurrent bleeding</u> OR 0.59 (95% CI 0.44–0.80) <u>Need for surgery</u> OR 0.66 (95% CI 0.49–0.89) Subcategory analysis showed that dual therapy was significantly superior to injection but not to mechanical or thermal therapy <u>Mortality</u> No effect	High
Sung et al 2007 [12] China	Systematic review To compare the efficacy of hemoclips vs injection or thermocoagulation in bleeding peptic ulcers	15 RCTs (13 full papers) 8 RCTs are included in Laine 2009 [6]	Initial haemostasis Definite haemostasis Recurrent bleeding Need for surgery Mortality		<u>Definite haemostasis</u> • Higher with clips than injection RR 1.14 (95% CI 1.00–1.30) • Clips + injection vs injection alone RR 1.13 (95% CI 1.03–1.23) with less need for surgery No difference between clips and thermocoagulation <u>Recurrent bleeding</u> • Clips vs injection RR 0.49 (95% CI 0.30–0.79) • Clips+injection vs injection RR 0.47 (95% CI 0.28–0.76) <u>Need for surgery</u> • Clips vs injection RR 0.37 (95% CI 0.15–0.9) • Clips + injection vs injection RR 0.23 (95% CI 0.08–0.7) <u>Mortality</u> No differences	High

The table continues on the next page

Table 3.2.6 continued

Meta-analyses and systematic reviews						
First author Year Reference Country	Overall aim Purpose (incl study population and setting)	Number and type of studies	Outcome domains		Results	Study quality Comments
Vergara et al 2007 [16] Spain	Systematic review To compare the efficacy of epinephrine alone with epinephrine combined with a second procedure in bleeding peptic ulcers	17 RCTs (15 full papers) 13 RCTs in full papers are included in Laine 2009 [6]	Further bleeding Need for surgery Mortality		Combination reduced; <i>Recurrent bleeding</i> OR 0.51 (95% CI 0.39–0.66) <i>Need for surgery</i> OR 0.63 (95% CI 0.45–0.89) <i>Mortality</i> OR 0.50 (95% CI 0.30–0.82) No difference in complication rates	Moderate
Calvet et al 2004 [15] Spain	Systematic review To compare the efficacy of epinephrine alone with epinephrine combined with a second procedure in bleeding peptic ulcers	16 RCTs (14 full papers) 13 RCTs in full papers are included in Laine 2009 [6]	Further bleeding Need for surgery Mortality		Combination reduced; <i>Recurrent bleeding</i> OR 0.53 (95% CI 0.40–0.69) <i>Need for surgery</i> OR 0.64 (95% CI 0.46–0.90) <i>Mortality</i> OR 0.51 (95% CI 0.31–0.84)	High
Cook et al 1992 [5] USA	See table 3.2.4					Moderate

CI = Confidence interval; GI = Gastrointestinal; OR = Odds ratio;
RCT = Randomised controlled trial; RR = Relative risk

Table 3.2.7a Question 4: Is there evidence that scheduled second look endoscopy is effective after initial endoscopic treatment of bleeding ulcers?

Meta-analyses and systematic reviews					
First author Year Reference Country	Overall aim Purpose (incl study population and setting)	Number and type of studies	Outcome domains	Results	Study quality Comments
Marmo et al [17] 2003 Italy	Systematic review To evaluate the effect of a scheduled second look endoscopy with treatment in peptic ulcer bleeding	4 RCTs (all full papers) 3 with H ₂ RA 1 with PPI	Recurrent bleeding Need for surgery Mortality	Second look reduced the risk for; <i>Recurrent bleeding</i> OR 0.64 (95% CI 0.44–0.95) <i>Need for surgery</i> No difference <i>Mortality</i> No difference	High

CI = Confidence interval; H₂RA = Histamine-2 receptor antagonist; OR = Odds ratio;
PPI = Proton pump inhibitor; RCT = Randomised controlled trial

Table 3.2.7b Question 4: Is there evidence that scheduled second look endoscopy is effective after initial endoscopic treatment of bleeding ulcers?

Randomised controlled trials						
First author Year Reference Country	Study design Setting	Population Number at baseline Male/female Age Drop out rate	Intervention (I) Follow-up time	Control (C) Follow-up time	Results	Study quality Comments
Chiu et al 2003 [18] China	RCT Regional hospital	n=194 Male/female: 132/62 <i>Mean age</i> I: 68.7 years C: 67.5 years No drop outs	Second look endoscopy IV omeprazol 40 mg twice daily for 3 days 30 days	Observation IV omeprazol 40 mg twice daily for 3 days 30 days	<i>Recurrent bleeding</i> RR 0.33 (95% CI 0.1–0.96)	High

C = Control; CI = Confidence interval; I = Intervention; IV = Intravenous;
RCT = Randomised controlled trial; RR = Relative risk

Table 3.2.8 Question 5: Is there evidence that repeating endoscopic treatment is effective in patients with recurrent bleeding ulcer after endoscopic treatment of bleeding ulcers?

Randomised controlled trials						
First author Year Reference Country	Study design Setting	Population Number at baseline Male/female Age Drop out rate	Intervention (I) Follow-up time	Control (C) Follow-up time	Results	Study quality Comments
Lau et al 1999 [19] China	RCT University hospital	n=92 Male/female: 70/22 <u>Mean age</u> I: 65±17 years C: 65±15 years No drop outs	Endoscopic retreatment 111 days	Surgery 111 days	Fewer complications (I). No difference in mortality	High

C = Control; I = Intervention; RCT = Randomised controlled trial

Table 3.2.9 Question 6: Is there evidence that medical pretreatment can facilitate acute upper endoscopy (EGD) for bleeding ulcers?

Randomised controlled trials						
First author Year Reference Country	Study design Setting	Population Number at baseline Male/female Age Drop out rate	Intervention (I) Follow-up time	Control (C) Follow-up time	Results	Study quality Comments
Carbonell et al 2006 [22] France	RCT University hospital	n=100 Male/female: 78/21 <u>Mean age</u> I: 59.3±14.6 years C: 57.0±13.4 years 1 drop out	Erythromycin 250 mg intravenously x 1 48 hours	Placebo 48 hours	Endoscopic visibility better p<0.05 (I)	High
Coffin et al 2002 [20] France	RCT University hospital	n=41 Male/female: 25/16 <u>Mean age</u> I: 56±19 years C: 58±20 years No drop outs	Erythromycin 3 mg/kg intravenously x 1 8 days	No treatment 8 days	Endoscopic visibility better p=0.02 (I). Second look ns	Moderate
Frossard et al 2002 [21] Switzerland	RCT University hospital	n=105 Male/female: 84/21 <u>Mean age</u> I: 59.2±15 years C: 64.5±16 years No drop outs	Erythromycin 250 mg intravenously x 1 24 hours	Placebo 24 hours	Endoscopic visibility better p<0.001 (I). Shorter endoscopy p=0.036 (I). Less second look p=0.018 (I)	High

C=Control, I=Intervention; RCT = Randomised controlled trial

Referenser

1. Lin HJ, Wang K, Perng CL, Chua RT, Lee FY, Lee CH, et al. Early or delayed endoscopy for patients with peptic ulcer bleeding. A prospective randomized study. *J Clin Gastroenterol* 1996;22:267-71.
2. Messmann H, Schaller P, Andus T, Lock G, Vogt W, Gross V, et al. Effect of programmed endoscopic follow-up examinations on the rebleeding rate of gastric or duodenal peptic ulcers treated by injection therapy: a prospective, randomized controlled trial. *Endoscopy* 1998;30:583-9.
3. Sacks HS, Chalmers TC, Blum AL, Berrier J, Pagano D. Endoscopic hemostasis. An effective therapy for bleeding peptic ulcers. *JAMA* 1990;264:494-9.
4. Laine L, Peterson WL. Bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1994;331:717-27.
5. Cook DJ, Guyatt GH, Salena BJ, Laine LA. Endoscopic therapy for acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1992;102:139-48.
6. 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.
7. Kahi CJ, Jensen DM, Sung JJ, Bleau BL, Jung HK, Eckert G, et al. Endoscopic therapy versus medical therapy for bleeding peptic ulcer with adherent clot: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2005;129:855-62.
8. Bjorkman DJ, Zaman A, Fennerty MB, Lieberman D, Disario JA, Guest-Warnick G. Urgent vs. elective endoscopy for acute non-variceal upper-GI bleeding: an effectiveness study. *Gastrointest Endosc* 2004;60:1-8.
9. Lee JG, Turnipseed S, Romano PS, Vigil H, Azari R, Melnikoff N, et al. Endoscopy-based triage significantly reduces hospitalization rates and costs of treating upper GI bleeding: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 1999;50:755-61.
10. Barkun AN, Martel M, Toubouti Y, Rahme E, Bardou M. Endoscopic hemostasis in peptic ulcer bleeding for patients with high-risk lesions: a series of meta-analyses. *Gastrointest Endosc* 2009;69:786-99.
11. Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, Bianco MA, D'Angella R, Cipolletta L. Dual therapy versus monotherapy in the endoscopic treatment of high-risk bleeding ulcers: a meta-analysis of controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2007;102:279-89; quiz 469.
12. Sung JJ, Tsoi KK, Lai LH, Wu JC, Lau JY. Endoscopic clipping versus injection and thermo-coagulation in the treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Gut* 2007;56:1364-73.
13. 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;68:339-51.
14. Croffie J, Somogyi L, Chuttani R, DiSario J, Liu J, Mishkin D, et al. Sclerosing agents for use in GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2007;66:1-6.

15. Calvet X, Vergara M, Brullet E, Gisbert JP, Campo R. Addition of a second endoscopic treatment following epinephrine injection improves outcome in high-risk bleeding ulcers. *Gastroenterology* 2004; 126:441-50.
16. Vergara M, Calvet X, Gisbert JP. Epinephrine injection versus epinephrine injection and a second endoscopic method in high risk bleeding ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD005584. DOI: 10.1002/14651858.CD005584.pub2.
17. Marmo R, Rotondano G, Bianco MA, Piscopo R, Prisco A, Cipolletta L. Outcome of endoscopic treatment for peptic ulcer bleeding: Is a second look necessary? A meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2003;57:62-7.
18. Chiu PW, Lam CY, Lee SW, Kwong KH, Lam SH, Lee DT, et al. Effect of scheduled second therapeutic endoscopy on peptic ulcer rebleeding: a prospective randomised trial. *Gut* 2003;52:1403-7.
19. Lau JY, Sung JJ, Lam YH, Chan AC, Ng EK, Lee DW, et al. Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcers. *N Engl J Med* 1999;340:751-6.
20. Coffin B, Pocard M, Panis Y, Riche F, Laine MJ, Bitoun A, et al. Erythromycin improves the quality of EGD in patients with acute upper GI bleeding: a randomized controlled study. *Gastrointest Endosc* 2002;56:174-9.
21. Frossard JL, Spahr L, Queneau PE, Giostra E, Burckhardt B, Ory G, et al. Erythromycin intravenous bolus infusion in acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 2002;123:17-23.
22. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Boelle PY, Becquemont L, Poupon R. Erythromycin infusion prior to endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double-blind trial. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1211-5.

3.3 Kirurgisk och endovaskulär behandling vid blödande magsår

Evidensgraderade resultat

- Det finns inte tillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra vilka patienter med blödande magsår som löper så hög risk för att endoskopisk behandling ska misslyckas att annan metod (kirurgi eller endovaskulär behandling) direkt ska användas (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).
- Det finns inte tillräckligt vetenskapligt underlag för att jämföra effekten av olika kirurgiska metoder vid behandling av blödande magsår (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).
- Det finns inte tillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma effekten av endovaskulär behandling hos patienter med blödande magsår där en tidigare endoskopisk eller kirurgisk behandling har misslyckats (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).

Studier saknas

- Det saknas vetenskapligt underlag för att jämföra effekterna av endovaskulär och kirurgisk behandling, vid förnyad blödning efter endoskopisk behandling av blödande magsår (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).

Inledning

Blödande magsår är en potentiellt livshotande komplikation till magsår. Trots introduktionen av effektiv endoskopisk och medicinsk behandling, som nu är förstahandsalternativ även vid massiv blödning, finns ett litet antal patienter som inte svarar på dessa behandlingar. Kirurgisk behandling är då en sista utväg för att kontrollera blödningen. Detta gäller ofta äldre patienter med andra sjukdomar, och behandlingen medför ofta hög komplikationsfrekvens och dödlighet.

Vid en historisk tillbakablick på kirurgins roll vid behandling av blödande magsår har det funnits ett stort intresse för vid vilken tidpunkt och

med vilken operativ metod den kirurgiska behandlingen ska ske. Det finns två randomiserade kontrollerade studier (RCT) gjorda innan den endoskopiska behandlingen utvecklades [1,2]. Patienterna randomiserades efter fastställda kriterier till tidig eller sen kirurgisk behandling. I den ena studien påvisades att tidig kirurgisk behandling var associerad med en minskad dödlighet hos patienter över 60 år [1]. Patienter yngre än 60 år hade inte någon nytta av tidig kirurgi. I den andra studien påvisades däremot att dödligheten var fem gånger högre i den grupp som opererades i ett tidigt skede [2]. Båda studierna har låg kvalitet.

I den publicerade litteraturen är ofta kirurgi slutpunkten för att utvärdera endoskopiska studier. I takt med att de endoskopiska behandlingsresultaten blivit mer framgångsrika så har behovet av kirurgisk behandling sjunkit dramatiskt. Samtidigt har det skett en selektion, så att de patienter som numera opereras utgör de allra svåraste fallen. Valet av kirurgisk metod har sedan länge varit en kontroversiell fråga. Vissa centra har förordat mer omfattande kirurgiska åtgärder för att minska risken för förnyad blödning, medan andra har argumenterat för en mer konservativ kirurgi för att minska risken för komplikationer. Före upptäckten av *H. pylori* och potenta protonpumpshämmare (PPI) påverkades ofta den kirurgiska strategin, även vid den akuta åtgärden mot blödande magsår, av synsättet att man förutom att stoppa blödningen även skulle bota magsårssjukdomen. Numera är den etablerade behandlingen av magsår avlägsnande av *H. pylori* med en kombinationsbehandling av två antibiotika och en PPI (så kallad *H. pylori*-eradikering). Detta medför att syftet med den kirurgiska åtgärden nu endast är att häva blödningen.

Redan på 1970-talet föreslogs endovaskulär behandling som ett alternativ till kirurgisk behandling. Endovaskulär behandling innebär att man utför en angiografi (röntgen av blodkärl) för att identifiera det blödande kärlet. Sedan kan man med olika tekniker embolisera (täppa till) det blödande kärlet. Allteftersom tillgången på utbildade interventionella radiologer ökat och katetrar och emboliseringsmaterial förbättrats, har

tekniken framför allt blivit en behandlingsmöjlighet hos patienter där en operativ behandling bedöms som en alltför hög risk. Flera centra har endovaskulär behandling som ett alternativ till de akuta kirurgiska ingreppen.

Frågor

1. Finns evidens för vilka patienter med blödande magsår som har hög risk för en misslyckad endoskopisk behandling och då annan metod (kirurgi eller endovaskulär behandling) bör användas?
2. Finns evidens för skillnader i effekt mellan olika kirurgiska metoder vid behandling av blödande magsår?
3. Finns evidens för att endovaskulär behandling är en effektiv metod vid behandling av blödande magsår?

Inklusions- och exklusionskriterier

Engelskspråkiga originalartiklar publicerade från år 1980 t o m september 2009 inkluderades. Samtliga studier avser vuxna patienter med blödande magsår som fått kirurgisk eller endovaskulär behandling. Andra typer av blödningskällor i övre mag–tarmkanalen såsom åderbräck, polyper, tumörer och kärlmissbildningar har inte tagits med i sammanställningen. Systematiska översikter, randomiserade kontrollerade studier och observationsstudier utan kontrollgrupp inkluderades.

För att besvara projektets frågor har patienter, intervention, kontrollgrupp och utfallsmått (PICO) definierats på följande sätt.

Patienter

Patienter med massiv blödning eller fortsatt blödning med påverkan på blodcirkulationen. Patienter med blödande magsår som fått initial endoskopisk behandling eller patienter med förnyad blödning efter initialt lyckad endoskopisk behandling.

Intervention

- Endoskopisk behandling eller upprepad endoskopisk behandling (vid förnyad blödning) efter initialt lyckad endoskopisk behandling.
- Fråga 2: Jämförelse mellan olika kirurgiska metoder.
- Fråga 3: Endovaskulär behandling.

Kontrollgrupp

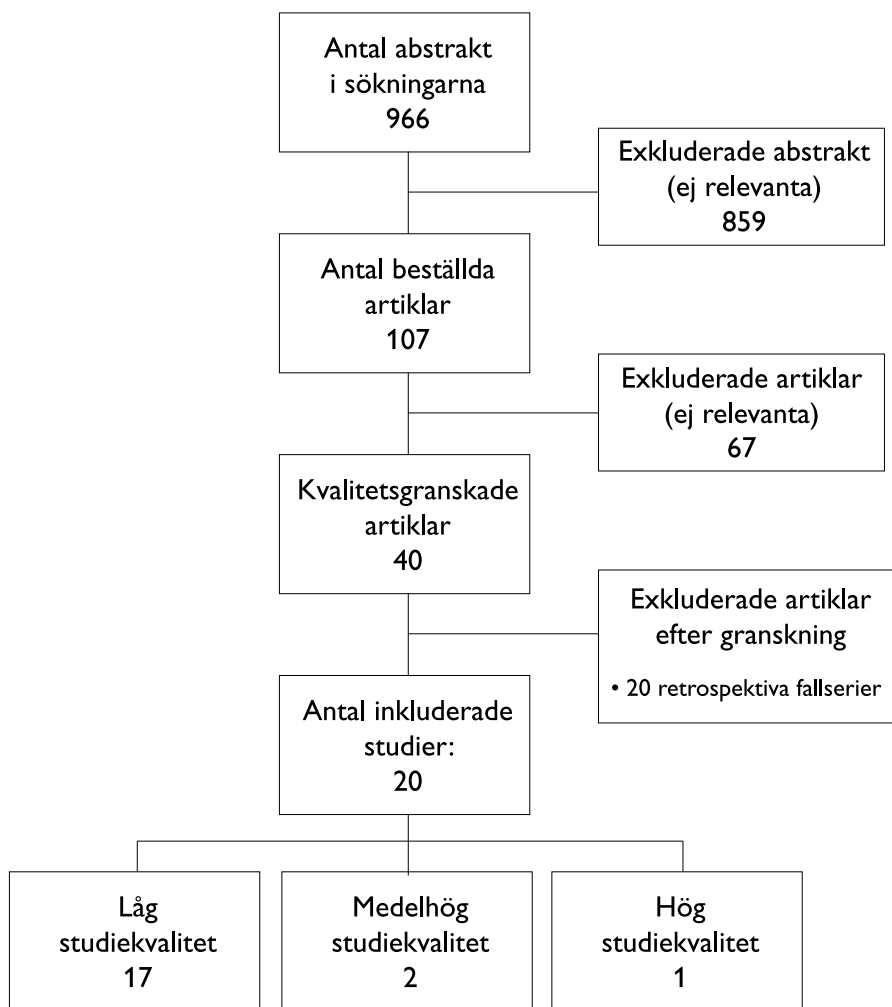
- Kirurgisk behandling.
- Fråga 2: Jämförelse mellan olika kirurgiska metoder.

Utfallsmått

Frekvens av förnyad blödning, behov av kirurgi respektive dödlighet. Vårdtid, intensivvårdsbehov, antal blodtransfusioner och komplikationer. I förekommande fall analyseras riskfaktorer (fråga 1).

Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Sammanlagt beställdes 107 artiklar i fulltext, varav 67 inte uppfyllde inklusionskriterierna (t ex annat språk, ej adekvat frågeställning, enbart abstrakt eller fallserie). Fyrtio artiklar kvalitetsgranskades, varav 20 exkluderades. Av de 20 inkluderade studierna hade 17 låg, 2 medelhög och 1 hög kvalitet (se Tabell 3.3.1–3.3.3). Vi har valt att tabellera även studierna med låg kvalitet i detta kapitel.



Figur 3.3.1 Flödesschema över urvalsprocessen. Sökstrategierna redovisas i Bilaga 2.

Beskrivning av studier och resultat

1. Finns evidens för vilka patienter med blödande magsår som har hög risk för en misslyckad endoskopisk behandling och då annan metod (kirurgi eller endovaskulär behandling) bör användas?

En RCT jämförde endoskopisk behandling med injektion av fibrinklister med elektiv kirurgi efter initial endoskopisk blodstillning [4]. De strikta inklusionskriterierna ledde till att 65 procent av patienterna fick exkluderas, vilket i sin tur ledde till att patientrekryteringen drog ut på tiden. Studien påvisade en högre risk för förnyad blödning efter endoskopisk behandling jämfört med kirurgisk behandling, vilket framkom vid en interimanalys men ingen skillnad i dödlighet. Detta gjorde att studien, som har medelhög kvalitet, avslutades i förtid efter interimanalysen. En RCT av hög kvalitet av Lau och medarbetare från år 1999 jämförde upprepad endoskopisk behandling med kirurgi, vid förnyad blödning efter initialt lyckad endoskopisk behandling [5]. Vårdtid, intensivvårdsbehov, antal blodtransfusioner och dödlighet uppvisade inga skillnader (se även Kapitel 3.2). I studien observerades att lågt blodtryck (hypotension) vid randomiseringen och magsår större än 2 cm var oberoende riskfaktorer för ett endoskopiskt misslyckande.

I en prospektiv observationsstudie försökte man finna faktorer som var associerade med endoskopiskt misslyckande [6]. I studien ingick patienter med aktiv blödning eller synlig kärlpipa. Studien visade att den endoskopiska behandlingen var effektiv i 82,5 procent av fallen. Chock vid inskrivningen (definierat som en puls över 100 och/eller ett systoliskt blodtryck under 100 mm Hg), lågt hemoglobinvärde, pågående blödning och sår i bakväggen av tolvfingertarmen var associerade med misslyckad endoskopisk behandling. Studien har låg kvalitet.

Det finns ännu inte tillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma vilka patienter med blödande magsår som har hög risk för en misslyckad endoskopisk behandling.

2. Finns evidens för skillnader i effekt mellan olika kirurgiska metoder vid behandling av blödande magsår?

Med olika kirurgiska metoder avses t ex suturligatur, excision och resektion. I en RCT av medelhög kvalitet jämfördes begränsad kirurgi i form av omstickning eller excision av såret i ena gruppen med mer omfattande kirurgi, som resektion eller vagotomi och pylorusplastik, i den andra gruppen [7]. Man fann ingen skillnad i dödlighet mellan grupperna. I en annan studie av låg kvalitet gjordes motsvarande jämförelse mellan omstickning och vagotomi med resektion [8]. En lägre frekvens av förnyad blödning påvisades i resektionsgruppen, men ingen skillnad i postoperativ komplikationsfrekvens eller dödlighet kunde påvisas.

En prospektiv observationsstudie från år 2008 inkluderade enbart patienter med sår i tolvfingertarmen [9]. Studien fann en låg risk för förnyad blödning vid enbart omstickning och ligatur av arteria gastroduodenalis, och författarna anförde att det därmed var tveksamt att göra större kirurgiska ingrepp. Studien bedömdes ha låg kvalitet.

I fyra retrospektiva observationsstudier jämfördes olika kirurgiska tekniker [10–13]. I en studie pekade resultaten på att resektion minskade risken för förnyad blödning jämfört med omstickning eller excision av ulcerationen [11]. Den andra studien pekade i samma riktning, dvs på att förnyad blödning var vanligare efter omstickning med vagotomi och pylorusplastik än efter resektion [12]. I den tredje studien fann man däremot att gruppen med enbart omstickning hade en signifikant lägre dödlighet [13]. Den fjärde studien, som inkluderade 907 patienter opererade med omstickning med vagotomi och dränage jämfört med vagotomi och resektion, påvisade ingen skillnad i dödlighet efter 30 dagar, komplikationsrisk eller frekvens av förnyad blödning [10].

Sammanfattningsvis finns det idag inte tillräckligt med vetenskapligt underlag för att bedöma skillnader i effekt mellan olika kirurgiska metoder vid behandling av blödande magsår.

3. Finns evidens för att endovaskulär behandling är en effektiv metod vid behandling av blödande magsår?

Ett alternativ till endoskopisk och kirurgisk behandling vid blödande magsår är endovaskulär behandling. Inga metaanalyser eller RCT finns ännu publicerade gällande denna fråga. Fem retrospektiva observationsstudier har analyserat endovaskulär behandling hos patienter med fortsatt blödning trots endoskopisk eller kirurgisk behandling [14–18]. Samtliga studier saknar kontrollgrupp, har olika utfallsmått och har bedömts ha låg kvalitet. Två av studierna är baserade delvis på samma patientmaterial [16,17]. Den endovaskulära behandlingen åstadkom blodstillning efter en behandling hos 72–83 procent av patienterna, och efter två behandlingar hos 77–94 procent [14–18]. Behandlingen misslyckades hos 6–23 procent av patienterna.

I en av studierna fann man att förnyad blödning var associerad med koagulationsrubbning, längre tid till angiografi, större transfusionsvolym, användning av endast coil som emboliseringsmedel och förekomst av en kombination av två eller fler andra allvarliga sjukdomar (komorbiditet) [17]. Koagulationsrubbning och användning av enbart coil som emboliseringsmedel var båda oberoende riskfaktorer för en misslyckad endovaskulär behandling [17].

Två retrospektiva observationsstudier har jämfört endovaskulär respektive kirurgisk behandling efter misslyckad endoskopisk behandling [19,20]. Båda studierna bedömdes ha låg kvalitet. Ingen skillnad kunde ses mellan grupperna avseende förnyad blödning eller dödlighet, trots att patienterna som fick endovaskulär behandling var äldre och hade högre förekomst av hjärt-kärlsjukdom och påverkad koagulation.

Sammanfattning

Behovet av kirurgisk behandling har minskat kraftigt sedan den endoskopiska behandlingen utvecklades. Kirurgi kan idag betraktas som en sista utväg för de få patienter där blödningen inte kan kontrolleras med endoskopisk behandling. En studie pekar på att lågt blodtryck vid randomiseringen och sår större än 2 cm är oberoende riskfaktorer för när endoskopisk behandling inte är tillräcklig.

Dödligheten vid kirurgi är fortfarande hög och orsakas ofta av komplikationer i hjärt-kärlsystemet. Detta beror delvis på fortsatt blödning eller förnyad blödning trots upprepade endoskopiska behandlingsförsök, vilket leder till allt större blodförlust och till att patienterna hamnar i ett sämre allmäntillstånd. Dessa patienter är dessutom ofta åldrade och har andra komplicerande sjukdomar. Det finns inte tillräckligt med vetenskapligt underlag för att bedöma vilken typ av kirurgi som ska användas. Man kan emellertid konstatera att den etablerade behandlingen av magsår idag är *H. pylori*-eradikering, så syftet med kirurgi vid blödande magsår är numera enbart att kontrollera blödningen. Genom tillkomsten av mycket potenta syrasekretionshämmare har också behovet av vagotomi fallit bort. Det saknas studier av hög kvalitet som visar om en kirurgisk strategi som endast inriktas på blödningen medför adekvat blödningstopp, färre komplikationer och lägre dödlighet.

Det finns inte tillräckligt med vetenskapligt underlag för att bedöma nyttan av endovaskulär behandling. Det finns en del resultat från fallserier, men det saknas ännu jämförande eller randomiserade kontrollerade studier. Likaledes saknas vetenskapligt underlag om eventuella fördelar med att använda kirurgisk respektive endovaskulär behandling. Denna kunskapslucka skulle kunna fyllas av en prospektiv RCT för att fastställa vilken av metoderna som är att föredra när den endoskopiska behandlingen sviktar.

Table 3.3.1a Question 1: Is there evidence to show which patients with bleeding ulcers have a high risk for an unsuccessful endoscopic treatment so that other methods (surgery or endovascular treatment) should be used instead?

Randomised controlled trials						
First author Year Reference Country	Study design Setting	Population Number at baseline Male/female Age Drop out rate	Intervention (I) Follow-up time	Control (C) Follow-up time	Results	Study quality Comments
Imhof et al 2003 [4] Germany	RCT multicenter Period: 1991–1995	n=61 Male/female: 40/21 55 patients included; Surgical group: 23 Endoscopic group: 32 (120 was projected). No differences between groups	Different kinds (most BI and BII; some oversewing and different kinds of vagotomy) of surgery. Outcome criteria recurrent bleeding and death during hospital stay	Endoscopic treatment with fibrin glue	<u>Recurrent bleeding</u> Endoscopic group: 48% (50% per protocol analysis) Surgical group: 11% (4%) <u>Emergency surgery</u> Endoscopic group: 21% <u>Mortality</u> Endoscopic group: 6% (6%) Surgical group: 7% (9%)	Moderate Early elective surgery effective in patients at high risk for recurrent bleeding. Fibrin glue injection carries a risk for recurrent bleeding, most can be controlled by re-endoscopic treatment. A subgroup will need emergency operations with fatal outcome in individual patients. After interim analysis the study was stopped

The table continues on the next page

Table 3.3.1a continued

Randomised controlled trials							
First author Year Reference Country	Study design Setting	Population Number at baseline Male/female Age Drop out rate	Intervention (I) Follow-up time	Control (C) Follow-up time	Results	Study quality Comments	
Lau et al 1999 [5] Hong Kong	RCT Period: 1994–1998 Actively bleeding ulcers or non bleeding visible vessel were treated with injection of epinephrine and thermocoagulation. After recurrent bleeding randomisation to endoscopic treatment (the same as previously) or surgery (choice of operation was left to the surgeon). All patients were treated with 40 mg omeprazol (in surgery group to patients that underwent simple ulcer plication or excision). Endpoint mortality	1 169 underwent endoscopy to re-establish hemostasis. Hemostasis was not achieved in 17 patients, direct to surgery. 94 patients were randomised (2 drop outs), leaving 92 patients. Male/female: 70/22 <u>Endoscopic retreatment</u> n=48 Mean age: 68±17 years <u>Surgery</u> n=44 Mean age: 68±15 years	Endoscopic treatment with epinephrine and thermocoagulation after recurrent bleeding 30 days	Surgery after recurrent bleeding	Duration of hospital stay, need for intensive care, transfusion requirements similar in both groups. More complications in the surgery group, no difference in 30 days mortality (10% in endoscopic group, 4 of those 5 patients underwent salvage surgery). Predicting factors for unsuccessful endoscopic treatment were hypotension at randomisation, larger ulcers (>2 cm), other illnesses	High Endoscopic retreatment reduces the need for surgery without increasing the risk of death and is associated with fewer complications than surgery	

BI = Billroth 1; BI I= Billroth 2; C = Control; I = Intervention;
RCT = Randomised controlled trial

Table 3.3.1b Question 1: Is there evidence to show which patients with bleeding ulcers have a high risk for an unsuccessful endoscopic treatment so that other methods (surgery or endovascular treatment) should be used instead?

Observational studies							
First author Year Reference Country	Study design Setting	Population Number at baseline Male/female Age Drop out rate	Intervention (I) Follow-up time	Control (C) Follow-up time	Results	Study quality	Comments
Choudari et al 1994 [6] United Kingdom	Prospective observational study Period: 1989–1992 To define factors associated with failed endoscopic therapy; trying to identify the group of patients that should be offered early definitive surgery Recurrent bleeding, surgical operation, 30-day mortality and endoscopic treatment success or failure was recorded	326 patients with active bleeding or visible vessel. 18 technical failure <i>Mean age</i> Successful therapy: 68 (17–95) years Failed therapy: 70 (41–90) years	Endoscopy with injection or thermo-coagulation in 308 patients. All patients received H ₂ receptor antagonists		Endoscopic therapy was possible in 308 patients (94%). Permanent hemostasis was achieved in 269 patients (82.5%) 57 patients (17.5%) continued to bleed or showed recurrent bleeding	Low	Active hemorrhage, shock on admission, and the lowest haemoglobin concentration did less well, as well as a posterior duodenal ulcer was significantly more often associated with failed endoscopic therapy

Table 3.3.2a Question 2: Is there evidence for differences in the effects between different surgical methods for the treatment of bleeding ulcers?

Randomised controlled trials						
First author Year Reference Country	Study design Setting	Population Number at baseline Male/female Age Drop out rate	Intervention (I) Follow-up time	Control (C) Follow-up time	Results	Study quality Comments
Millat et al 1993 [7] France	RCT Period: 1978–1988 Comparing treatment of bleeding bulbar peptic ulcer with O+V or gastric resection with ulcer excision	n=202 Male/female: 136/66 Mean age: 62.4 (18–96) years 120 patients were randomised, 2 were withdrawn	n=59 O+V 1 month after discharge from hospital	n=61 GR with ulcer excision 1 month after discharge from hospital	<u>Recurrent bleeding</u> O+V: 17% GR: 3% <u>Duodenal leak</u> O+V: 3% GR: 13% <u>Postoperative morbidity</u> O+V: 13% GR: 12% <u>Mortality</u> O+V: 22% GR: 23%	Moderate GR is the procedure of choice for the emergency surgical treatment of bleeding duodenal ulcer, the bleeding recurrence is lower than O+V, the postoperative morbidity and mortality are the same

The table continues on the next page

Table 3.3.2a continued

Randomised controlled trials							
First author Year Reference Country	Study design Setting	Population Number at baseline Male/female Age Drop out rate	Intervention (I) Follow-up time	Control (C) Follow-up time	Results	Study quality Comments	
Poxon et al 1991 [8] United Kingdom	RCT 14 hospitals To compare minimal surgery (underrunning the vessel or ulcer excision and adjuvant ranitidine) with conventional ulcer surgery (vagotomy and pyloroplasty or partial gastrectomy) for the treatment of bleeding peptic ulcer in patients. 18–60 years, need for ≥8 units of blood or colloid or two rebleeding in hospital. 61–90 years, need for ≥4 units of blood or colloid or one rebleeding in hospital	n=137 111 were randomised, 13 underwent an alternative surgical option for anatomical reasons, 5 cases of protocol violation =129 patients	n=62 Conservative surgery 30 days after operation	n=67 Conventional surgery 30 days after operation	Complications similar except recurrent bleeding. 7 patients after conservative surgery (6 had a fatal rebleeding), 4 after conventional. No difference in overall mortality	Low After interim analysis the study was stopped because of the high rates of fatal bleeding after conservative surgery	

C = Control; GR = Gastric resection; I = Intervention; O+V = Oversewing plus vagotomy; RCT = Randomised controlled trial

Table 3.3.2b Question 2: Is there evidence for differences in the effects between different surgical methods for the treatment of bleeding ulcers?

Observational studies							
First author Year Reference Country	Study design Setting	Population Number at baseline Male/female Age Drop out rate	Intervention (I) Follow-up time	Control (C) Follow-up time	Results	Study quality Comments	
Brehant et al 2008 [9] France	Prospective observational study Period: 1995–2006 Bleeding duodenal ulcer. For patients <60 years; 2 bleeding recurrences or >8 units of blood. For patients >60 years; first bleeding recurrence or >4 units of blood. Ulcer suture and underrunning bleeding GDA with (from 2002: most patients) or without (1995–2001: most patients) double ligation of GDA	n=22 Male/female:18/4 Mean age: 63±18 (18–88) years No drop outs	Conservative surgery, in hospital		<u>Recurrent bleeding</u> 2 patients (1995–2001) none later period <u>Mortality</u> 5 patients <u>Morbidity</u> 6 patients Standard use of vagotomy- antrectomy questioned	Low Surgical conservative treatment with conti- nuous PPI is effective with a low rate of recurrent bleeding standard use of vagotomy-antrectomy is questionable	
Kubba et al 1996 [11] United Kingdom	Retrospective observational study Period: 1990–1995	67/492 patients (13.6%) with significant peptic ulcer bleeding had emergency sur- gery, 9 endoscopy impossible due to continuous bleeding, 5 uncontrolled continuous bleeding, 53 recurrent bleeding. Male/female: 29/38 <u>Mean age</u> Conservative group: 70 (41–86) years Aggressive group: 68 (41–88) years	Conservative surgery underrun- ning or excision of ulcer n=31 30 days	Aggressive surgery n=36 24 had under- running with vagotomy and pyloroplasty, 3 had excision and vagotomy and pyloroplasty, 9 had partial gastrectomy/ antrectomy	<u>Recurrent bleeding</u> I: 23% C: 2.7% <u>Mortality</u> I: 23% C: 14%	Low Effective emerg- ency surgery must be tailored to the individual patient but the findings suggest that a conservative surgical operation is a less effective option than a more radical approach	

The table continues on the next page

Table 3.3.2b continued

Observational studies							
First author Year Reference Country	Study design Setting	Population No at baseline Male/female Age Drop out rate	Intervention (I) Follow-up time	Control (C) Follow-up time	Results	Study quality Comments	
Kuttila et al 1991 [12] Finland	Retrospective observational study Period: 1973–1985	n=145 Male/female: 120/25 Mean age: 59 (23–87) years Preoperative endoscopy performed in 99 patients	GU-bleeding was mainly treated by partial gastrectomy. DU-bleeding was treated by partial gastrectomy with or without vagotomy in 42 patients	27 patients with DU were treated by transfixation, truncal vagotomy and pyloroplasty	<u>Recurrent bleeding</u> 5% of GU 7% in DU operated with truncal vagotomy 0% in DU with partial gastrectomy <u>Mortality</u> Overall 12%, for those with recurrent bleeding 44% Partial gastrectomy: GU 2% DU 12% Vagotomy + pyloroplasty: DU 22%	Low Recurrent bleeding was the most important cause of mortality, partial gastrectomy in bleeding gastric as well as duodenal ulcer may be preferable	
Rogers et al 1988 [13] United Kingdom	Retrospective observational study Period: 1977–1985 Comparing partial gastrectomy, undersewing of the ulcer plus VD, undersewing alone	n=61 19 partial gastrectomy 22 undersewing of the ulcer plus VD 20 undersewing alone	Partial gastrectomy, undersewing of the ulcer plus VD, undersewing alone Mean follow-up: 37 months		<u>Mortality in hospital</u> Partial gastrectomy: 26% Undersewing of the ulcer plus VD: 45% Undersewing alone: 10%	Low Undersewing alone is effective	
de la Fuente et al 2006 [10] USA	Retrospective observational study Period: 1991–2001 To determine postoperative outcomes and risk factors for morbidity and mortality in patients requiring surgery	n=907 VD: n=518 VR: n=389	VD 30 days	VR 30 days	<u>Recurrent bleeding</u> VD: 11.00% VR: 11.83% <u>Mortality</u> VD: 17.95% VR: 17.22% <u>Morbidity</u> VD: 52.51% VR: 50.39%	Low No difference in 30-day mortality, morbidity or recurrent bleeding rates	

C = Control; DU = Duodenal ulcer; GDA = Gastroduodenal artery; GU = Gastric ulcer;

I = Intervention; PPI = Proton pump inhibitor; VD = Vagotomy and drainage;
VR = Vagotomy and resection

Table 3.3.3 Question 3: Is there evidence for that endovascular treatment is an effective method for the treatment of bleeding ulcers?

Observational studies							
First author Year Reference Country	Study design Setting	Population Number at baseline Male/female Age Drop out rate	Intervention (I) Follow-up time	Control (C) Follow-up time	Results	Study quality	Comments
Loffroy et al 2009 [17] France	Retrospective observational study Period: 1999–2008 Evaluate arterial embolisation for the treatment of severe, refractory, acute hemorrhage from gastroduodenal ulcers after failed endoscopic treatment, and identify factors associated with embolisation outcomes and with recurrent bleeding within 30 days	n=60 63 procedures Male/female: 41/19 Mean age: 69.4 (29–95) years	Embolotherapy 30 days		Procedural success: 95% Primary clinical success: 71.9% Secondary clinical success: 77.2% 16 patients needed further treatment, 8 endoscopic treatment, 3 repeated embolisation and 5 surgery 28.1% mortality within 30 days	Low	Two factors independent predictors of embolisation failure, coagulation disorders and use of coils as the only embolic agent The patient material is partly published by Loffroy 2008 [16]
van Vugt et al 2009 [18] The Netherlands	Retrospective observational study Period: 2004–2007 Embolisation after failure of endoscopic treatment, as an alternative treatment for surgery Primary endpoint: Primary technical and clinical success Secondary endpoint: 30-day mortality	n=16 Male/female: 11/5 Mean age: 71 (42–89) years High-risk patients in case of surgery	Embolisation of branches of the gastroduodenal or superior mesenteric artery		Successful embolisation in 13 patients (81%), 3 had recurrent bleeding, 1 was re-embolised and 2 went to surgery 6 patients died	Low	Embolisation was a successful minimal invasive alternative for surgical intervention in high-risk patients after failure of endoscopic treatment
Larssen et al 2008 [14] Norway	Retrospective observational study bleeding DU Period: 2000–2005	n=278 Male/female: 152/126 Mean age: 73 (29–98) years	TAE was attempted in 36 patients, 9 after unsuccessful endoscopic treatment, 27 after recurrent bleeding 30 days		Technical success: 92% Clinical success: 72% Mortality: 19%	Low	TAE appears to be a treatment alternative to surgery

The table continues on the next page

Table 3.3.3 continued

Observational studies							
First author Year Reference Country	Study design Setting	Population No at baseline Male/female Age Drop out rate	Intervention (I) Follow-up time	Control (C) Follow-up time	Results	Study quality Comments	
Loffroy et al 2008 [16] France	Retrospective observational study Period: 1999–2006 In haemodynamically unstable patients after failed endoscopic treatment	n=35 Male/female: 24/11 Mean age: 71 (29–95) years	Arterial embolisation Mean follow-up 27 months		33 patients could be treated, 2 patients had surgery, 6 patients required further treatment within the first 72 hours for recurrent bleeding (2 patients had endoscopic treatment, 3 patients underwent surgery, 1 underwent embolisation) 21.2% died within 1 month after the procedure not because of recurrent bleeding or ischemic complications	Low Selective angiographic embolisation is safe and effective	
Langner et al 2008 [19] Germany	Retrospective observational study Period: 2001–2006 Failed endoscopic treatment. Depending on the patients, surgical risk factors, surgical or endovascular intervention was performed	n=23 18 had DU Male/female: 15/8 Mean age: 69 (43–93) years	Endovascular intervention with embolisation 8 patients had DU	Duodenotomy with purse-string ligature at the bottom of the ulcer and ligation of the gastroduodenal, the superior pancreaticoduodenal and the right gastroepiploic arteries 10 patients had DU	<u>Recurrent bleeding</u> Surgical group: 2 patients (1 treated by endoscopy 1 arterial embolisation successfully) Intervention group: 3 patients (2 emergency surgery, 1 endoscopy) <u>Mortality</u> Surgical group: 2 patients (17%) Intervention group: 3 patients (27%)	Low	

The table continues on the next page

Table 3.3.3 continued

Observational studies							
First author Year Reference Country	Study design Setting	Population No at baseline Male/female Age Drop out rate	Intervention (I) Follow-up time	Control (C) Follow-up time	Results	Study quality Comments	
Ripoll et al 2004 [20] Spain	Retrospective observational study Period: 1986–2001 To compare the outcomes of embolotherapy and surgery as salvage therapy after therapeutic endoscopy failure in the treatment of upper gastro- intestinal peptic ulcer bleeding	<u>Embolotherapy</u> n=31 Male/female: 19/12 Mean age: 75.2±10.9 years <u>Surgery</u> n=39 Male/female: 28/11 Mean age: 63.3±14.5 years	Embolotherapy Follow-up in hospital	Surgery Truncal vagotomy with pyloroplasty and oversewing or truncal vago- tomy with distal gastrectomy	2 patients could not be selectively catheterised. No differences between groups in mean transfusion requirements, recurrent bleeding (29% vs 23.1%), mean days of hospitalisa- tion or mort- ality (25.8% vs 20.5%). 5 patients in emboloth- erapy (recurrent bleeding) and 12 patients in surgery group needed surgery (recurrent bleeding and complications)	Low No difference between groups although more advanced age and greater prevalence of heart disease in the embolotherapy group	
Ljungdahl et al 2002 [15] Sweden	Retrospective observational study Period: 1998–2001 To present experience of selective embolisation and assess its therapeutic usefulness. Success rate of haemostasis and overall outcome	n=18 Male/female: 7/11 13 patients had endos- copic failure to stop bleeding or recurrent bleeding after initial arrest (mean age 79, 68–94 years) 5 patients had recur- rent bleeding after an emergency operation for bleeding ulcer (mean age 78, 53–86 years)	Embolisation was as superselective as possible		Permanent haemosta- sis was achieved in all but 1 patient, 2 patients needed a second embo- lisation because of recur- rent bleeding, 1 patient had the bleeding con- trolled at an emergency operation, but died of respiratory complications. No serious complications of embolisation	Low Angiographic embolisation may be an effective way to stop massive bleeding from gastroduodenal ulcers. Emergency operations in poor surgical candidates can therefore be avoided	

C = Control; DU = Duodenal ulcer; I = Intervention;
TAE = Transcatheter arterial embolisation

Referenser

1. Morris DL, Hawker PC, Brearley S, Simms M, Dykes PW, Keighley MR. Optimal timing of operation for bleeding peptic ulcer: prospective randomised trial. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288:1277-80.
2. Saperas E, Pique JM, Perez Ayuso R, Bordas JM, Teres J, Pera C. Conservative management of bleeding duodenal ulcer without a visible vessel: prospective randomized trial. *Br J Surg* 1987;74:784-6.
3. Bozkurt T, Zahnke E, Van Lessen H, Lux G. Endoscopic haemostasis and surgery versus combined pharmacological and surgical management in peptic ulcer bleeding. *Gastroenterol Int* 1994;74-9.
4. Imhof M, Ohmann C, Roher HD, Glutig H. Endoscopic versus operative treatment in high-risk ulcer bleeding patients – results of a randomised study. *Langenbecks Arch Surg* 2003;387:327-36.
5. Lau JY, Sung JJ, Lam YH, Chan AC, Ng EK, Lee DW, et al. Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcers. *N Engl J Med* 1999;340:751-6.
6. Choudari CP, Rajgopal C, Elton RA, Palmer KR. Failures of endoscopic therapy for bleeding peptic ulcer: an analysis of risk factors. *Am J Gastroenterol*; 89:1968-72
7. Millat B, Hay JM, Valleur P, Fingerhut A, Fagniez PL. Emergency surgical treatment for bleeding duodenal ulcer: oversewing plus vagotomy versus gastric resection, a controlled randomized trial. French Associations for Surgical Research. *World J Surg* 1993;17:568-73; discussion 574.
8. Poxon VA, Keighley MR, Dykes PW, Heppinstall K, Jaderberg M. Comparison of minimal and conventional surgery in patients with bleeding peptic ulcer: a multi-centre trial. *Br J Surg* 1991;78:1344-5.
9. Brehant O, Duval H, Dumont F, Fuks D, Deshpande S, Verhaeghe P, et al. Surgical conservative treatment of recurrent bleeding duodenal ulcer. *Hepatogastroenterology* 2008;55: 1327-31.
10. de la Fuente SG, Khuri SF, Schiffnert T, Henderson WG, Mantyh CR, Pappas TN. Comparative analysis of vagotomy and drainage versus vagotomy and resection procedures for bleeding peptic ulcer disease: results of 907 patients from the Department of Veterans Affairs National Surgical Quality Improvement Program database. *J Am Coll Surg* 2006;202:78-86.
11. Kubba AK, Choudari C, Rajgopal C, Palmer KR. The outcome of urgent surgery for major peptic ulcer haemorrhage following failed endoscopic therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:1175-8.
12. Kutila K, Havia T, Pekkala E, Ali-Melkkilä T. Surgery of acute peptic ulcer haemorrhage. *Ann Chir Gynaecol* 1991;80:26-9.
13. Rogers PN, Murray WR, Shaw R, Brar S. Surgical management of bleeding gastric ulceration. *Br J Surg* 1988;75:16-7.

14. Larssen L, Moger T, Bjornbeth BA, Lygren I, Klow NE. Transcatheter arterial embolization in the management of bleeding duodenal ulcers: a 5.5-year retrospective study of treatment and outcome. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:217-22.
15. Ljungdahl M, Eriksson LG, Nyman R, Gustavsson S. Arterial embolisation in management of massive bleeding from gastric and duodenal ulcers. *Eur J Surg* 2002;168:384-90.
16. Loffroy R, Guiu B, Cercueil JP, Lepage C, Latournerie M, Hillon P, et al. Refractory bleeding from gastroduodenal ulcers: arterial embolization in high-operative-risk patients. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:361-7.
17. Loffroy R, Guiu B, D'Athis P, Mezzetta L, Gagnaire A, Jouve JL, et al. Arterial embolotherapy for endoscopically unmanageable acute gastroduodenal hemorrhage: predictors of early rebleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:515-23.
18. van Vugt R, Bosscha K, van Munster IP, de Jager CP, Rutten MJ. Embolization as treatment of choice for bleeding peptic ulcers in high-risk patients. *Dig Surg* 2009;26:37-42.
19. Langner I, Langner S, Partecke LI, Glitsch A, Kraft M, Bernstorff W, et al. Acute upper gastrointestinal hemorrhage: is a radiological interventional approach an alternative to emergency surgery? *Emerg Radiol* 2008;15:413-9.
20. Ripoll C, Banares R, Beceiro I, Menchén P, Catalina MV, Echenagusia A, et al. Comparison of transcatheter arterial embolization and surgery for treatment of bleeding peptic ulcer after endoscopic treatment failure. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15:447-50.

3.4 Förebyggande behandling till patienter som vårdats för blödande magsår

Evidensgraderade resultat

Patienter som behöver fortsatt värkstillande behandling

- Risken för förnyad blödning hos patienter med artrit eller artros som behöver NSAID är ungefär lika stor vid behandling med diklofenak och omeprazol respektive celecoxib (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Risken för förnyad blödning hos patienter med artrit eller artros som behöver NSAID är ungefär lika stor vid behandling med naproxen och lansoprazol respektive celecoxib (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Hos artritpatienter med tidigare NSAID-relaterat blödande magsår kan behandling med celecoxib och esomeprazol minska risken för förnyad blödning, jämfört med behandling med enbart celecoxib (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).

Patienter som behöver fortsatt behandling med lågdos-ASA

- Patienter med kardiovaskulär sjukdom och tidigare blödande magsår har lägre risk för förnyad blödning vid förebyggande behandling med lågdos-ASA och esomeprazol, än vid behandling med enbart klopidogrel (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).
- Hos patienter med kardiovaskulär sjukdom, tidigare blödande magsår och fortsatt behov av förebyggande behandling med lågdos-ASA, kan tilläggsbehandling med lansoprazol minska risken för förnyad blödning (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).

Studier saknas

- Det saknas studier som kan visa vilken behandling som är mest effektiv för att minska risken för förnyad blödning hos patienter med tidigare blödande magsår och behov av fortsatt behandling med både NSAID och lågdos-ASA (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).
- Det saknas studier som kan visa vilken behandling som är mest effektiv för att minska risken för förnyad blödning hos patienter med tidigare blödande magsår och behov av fortsatt behandling med kortison (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).
- Det saknas studier som kan visa vilken behandling som är mest effektiv för att minska risken för förnyad blödning hos patienter med tidigare blödande magsår och behov av fortsatt behandling med SSRI-preparat (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).
- Det saknas studier som kan visa effekten av fortsatt syrasekretionshämmande behandling efter *H. pylori*-eradikering hos patienter som haft blödande magsår associerat med *H. pylori*-infektion (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).
- Det saknas studier som kan visa effekten på längre sikt av att inte kontrollera utfallet av *H. pylori*-eradikering efter blödande magsår (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).

Inledning

Efter akut blödande magsår är det vanligt med förnyad blödning. Av patienter med läkning av blödande magsår utan behandling av *H. pylori* eller behandling med syrasekretionshämmare, får en tredjedel en ny blödning inom 1–2 år [1]. Personer i hög ålder, personer som använder NSAID eller alkohol och de med komorbiditet i andra sjukdomar har högre risk för komplikationer [2]. Den ökande användningen av ASA (acetylsalicylsyra) för att förebygga hjärt-kärlsjukdom och en allt äldre befolkning innebär att antalet personer med risk för förnyad blödning efter en blödningsepisod ökar. Det är därför viktigt att utreda vilka

patienter som behöver sekundärprofylax vid fortsatt behov av behandling med ASA, NSAID, antikoagulantia, andra läkemedel med blodförtunnande effekt eller de nya SSRI-preparaten som används mot depression.

***H. pylori*-eradikering etablerad behandling**

Kombinationsbehandling med två antibiotika och en protonpumps-hämmare (PPI) för att avlägsna *H. pylori* kallas eradikeringsbehandling eller *H. pylori*-eradikering. I en systematisk översikt med meta-analyser från Cochrane år 2004 jämfördes *H. pylori*-eradikering mot icke-eradikering med eller utan kontinuerlig syrasekretionshämmning efter blödande magsår (i magsäck eller tolvfingertarm) [3]. De granskade studierna var randomiserade och kontrollerade men inte blindade och av varierande kvalitet. Uppföljningstiden var 6–12 månader. Sammanlagt ingick 578 patienter (375 + 203) i sju studier. Frekvensen av endoskopiskt bekräftad förnyad blödning var 2,9 procent efter *H. pylori*-eradikering respektive 20 procent efter icke-eradikering utan syrasekretionshämmning (oddskvot, OR 0,17; 95% KI 0,10–0,32). Motsvarande frekvenser för *H. pylori*-eradikering jämfört med icke-eradikering med syrasekretionshämmning (257 + 213 patienter i 3 studier) var 1,6 procent respektive 5,6 procent (OR 0,25; 95% KI 0,08–0,76). Båda skillnaderna var signifikanta och förblev så även när patienter som använde NSAID uteslöts ur beräkningarna. Det finns således vetenskapligt stöd för att *H. pylori*-eradikering ska ges vid *H. pylori*-relaterat blödande magsår, vilket även konstaterades i SBU-rapporten Dyspepsi och reflux från år 2007 (www.sbu.se).

Andra riskfaktorer

I en spansk fall-kontroll-multicenterstudie av Lanas och medarbetare från år 2002 jämfördes effekten av *H. pylori*-infektion och andra riskfaktorer (enkätfrågor) på risken för förnyad blödning bland patienter som rekryterats konsekutivt (n = 695) och som haft blödande magsår associerat med intag av lågdos-ASA (n = 98). Kontrollgruppen utgjordes av köns- och åldersmatchade patienter med eller utan *H. pylori*-infektion som tog lågdos-ASA, men som inte haft övre mag-tarmblödning (n = 147). Studien identifierade *H. pylori*-infektion som en oberoende riskfaktor för övre mag-tarmblödning. Andra riskfaktorer som identifierades

var tidigare genomgången blödning, tidigare magsår, alkoholintag (mängd ej definierad) och medicinering med kalciumkanalblockerare. Ett omvänt samband visades för användning av syrasekretionshämmande mediciner samt användning av kärlvidgande nitropreparat [4].

I en observationsstudie från år 2003 identifierades 70 patienter som nyinsatts på behandling med klopidogrel. Alla *H. pylori*-infekterade patienter fick *H. pylori*-eradikering. Under en median uppföljningstid på 56 veckor inträffade nio fall (12%) av kliniskt uppenbar blödning från magsår eller erosioner. Alla nio patienter hade tidigare haft övre mag-tarmblödning. I inget av dessa fall användes syrasekretionshämmande medicin. Tidigare blödning från övre mag-tarmkanalen var signifikant vanligare bland patienter med klopidogrelbehandling än bland övriga (100% (9/9) mot 52,5% (32/61), $p = 0,008$) [5].

Blödande idiopatiskt magsår

Magsår som varken är associerade med *H. pylori*-infektion eller intag av NSAID eller ASA har benämnts idiopatiska. Det är kontroversiellt huruvida en ökad andel av denna typ av magsår är reell eller relaterad till en minskning av *H. pylori*-relaterade sår. Risken för komplikationer vid idiopatiska magsår anses vara hög. Vi fann ingen RCT eller annan typ av studie avseende frågan om patienter med blödande idiopatiskt magsår bör få underhållsbehandling med syrasekretionshämmare. Dock fanns en kohortstudie som analyserat risken för förnyad blödning för dessa patienter.

I en observationsstudie (638 konsekutivt rekryterade patienter med blödande magsår) av Hung och medarbetare från år 2005 befanns 120 patienter ha idiopatiskt magsår (28,3%) med histologiska fynd i magslemhinnan som vid tidigare *H. pylori*-infektion. Tvåhundra-tretton patienter hade *H. pylori*-relaterat sår och fick *H. pylori*-eradikering. Efter sårläkning följdes de två grupperna under 12 månader utan syrasekretionshämmande behandling. EGD-skopi gjordes vid symtom eller laboratoriefynd tydande på blödning. Risken för förnyad blödning var 13,4 procent (95% KI 7,3–19,5%) vid idiopatiskt magsår och 2,5 procent (95% KI 0,4–4,6%) vid *H. pylori*-relaterat magsår ($p < 0,001$). Den externa validiteten i studien var god medan den interna var osäker. Bland annat

var grupperna inte jämförbara avseende demografiska data och lokaliseringen av magsåret (magsäck respektive tolvfingertarm) [6].

Samma grupp som ovan publicerade år 2009 resultaten av sju års uppföljning av kohorterna med tidigare blödning från idiopatiskt respektive *H. pylori*-relaterat magsår [7]. Syrasekretionshämmare gavs inte under uppföljningstiden. Risken för förnyad blödning var 42,3 procent (95% KI 36,5–48,1%) respektive 11,2 procent (95% KI 8,8–13,6%) med en skillnad på 31,1 procent (95% KI 27,7–34,5%). En ”Cox proportional hazard”-analys visade att intag av NSAID var en oberoende prediktiv faktor vid återfall av idiopatiskt magsår. Dödligheten och sjukligheten (framför allt maligna tumörer, njursvikt och septiska tillstånd) var högre bland patienterna med idiopatiskt magsår.

Frågor

Vi förutsätter att etablerad klinisk praxis är att blödande och icke blödande *H. pylori*-associerade sår i magsäck eller tolvfingertarm, utan närvaro av andra riskfaktorer, behandlas med *H. pylori*-eradikering samt att profylaktisk behandling enbart övervägs om andra riskfaktorer för sår än *H. pylori* föreligger efter blödningsepisoden.

1. Hur bör förnyad blödning förebyggas efter vård för blödande magsår (inkluderande *H. pylori*-eradikering) när periodvis eller kontinuerlig värkstillande behandling med NSAID är motiverad?
2. Hur bör förnyad blödning förebyggas efter vård för blödande magsår (inkluderande *H. pylori*-eradikering) när periodvis eller kontinuerlig behandling med lågdos-ASA är motiverad?
3. Hur bör förnyad blödning förebyggas efter vård för blödande magsår (inkluderande *H. pylori*-eradikering) när periodvis eller kontinuerlig behandling med både lågdos-ASA och NSAID är motiverad?

4. Bör patienter som haft blödande magsår associerat med *H. pylori*-infektion ha fortsatt syrasekretionshämmande behandling efter *H. pylori*-eradikering och i så fall hur länge i relation till lokaliseringen av magsår (magsäck respektive tolvfingertarm)?

*Med andra ord, förutsatt att inte alla sår läker under pågående *H. pylori*-eradikering (vanligen en vecka), finns risk för förnyad blödning som motiverar syrasekretionshämmande behandling under en tid efter *H. pylori*-eradikering?*

5. Finns evidens för att kontrollera att *H. pylori*-eradikering har varit framgångsrik med syftet att förebygga ny blödning?

Inklusions- och exklusionskriterier

Engelskspråkiga originalartiklar avseende akut blödande magsår eller blödning från övre mag–tarmkanalen publicerade från år 1990 t o m september år 2009 inkluderades. Studier gällande den akuta behandlingen på sjukhus och upp till sex veckor därefter har exkluderats. Systematiska översikter, metaanalyser och randomiserade kontrollerade studier (RCT) har inkluderats. I efterhand exkluderades i förekommande fall studier gällande blödande magsår eller blödning i övre mag–tarmkanalen som debuterat under sjukhusvård, t ex under intensivvård eller efter kirurgi liksom studier avseende magsår relaterat till gastrinom (Zollinger-Ellisons syndrom) och studier avseende andra typer av blödningsskällor i övre mag–tarmkanalen såsom åderbräck, polyper, tumörer och kärlmissbildningar. Studier av medelhög och hög kvalitet presenteras i Tabell 3.4.1–3.4.2.

För att besvara kapitlets frågor 1–3 har patienter, intervention, kontrollgrupp och utfallsmått (PICO) definierats på följande sätt.

Patienter

Patient som vårdats för blödande magsår:

- artrit- och artrospatienter
- patienter med behov av förebyggande behandling med lågdos-ASA.

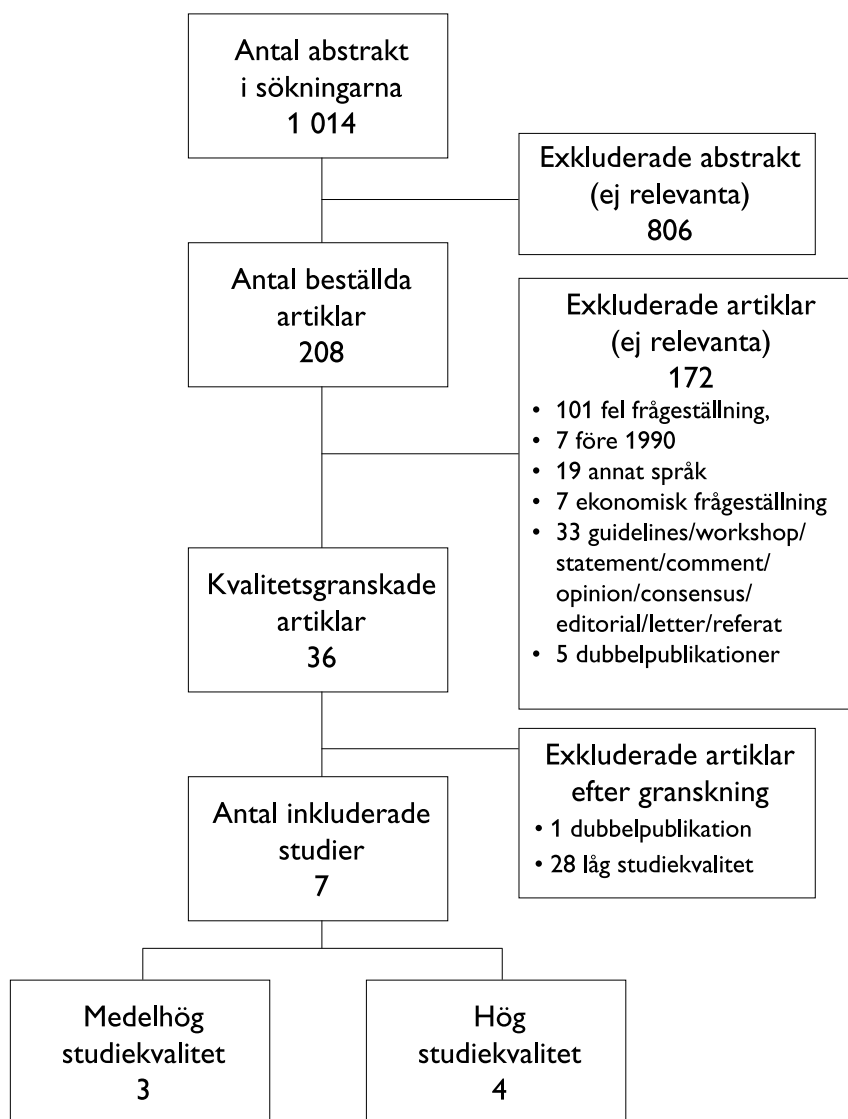
Intervention/kontrollgrupp

- NSAID + PPI jämfört med coxib
- Coxib + PPI jämfört med enbart coxib
- NSAID + misoprostol jämfört med enbart NSAID
- Lågdos-ASA + PPI jämfört med enbart lågdos-ASA
- Lågdos-ASA + PPI jämfört med enbart klopidogrel.

Utfallsmått

Förnyad blödning från magsår bekräftad med EGD-skopi.

Resultat av litteratursökningen och urval av studier



Figur 3.4.1 Flödesschema över urvalsprocessen. Sökstrategierna redovisas i Bilaga 2.

Beskrivning av studier och resultat

1. Hur bör förnyad blödning förebyggas efter vård för blödande magsår (inkluderande *H. pylori*-eradikering) när periodvis eller kontinuerlig värkstillande behandling med NSAID är motiverad?

Chan och medarbetare publicerade år 2002 en RCT från ett center i Hongkong. Hos patienter som haft blödande magsår och var i behov av NSAID pga artrit, jämfördes coxiben celecoxib (200 mg x 2) med diklofenak (75 mg x 1) plus omeprazol (20 mg x 1) avseende risken för förnyad blödning [8]. Patienter med *H. pylori*-infektion gavs *H. pylori*-eradikering före studiestart. Uppföljningstiden var 6 månader från endoskopisk dokumentation av sår-läkning. Regelbundna kontroller av symtom och hemoglobinvärde gjordes och EGD-skopi utfördes vid misstanke om blödning. Primärt utfall var endoskopiskt påvisat blödande magsår. Förnyat blödande magsår inträffade i 7 fall (4,9%) av 144 i celecoxib plus placebo-gruppen och i 9 fall (6,4%) av 143 i diklofenak plus omeprazol-gruppen (ITT-analys). Skillnaden mellan grupperna var -1,5 procent (95% KI -6,8 till 3,8). Studien hade hög kvalitet med klar extern och acceptabel intern validitet. Studien visade att risken för återfall i NSAID-relaterat blödande magsår hos patienter med artrit och artros var ungefär lika stor om patienterna behandlades med celecoxib respektive diklofenak och omeprazol.

En RCT av Lai och medarbetare från år 2005 studerade förnyad magsårsblödning i en grupp patienter med artrit som använde NSAID [9]. Patienter med *H. pylori*-infektion gavs *H. pylori*-eradikering före studiestart. Av 242 patienter med medelåldern 57 år fick 120 celecoxib (200 mg x 1) och 122 lansoprazol (30 mg x 1) plus naproxen (250 mg x 3) i upp till 24 veckor. Fyra patienter i celecoxib-gruppen, 3,7 procent (95% KI 0,0-7,3), jämfört med sju patienter, 6,3 procent (95% KI 1,6-11,1) i lansoprazol-gruppen utvecklade förnyad blödning. Skillnaden mellan grupperna var -2,6 procent (95% KI -9,1 till 3,7). Celecoxib var inte sämre än lansoprazol och naproxen men båda grupperna hade relativt hög frekvens, 4-6 procent, förnyad blödning. Celecoxib gav signifikant mer biverkningar i form av dyspepsi än lansoprazol och naproxen, 15,0 procent (95% KI 9,7-22,5) jämfört med 5,7 procent (95% KI 2,8-11,4, $p = 0,02$). Studien hade hög kvalitet med klar extern och bra intern vali-

ditet. Risken för förnyad NSAID-relaterad blödning hos patienter med artrit var ungefär lika stor hos patienter som behandlas med celecoxib respektive naproxen och lansoprazol under upp till 24 veckor. Dyspepsi var vanligare vid behandling med celecoxib.

I en RCT av Chan och medarbetare från år 2001 inkluderades 100 högriskpatienter, dvs personer som fått NSAID-orsakat blödande magsår och samtidigt var i behov av NSAID kontinuerligt [10]. Ingångskriterierna var endoskopiverifierat blödande magsår samt NSAID-intag inom den senaste veckan och negativt *H. pylori*-test (urea-utandningstest + histologi) och ingen tidigare genomgången *H. pylori*-eradikering. Patienterna behandlades med omeprazol (20 mg x 1) i 8 veckor varefter man kontrollerade med förnyad endoskopi och fortsatte med omeprazol (20 mg x 1) om såret inte var läkt. Efter läkningen av såret fick den ena gruppen (n = 45) av patienterna behandling i 24 veckor med naproxen (500–1 000 mg per dag) plus misoprostol (200 µg x 2) och den andra gruppen (n = 45) behandling med nabumeton (1 000–1 500 mg per dag) och placebo. Förnyad blödning noterades för tio av patienterna som fick misoprostol/naproxen, 22,2 procent, och för tre av patienterna som fick nabumeton, 6,7 procent, vilket ger en relativ risk på 3,33 (95% KI 0,98–11,32, p = 0,069). Författarna konstaterade att misoprostol och naproxen inte är bättre än nabumeton för sekundärprevention av blödning från övre mag–tarmkanalen. Varken lågdos misoprostol (400 µg per dag) eller nabumeton gav tillräckligt skydd för patienter som använde NSAID. Studien har medelhög kvalitet med för få patienter inkluderade.

Chan och medarbetare publicerade år 2007 en RCT från ett center i Hongkong där man hos patienter med genomgången NSAID-relaterad magsårsblödning och fortsatt behov av NSAID pga artrit, jämförde celecoxib (200 mg x 2) plus esomeprazol (20 mg x 1) med celecoxib (200 mg x 2) plus placebo avseende risken för förnyad blödning [11]. Patienter med *H. pylori*-infektion gavs *H. pylori*-eradikering före studiestart. Uppföljningstiden var 12 månader från endoskopisk dokumentation av sårsläkning. Man gjorde regelbundna kontroller av symtom och hemoglobinvärde, och gastroskopi utfördes vid misstanke om blödning. Primärt utfallsmått var endoskopiskt påvisat blödande magsår. Förnyad blödning inträffade i 0 fall av 137 i celecoxib plus esomeprazol-gruppen

och i 12 fall (8,9%) av 136 i celecoxib plus placebo-gruppen (ITT-analys). Skillnaden mellan grupperna var 8,9 procent ($p = 0,0004$). Studien hade hög kvalitet med klar extern och utmärkt intern validitet. Studien visade att risken för återfall i NSAID-relaterad blödning hos artritpatienter behandlade med celecoxib minskade vid tilläggsbehandling med esomeprazol under 12 månader.

2. Hur bör förnyad blödning förebyggas efter vård för blödande magsår (inkluderande *H. pylori*-eradikering) när periodvis eller kontinuerlig behandling med lågdos-ASA är motiverad?

Lai och medarbetare publicerade år 2006 en multicenter-RCT avseende risken för återfall av tidigare ASA-relaterat blödande magsår bland patienter i fortsatt behov av förebyggande behandling med lågdos-ASA [12]. Patienter med *H. pylori*-infektion gavs *H. pylori*-eradikering före studiestart. Uppföljningstiden var 52 veckor från endoskopisk dokumentation av sårsläkning. Regelbundna kontroller av symtom och hemoglobinvärde utfördes under uppföljningen, och EGD-skopi gjordes vid misstanke om blödning. Primärt utfall var endoskopiskt påvisat blödande magsår. Patienterna randomiserades till ASA (100 mg x 1) plus esomeprazol (20 mg x 1) eller klopidogrel (75 mg x 1) plus placebo. Förnyad blödning inträffade i 0 fall av 86 i ASA plus esomeprazolgruppen och i 9 fall av 84 i klopidogrelgruppen, 13,6 procent (ITT-analys). Skillnaden mellan grupperna var 13,6 procent (95% KI 6,3–20,9). Av de nio såren hade åtta samma lokalisation som tidigare. På grund av den stora skillnaden mellan grupperna avbröts studien efter en planerad interimanalys när 170 patienter hade inkluderats (planerat antal, $n = 250$). Studien hade hög kvalitet och visade att förebyggande behandling med lågdos-ASA med tillägg av esomeprazol (20 mg) gav bättre skydd mot förnyad blödning, primärt betingad av lågdos-ASA, än klopidogrel under en behandlingstid på ett år.

I en RCT av Chan och medarbetare från år 2005 randomiserades 320 patienter med kardiovaskulär sjukdom som haft blödande magsår av lågdos-ASA [13]. En grupp behandlades med 75 mg klopidogrel och placebo ($n = 161$) och jämfördes med en grupp som fick lågdos-ASA (80 mg) tillsammans med 20 mg esomeprazol två gånger dagligen ($n = 159$). Studien pågick i 12 månader. Patienter med *H. pylori*-infektion behandlades med *H. pylori*-eradikering före studiestart. I klopidogrel-

gruppen var förekomsten av endoskopiverifierade återfall av magsårsblödning 8,6 procent (95% KI 4,1–13,1) till skillnad från 0,7 procent (95% KI 0–2,0) i gruppen som fick lågdos-ASA plus esomeprazol. Skillnaden var 7,9 procent (95% KI 3,4–12,4, $p = 0,001$). Det fanns ingen skillnad för blödning i nedre mag-tarmkanalen. Det bör noteras att dosen esomeprazol var hög (20 mg x 2). Studien hade hög kvalitet med hög extern och utmärkt intern validitet. Trombosprofilax med lågdos-ASA med tillägg av esomeprazol (40 mg per dag) skyddade bättre mot återfall i magsårsblödning primärt betingad av lågdos-ASA, jämfört med trombosprofilax med klopidogrel, under en behandlingstid på 12 månader. Dosen esomeprazol var högre (20 mg x 2) än i studien som beskrevs ovan (20 mg x 1).

Lai och medarbetare publicerade år 2002 en RCT från ett center i Hongkong avseende effekten av förebyggande behandling med lansoprazol (30 mg per dag) på risken för förnyad blödning från magsår relaterat till behandling med lågdos-ASA (100 mg per dag) för att förebygga hjärt-kärlsjukdom [14]. Patienter med *H. pylori*-infektion gavs *H. pylori*-eradikering före studiestart. Uppföljningstiden var 12 månader från endoskopisk dokumentation av sår-läkning. Regelbundna kontroller av symtom och hemoglobinvärde gjordes under uppföljningen och EGD-skopi utfördes vid misstanke om blödning. Primärt utfall var endoskopiskt påvisat blödande eller på annat sätt komplicerat magsår. Förnyad blödning inträffade i 1 fall av 62 i lansoprazolgruppen (1,6%) och i 9 fall av 61 i placebogruppen, 14,8 procent (ITT-analys). Skillnaden mellan grupperna var 13,2 procent (95% KI 3,4–24,2). Det planerade antalet inkluderade patienter ($n = 180$) uppnåddes inte då man vid en planerad interimanalys avbröt inkluderingen pga den stora skillnaden mellan grupperna. Studien hade hög kvalitet och visade att lansoprazol kan skydda mot återfall i blödande magsår hos patienter i behov av förebyggande behandling med lågdos-ASA under en behandlingstid på 12 månader.

3. Hur bör förnyad blödning förebyggas efter vård för blödande magsår (inkluderande *H. pylori*-eradikering) när periodvis eller kontinuerlig behandling med både lågdos-ASA och NSAID är motiverad?

Vi fann inga studier om risken för förnyad blödning hos patienter med tidigare blödande magsår vid behandling med både NSAID och lågdos-ASA.

4. Bör patienter som haft blödande magsår associerat med *H. pylori*-infektion ha fortsatt syrasekretionshämmande behandling efter *H. pylori*-eradikering och i så fall hur länge i relation till lokaliseringen av magsår (magsäck respektive tolvfingertarm)?

Vad gäller frågan om patienter som haft blödning från magsår associerat med *H. pylori*-infektion ska ha fortsatt syrasekretionshämmande behandling efter *H. pylori*-eradikering, gav litteratursökningen inga relevanta artiklar. Inga RCT avseende *H. pylori*-eradikering jämfört med *H. pylori*-eradikering och kontinuerlig syrasekretionshämning kunde identifieras. Den låga frekvensen återfall av blödande magsår under relativt lång uppföljningstid efter *H. pylori*-eradikering talar i sig för att underhållsbehandling med syrasekretionshämmare inte är indicerad. Att finna en eventuell skillnad i återfallsfrekvens skulle kräva inklusion av ett mycket stort antal patienter.

5. Finns evidens för att kontrollera att *H. pylori*-eradikering har varit framgångsrik med syftet att förebygga ny blödning?

Vi fann inga studier med upplägget att specifikt studera effekten på längre sikt av att inte kontrollera utfallet av *H. pylori*-eradikering efter akut blödande magsår. I de studier vi granskat om förebyggande behandling mot förnyad blödning när behandling med magsårsframkallande (ulcerogena) läkemedel och/eller antikoagulantia är indicerad har utfallet av *H. pylori*-eradikering kontrollerats. Vid behandlingssvikt upprepades behandlingen. Det understryks i flera studier, men dokumenteras inte, att effekten av behandlingen bör kontrolleras, då behandlingssvikt innebär en avsevärd risk för förnyad blödning.

Sammanfattning

När det gäller läkemedelsbehandling för att förebygga förnyad blödning finns en del vetenskapligt underlag. Hos patienter med artrit och artros som behöver behandling med NSAID är risken för förnyad blödning ungefär lika stor vid behandling med diklofenak och omeprazol som vid behandling med coxiben celecoxib. Behandling med naproxen och lansoprazol ger också ungefär lika stor risk för förnyad blödning som behandling med celecoxib. Celecoxib ger dock mer biverkningar i form av dyspepsi än naproxen och lansoprazol. Om man lägger till esomeprazol till celecoxib får man en signifikant minskning av förnyade blödningar. Naproxen med tillägg av esomeprazol ger ungefär samma risk för förnyad blödning som enbart celecoxib.

För patienter med hjärt-kärlsjukdom och behov av lågdos-ASA är tillägg av lansoprazol klart bättre än enbart lågdos-ASA. Lågdos-ASA med tillägg av hög dos syrasekretionshämmare (esomeprazol 20 mg x 2), liksom tillägg av omeprazol skyddar bättre mot förnyad blödning än enbart klopidogrel.

Det saknas studier om risken för förnyad blödning hos patienter med tidigare blödande magsår och behov av fortsatt behandling med både NSAID och lågdos-ASA. Det saknas också studier om risken för förnyad blödning hos patienter med tidigare blödande magsår och behov av fortsatt behandling med kortison eller SSRI. Vi fann inga studier som kunde belysa frågan om patienter som haft blödning från sår associerat med *H. pylori*-infektion ska ha fortsatt syrasekretionshämmande behandling efter *H. pylori*-eradikering. Det saknas vetenskapligt underlag för att avgöra huruvida man bör kontrollera om *H. pylori*-eradikering varit framgångsrik, med syftet att förebygga förnyad blödning. I dessa båda fall behövs nya studier. Den höga frekvensen av förnyad blödning vid idiopatiskt magsår (icke *H. pylori*-, icke NSAID-relaterat) ställer krav på nya studier av lämplig förebyggande behandling för denna grupp av patienter.

Table 3.4.1 Question 1: How should recurrent bleeding be prevented following care of bleeding ulcers (including *H. pylori* eradication) when periodic or continuous analgesic treatment with NSAID is warranted?

Randomised controlled trials						
First author Year Reference Country	Study design Setting	Population Number at baseline Male/female Age Drop out rate	Intervention (I) Follow-up time	Control (C) Follow-up time	Results	Study quality Comments
Chan et al 2007 [11] China	RCT Single centre 2002–2004 Endpoint recurrent bleeding ulcer according to endoscopy upon clinical/laboratory signs of bleeding	Consecutive patients with bleeding ulcer while receiving non-selective NSAID for arthritis. <i>H. pylori</i> was eradicated. Only healed ulcer included n=273 I: n=137 C: n=136 <u>Male/female</u> I: 65/72 C: 67/69 <u>Mean age</u> I: 70±12 years C: 72±11 years <u>Drop out rate</u> I: 8 C: 10	Celecoxib 200 mg x 2 + esomeprazole 20 mg 12 months	Celecoxib 200 mg x 2 + placebo 12 months	<u>Endoscopically verified recurrent bleeding</u> I: 0 (0%) (95% CI 0–0) C: 12 (8.9%) (95% CI 4.1–13.7) Difference 8.9% p = 0.0004 Difference also signi- ficant when patients taking ASA were excluded. 10 of 12 recurrent ulcers at same location as previously	High Partly financed with consul- ting and lec- ture fees to author from industry
Lai et al 2005 [9] China	RCT Single centre Endpoint recurrence of ulcer complications	376 patients with PUB taking NSAID screened 134 excluded 242 randomised I: n=120 C: n=122 <i>H. pylori</i> eradicated if present <u>Male/female</u> I: 47/73 C: 55/67 <u>Mean age</u> I: 56.3 years C: 57.9 years 38 (15.7%) dropped out	Celecoxib 200 mg x 2 daily 24 weeks	Naproxen 750 mg daily and lansopra- zole 30 mg daily 24 weeks	<u>Recurrence of ulcer complications</u> I: 4 (3.7%) (95% CI 0.0–7.3) C: 7 (6.3%) (95% CI 1.6–11.1) Difference –2.6% (95% CI –9.1 to 3.7)	High

The table continues on the next page

Table 3.4.1 continued

Randomised controlled trials						
First author Year Reference Country	Study design Setting	Population No at baseline Male/female Age Drop out rate	Intervention (I) Follow-up time	Control (C) Follow-up time	Results	Study quality Comments
Chan et al 2002 [8] China	RCT Single centre 2000–2001 Endpoint recurrent ulcer bleeding according to endoscopy on clinical/ laboratory signs of bleed- ing	Consecutive patients with RA, osteoarthritis or other forms of arthritis presenting with ulcer bleeding. Inclusion criteria documented ulcer healing and negative <i>H. pylori</i> status (eradicated or not) n=287 I: n=144 C: n=143 <u>Male/female</u> I: 61/83 C: 65/78 <u>Mean age</u> I: 66.5±14.2 years C: 68.8±13.2 years <u>Drop out rate</u> I: 2 C: 1	Celecoxib 200 mg x 2 + placebo 6 months post healing of ulcer	Diclofenac 75 mg + omeprazol 20 mg 6 months post healing of ulcer	<u>Endoscopically verified recurrent bleeding</u> I: 7 (4.9%) (95% CI 3.1–6.7) C: 9 (6.4%) (95% CI 4.3–8.4) Difference –1.5% (95% CI –6.8 to 3.8)	High Partly financed with consul- ting fee to author from industry
Chan et al 2001 [10] China	RCT Single centre PUB endoscopically verified <24 hours and NSAID intake <7 days	n=100 90 with healed PUB 4 failed to fulfil enrolment criteria and 6 patients dropped out after randomisation I: n=45 C: n=45 <u>Male/female (%)</u> I: 38/62 C: 33/67 <u>Median age</u> I: 75 (43–92) years C: 74 (42–89) years <i>H. pylori</i> negative	Naproxen 500–1 000 mg/day + misoprostol (200 µg twice daily) 24 weeks	Nabumetone (1 000–1 500 mg/ day) and placebo misoprostol 24 weeks	<u>Recurrent bleeding</u> I: 10 (22.2%) (95% CI 11.2–37.1) C: 3 (6.7%) (95% CI 1.4–18.3) RR 3.33 (95% CI 0.98–11.32, p=0.069)	Moderate

ASA = Acetylsalicylic acid; C = Control; CI = Confidence interval; I = Intervention;
PUB = Peptic ulcer bleeding; RA = Rheumatoid arthritis; RCT = Randomised controlled
trial; RR = Relative risk; NSAID = Non-steroidal anti-inflammatory drugs

Table 3.4.2 Question 2: How should recurrent bleeding be prevented following care of bleeding ulcers (including *H. pylori* eradication) when periodic or continuous treatment with low-dose ASA is warranted?

Randomised controlled trials						
First author Year Reference Country	Study design Setting	Population Number at baseline Male/female Age Drop out rate	Intervention (I) Follow-up time	Control (C) Follow-up time	Results	Study quality Comments
Lai et al 2006 [12] China	RCT 2 centres 2002–2005 Endpoint recurrent ulcer bleeding according to endo- scopy on clinical/laboratory signs of bleeding	Consecutive patients with bleeding ulcer while receiving low-dose ASA. Eradication treatment to <i>H. pylori</i> infected patients. Only healed ulcers included n=170 I: n=86 C: n=84 <u>Male/female</u> I: 51/35 C: 51/33 <u>Mean age</u> I: 75.5±7.8 years C: 75.8±7.8 years <u>Drop out rate</u> I: 3 C: 2	ASA 100 mg/day + esomeprazole 20 mg/day 52 weeks	Clopidogrel 75 mg/day + placebo 52 weeks	<u>Endoscopically verified recurrent bleeding</u> I: 0 (0%) C: 9 (13.6%) Difference 13.6 (95% CI 6.3–20.9) 8 of 9 ulcers occurred in the same site as previously	High However, the study was stopped due to significant difference when 170 of 250 planned patients had been randomised Esomeprazole provided by industry

The table continues on the next page

Table 3.4.2 continued

Randomised controlled trials							
First author Year Reference Country	Study design Setting	Population Number at baseline Male/female Age Drop out rate	Intervention (I) Follow-up time	Control (C) Follow-up time	Results	Study quality Comments	
Chan et al 2005 [13] China	RCT Single centre Hospital	320 patients randomised males and females. 12 died I: n=161 C: n=159 <u>Male/female</u> I: 108/53 C: 103/56 <u>Mean age</u> I: 72.1±10.2 years C: 72.9±9.5 years <i>H. pylori</i> negative No drop outs	Clopidogrel 75 mg daily + placebo twice daily 12 months	ASA 80 mg daily + esomeprazole 20 mg x 2 12 months	<u>Endoscopically verified recurrent bleeding</u> I: 13 (8.6%) (95% CI 4.1–13.1) C: 1 (0.7%) (95% CI 0–2.0) Difference 7.9% (95% CI 3.4–12.4, p=0.001) No difference for lower GI bleeding	High Partly financed with consulting fees to authors from industry	
Lai et al 2002 [14] China	RCT Single centre 1999–2001 Endpoint recurrent ulcer complication (all bleeding) according to endoscopy on clinical/laboratory signs of bleeding or obstruction (none)	Consecutive patients with bleeding or obstructing ulcer while receiving low dose ASA (min 1 month) and in need of ASA. <i>H. pylori</i> eradication. Only healed ulcer included. n=123 I: n=62 C: n=61 <u>Male/female</u> I: 46/16 C: 42/19 <u>Mean age</u> 71.5±8.0 years 69.1±7.6 years <u>Drop out rate</u> I: 4 C: 6	ASA 100 mg/day + lansoprazole 30 mg/day 12 months	ASA 100 mg/day + placebo 12 months	<u>Endoscopically verified recurrent bleeding</u> I: 1 (1.6%) (95% CI 0–9%) C: 9 (14.8%) (95% CI 7–26%) Difference 13.2 (95% CI 3.4–24.2)	High However, the study was stopped due to significant difference when 123 of 180 planned patients had been randomised	

ASA = Acetylsalicylic acid; C = Control; CI = Confidence interval; GI = Gastrointestinal;
I = Intervention; RCT = Randomised controlled trial

Referenser

1. Laine LA. Helicobacter pylori and complicated ulcer disease. *Am J Med* 1996;100:52S-57S; discussion 57S-59S.
2. Petersen H, Kristensen P, Johannessen T, Kleveland PM, Dybdahl JH, Myrvold H. The natural course of peptic ulcer disease and its predictors. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:17-24.
3. Gisbert JP, Khorrani S, Carballo F, Calvet X, Gene E, Dominguez-Munoz JE. H. pylori eradication therapy vs. anti-secretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2. Art. No.: CD004062. DOI: 10.1002/14651858.CD004062.pub2.
4. Lanas A, Fuentes J, Benito R, Serrano P, Bajador E, Sainz R. Helicobacter pylori increases the risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:779-86.
5. Ng FH, Wong SY, Chang CM, Chen WH, Kng C, Lanas AI, et al. High incidence of clopidogrel-associated gastrointestinal bleeding in patients with previous peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:443-9.
6. Hung LCT, Ching JYL, Sung JJY, To KF, Hui AJ, Wong VWS, et al. Long-term outcome of Helicobacter pylori-negative idiopathic bleeding ulcers: A prospective cohort study. *Gastroenterology* 2005; 128:1845-50.
7. Wong GL, Wong VW, Chan Y, Ching JY, Au K, Hui AJ, et al. High Incidence of mortality and recurrent bleeding in patients with helicobacter pylori-negative idiopathic bleeding ulcers. *Gastroenterology* 2009;137:525-531.
8. Chan FKL, Hung LCT, Suen BY, Wu JCY, Lee KC, Leung VKS, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Eng J Med* 2002;347:2104-2110.
9. Lai KC, Chu KM, Hui WM, Wong BC, Hu WH, Wong WM, et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. *Am J Med* 2005;118:1271-8.
10. Chan FKL, Sung JJY, Ching JYL, Wu JCY, Lee YT, Leung WK, et al. Randomized trial of low-dose misoprostol and naproxen vs. nabumetone to prevent recurrent upper gastrointestinal haemorrhage in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:19-24.
11. Chan FKL, Wong VWS, Suen BY, Wu JCY, Ching JYL, Hung LCT, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet* 2007;369:1621-6.
12. Lai K, Chu K, Hui W, Wong BC, Hung W, Loo C, et al. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:860-5.
13. Chan FKL, Ching JYL, Hung LCT, Wong VWS, Leung VKS, Kung NNS, et al. Clopidogrel versus aspirin and esom-

eprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005;352:238-44.

14. Lai KC, Lam SK, Chu KM, Wong BC, Hui WM, Hu WH, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002;346:2033-8.

3.5 Förebyggande behandling till patienter med kända riskfaktorer för blödande magsår

Evidensgraderade resultat

Patienter som behöver värkstillande behandling

- Förebyggande behandling med protonpumpshämmare kan minska risken för blödande magsår, hos personer som medicinerar med traditionella NSAID (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Förebyggande behandling med H₂-blockerare kan minska risken för blödande magsår, hos personer som medicinerar med traditionella NSAID (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Att behandla patienter med coxiber¹, utan samtidig behandling med lågdos-ASA, minskar risken för blödande magsår, jämfört med behandling med traditionella NSAID (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).
- Det finns inte tillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma om misoprostol påverkar risken för blödande magsår hos personer som medicinerar med NSAID (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).
- Det finns inte tillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma om nitrater påverkar risken för blödande magsår hos personer som medicinerar med NSAID (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).

Patienter som behöver behandling med trombocyttaggregationshämmare

- Förebyggande behandling med protonpumpshämmare kan minska risken för blödande magsår hos personer som medicinerar med trombocyttaggregationshämmare (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).

¹ Resultaten baseras på systematiska översikter med metaanalyser där behandling har getts med olika coxiber, varav en del inte längre finns på marknaden.

- Det finns inte tillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma den förebyggande effekten av H₂-blockerare på risken för blödande magsår hos personer som medicinerar med trombocyttaggregationshämmare (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).

Studier saknas

- Det saknas vetenskapligt underlag som kan visa hur en minskning av livsstilsrelaterade riskfaktorer påverkar risken för blödande magsår hos personer utan andra riskfaktorer (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).
- Det saknas vetenskapligt underlag som kan visa hur en förändrad livsstil påverkar risken för blödande magsår hos personer med förhöjd risk pga ålder, sjukdom och/eller läkemedel (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).
- Det saknas vetenskapligt underlag för att bedöma effekten av nabumeton på risken för blödande magsår jämfört med andra traditionella NSAID hos personer med förhöjd risk (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).
- Det saknas vetenskapligt underlag för att bedöma effekten av meloxicam på risken för blödande magsår jämfört med andra traditionella NSAID, hos personer med förhöjd risk (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).
- Det saknas vetenskapligt underlag som kan visa hur *H. pylori*-eradikering som primärprofylax påverkar risken för blödande magsår hos personer som medicinerar med traditionella NSAID, trombocyttaggregationshämmare eller antikoagulantia (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).
- Det saknas vetenskapligt underlag för att bedöma om risken för blödande magsår påverkas av medicineringsdoser med paracetamol i höga doser, dvs 3–4 gram per dag (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).

Inledning

Tidigare forskning har pekat ut ett antal faktorer som innebär en förhöjd risk för utveckling av blödande magsår. Av dessa anses flera riskfaktorer etablerade: hög ålder, infektion med *H. pylori*, tidigare magsårssjukdom med eller utan blödning, och bruk av smärtstillande och inflammationsdämpande läkemedel ur gruppen NSAID eller ASA (acetylsalicylsyra), även i låg dos för trombocytagerationshämning (lågdos-ASA). Antikoagulantia och kortikosteroider orsakar troligen inte magsår, men anses kunna öka risken för blödning från ett magsår. I flera studier framkommer komorbiditet, främst hjärt-kärlsjukdom, som en riskfaktor. Huruvida livsstilsfaktorer som rökning och hög alkoholkonsumtion är isolerade riskfaktorer för blödande magsår är omdiskuterat.

På senare år har ytterligare riskfaktorer föreslagits. Dit hör bruk av SSRI-preparat för behandling av depression samt bruk av spironolakton som urindrivande medel eller som tilläggsbehandling vid hjärtsvikt. Det finns även observationsstudier som indikerar att användning av paracetamol är associerat med ökad risk för blödande magsår [4]. Det är troligt att dessa läkemedel delvis är indikatorer för komorbiditet, särskilt hjärt-kärlsjukdom, men det kan inte uteslutas att läkemedlen är oberoende riskfaktorer. Kombinationer av riskfaktorer ökar risken för blödande magsår ytterligare.

Dosberoende, dvs högre risk vid högre exponering för en viss riskfaktor, anses stärka antagandet om ett orsakssamband. Flera forskargrupper har visat att risken att få blödande magsår av traditionella NSAID och ASA är dosberoende. Två studier rapporterar dosberoende effekt även av paracetamol [2,11]. Det finns också studier som visar att effekten av alkohol är dosberoende.

Om exponeringen för en riskfaktor upphör förväntar man sig att risken för blödande magsår minskar. Enstaka observationsstudier visar att risken för magsår avtar när exponeringen minskar för NSAID respektive ASA, även lågdos-ASA [14–17]. Liknande studier tycks saknas vad gäller andra riskfaktorer identifierade i observationsstudier.

Frågan är om en individ med förhöjd risk, en eller flera riskfaktorer för att utveckla blödande magsår, kan minska risken genom

- en ändring av livsstilsfaktorer
- behandling med *H. pylori*-eradikering
- tillägg av ett läkemedel som skyddar mot magsår eller magsårsblödning
- att välja vissa läkemedel framför andra för att behandla värk och smärta.

Frågor

1. a) Finns evidens för att en minskning av livsstilsrelaterade riskfaktorer kan minska frekvensen av blödande magsår hos personer utan andra riskfaktorer?

b) Finns evidens för att en förändrad livsstil kan minska risken för blödande magsår hos patienter med förhöjd risk pga ålder, sjukdom och/eller läkemedel?
2. Finns evidens för att protonpumpshämmare (PPI), H₂-blockerare eller misoprostol kan minska risken för blödande magsår hos personer med förhöjd risk?
3. Finns evidens för att coxiber ger mindre risk för blödande magsår än traditionella NSAID hos personer med förhöjd risk?
4. Finns evidens för att nabumeton eller meloxicam ger mindre risk för blödande magsår än andra traditionella NSAID hos personer med förhöjd risk?
5. Finns evidens för att paracetamol i hög daglig dos, upp till 4 gram, ger mindre risk för blödande magsår än traditionella NSAID hos personer med förhöjd risk, där paracetamol kan vara ett medicinskt behandlingsalternativ?

6. Finns evidens för att andra läkemedel kan minska risken för blödande magsår hos personer med förhöjd risk?
7. Finns evidens för att *H. pylori*-eradikering kan minska risken för blödande magsår hos patienter utan tidigare känt magsår, som behöver behandling med traditionella NSAID, trombocyttaggregationshämmare eller antikoagulantia?

Inklusions- och exklusionskriterier

Engelskspråkiga originalartiklar publicerade från år 1990 t o m september 2009 inkluderades. Systematiska översikter, metaanalyser, randomiserade kontrollerade studier (RCT) och observationsstudier inkluderades.

Vid litteratursökningen har högriskindivider definierats som personer exponerade för etablerade riskfaktorer, såsom hög ålder, tidigare magsår, förekomst av *H. pylori* i magsäckens slemhinna, bruk av antikoagulantia, NSAID eller trombocyttaggregationshämmare (oftast lågdos-ASA eller klopidogrel). I denna definition har även några mindre väl etablerade riskfaktorer inkluderats, behandling med kortisonpreparat (glukokortikoider), SSRI-preparat, spironolakton, rökning och alkohol.

Vi sökte efter studier som hade blödande magsår som utfallsmått, i första hand blödningar verifierade via EGD-skopi. I flertalet RCT används ett sammanlagt mått för magsårskomplikationer, förkortat POB, som är summan av antalet fall av magsäcksp perforationer, förträngning (obstruktion) av nedre magmunnen och blödningar. Eftersom majoriteten av dessa händelser vanligen är blödningar har vi godkänt detta utfallsmått. Magsårskomplikationer, POB, har varit primärt utfallsmått i enstaka RCT men används vanligen som ett sekundärt utfallsmått eller biverkningsmått (säkerhetsövervakning). I flera studier, särskilt i observationsstudierna, har forskarna använt utfallsmåttet blödning från övre mag-tarmkanalen, förkortat UGIB. Dessa studier inkluderade även fall med klassiska kliniska tecken på stor mag-tarmblödning (t ex melena) men exkluderade patienter med leversjukdom. Detta utfallsmått har vi också godtagit.

Vi har särskilt sökt efter studier som utgår från en etablerad riskfaktor för blödande magsår, eller en kombination av flera riskfaktorer, och undersöker effekten av en åtgärd som antas minska risken. Behandlingen kan gå ut på att minska exponeringen för riskfaktorn (t ex att använda lägre doser, sluta använda vissa läkemedel eller att sluta röka), att välja andra läkemedel med förmodad lägre risk eller att lägga till något som kan motverka eller åtminstone minska riskhöjningen.

Population

I funna RCT har populationen oftast utgjorts av patienter med artros eller reumatoid artrit (RA, ledgångsreumatism) med klar dominans av patienter med artros. Eftersom särskilt reumatoid artrit, men även artros, är vanligare hos kvinnor så ingår flest kvinnor i studierna. Medelåldern ligger normalt vid 60–65 år. I flera av studierna har man tillämpat en lägst ålder för deltagande, vanligen omkring 50 år.

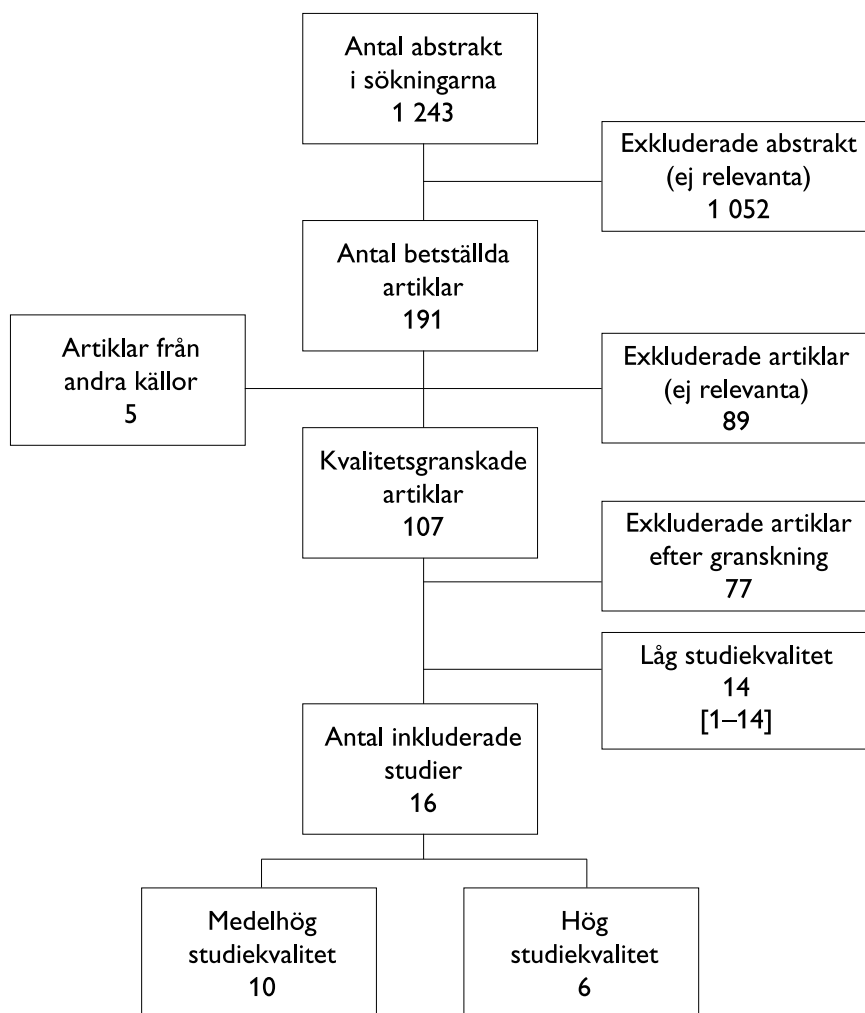
I observationella fall-kontrollstudier utgår man vanligen från individer i övre medelåldern eller äldre, som har lagts in på sjukhus pga blödning från övre mag-tarmkanalen. De jämförs antingen med andra patienter som har lagts in på sjukhus, eller med ett urval av hela populationen inom ett visst geografiskt område eller en viss sjukförsäkringsorganisation. I dessa studier är patienter med diagnoserna artros eller reumatoid artrit oftast i minoritet, och andelen män är större än i de randomiserade kontrollerade studierna.

I flera observationella registerbaserade kohortstudier har forskarna utgått från alla individer i en viss befolkning som har hämtat ut vissa typer av läkemedel på recept. Sedan undersöks hur många av exponerade och oexponerade för det studerade läkemedlet som vårdas på sjukhus för blödande magsår under en viss uppföljningsperiod. Vanligen är orsaken till receptförskrivningen inte känd. Ett problem i dessa studier är att valet av läkemedel ofta har påverkats av patientens riskprofil. Det innebär att läkemedel som antas skydda mot uppkomst av magsår och magsårsblödning förskrivs i högre grad till patienter med en känd ökad risk. Det kan resultera i ”confounding by indication”, dvs en blandning av effekter av de bakomliggande riskfaktorerna och av läkemedelsbehandlingen. Detta leder lätt till att eventuella skyddseffekter underskattas.

Även om forskarna anstränger sig för att så långt som möjligt kompensera för detta genom matchning eller statistisk justering så är problemet svårt att eliminera. Detta kan förklara varför man i vissa observationsstudier finner en högre risk för magsår hos de patienter som har fått PPI-behandling än hos patienter som inte har fått PPI. Det kan också förklara varför vissa studier visar förhöjd risk för magsår hos patienter med paracetamol, som vanligen är det smärtstillande medel som rekommenderas för patienter som bedöms ha hög risk för blödande magsår. Ytterligare en brist med flera av de observationsstudier som vi har granskat är att det inte alltid framgår om patienterna har varit infekterade med *H. pylori* eller inte.

Resultat av litteratursökningen och urval av studier

De flesta studier vi fann undersökte möjligheten att minska risken för blödande magsår hos personer som behandlas med traditionella NSAID, dvs oselektiva hämmare av enzymet cyklooxygenas (COX), genom att byta till selektiva COX-2-hämmare (coxiber) eller genom att lägga till syrasekretionshämmande läkemedel. Vi fann också några studier som undersökte möjligheten att minska risken för blödande magsår vid behandling med trombocyttaggregationshämmare eller antikoagulantia. Vi redovisar såväl observationsstudier som interventionsstudier.



Figur 3.5.1 Flödesschema över urvalsprocessen. Sökstrategierna redovisas i Bilaga 2.

Beskrivning av studier och resultat

1a) Finns evidens för att en minskning av livsstilsrelaterade riskfaktorer kan minska frekvensen av blödande magsår hos personer utan andra riskfaktorer?

1b) Finns evidens för att en förändrad livsstil kan minska risken för blödande magsår hos patienter med en förhöjd risk pga ålder, sjukdom och/eller läkemedel?

Vi fann inga RCT där behandling i form av att börja eller avsluta exponering för en livsstilsfaktor var primärvariabel. Det ligger i sakens natur att denna typ av studie svårligen kan genomföras vid alkohol- och tobaks-exponering, som är de enda faktorer som undersökts, av bl a etiska skäl. Vi fann inga observationsstudier som hade beräknat risken för blödande magsår hos en grupp patienter före respektive efter en livsstilsförändring, t ex efter rökavvänjning som genomförts med hjälp av strukturerat stöd från sjukvården. Vi fann inte heller några studier som hade utvärderat effekten av en specifik åtgärd, t ex behandling med syrasekretionshämmande läkemedel, i syfte att minska en förhöjd risk för blödande magsår associerad med en viss livsstilsfaktor.

Alkohol och rökning

Det finns ett flertal studier, såväl RCT som observationsstudier, där framför allt rökning och alkohol varit med som dikotoma (dvs ja/nej och inte dosberoende) förväxlingsfaktorer ("confounders"). Vissa studier visade att risken att få blödande magsår ökade med exponering. I andra studier nåddes inte statistisk signifikans, vilket ibland kan förklaras av för låg statistisk styrka i studien eller av att studien har dimensionerats för någon helt annan primärvariabel. Denna studiedesign, där riskexponeringen inte är huvudvariabel utan en eller flera av förväxlingsfaktorerna i en RCT, är egentligen inte relevant för våra frågor, varför dessa studier inte har tabellerats.

Det finns några få observationsstudier där alkohol eller rökning har varit primärvariabel eller där konsumtionen av alkohol och ibland tobak (rökning) varit graderad och resultaten därmed mer informativa och värda att kommentera [18–23]. Vi kunde dock inte finna att någon av studierna hade kontrollerat för *H. pylori*, och endast en studie inkluderade någon form av socioekonomisk gradering [19].

Kelly och medarbetare fann i en fall–kontrollstudie där bl a Sverige ingick, att risken för blödande magsår ökade med ökande alkoholkonsumtion med signifikans vid över ”28 drinkar i veckan” (jämfört med >1 drink per vecka) [18]. I studien ingick 1 004 fall och 2 446 kontroller. Med en drink avsågs en mängd alkohol motsvarande 1,5 cl starksprit, 12 cl vin eller 36 cl öl. Även absolutister uppvisade en viss ökad risk. Risken var störst för sår i magsäcken, statistisk signifikans uppnåddes vid ≥ 28 drinkar per vecka, RR 5,2 (95% KI 2,4–11) och vid ≥ 35 drinkar per vecka blev RR 7,6 (95% KI 3,9–15). Med högre konsumtion sågs även en ökad risk för sår i tolvfingertarmen, då statistiskt ökad risk vid ≥ 35 drinkar per vecka, RR 5,3 (95% KI 2,6–11). Resultaten var kontrollerade för bl a rökning och kaffe. Imhof och medarbetare fann i en mindre fall–kontrollstudie ingen signifikant ökad risk för blödande magsår, varken med alkohol eller rökning [19]. Andersen och medarbetare genomförde en kohortstudie i Danmark med alkohol och rökning som primär exponeringsvariabel [20]. De fann att rökning av mer än 15 cigaretter per dag ökade risken för perforation eller blödning trefaldigt. Intag av mer än 42 drinkar per vecka ökade risken fyrfaldigt. Kaufman och medarbetare fann i en fall–kontrollstudie från USA och Sverige att ökande alkoholintag ökade risken för blödning från övre mag–tarmkanalen [21]. Vid intag av ≥ 21 drinkar per vecka var riskökningen statistiskt signifikant, RR 2,8 (95% KI 2,0–3,9) jämfört med mindre än 1 drink per vecka. Samtidigt bruk av ASA (≥ 325 mg minst varannan dag) ökade RR till 7,0 (95% KI 5,2–9,3) oavsett mängden alkohol. I studien kontrollerades inte för rökning. Kaplan och medarbetare fann i en retrospektiv kohortstudie att ju mer man rökte desto större var risken för sjukhusvård pga blödning från övre mag–tarmkanalen [22]. I en annan retrospektiv kohortstudie fann Lewis och medarbetare samma tämligen svaga samband för rökning, OR som högst 1,6 (95% KI 1,3–1,9) [23].

2. Finns evidens för att protonpumpshämmare (PPI), H₂-blockerare eller misoprostol kan minska risken för blödande magsår hos personer med förhöjd risk?

Risikfaktor: behandling med NSAID

Vi fann två systematiska översikter av primärprevention av magsår och magsårskomplikationer genom tillägg av syrasekretionshämmare [24,25]. Vi fann dock ingen RCT i dessa översikter som studerade om behandling med PPI eller H₂-blockerare minskade risken för blödande magsår hos patienter med förhöjd risk.

Däremot fann vi en RCT som undersökte om tillägg av misoprostol i dosen 800 µg per dag minskade risken för magsårskomplikationer hos medelålders och äldre patienter som behandlades med medelhöga till höga doser NSAID [26]. I denna studie, den så kallade MUCOSA-studien, gavs 800 µg misoprostol per dag eller placebo (fördelat på fyra tillfällen) till patienter som var 52 år eller äldre. Alla patienter hade reumatoid artrit och medicinerade med olika typer av NSAID i doser som motsvarade minst hälften av den godkända maxdosen för respektive preparat. Observationstiden var sex månader. I misoprostolgruppen sågs totalt 16 fall av allvarliga händelser i övre mag-tarmkanalen bland 4 404 patienter, varav 15 hade blödningar. I kontrollgruppen sågs 33 fall av allvarliga händelser hos de 4 439 patienterna, varav 23 hade blödningar. Oddskvoten för alla allvarliga händelser var 0,60 (95% KI 0,36–0,98) vilket innebär en statistiskt signifikant riskminskning på 40 procent i misoprostolgruppen. Om man enbart analyserade blödningar blev dock oddskvoten inte statistiskt signifikant, 0,66 (95% KI 0,34–1,26). Studien var dimensionerad för att kunna påvisa skillnad i det sammanlagda utfallsmåttet, men inte för blödningar separat. Ett problem i MUCOSA-studien var att många patienter fick subjektiva mag-tarmbiverkningar. I misoprostolgruppen kunde 28 procent inte tolerera den högsta dosen utan fick bara halva dosen. I placebogrupperna var motsvarande siffra 16 procent. Många patienter avbröt behandlingen i förtid: 42 procent i misoprostolgruppen och 36 procent i placebogrupperna. Det bör påpekas att ett högt bortfall är normalt i studier av smärtlindrande läkemedel. Vid dimensioneringen av studien hade hänsyn tagits till detta.

Lanas och medarbetare publicerade år 2006 och 2007 resultat från en stor sjukhusbaserad fall–kontrollstudie av patienter som lagts in på spanska sjukhus pga blödning från övre mag–tarmkanalen (hematemes eller melena) och som endoskopiskt var bekräftade som blödande magsår [27,28]. Till varje fall valdes två kontroller, matchade med avseende på ålder, sjukhus och månad för sjukhusinläggning. Totalt ingick 2 777 konsekutivt rekryterade fall och 5 532 matchade kontroller. Andelen patienter med reumatiska sjukdomar (ej närmare specificerade) var 23,3 procent bland fallen och 26,6 procent i kontrollgruppen. Andelen patienter med ischemisk hjärtsjukdom var 8,8 respektive 6,0 procent i fall- respektive kontrollgrupp. På varje sjukhus fanns en person som intervjuade alla patienter och kontroller som enrollerades vid just det sjukhuset inom 48 timmar efter inläggningen. Patienterna ansågs ha pågående behandling om de hade intagit läkemedlet under de sju dagar som föregick sjukhusinläggningen. Test för *H. pylori*-infektion var inte obligatoriskt, men utfördes hos 81 procent av fallen och 42 procent av kontrollerna. Protonpumpshämmare användes av 8,6 procent av fallen och 13,2 procent av kontrollerna [27,28]. H₂-blockerare användes av 4,5 procent av fallen och 3,5 procent av kontrollerna. Nitrater användes av 3,7 procent av fallen och 3,1 procent av kontrollerna. Författarna använde sig av villkorad logistisk regression, och den slutliga multivariata modellen inkluderade ålder, kön, kalendermånad, anamnes på magsår, användande av nitrater, antikoagulantia, trombocyttaggregationshämmare, syrasekretionshämmare, NSAID, coxiber och ASA. Författarna valde att presentera studiens resultat som relativ risk. Hos patienter som använde NSAID eller ASA var risken sänkt med 80 procent bland dem som samtidigt behandlades med PPI (RR 0,18; 95% KI 0,14–0,24) och med 60 procent bland dem som samtidigt behandlades med H₂-blockerare (RR 0,39; 95% KI 0,25–0,57).

Risikfaktor: behandling med trombocyttaggregationshämmare

Vi fann inga RCT som undersökte effekten av syrasekretionshämmare på risken att få blödande magsår eller blödningar från övre mag–tarmkanalen under behandling med trombocyttaggregationshämmare eller antikoagulantia. Däremot fann vi fyra observationsstudier avseende trombocyttaggregationshämmare.

Ng och medarbetare publicerade år 2008 en retrospektiv studie av en grupp patienter som hade fått trippelbehandling med två trombocyttaggregationshämmare och lågmolekylärt heparin (ASA, klopidogrel och enoxaparin) vid akut koronarsyndrom [29]. När patienterna behandlades fanns inga riktlinjer om tillägg av syrasekretionshämmare för att minska risken för magsår eller magsårsblödning. Studien undersökte hur många patienter som drabbades av en blödning från mag-tarmkanalen under trippelterapi eller inom sju dagar efter utsättande av enoxaparin, och om utfallet påverkades av samtidig PPI-behandling. Efter justering för riskfaktorer som tidigare magsårssjukdom och kardiogen chock fann man att oddskvoten för PPI var 0,077 (95% KI 0,015–0,26), vilket innebär att PPI troligen gav en betydande riskminskning.

I fall-kontrollstudien av Lanas och medarbetare (se ovan) var användning av andra trombocyttaggregationshämmare än lågdos-ASA (klopidogrel eller tiklopidin) associerat med en trefaldigt ökad risk för blödning, RR 3,2 (95% KI 2,2–4,4) [27]. Samtidig användning av PPI minskade risken för blödning associerad med trombocyttaggregationshämmare, justerad relativ risk 0,19 (95% KI 0,07–0,49). Studien visade ingen skyddseffekt av H₂-blockerare eller nitrater hos patienter som använde trombocyttaggregationshämmare. Även antikoagulantia av kumarintyp var förenat med en ökad risk för blödning, men ingen skyddseffekt påvisades av PPI, H₂-blockerare eller nitrater.

Ibanez och medarbetare gjorde en fall-kontrollstudie där de utgick från patienter som varit inlagda på sjukhus med övre mag-tarmblödning från magsår, akuta lesioner i ventrikelslemhinnan, erosiv duodenit eller en kombination av dessa tillstånd [30]. Som kontroller inkluderades patienter som varit inlagda pga icke-alkoholrelaterat trauma, elektiv kirurgi för icke smärtsamma tillstånd eller akuta kliniska tillstånd som inte var relaterade till användning av trombocyttaggregationshämmare. Man fann att 20,3 procent av fallen och 11,4 procent av kontrollerna använde trombocyttaggregationshämmare. Risken för blödning från övre mag-tarmkanalen var cirka 3,4 (95% KI 2,9–4,1) gånger högre i gruppen som använde trombocyttaggregationshämmare än i gruppen som inte hade denna behandling. För patienter som samtidigt använde trombocyttaggregationshämmare och PPI var risken på samma nivå som hos dem som

inte behandlats med trombocyttaggregationshämmare, oddskvot, OR 1,0 (95% KI 0,5–2,0). Samtidig användning av H₂-blockerare, antacida eller misoprostol verkade inte ha en skyddande effekt.

I en kohortstudie granskade Serrano och medarbetare data för patienter som vid utskrivning från en kardiologisk klinik hade ordinerats lågdos-ASA (75–325 mg per dag). Man undersökte hur många som senare hade vårdats på sjukhus för en större mag–tarmblödning [31]. Totalt 903 av ursprungliga 1 224 patienter ingick i analysen, varav majoriteten var män. Patienterna följdes i medeltal i 45 månader. Data samlades in genom strukturerade telefonintervjuer. Uppgifter om andra sjukdomar än mag–tarmblödning, indikationen för behandling med lågdos-ASA och annan medicinering stämades av mot uppgifter i patientjournalen. Test för *H. pylori*-infektion gjordes inte systematiskt. Cirka en femtedel använde syrasekretionshämmare (13,8% H₂-blockerare och 7,9% PPI) och drygt hälften använde nitrater i någon form. Under observations-tiden lades 4,5 procent in på sjukhus för en blödning från övre mag–tarmkanalen, vilket motsvarade 1,2 fall per 100 patientår. Hos 24 av de 41 patienter som fick en större blödning gjordes test för *H. pylori*, och samtliga var positiva. Med multivariat analys beräknades den relativa risken bland användare av lågdos-ASA som samtidigt behandlades med syrasekretionshämmare till 0,22 (95% KI 0,07–0,75), dvs 78 procents riskminskning jämfört med lågdos-ASA enbart. Det är dock oklart vilka faktorer studien har kontrollerat för.

3. Finns evidens för att coxiber ger mindre risk för blödande magsår än traditionella NSAID hos personer med förhöjd risk?

Systematiska översikter

Vi fann tre översikter där coxiber jämförts med traditionella NSAID med avseende på förekomst av kliniskt symtomgivande magsår och magsårskomplikationer [8,32,33], varav två presenterade sina data på ett sätt som uppfyllde våra kvalitetskriterier [32,33]. Resultaten talar för att användning av coxiber minskar risken för POB:s eller magsårskomplikationer med 40–60 procent jämfört med traditionella NSAID.

De systematiska översikterna inkluderar dock studier av coxiber som har dragits tillbaka från marknaden pga säkerhetsproblem. Rofecoxib drogs tillbaka pga hög risk för tromboemboliska kardiovaskulära komplikationer. Valdecoxib drogs tillbaka pga allvarliga hudreaktioner och lumiracoxib drogs tillbaka pga allvarliga leverbiverkningar. Kan en meta-analys som inkluderar samtliga coxiber vara giltig för de substanser som nu finns kvar på marknaden, dvs celecoxib och etoricoxib? Vi har valt att även beskriva de stora RCT med enskilda coxiber tillgängliga i Sverige där magsårskomplikationer (POB) varit ett primärt eller sekundärt effektmått. Ingen av studierna har dock blödande magsår som ett separat effektmått.

De systematiska översikterna inkluderar även den randomiserade CLASS-studien [34], som har kritiserats hårt för att resultaten inte är redovisade i enlighet med studieprotokollet (se t ex [3]). Det framgår inte i originalpublikationen av CLASS-studien att det egentligen rör sig om en poolad analys av två likartade RCT, en där celecoxib jämfördes med ibuprofen och en där celecoxib jämfördes med diklofenak. I varje studie randomiserades patienterna för sig. Dessutom redovisades resultaten efter sex månader, trots att studien var planerad att pågå under ett år. Detta gjorde att resultaten framstod som bättre än de egentligen var. Fullständiga data publicerades senare av den amerikanska läkemedelsmyndigheten (FDA) på internet [35] och dessa resultat har sedan inkluderats i några av de systematiska översikterna.

Några av de systematiska översikterna inkluderar även kortvariga studier på några få veckor eller högst tre månader, där magsår eller magsårskomplikationer inte var ett primärt eller sekundärt effektmått, utan registrerades som biverkning. Även säkerhetsdata från studier på friska försökspersoner kan ha tagits med. I den systematiska översikten av Chen och medarbetare från år 2008 ingår även icke-publicerade studier [33]. Ett problem med att inkludera säkerhetsdata från tidiga studier eller kortvariga effektstudier är att inklusionskriterierna är andra än i de stora kliniska fas 3-studierna. Patienter med en eller flera riskfaktorer för magsår, t ex hög ålder, flera andra sjukdomar eller behandling med

lågdos-ASA, ingår av etiska skäl i begränsad omfattning i fas 2-studierna, vilket påverkar den absoluta risken för magsår och möjligen även den relativa risken. Resultaten från systematiska genomgångar som inkluderar många tidiga och kortvariga studier kan alltså underskatta den verkliga risken för magsår och magsårskomplikationer. Dessutom kan doserna i fas 2-studierna avvika markant från vad som senare har blivit normalt dosintervall.

Ett annat problem är att systematiska översikter och metaanalyser ofta inte tar hänsyn till vilket jämförelsepreparat som har använts. I coxib-studierna kan valet av jämförelsepreparat ha haft betydelse för studiernas resultat avseende magsårskomplikationer. Vissa traditionella NSAID kan vara förenade med högre risk för blödande magsår än andra. Flera observationsstudier talar för en dosberoende risk, vilket innebär att valet av dos kan vara avgörande för den absoluta risken.

Sammanfattningsvis visade metaanalyserna att patienter som behandlats med coxiber hade lägre frekvens av komplicerade magsår (POB) än patienter som behandlats med traditionella NSAID (sammanlagda data för ibuprofen, naproxen och diklofenak). Detta gällde dock endast patienter som inte samtidigt hade behandlats med lågdos-ASA. För patienter som tog lågdos-ASA sågs ingen eller obetydlig skillnad i utfallet mellan coxiber och traditionella NSAID.

RCT

I CLASS-studien av celecoxib var andelen som behandlades med lågdos-ASA 20 procent [34]. Efter sex månader beräknades det årliga insjuknandet i magsårskomplikationer (POB) i celecoxibgruppen till 11 per 1 441 patientår, och i de poolade NSAID-grupperna (diklofenak respektive ibuprofen) till 20 per 1 384 patientår. Detta motsvarar 47 procent lägre risk med celecoxib än med NSAID, men resultatet var inte statistiskt signifikant ($p = 0,09$). Hos dem som samtidigt tog lågdos-ASA sågs ingen skillnad i frekvens av allvarliga magsår vid jämförelse mellan celecoxib- och NSAID-gruppen. Resultaten vid studiens slut, efter 12 månaders behandling, redovisades inte i artikeln. Ingen signifikant skillnad sågs dock mellan celecoxibgruppen och de poolade kontrollgrupperna.

I MEDAL-programmet med flera studier där etoricoxib jämfördes med diklofenak var andelen patienter med lågdos-ASA 35 procent [36]. I denna analys påvisades ingen skillnad mellan etoricoxib och diklofenak i frekvensen av komplicerade magsår när man räknade in alla patienter, 0,30 mot 0,32 per 100 patientår. Det var samma förhållande mellan etoricoxib och diklofenak oavsett om patienterna använde lågdos-ASA eller inte. I studien tilläts även samtidig användning av omeprazol 20 mg, vilket förekom hos 39 procent i båda grupperna. Bland de patienter som använde PPI, men inte lågdos-ASA, sågs lägre frekvens av komplicerade magsår i etoricoxibgruppen än i diklofenakgruppen, men skillnaden var inte statistiskt signifikant, 0,20 respektive 0,27 fall per 100 patientår, riskkvot 0,72 (95% KI 0,42–1,22). Bland de patienter som använde både PPI och lågdos-ASA var förekomsten av komplicerade magsår lägre i etoricoxibgruppen än i diklofenakgruppen, 0,53 mot 0,88 per 100 patientår, riskkvot 0,61 (95% KI 0,38–0,97).

Observationsstudier

Flera observationsstudier ger stöd åt resultaten från RCT så som de sammanfattats i de systematiska översikterna.

Lanas och medarbetare publicerade år 2006 och 2007 en stor sjukhusbaserad fall–kontrollstudie av patienter som lagts in på spanska sjukhus pga blödning från övre mag–tarmkanalen (hematemes eller melena) och som hade endoskopiskt bekräftade blödande magsår [27,28]. Studien beskrivs under fråga två. Flera potentiella riskfaktorer undersöktes, men fokus låg på coxiber och traditionella NSAID. Tjugofyra procent av fallen och 9 procent av kontrollerna använde traditionella NSAID [27,28]. Endast 1,2 procent i båda grupperna använde coxiber. Nära 27 procent av fallen och 10 procent av kontrollerna använde lågdos-ASA. Efter justering för förväxlingsfaktorer fann man att den relativa risken för övre mag–tarmblödning var lägre med coxiber än med traditionella NSAID, justerad relativ risk 1,5 (95% KI 0,9–2,4) respektive 5,3 (95% KI 4,5–6,2). Skillnaden försvann när preparaten användes i kombination med lågdos-ASA.

Garcia Rodriguez och medarbetare utförde en ”nested” fall–kontrollstudie med utgångspunkt från en databas innehållande information från allmänläkare i Storbritannien [14]. De identifierade 1 561 fall med kom-

plikationer i övre mag–tarmkanalen. Studiekohorten bestod av personer mellan 40 och 85 år, som hade gått hos sin allmänläkare i minst två år, och som hade fått sitt första recept minst ett år tidigare. Författarna valde att redovisa sina resultat som relativ risk. De beräknade i första hand riskkvoten för komplikationer i övre mag–tarmkanalen hos patienter som fått recept på NSAID (inklusive coxiber) men inte ASA, jämfört med patienter som inte hade fått några recept på dessa läkemedel. Kontrollgruppen bestod av 10 000 personer och var frekvensmatchad för ålder, kön och kalenderår. Efter justering för förväxlingsfaktorer (matchningsvariablerna rökning, alkohol, antal läkarbesök, tidigare magsår och annan medicinering) visades att riskkvoten enligt logistisk regression för en komplikation i övre mag–tarmkanalen var 3,5 (95% KI 2,9–4,2) för traditionella NSAID och 2,4 (95% KI 1,7–3,5) för coxiber, jämfört med ingen exponering för dessa läkemedel. Vidare fann författarna, efter justering för förväxlingsfaktorer, att riskkvoten bland PPI-användare var 1,2 (95% KI 1,0–1,4) och hos användare av H₂-blockerare 1,4 (95% KI 1,1–1,9), jämfört med ingen exponering för dessa läkemedel. Författarna redovisade inga beräkningar för kombinationen NSAID och syrasekretionshämmare jämfört med NSAID enbart. I en analys som begränsades till aktuella användare av syrasekretionshämmare beräknades riskkvoten för komplikationer från övre mag–tarmkanalen hos personer som tog coxiber jämfört med dem som tog traditionella NSAID till 0,4 (95% KI 0,1–0,9).

Mamdani och medarbetare publicerade år 2002 en populationsbaserad retrospektiv kohortstudie [37], och Battistella och medarbetare publicerade år 2005 en ”nested” fall–kontrollstudie [38] med utgångspunkt från registerdata. Båda studierna använde register över sjukvårdskonsumtion och läkemedelsförskrivning hos patienter från 65 år i Ontario, Kanada. I Mamdanis och medarbetares studie föreföll de patienter som fick någon coxib ha varit något sjukare än de patienter som fick traditionella NSAID. Med multivariat analys påvisades en förhöjd risk med traditionella NSAID i förhållande till oexponerade kontroller, relativ risk för traditionella NSAID 4,0 (95% KI 2,3–6,9), men ingen ökad risk med celecoxib, RR 1,0 (95% KI 0,7–1,6) [37].

Battistella och medarbetare undersökte om patienter med warfarinbehandling hade minskad risk att få en blödning från övre mag–tarmkanalen om de använde coxiber istället för traditionella NSAID [38]. Man justerade för potentiella förväxlingsfaktorer i form av tidigare blödning eller sjukdom i övre mag–tarmkanalen, användning av andra läkemedel och komorbiditet. För att testa om den statistiska justeringen av förväxlingsfaktorer och kovariater var robust, beräknade man även den relativa risken för mag–tarmblödning hos warfarinbehandlade patienter som samtidigt behandlades med lokal antibiotika för ögoninfektioner, vilket inte antogs vara associerat med ökad risk för blödande magsår. Resultatet visade att den relativa risken för mag–tarmblödning hos dem som behandlades med antikoagulantia var förhöjd i ungefär samma nivå med celecoxib respektive rofecoxib som med traditionella NSAID (en ökning på cirka 2–2,5 gånger). Däremot påvisades ingen förhöjd risk i kontrollgruppen med ögoninfektioner. Studien var inte dimensionerad för att kunna påvisa skillnader mellan coxiber och traditionella NSAID.

I en dansk populationsbaserad fall–kontrollstudie inkluderades konsekutiva fall som hade vårdats på sjukhus för övre mag–tarmblödning [39]. Man utgick från ett register över alla invånare i norra Jylland (cirka 493 000 invånare) med uppgifter om både sjukvård och subventionerade läkemedel på recept. Patienter som hade vårdats på sjukhus för första gången för en blödning i övre mag–tarmkanalen under åren 2000–2002 identifierades. Patienterna delades in i fyra kategorier (riskgrupper):

1. Patienter som tidigare hade vårdats för icke blödande magsår
2. Patienter som tidigare hade vårdats för diagnoserna esofagit, gastrit, duodenit eller Mallory–Weiss-förändringar
3. Användare av PPI och/eller H₂-blockerare inom två år före den aktuella sjukhusvistelsen
4. Patienter med en tidigare utskrivningsdiagnos på alkoholism, kronisk leversjukdom eller esofagusvaricer.

Därefter undersöktes hur många patienter som hade hämtat ut rofecoxib, celecoxib eller traditionella NSAID (ej inkluderande ASA) på recept inom 30 dagar före sjukhusinläggningen. Som kontroller valdes patienter ur samma befolkningsregister och i samma kategorier, men som inte tidigare hade vårdats för en blödning i övre mag-tarmkanalen. Forskarna fann att 4,5 procent av fallen och 2,7 procent av kontrollerna hade hämtat ut något av de aktuella läkemedlen. Efter justering för förväxlingsfaktorer var oddskvoten för celecoxib jämfört med ingen behandling lägst och inte säkert förhöjd, 1,3 (95% KI 0,6–2,9), medan oddskvoten för traditionella NSAID var 3,1 (95% KI 2,2–4,4).

4. Finns evidens för att nabumeton eller meloxicam ger mindre risk för blödande magsår än andra traditionella NSAID hos personer med förhöjd risk?

Nabumeton och meloxicam är två NSAID som ansetts ha en relativt låg benägenhet att framkalla magsår. Det har föreslagits att detta kan ha samband med substansernas relativt måttligt hämmande effekt på enzymet COX-2, och de har omskrivits och marknadsförts som COX-2-selektiva eller COX-2-preferentiella NSAID.

Vi fann två RCT med inkonklusiva resultat avseende risken för blödande magsår vid användning av nabumeton i jämförelse med andra NSAID [9,12]. I båda studierna var behandlingseffekten primärt effektmått, och biverkningarna i mag-tarmkanalen ingick i säkerhetsuppföljningen. Båda studierna var kortvariga och inte dimensionerade för att kunna påvisa skillnad i frekvensen av blödande magsår eller antalet magsårskomplikationer (POB) och har inte tabellerats.

Vi fann inga studier med meloxicam där blödande magsår, POB eller UGIB var primärt utfallsmått. En metaanalys av Chen och medarbetare baserad på sex RCT av meloxicam innehöll dock uppgifter om POB [33]. Jämförelsepreparaten innehöll diklofenak eller piroxicam. Den relativa risken för POB vid behandling med meloxicam var 0,56 men inte statistiskt signifikant (95% KI 0,27–1,15). Majoriteten av patienterna använde meloxicam i den lägsta dosen, 7,5 mg per dag, som enligt författarna framstod som svagare avseende smärtlindrande effekt än jämförelsepreparaten. Data för högre meloxicamdoser saknas.

5. Finns evidens för att paracetamol i hög daglig dos, upp till 4 gram, ger mindre risk för blödande magsår än traditionella NSAID hos personer med förhöjd risk, där paracetamol kan vara ett medicinskt behandlingsalternativ?

Paracetamol anses vara ett lämpligt smärtstillande läkemedel för patienter med förhöjd risk för magsår. I epidemiologiska studier har det dock framkommit indikationer på att höga doser av paracetamol kan associeras med en ökad risk för magsår och/eller övre mag-tarmblödning. Vi fann ingen RCT som primärt undersökt om risken för blödande magsår hos patienter med förhöjd risk är lägre vid behandling med paracetamol än med traditionella NSAID. Två observationsstudier visade en ökad risk för blödande magsår vid högre doser av paracetamol (2–4 gram respektive <1 gram per dag), men studierna uppfyllde inte våra kvalitetskrav [2,11]. Vi hittade inte heller studier som undersökte om lågdos-ASA i kombination med paracetamol gav lägre risk för POB än lågdos-ASA kombinerat med NSAID.

6. Finns evidens för att andra läkemedel kan minska risken för blödande magsår hos personer med förhöjd risk?

Nitrater

Utöver de läkemedel som vi hade identifierat i förväg och som ingår i frågorna 2–5 ovan, så hittade vi några studier som indikerar att nitrater skulle kunna ha en skyddande effekt mot blödande magsår. I några observationsstudier har användning av nitrater (nitroglycerin och liknande) kommit fram som en skyddsfaktor mot övre mag-tarmblödning. Vi har dock inte påträffat några RCT av nitrater som skydd mot magsårsblödning eller komplicerade magsår.

I en fall-kontrollstudie från år 2007 fann Garcia Rodriguez och medarbetare inget statistiskt signifikant samband mellan användning av nitrater och komplikationer i övre mag-tarmkanalen, oavsett om patienterna medicinerade med NSAID eller inte [14]. Serrano och medarbetare studerade konsekutivt rekryterade patienter med hjärt-kärlsjukdom som skrevs ut med lågdos-ASA (75–325 mg per dag) under perioden 1992–1996 (se även fråga 2) [31]. Författarna fann att patienter som förutom lågdos-ASA använde nitrater hade lägre risk för stor övre mag-tarmblödning, RR 0,73 (95% KI 0,55–0,96) jämfört med dem som inte använde nitrater.

Lanas och medarbetare har gjort en serie av studier avseende skyddande effekt av nitrater på blödningar i övre mag-tarmkanalen. I en fall-kontrollstudie från år 1998 med retrospektivt identifierade fall och kontroller fann man efter multivariat analys en oddskvot för nitrater på 0,49 (95% KI 0,29–0,73) [5]. I en följande fall-kontrollstudie med prospektiv rekrytering av fall och kontroller fann man att oddskvoten för blödning från magsår, erosion eller slemhinneskada var halverad hos ASA-behandlade patienter som samtidigt fick nitrater [6]. Studierna har låg kvalitet och har inte tabellerats.

Ytterligare en studie av Lanas och medarbetare [27] beskrivs under fråga 2. Efter justering för förväxlingsfaktorer beräknades den relativa risken för blödande magsår hos dem som använde nitrater till 0,52 (95% KI 0,38–0,70). Bland patienter som använde NSAID eller ASA halverades risken hos dem som samtidigt använde nitrater, RR 0,51 (95% KI 0,35–0,74).

NSAID för utvärtes bruk

Ett alternativ till NSAID i tablettform kan vara att ta läkemedlet utvärtes, som gel, kräm, plåster eller sprej. Eftersom det systemiska upptaget är lågt, skulle man kunna förvänta sig att utvärtes administration gav mindre risk för magsår och magsårsblödningar. Evans och medarbetare undersökte sambandet mellan användning av utvärtes NSAID och magsårskomplikationer i en fall-kontrollstudie [1]. Efter justering för användning av NSAID i tablettform, och magsårsläkemedel utan närmare specifikation, fann man inget samband mellan användning av utvärtes NSAID och förekomsten av blödning eller perforation i övre mag-tarmkanalen. Studien har låg kvalitet och är inte tabellerad.

7. Finns evidens för att *H. pylori*-eradikering kan minska risken för blödande magsår hos patienter utan tidigare känt magsår, som behöver behandling med traditionella NSAID, trombocyttaggregationshämmare eller antikoagulantia?

Vi fann inga eradikeringsstudier som fokuserade på primärprofylax mot blödande magsår hos patienter utan tidigare känt magsår och med behov av behandling med NSAID, trombocyttaggregationshämmare eller antikoagulantia.

Sammanfattning

Endast få RCT har studerat effekten av någon metod för att minska risken för blödande magsår hos patienter med en eller flera riskfaktorer. Det saknas RCT som kan visa att syrasekretionshämmare som antacida, H₂-blockerare eller PPI minskar risken för blödande magsår. En RCT visade att misoprostol i dosen 800 µg per dag skyddade mot magsårskomplikationer hos patienter som behövde kontinuerlig behandling med medelhöga till höga doser av NSAID. Man såg även en minskning av blödningar, men den utföll inte statistiskt signifikant. Ett problem var att misoprostol ledde till ökade mag-tarmsbesvär i form av dyspepsi och diarré, vilket i praktiken begränsade användningen.

Däremot finns det observationsstudier som pekar på att PPI och H₂-blockerare kan minska risken för blödande magsår hos äldre patienter som medicinerar med traditionella NSAID och/eller trombocyttaggregationshämmare. Riskminskningen för patienter som tar sådana medel i kombination med PPI förefaller vara i nivå med riskminskningen för coxiber i förhållande till traditionella NSAID. I studier som redovisar resultat för såväl PPI som H₂-blockerare var resultaten för PPI genomgående något bättre än för H₂-blockerarna, men skillnaderna har inte testats statistiskt. Vi har inte funnit någon studie som diskuterar om PPI-effekten är beroende av vilken enskild substans eller dos som getts.

Metaanalyser av RCT av olika coxiber visade att coxiber som grupp i stort sett halverade risken för allvarliga magsårskomplikationer jämfört med traditionell NSAID-behandling. Ett problem är att de mest övertygande resultaten gäller coxiber som idag har dragits tillbaka från marknaden. Ett annat problem är att resultaten från flera studier visade att den skyddande effekten var markant lägre eller uteblev för patienter som samtidigt med coxiber tog lågdos-ASA. Hög ålder anses vara en riskfaktor för blödande magsår, men är också en riskfaktor för ischemisk hjärtsjukdom. Därför är det många patienter i åldrarna 65–70 år och uppåt som medicinerar med lågdos-ASA och inte har någon nytta av att välja coxiber för att minska risken för blödande magsår relaterat till traditionella NSAID. Flera observationsstudier av coxiber stöder resultaten från de randomiserade kontrollerade studierna mer eller mindre tydligt.

Nabumeton och meloxicam är två NSAID som liksom coxiberna i vissa studier har visats medföra förhållandevis låg risk för att framkalla magsår, åtminstone när de används i låg dos. Det finns dock otillräckligt med data som stöder antagandet att de skulle ge mindre risk för blödande magsår eller andra allvarliga magsårskomplikationer.

Paracetamol väljs ofta som smärtlindrande läkemedel till patienter med hög risk för blödande magsår av NSAID. Observationsstudier har indikerat att höga doser av paracetamol skulle kunna vara förenat med ökad risk för magsårsblödning. Det finns dock inga RCT som utvärderat paracetamol mot placebo hos patienter med ökad risk för blödande magsår. Det finns inte heller några RCT som jämfört paracetamol med traditionella NSAID eller coxiber, med eller utan syrasekretionshämmande läkemedel, med avseende på risk för blödande magsår.

Observationsstudier indikerar att användning av nitrater möjligen minskar risken något för blödande magsår under NSAID-behandling. Riskminskningen förefaller vara relativt måttlig och är inte statistiskt signifikant i alla studier. Hjärt-kärlsjuklighet i sig brukar anges som en riskfaktor för blödande magsår.

Flera studier har funnit en ökad risk för blödande magsår associerad med alkohol och rökning, och studierna pekar på att riskökningen är dosberoende. Däremot saknas det studier som utvärderar om risken för blödande magsår minskar efter rökstopp eller efter minskat alkoholintag. Det tycks också saknas studier som undersöker om något läkemedel kan modifiera risken för blödande magsår hos storkonsumenter av rökvaror eller alkohol.

Table 3.5.1a Question 2: Is there evidence that proton pump inhibitors, histamine-2 receptor antagonists, or misoprostol can reduce the risk for bleeding ulcers in people with elevated risk?

Randomised controlled trials							
First author Year Reference Country	Study design Setting	Population Number at baseline Male/female Age Drop out rate	Intervention (I) Follow-up time	Control (C) Follow-up time	Results	Study quality Comments	
Silverstein et al 1995 [26] USA	RCT, double-blind Evaluation of the efficacy of misoprostol prophylaxis against NSAID-induced ulcer complications Outcome: Serious ulcer comp- lications (perforated ulcer, gastric outlet obstruction, bleeding from ulcer or erosion, active or recent visualised bleeding, melena)	Patients, at least 52 years old, with RA, expected to be taking 1 of 10 specified NSAIDs at predefined minimum doses n=8 843 I: n=4 404 C: n=4 439 Male/female: 29%/71% Mean age: 68 years <u>Premature withdrawals</u> I: 42% C: 36%	I: Misoprostol 200 µg four times daily 28% tolerated only 50% of the assigned dose 6 months	C: Placebo four times daily 16% tolerated only 50% of the assigned dose 6 months	<u>Serious ulcer complications</u> 40% risk reduction OR 0.6 (95% CI 0.36– 0.98) (p=0.049), repre- senting a risk difference of 0.38% (reduced from 0.95%–0.57%) <u>Ulcer bleedings with proved ulcer or erosion</u> OR 0.66 (95% CI 0.34–1.26), ns. The study was not powe- red to detect a difference in this endpoint	Moderate The effect of using lower doses of misoprostol on ulcer complications is unknown and may be associated with a signifi- cant clinical trade-off	

C = Control; CI = Confidence interval; I = Intervention; NSAID = Non-steroidal anti-inflammatory drug; OR = Odds ratio; RA = Rheumatoid arthritis; RCT = Randomised controlled trial

Table 3.5.1b Question 2: Is there evidence that proton pump inhibitors, histamine 2 receptor antagonists, or misoprostol can reduce the risk for bleeding ulcers in people with elevated risk?

Observational studies						
First author Year Reference Country	Study design Setting	Population Number at baseline Male/female Age Drop out rate	Intervention (I)/ Cases Follow-up time	Controls (C) Follow-up time	Results	Study quality Comments
Lanas et al 2007 [27] Spain	Case-control study Prospective case ascertain- ment and retrospective data collection Period: 2001–2004 The study is presented in Lanas 2006 [28]	<u>Cases</u> n=2 777 Male/female: 2 010/767 Patients hospitalised because of GI bleeding confirmed by an endo- scopic diagnosis of a peptic ulcer lesion as the cause of bleeding. Peptic ulcer lesions included either gastroduodenal peptic ulcers or acute mucosal lesions <u>Controls</u> n=5 532 Male/female: 2 897/2 635 Matched by age, hospital, and month of admission Mean age: 61 years <i>H.pylori</i> status not mandatory, but performed in 81% of cases and 42% of controls	<u>Use of</u> NSAID: 23.7% ASA: 26.9% Clopidogrel/ Ticlopidine: 3.9% Dicumarinics: 6.4% <u>Use of</u> PPI: 8.6% H ₂ RA: 4.5% Nitrates: 3.7%	<u>Use of</u> NSAID: 9.2% ASA: 9.5% Clopidogrel/ Ticlopidine: 1.5% Dicumarinics: 3.7% <u>Use of</u> PPI: 13.2% H ₂ RA: 3.5% Nitrates: 3.1%	<u>Risk of UGIB</u> NSAID or ASA (all doses): RR 5.6 (95% CI 5.0–6.3) <u>In users of NSAIDs</u> <u>or ASA</u> PPI: RR 0.18 (95% CI 0.14–0.24) H ₂ RA: RR 0.39 (95% CI 0.26–0.57) Nitrates: RR 0.51 (95% CI 0.35–0.74) <u>In users of clopidogrel/ ticlopidine</u> PPI: RR 0.19 (95% CI 0.07–0.49) H ₂ RA: RR 0.83 (95% CI 0.20–3.51), ns Nitrates: RR 0.88 (95% CI 0.34–2.28), ns <u>In users of dicumarinics</u> PPI: RR 0.67 (95% CI 0.37–1.21) H ₂ RA: RR 0.88 (95% CI 0.32–2.45) Nitrates: RR 0.67 (95% CI 0.33–1.34) Results adjusted for confounders	Moderate

The table continues on the next page

Table 3.5.1b continued

Observational studies						
First author Year Reference Country	Study design Setting	Population Number at baseline Male/female Age Drop out rate	Intervention (I) / Cases Follow-up time	Control (C) Follow-up time	Results	Study quality Comments
Ng et al 2008 [29] China	Retrospective cohort study All hospitalised patients with acute coronary syndrome that received aspirin, clopidogrel, and enoxaparin simultaneously Period: 2002–2006	n=697 I: n=336 C: n=290 Patients were identified if there was a prescription of the triple therapy at hospital admission. Patients with thrombolytics or glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists were excluded. Excluded: 31 patients + 40 for the evaluation of the effect of PPIs There were no guidelines for primary prevention of peptic ulcer disease Male/female: 241/425	Use of PPI	No use of PPI	<u>GI bleeding during triple therapy or within 7 days of stopping enoxaparin</u> Incidence 2.7% PPI: OR 0.077 (95% CI 0.015–0.26), adjusted for predictive factors <u>Significant risk factors</u> Previous peptic ulcer disease: OR 5.1 Cardiogenic shock: OR 21.4 Lack of coprescription with PPIs: OR 14.8	Moderate
Ibanez et al 2006 [30] Spain, Italy	Case-control study Multicentre 4 309 cases of UGIB (from a duodenal or gastric ulcer, acute lesions of the gastric mucosa, erosive duodenitis, or mixed lesions) were identified, 2 813 were included Overall incidence 401.4 per million per year Period: September 1998 to 2001	<u>Cases</u> n=2 813 Patients admitted with a primary diagnosis of acute UGIB <u>Controls</u> n=7 192 Patients admitted with non-alcohol related trauma, elective surgery for non-painful disorders, or acute clinical conditions thought to be unrelated to the intake of the drugs of interest. Controls matched to cases by centre, date of admission, gender and age Follow-up of 10 734 897 person-years	<u>Use of</u> Antiplatelet drugs: 20.3% PPI: 4.8% H ₂ RA: 8.7% Antacids: 20.3% Misoprostol: 2.1%	<u>Use of</u> Antiplatelet drugs: 11.4% PPI : 6.1% H ₂ RA: 7.2% Antacids: 11.8% Misoprostol: 1.0%	<u>Risk of UGIB</u> Antiplatelet agents: OR 3.4 (95% CI 2.9–4.1) Antiplatelet and gastroprotective agent PPI: OR 1.0 (95% CI 0.5–2.0) H ₂ RA: OR 2.4 (95% CI 1.5–4.1) Antacids: OR 5.9 (95% CI 4.1–8.5) Misoprostol: OR 4.1 (95% CI 1.4–12.4)	Moderate

The table continues on the next page

Table 3.5.1b continued

Observational studies						
First author Year Reference Country	Study design Setting	Population Number at baseline Male/female Age Drop out rate	Intervention (I) / Cases Follow-up time	Control (C) Follow-up time	Results	Study quality Comments
Serrano et al 2002 [31] Spain	Prospective cohort study (nested case-control) Consecutive patients discharged from cardiology clinic with low-dose ASA. Data collected by structured telephone interview Period: Nov 1992 to June 1996 Planned follow-up 5 years following discharge	<u>Cases</u> n=1 224 Patients diagnosed with cardiovascular disease and discharged on low-dose ASA (75–325 mg/day), 903 analysed HP status determined in 341 patients, positive in 70% Male/female: 74%/26% Mean age: 65 years Mean time follow-up: 45±22 months	NSAIDs 2.1%/ Acid-suppressing drugs 22% Nitrates 55% – oral 26% – transdermal 29% 85% of transdermal nitrates used 10 mg/day Most common doses of oral nitrates were 40 and 60 mg/day	No use of acid-suppressing drugs or nitrates	<u>UGIB (melena and/or haematemesis) requiring hospital admission</u> 41 (4.5%), incidence 1.2 per 100 patient-years <u>Multivariate relative risk of UGIB</u> History of peptic ulcer or UGIB: RR 3.1 (95% CI 1.5–6.5) ASA dose (per 100 mg/day): RR 1.8 (95% CI 1.5–2.9) Antisecretory therapy: RR 0.22 (95% CI 0.07–0.75) Nitrates: RR 0.73 (95% CI 0.55–0.96)	Moderate

ASA = Acetylsalicylic acid; C = Control; CI = Confidence Interval; GI = Gastrointestinal; H₂RA = Histamine-2 receptor antagonist; I = Intervention; NSAID = Non-steroidal anti-inflammatory drugs; OR = Odds ratio; PPI = Proton pump inhibitor; RR = Relative risk; tNSAID = Traditional NSAID; UGIB = Upper gastrointestinal bleeding

Table 3.5.2a Question 3: Is there evidence that coxibs carry less risk for bleeding ulcers than traditional NSAIDs in people with elevated risk?

Meta-analyses and systematic reviews					
First author Year Reference Country	Overall aim Purpose (incl study population and setting)	Number and type of studies	Outcome domains	Results	Study quality Comments
Chen et al 2008 [33] United Kingdom	<ol style="list-style-type: none"> 1. Systematic review of clinical effectiveness and cost-effectiveness of COX-2 and selective NSAIDs, including etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib, and lumiracoxib, for osteoarthritis and RA 2. Cost-effectiveness of COX-2 and selective NSAIDs from NHS perspective 3. Potential impact of concomitant gastroprotective agents, with either COX-2 selective NSAIDs, or other non-selective NSAIDs, on the incidence of symptomatic GI ulcers and complications such as bleeding, perforation, or gastric outlet obstruction 4. Impact of low-dose ASA (≤ 325 mg/day) used in conjunction with COX-2 selective NSAIDs on the incidence of CV adverse events and symptomatic UGI ulcers and their complications 	<p>RCT: Published and unpublished reports, not separated according to prophylaxis or prevention or recurrent bleeding</p> <p>Search in databases up to Oct/Nov 2003. Invited pharmaceutical company submissions to NICE (2000 and 2004)</p> <p><u>Number of RCTs included in meta-analyses</u> Celecoxib: 8 Etoricoxib: 2 Valdecoxib: 5 Lumiracoxib: 2 Etodolac: 6 Meloxicam: 6 Rofecoxib: 4</p>	POBs	<p><u>RR for POBs, COX-2 to tNSAIDs</u> Celecoxib, all trials, all doses: RR 0.57 (95% CI 0.35–0.95) Etoricoxib, both trials, 90 and 120 mg/day: RR 0.46 (95% CI 0.07–3.10) Valdecoxib, all trials, all doses: RR 0.43 (95% CI 0.19–0.97)</p>	High
Rostom et al 2007 [32] Canada	<p>To systematically review the upper GI toxicity of COX-2s compared to that of nonselective NSAIDs and with placebo in chronic arthritis sufferers</p> <p>Assessment of safety by using the clinically important endpoint of ulcer complication POB</p>	<p>69 RCTs of COX-2s (celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib, lumiracoxib, and meloxicam), including 4 unique studies obtained from the new drug submission documents on the FDA website</p>	Endoscopic ulcers, clinical gastrointestinal events (PUBs and POBs)	<p><u>Assessment of safety by using the endpoint POB</u> 8 studies with a total 73 449 patients RR for COX-2s relative nonselective NSAIDs 0.39 (95% CI 0.31–0.50). Inclusion of the FDA 12-month CLASS study data did not essentially alter the result, RR 0.42 (95% CI 0.33–0.54)</p> <p><u>Effects of co-administration of ASA and COX-2 on POBs</u> 4 trials allowed assessment of the pooled subgroup analysis of nearly 7 000 patients RR 0.89 (95% CI 0.52–1.53)</p>	Moderate

ASA = Acetylsalicylic acid; CI = Confidence interval; COX-2 = Cyclooxygenase-2; CV = Cardiovascular; FDA = US Food and Drug Administration; GI = Gastrointestinal; NHS = National Health Service; NSAID = Non-steroidal anti-inflammatory drugs;

POB = Perforation, obstruction or bleeding; PUB = Perforation, ulcer or bleeding; RA = Rheumatoid arthritis; RCT = Randomised controlled trial; RR = Relative risk; tNSAID = Traditional NSAID; UGI = Upper gastrointestinal

Table 3.5.2b Question 3: Is there evidence that coxibs carry less risk for bleeding ulcers than traditional NSAIDs in people with elevated risk?

Randomised controlled trials							
First author Year Reference Country	Study design Setting	Population Number at baseline Male/female Age Drop out rate	Intervention (I) Follow-up time	Control (C) Follow-up time	Results	Study quality	Comments
Laine et al 2007 [36] Multinational	Prespecified pooled analysis of three RCTs Primary endpoint: Thrombotic CV events during long-term treatment of patients with OA or RA Prespecified endpoints: Rates of clinical UGI events, complicated UGI events, and lower GI clinical events	Patients with OA or RA aged 50 years or older, and would need treatment with NSAID. n=39 984 screened I: n=17 412 C: n=17 289 Use of low-dose ASA (≤ 100 mg) and PPI: 39% (I and C) Low-dose ASA: 35% (I and C) <i>H. pylori</i> status: No data Male/female: 26%/74% Mean age: 63.2 years	I: Etoricoxib 60 and 90 mg daily Mean duration: 18.2 months <u>Complicated UGI events (per 100 patient-years)</u> All patients: 0.30 PPI: 0.20 Low-dose ASA: 0.57 PPI and low-dose ASA: 0.53	C: Diclofenac 150 mg daily Mean duration of exposure 17.7 months <u>Complicated UGI events (per 100 patient-years)</u> All patients: 0.32 PPI: 0.27 Low-dose ASA: 0.61 PPI and low-dose ASA: 0.88	<u>Complicated UGI events</u> All patients: HR 0.91 (95% CI 0.67–1.24) Use of PPI: HR 0.72 (95% CI 0.42–1.22) Use of low-dose ASA: HR 0.93 (95% CI 0.63–1.36) Use of PPI and low-dose ASA: HR 0.61 (95% CI 0.38–0.97)	High	

The table continues on the next page

Table 3.5.2b continued

Randomised controlled trials							
First author Year Reference Country	Study design Setting	Population Number at baseline Male/female Age Drop out rate	Intervention (I) Follow-up time	Control (C) Follow-up time	Results	Study quality Comments	
Silverstein et al 2000 [34] USA, Canada	RCT Primary endpoint: GI ulcer complications (POB) Secondary endpoint: UGI ulcer complications + symptomatic ulcers	Patients with OA or RA. Individuals with various contraindications for NSAIDs were excluded. Antiulcer drugs, antibiotics for treatment of <i>H. pylori</i> , antineoplastics, were prohibited. Low-dose aspirin use (≤325 mg/day): 21%/20% <i>H. pylori</i> positive: 39%/38% n=3 987+3 981 started treatment Male/female: 31%/69% Mean age: 61/60 years Withdrawals: celecoxib 31%, NSAIDs 35%	I: Celecoxib 400 mg twice daily Follow-up: 6 month in publication, but 52 weeks in FDA report	C: Ibuprofen 800 mg three times daily or diclofenac 75 mg twice daily	<u>POB at 6 months</u> <u>All patients</u> I: 0.76% C: 1.45% RR 0.53 (95% CI 0.26–1.11) <u>No ASA use</u> I: 0.44% C: 1.27% RR 0.35 (95% CI 0.14–0.98) <u>Use of low-dose ASA</u> I: About 2% C: About 2% At 52 weeks: No significant difference between celecoxib and pooled controls [35]	High Publication criticised for manipulation of data [3]. Designed as two separate studies. Study duration was 52 weeks [35]	

ASA = Acetylsalicylic acid; C = Control; CI = Confidence interval; FDA = US Food and Drug Administration; GI = Gastrointestinal; HR = Hazard ratio; I = Intervention; NSAID = Non-steroidal anti-inflammatory drugs; OA = Osteoarthritis; POB = Perforation, obstruction or bleeding; PPI = Proton pump inhibitor; PUB = Perforation, ulcer or bleeding; RA = Rheumatoid arthritis; RCT = Randomised controlled trial; RR = Relative risk; UGI = Upper gastrointestinal

Table 3.5.2c Question 3: Is there evidence that coxibs carry less risk for bleeding ulcers than traditional NSAIDs in people with elevated risk?

Observational studies						
First author Year Reference Country	Study design Setting	Population Number at baseline Male/female Age Drop out rate	Intervention (I)/ Cases Follow-up time	Control (C) Follow-up time	Results	Study quality Comments
Garcia Rodriguez et al 2007 [14] United Kingdom	Nested case- control study Register for GPs, The Health Improvement Network Database in the UK Period: 2000–2005	<u>Cases</u> n=1 561 Age: 40–85 years Patients with upper gastroin- testinal complications (UGIC) <u>Controls</u> n=10 000 A random selection matched by age, gender, and calendar year Focused on the group with UGIC and prescription of NSAIDs (incl coxibs), but not ASA	Prescription of NSAID (incl coxibs), but not ASA Use of acid- suppressing drugs (PPI, H ₂ RA) or nitrates	No prescription of NSAID (incl coxibs), but not ASA No use of acid- suppressing drugs or nitrates	<u>UGIC</u> tNSAIDs: RR 3.5 (95% CI 2.9–4.2) Coxibs: RR 2.4 (95% CI 1.7–3.5) PPI: RR 1.2 (95% CI 1.0–1.4) H ₂ RA: RR 1.4 (95% CI 1.1–1.9) Use of coxibs and acid-suppressing drugs compared to tNSAID and acid-suppressing drugs RR 0.4 (95% CI 0.1–0.9) Results adjusted for various confounders	Moderate RR for PPI and H ₂ RA was duration- dependent

The table continues on the next page

Table 3.5.2c continued

Observational studies						
First author Year Reference Country	Study design Setting	Population Number at baseline Male/female Age Drop out rate	Intervention (I)/ Cases Follow-up time	Control (C) Follow-up time	Results	Study quality Comments
Lanas et al 2006 [28] Spain	Case-control study. See table 3.5.1b Lanas 2007 [27]		<i>Use of</i> Current tNSAID: 23.7% Current coxib: 1.2% Current ASA: 26.9%	<i>Use of</i> Current tNSAID: 9.2% Current coxib: 1.2% Current ASA: 9.5%	<i>Risk of UGIB</i> <u>In users of tNSAIDs</u> Current tNSAID: RR 5.3 (95% CI 4.5–6.2) tNSAID and low-dose ASA: RR 12.7 (95% CI 7.0–23.0) tNSAID and clopidogrel/ ticlopidine: RR 15.2 (95% CI 4.1–56.5) <u>In users of coxibs</u> Current coxibs: RR 1.5 (95% CI 0.9–2.4) Celecoxib: RR 1.0 (95% CI 0.4–2.1) Coxibs and low-dose ASA: RR 14.5 (95% CI 3.3–63.9) <u>Other findings</u> Low-dose ASA and clopidogrel/ticlopidine: RR 16.4 (95% CI 5.4–49.7) Paracetamol: RR 0.9 (95% CI 0.7–1.1)	High
Battistella et al 2005 [38] Canada	Nested case-control Multiple linked health- care databases Outcome: UGIB	Patients 65 years and older with a period of uninterrupted warfarin use <u>Cases</u> Patients admitted to hospital with any diagnosis of UGIB between April 2000, and March 2001 <u>Controls</u> From the same cohort, 4 controls for each case (matched for age and gender) No information on HP status Male/female: 48%/52% Mean age: 78 years	Exposure to non- selective NSAIDs or COX-2 inhibi- tors (or ocular antibiotics)	No exposure	<u>Hospital admission</u> <u>for UGIB</u> tNSAID: OR 1.9 (95% CI 1.4–3.7) Celecoxib: OR 1.7 (95% CI 1.2–3.6) Ocular antibiotics: OR 0.9 (95% CI 0.7–1.3)	Moderate

The table continues on the next page

Table 3.5.2c continued

Observational studies						
First author Year Reference Country	Study design Setting	Population Number at baseline Male/female Age Drop out rate	Intervention (I)/ Cases Follow-up time	Control (C) Follow-up time	Results	Study quality Comments
Nørgård et al 2004 [39] Denmark	Case-control study, population-based Period: 2000–2002 Outcome: Hospital admission for UGIB episode	<u>Cases</u> n=780 First incident cases of UGIB (specified ICD-10 diagnoses). Subjects aged 18–90 years. Four high risk groups: 1: Patients with a discharge history of non-bleeding ulcer before case status 2: Patients with a discharge history of oesophagitis, gastritis, duodenitis or Mallory-weiss lesions 3: Users of PPI or H ₂ RA within 2 years before case status 4: Mixed group of alcoholism, chronic liver diseases, oesophageal varices before case status Male/female: 57%/43% Mean age: 67 years <u>Controls</u> Randomly selected controls with the same four high risk profiles as above. n=2 906 Male/female: 53%/47% Mean age: 73 years	Prescriptions of celecoxib or tNSAIDs	No prescriptions	<u>Hospital admission for UGIB</u> 1. Celecoxib: OR 0.9 (95% CI 0.2–3.5) tNSAIDs: OR 3.6 (95% CI 1.8–7.3) 2. Celecoxib: OR 2.1 (95% CI 0.7–6.7) tNSAIDs: OR 4.7 (95% CI 2.6–8.6) 3. Celecoxib: OR 1.3 (95% CI 0.6–2.9) tNSAIDs: OR 3.1 (95% CI 2.2–4.4) 4. Celecoxib: No data tNSAIDs: OR 2.5 (95% CI 1.1–5.9)	Moderate

The table continues on the next page

Table 3.5.2c continued

Observational studies						
First author Year Reference Country	Study design Setting	Population No at baseline Male/female Age Drop out rate	Intervention (I)/ Cases Follow-up time	Control (C) Follow-up time	Results	Study quality Comments
Mamdani et al 2002 [37] Canada	Retrospective cohort study, population-based. 2000 to 2001 Outcome: Admission to hospital for UGIB	<u>Cases</u> n=364 686 Patients ≥66 years that got a prescription of any NSAID Female/Male: 70%/30% in celecoxib group 59%/41% in tNSAIDs 62%/38% in diclofenac and misoprostol group <u>Controls</u> n=100 000 Community controls. Not prescribed NSAIDs. Female/Male: 55%/45% No information on <i>H. pylori</i> status Mean age: 75–76 years	Prescriptions of 1. Celecoxib 2. tNSAIDs 3. Diclofenac and misoprostol	No prescription of NSAIDs	<u>Hospital admission for UGIB</u> 1. RR 1.0 (95% CI 0.7–1.6) 2. RR 4.0 (95% CI 2.3–6.9) 3. RR 3.0 (95% CI 1.7–5.5)	Moderate

ASA = Acetylsalicylic acid; C = Control; CI = Confidence interval;
COX-2 = Cyclooxygenase-2; GP = General practitioner; H₂RA = Histamine-2
receptor antagonist; I = Intervention; NSAID = Non-steroidal anti-inflammatory
drugs; OR = Odds ratio; PPI = Proton pump inhibitor; RA = Rheumatoid arthritis;
RR = Relative risk; tNSAID = Traditional NSAID; UGIB = Upper gastrointestinal
bleeding; UGIC = Upper gastrointestinal complications

Table 3.5.3a Question 4: Is there evidence that nabumetone or meloxicam carry less risk for bleeding ulcers than traditional NSAIDs in people with elevated risk?

Meta-analyses and systematic reviews					
First author Year Reference Country	Overall aim Purpose (incl study population and setting)	Number and type of studies	Outcome domains	Results	Study quality Comments
Chen et al 2008 [33] United Kingdom	See table 3.5.2a 6 studies of meloxicam included data on POBs (but not as primary outcome)	Two studies with about 9 000 patients on meloxicam 7.5 mg, and 9 000 patients on active comparators Four studies with about 1 000 patients on meloxicam 7.5–22.5 mg, and about 600 patient on active comparator I: Meloxicam 7.5 or 15 mg, but in one study 7.5–22.5 mg daily C: NSAIDs (diclofenac 100–150 mg and piroxicam 20 mg)	Primary outcome: Treatment effects of meloxicam	<u>POBs</u> <u>Meloxicam vs NSAIDs</u> All patients: RR 0.56 (95% CI 0.27–1.15), ns	High POB not primary outcome

CI = Confidence interval; NSAID = Non-steroidal anti-inflammatory drugs;
POB = Perforation, obstruction or bleeding; RR = Relative risk

Table 3.5.4 Question 6: Is there evidence that other drugs can reduce the risk for bleeding ulcers in people with elevated risk?

Observational studies						
First author Year Reference Country	Study design Setting	Population Number at baseline Male/female Age Drop out rate	Intervention (I) Follow-up time	Control (C) Follow-up time	Results	Study quality Comments
Garcia Rodriguez et al 2007 [14] United Kingdom	See table 3.5.2c				<u>Current use of nitrates</u> RR for NA-NSAID users: 0.7 (95% CI 0.4–1.2) RR for NA-NSAID non-users: 1.1 (95% CI 0.8–1.4)	Moderate
Serrano et al 2002 [31] Spain	See table 3.5.1b					Moderate

CI = Confidence interval; NA-NSAID = Non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAID = Non-steroidal anti-inflammatory drugs; RR = Relative risk

Referenser

1. Evans JM, McMahon AD, McGilchrist MM, White G, Murray FE, McDevitt DG, et al. Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs and admission to hospital for upper gastrointestinal bleeding and perforation: a record linkage case-control study. *BMJ* 1995;311:22-6.
2. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology* 2001;12:570-6.
3. Gomez Cerezo J, Lubomirov Hristov R, Carcas Sansuan AJ, Vazquez Rodriguez JJ. Outcome trials of COX-2 selective inhibitors: global safety evaluation does not promise benefits. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:169-75.
4. Gonzalez-Perez A, Rodriguez LA. Upper gastrointestinal complications among users of paracetamol. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;98:297-303.
5. Lanas A, Bajador E, Serrano P, Arroyo M, Fuentes J, Santolaria S. Effects of nitrate and prophylactic aspirin on upper gastrointestinal bleeding: a retrospective case-control study. *J Int Med Res* 1998; 26:120-8.
6. Lanas A, Bajador E, Serrano P, Fuentes J, Carreno S, Guardia J, et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2000;343:834-9.
7. Lanas A, Rodrigo L, Marquez JL, Bajador E, Perez-Roldan F, Cabrol J, et al. Low frequency of upper gastrointestinal complications in a cohort of high-risk patients taking low-dose aspirin or NSAIDs and omeprazole. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:693-700.
8. Moore RA, Derry S, Phillips CJ, McQuay HJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), cyclooxygenase-2 selective inhibitors (coxibs) and gastrointestinal harm: review of clinical trials and clinical practice. *BMC Musculoskelet Disord* 2006;7:79.
9. Morgan GJ, Jr., Kaine J, DeLapp R, Palmer R. Treatment of elderly patients with nabumetone or diclofenac: gastrointestinal safety profile. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:310-4.
10. Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, Paris F, Niro V, Longo MG, et al. The risk of upper gastrointestinal bleeding in elderly users of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs: the role of gastroprotective drugs. *Aging Clin Exp Res* 2003; 15:494-9.
11. Savage RL, Moller PW, Ballantyne CL, Wells JE. Variation in the risk of pep-

tic ulcer complications with nonsteroidal antiinflammatory drug therapy. *Arthritis Rheum* 1993;36:84-90.

12. Scott DL, Palmer RH. Safety and efficacy of nabumetone in osteoarthritis: emphasis on gastrointestinal safety. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:443-52.

13. Vonkeman HE, Fernandes RW, van der Palen J, van Roon EN, van de Laar MA. Proton-pump inhibitors are associated with a reduced risk for bleeding and perforated gastroduodenal ulcers attributable to non-steroidal anti-inflammatory drugs: a nested case-control study. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R52.

14. Garcia Rodriguez LA, Barreales Tolosa L. Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population. *Gastroenterology* 2007;132:498-506.

15. Garcia Rodriguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343:769-72.

16. MacDonald TM, Morant SV, Robinson GC, Shield MJ, McGilchrist MM, Murray FE, et al. Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: cohort study. *BMJ* 1997;315:1333-7.

17. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Blot WJ, Nielsen GL, Steffensen FH, McLaughlin JK, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose

aspirin. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:2218-24.

18. Kelly JP, Kaufman DW, Koff RS, Laszlo A, Wiholm BE, Shapiro S. Alcohol consumption and the risk of major upper gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1058-64.

19. Imhof M, Ohmann C, Hartwig A, Thon KP, Hengels KJ, Roher HD. Which peptic ulcers bleed? Results of a case-control study. DUSUK Study Group. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:131-8.

20. Andersen IB, Jorgensen T, Bonnevie O, Gronbaek M, Sorensen TI. Smoking and alcohol intake as risk factors for bleeding and perforated peptic ulcers: a population-based cohort study. *Epidemiology* 2000;11:434-9.

21. Kaufman DW, Kelly JP, Wiholm BE, Laszlo A, Sheehan JE, Koff RS, et al. The risk of acute major upper gastrointestinal bleeding among users of aspirin and ibuprofen at various levels of alcohol consumption. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3189-96.

22. Kaplan RC, Heckbert SR, Koepsell TD, Furberg CD, Polak JF, Schoen RE, et al. Risk factors for hospitalized gastrointestinal bleeding among older persons. Cardiovascular Health Study Investigators. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:126-33.

23. Lewis SC, Langman MJ, Laporte JR, Matthews JN, Rawlins MD, Wiholm BE. Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NANSAIDs) and serious

- upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:320-6.
24. Leontiadis GI, Sreedharan A, Dorward S, Barton P, Delaney B, Howden CW, et al. Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding. *Health Technol Assess* 2007; 11:iii-iv, 1-164.
25. Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, McGowan JL. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.: CD002296. DOI: 10.1002/14651858.CD002296.
26. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;123:241-9.
27. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Bujanda L, Gomollon F, Forne M, et al. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol* 2007;102:507-15.
28. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez A, 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.
29. Ng FH, Wong SY, Lam KF, Chang CM, Lau YK, Chu WM, et al. Gastrointestinal bleeding in patients receiving a combination of aspirin, clopidogrel, and enoxaparin in acute coronary syndrome. *Am J Gastroenterol* 2008;103:865-71.
30. Ibanez L, Vidal X, Vendrell L, Moretti U, Laporte JR. Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:235-42.
31. Serrano P, Lanas A, Arroyo MT, Ferreira IJ. Risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin for the prevention of cardiovascular diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:1945-53.
32. Rostom A, Muir K, Dube C, Jolicoeur E, Boucher M, Joyce J, et al. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:818-28, 828 e1-5; quiz 768.
33. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Fry-Smith A, Harris G, et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2008;12:1-278, iii.
34. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al.

Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study*. *JAMA* 2000;284:1247-55.

35. FDA Medical Officer's Gastroenterology Advisory Committee Briefing Document. Division of Anti-Inflammatory, Analgesic and Ophthalmologic Drug (http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1_05_gi.pdf). NDA 20,998: Supplement # 9, February 7; 2000.

36. Laine L, Curtis SP, Cryer B, Kaur A, Cannon CP. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2007;369:465-473.

37. Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN, Kopp A, Anderson GM, Naglie G, et al. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2002;325:624.

38. Battistella M, Mamdani MM, Juurlink DN, Rabeneck L, Laupacis A. Risk of upper gastrointestinal hemorrhage in warfarin users treated with nonselective NSAIDs or COX-2 inhibitors. *Arch Intern Med* 2005;165:189-92.

39. Norgard B, Pedersen L, Johnsen SP, Tarone RE, McLaughlin JK, Friis S, et al. COX-2-selective inhibitors and the risk of upper gastrointestinal bleeding in high-risk patients with previous gastrointestinal diseases: a population-based case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:817-25.

4. Etiska och sociala aspekter*

Sammanfattning

- Avvägningsproblem mellan olika behandlingsinsatser kan bli aktuella. Förebyggande behandling mot hjärtinfarkt och stroke och smärtbehandling för patienter med artros eller reumatoid artrit kan öka risken för blödande magsår.
- Vissa avvägningsproblem föreligger om hur den enskilda patienten bör informeras om förebyggande insatser och risker.
- Vissa forskningsetiska aspekter finns att beakta som bl a rör värderingen av den kliniska relevansen av forskningsresultat.

I detta kapitel sammanfattas inledningsvis vad som avses med etiska och sociala aspekter. Därefter diskuteras etiska och sociala aspekter på behandling av blödande magsår.

Vad avses med etiska aspekter?

Etik handlar om vad som är bra respektive dåligt, vad som bör respektive inte bör göras och vilka karaktärsegenskaper som gör oss till bättre respektive sämre människor. Etikens centrala fråga är vad som är den rätta handlingen. Dess uppgift är att försöka klargöra hur etiska problem bör hanteras, dvs vad man bör göra i en viss situation och vad som bör undvikas [1].

* Kapitel 4 har på SBU:s uppdrag, och i samråd med projektgruppen, skrivits av docent Gert Helgesson, Centrum för hälso- och sjukvårdsetik, Institutionen för lärande, informatik, management och etik (LIME), Karolinska Institutet, Stockholm.

Ett handlingsalternativ kan etiskt diskvalificeras på två principiellt olika sätt. Antingen finns något att invända mot handlingen i sig – den är av sådan art att den inte är acceptabel oavsett vilka de förväntade konsekvenserna av handlingen är. Det kan t ex handla om att de berörda inte behandlas med respekt och värdighet eller exponeras för alltför stora risker. Eller så överstiger de förväntade negativa konsekvenserna de förväntade positiva, vilket talar emot handlingen. Om det finns en tung principiell invändning mot handlingen i sig finns ingen anledning att gå vidare och väga förväntade positiva och negativa konsekvenser mot varandra. Detta bör däremot göras om någon sådan avgörande invändning inte finns.

Etik i sjukvårdssammanhang rör primärt hur den enskilda patienten bör behandlas – vad som gagnar respektive skadar patienten. Ett flertal patientrelaterade intressen blir relevanta, särskilt hälso-, välbefinnande-, autonomi- och integritetsintresset. Etik i sjukvården rör dock inte enbart individnivån. Effektivitets-, prioriterings- och rättviseaspekter är också av stor etisk relevans, liksom frågor om hur patient- och forskningsintressen ska vägas mot varandra. Effekterna av olika insatser måste övervägas för alla som är berörda.

Följande fyra principer är väletablerade inom det bioetiska fältet [2,3] och anförs ofta som en etisk grund för hälso- och sjukvården. De återspeglas också i hälso- och sjukvårdslagen (HSL) liksom i riksdagens beslut om prioriteringar inom sjukvården.

1. *Göra gott-principen* innebär att man bör försöka hjälpa patienten genom att tillgodose patientens behov, exempelvis medicinska och medmänskliga behov.
2. *Inte skada-principen* innebär att man bör undvika att skada patienten. Man bör t ex avstå från omotiverat risktagande.
3. *Autonomiprincipen* innebär att man bör respektera patientens rätt att bestämma om sig själv, vilket innebär att man måste hålla patienten informerad och garantera patienten rätten att avstå från en erbjuden behandling.

4. *Rättvisprincipen* innebär att man bör behandla patienter med lika behov lika. Det är alltså patientens behov av medicinsk behandling som ska avgöra hur man handlar, inte t ex patientens kulturella bakgrund, kön eller sociala status.

Dessa principer säger i sig ingenting om hur man ska väga dem mot varandra i de fall då det uppstår inbördes konflikter. Man kan exempelvis tänka sig situationer där den behandling som har störst utsikt att förbättra patientens hälsotillstånd samtidigt innebär ett större risktagande än andra behandlingsalternativ. Vad ska då fälla avgörandet, göra gott-principen eller inte skada-principen? En liknande konflikt uppstår mellan göra gott-principen och autonomiprincipen i de fall då patienten inte vill ha den behandling som läkaren bedömer är den bästa. De fyra principerna är dock inte avsedda att utgöra ett komplett etiskt system som kan ge lösningen på etiska problem. Deras uppgift är snarare att påminna om centrala etiska aspekter att beakta vid bedömningen av vilket handlingsalternativ som är det rätta.

Utöver välbefinnande, hälsa, autonomi och rättvisa brukar personlig integritet anföras som en viktig etisk aspekt att beakta [4,5]. Att respektera människors personliga integritet innebär att respektera deras rätt till en personlig sfär. Den som ger sig in i denna personliga sfär utan att ha fått godkännande kränker den personliga integriteten. Det kan t ex röra sig om att obehöriga tar del av analys svar eller läser i patientjournaler, eller att forskare inkluderar patienter i en studie utan att först informera och inhämta samtycke. Genom att personlig integritet rör rätten att bestämma över en personlig sfär knyter den nära an till autonomiprincipen.

Vid utvärdering av metoder för behandling av olika sjukdomstillstånd och hälsoproblem blir bl a följande frågor aktuella att analysera ur ett etiskt och socialt perspektiv:

- Hur påverkar de olika behandlingsalternativen patientens välbefinnande och möjligheter att ha kontroll över sitt liv?

- Hur interagerar olika behandlingar? Vilka är riskerna att en viss behandling eller preventiv insats ökar riskerna för andra hälsoproblem?
- Finns det rättviseaspekter att beakta vid val av alternativ?

Vad avses med sociala aspekter?

Sociala aspekter omfattar både individuella och strukturella faktorer som påverkar personens hälsa och välbefinnande. Exempel på vad som kan vara viktigt att belysa i relation till hälsa och ohälsa är arbetsmiljö, boendemiljö, familjesituation, utbildningsnivå, social och kulturell tillhörighet, sociala nätverk, fritidsaktiviteter, socioekonomiska aspekter samt ålders- och könsrelaterade aspekter [6].

Av särskild relevans är kända och möjliga sociala orsaker till sjukdom, och kända och möjliga sociala konsekvenser av sjukdom respektive behandlingsåtgärder. Vilken betydelse har faktorer som livsstil, matvanor och utbildningsnivå för utvecklandet av en viss sjukdom? Vilka konsekvenser kan olika behandlingsalternativ få för familjeliv, umgänge och karriärmöjligheter? I SBU:s rapporter är det framför allt de sociala konsekvenserna av diskuterade behandlingsmetoder som belyses.

Det finns ett påtagligt släktskap mellan sociala och etiska aspekter. Det finns därför en hel del överlappning i den meningen att många sociala aspekter är etiskt relevanta. Ett exempel på det är individens möjlighet att själv påverka och ta ansvar, liksom att tillgodogöra sig information, t ex om åtgärder för att förebygga ohälsa. Ett annat exempel på att sociala och etiska aspekter överlappar är fördelningsaspekter av olika åtgärder. Detta exempel visar att de sociala och etiska aspekterna i somliga fall också tydligt knyter an till ekonomiska aspekter.

Etiska och sociala aspekter på behandling av blödande magsår

Vi har identifierat följande teman som särskilt relevanta att belysa: (1) kliniska avvägningsproblem, (2) information om biverkningar och komplikationer, (3) rättvise- och genusaspekter samt (4) forsknings-etiska aspekter.

Kliniska avvägningsproblem

Det är relativt vanligt att behandling av ett hälsoproblem kan bidra till att skapa andra. Läkemedelsbiverkningar är ett känt exempel. Förebyggande insatser för att minska risken att få vissa hälsoproblem kan också öka risken för andra. Ett aktuellt exempel är att behandling med antikoagulantia för att minska risken för hjärtinfarkt och stroke, som lågdos-ASA, även ökar risken för blödande magsår. Det uppstår i sådana situationer ett avvägningsproblem där det gäller att fastställa vilken aspekt som är viktigast ur ett hälsoperspektiv. Både hjärtinfarkt, stroke och blödande magsår leder i många fall till att patienten avlider. Däremot är hjärtproblem betydligt vanligare än blödande magsår. Det är därför en rimlig generell bedömning att det är viktigare att vidta åtgärder för att sänka risken för hjärtproblem, även om det leder till en viss förhöjd risk för blödande magsår.

En avvägning av liknande slag, men där balansen mellan nytta och kostnad är svårare att bedöma, är smärtbehandling med NSAID vid artros och reumatoid artrit. I dessa fall ställs patientens välbefinnande mot ökad risk för död i blödande magsår. För patienter där vinsten av behandling är liten skulle det kunna vara bättre att avstå från behandling, vilket i praktiken också ofta görs.

En annan typ av avvägningsproblem som ibland aktualiseras när det gäller äldre patienter med blödande magsår är hur långt man bör gå i diagnos och behandling då patienten också är sjuk i något annat, t ex svår hjärt- eller njursjukdom. Vårdinsatserna ska ju vara meningsfulla ur patientens perspektiv. Svårigheterna i bedömningen bottenar i att dödligheten bland multisjuka äldre är hög även vid maximala sjukvårdande insatser. Särskilt svåra blir dessa avvägningar då det är fråga om förvirrade patienter eller personer med demens. Vid akutsjukvård kan det

vara svårt att bedöma om patienten är dement eller om det är sjukdomen i kombination med den nya och ovana miljön för patienten som ligger bakom patientens förvirring. Detta är en viktig faktor när man försöker bedöma hur meningsfull diagnos och behandling är. Det blir också svårt att få reda på patientens önsknings vad gäller den egna behandlingen. Det finns i sådana akuta situationer sällan möjlighet att få upplysningar av anhöriga eller exempelvis vårdhemspersonal om vare sig demens eller patientens syn på den egna vården.

Något som knyter an till det faktum att många berörda patienter är multisjuka är de svårigheter som är kopplade till sjukvårdens bristande totalbild av den enskilda patientens medicinering. Dels saknar läkaren som förskriver läkemedel en möjlighet till överblick över patientens totala läkemedelsanvändning och därmed över vilka effekterna kan bli av att patienten börjar ta ytterligare en medicin, dels finns ingen enskild läkare som har ett övergripande ansvar för att löpande värdera och omvärdera enskilda patienters läkemedelskonsumtion. Det senare kan leda till att en patient som får ett läkemedel med tanken att det ska tas under en begränsad period kan stå kvar på detta läkemedel därför att en senare läkare inte har information om behandlingstanken och inte gör en utvärdering av rimligheten i att fortsätta medicineringen. Man kan betrakta detta som ett systemfel. Vad gäller de tekniska aspekterna av problemet, med bristande tillgång till uppgifter om patientens totala läkemedelsanvändning, kan man vänta sig förbättringar till följd av utvecklingen inom den medicinska informatiken. Man bör dock notera att det inte är säkert att alla patienter vill att andra läkare ska ha tillgång till denna information. Den enskilda patienten kan vilja hålla sådant för sig själv av integritetsskäl. Ett hemlighållande kan då vara i patientens integritetsintresse men strida mot dennes hälsointresse. Detsamma kan gälla om patienten självmedicinerar med receptfria läkemedel utan att meddela sin läkare. Patienten tycks särskilt i sådana situationer ha ett eget ansvar för sin medicinering. För beslutskompetenta patienter är det rimligt att säga att de har ett visst ansvar för sin medicinering även om den behandlande läkaren är informerad om individens totala läkemedelsanvändning. För icke beslutskompetenta patienter är det viktigt att ha införstådda anhöriga.

Information om biverkningar och komplikationer

En fråga är hur läkaren t ex bör göra avvägningen mellan att använda förebyggande hjärtmedicin och att avstå med hänvisning till den ökande risken för blödande magsår. En annan fråga är om och i så fall hur läkaren bör informera patienten om detta avvägningsproblem. Kravet på att visa respekt för patientens autonomi talar starkt för att patienten bör informeras om konflikten mellan patientens olika hälsointressen och om det beslutsunderlag rörande risker som läkaren har till förfogande. Grundregeln bör därför vara att beslutskompetenta patienter får denna information. En anpassning till den enskilda patienten måste dock göras. För vissa kan informationen bli svår att ta till sig, då det finns mycket annan information som de också ska ta del av.

Informationen, både vad gäller mängd och svårighetsgrad, måste anpassas till den enskilda patientens förmåga, annars finns det risk att mer information leder till minskad förståelse. Det är inte heller säkert att alla har klart för sig att intressekonflikter av detta slag förekommer i sjukvården. Risk finns att patienterna känner sig otrygga och förvirrade om de får informationen – det skulle också kunna leda till att vissa patienter fattar irrationella beslut kring sin vård. Det kan också finnas kulturella skillnader i vilka förväntningar som ställs på läkaren. Uppfattningen förekommer att en kompetent läkare pekar med hela handen och besparar patienten diskussioner om ”å ena sidan, å andra sidan”.

En annan fråga är om, och i så fall hur, man ska informera patienten innan det görs ett kirurgiskt ingrepp som innebär stor risk att patienten avlider. Ska patienten, av respekt för hans eller hennes autonomi, informeras även om ingreppet är en akut räddningsinsats? Finns det risk att sådana rutiner vore skadliga? I akuta behandlingssituationer är det i andra sammanhang vanligt att sätta patientens hälsa före autonomi, dels för att själva informerandet kan fördröja behandlingen och därför inverka menligt på behandlingsresultatet, dels för att det kan finnas skäl att ifrågasätta personens beslutsförmåga i den akuta situationen.

Rättvis- och genusaspekter

Variationen är stor mellan olika vårdgivare när det gäller vilken behandling patienter får vid akut blödande magsår, bl a beroende på skillnader i kompetens bland behandlande läkare (se Kapitel 6). I det avseendet lyckas inte sjukvården följa principen om lika behandling efter behov. Ett sätt att minska skillnaderna kan vara att höja den allmänna kunskapen i sjukvården om denna patientgrupp, framför allt genom att höja lägstannivån. Eftersom inte alla sjukhus har samma vårdresurser är remittering till en annan vårdgivare för att säkerställa att en patient får god vård ett annat sätt att utjämna skillnader i behandling.

Män löper större risk än kvinnor att få blödande magsår, men denna skillnad har minskat. De skillnader som finns tycks vara relaterade till skillnader i grundsjukdomar och livsstil – tidigare var t ex rökning betydligt vanligare bland män. I de granskade studierna, liksom i vår egen registerstudie, framkommer inga skillnader när det gäller vilken behandling män respektive kvinnor får (se Kapitel 6).

En annan rättvisaspekt rör förhållandet mellan patienter med magsår och andra patientgrupper. Det finns en risk att patienter med ”mindre intressanta” diagnoser drabbas av en ekonomisk undanträngningseffekt pga överbehandling av patienter med blödande magsår. Med dessa patienter för ögonen kan det tyckas som en välgärning att för säkerhets skull göra ytterligare insatser, medan det kan leda till att mindre resurser avsätts för andra patienter. Risken att vissa patientgrupper får för lite uppmärksamhet gäller förvisso generellt. Här kan hälsoekonomiska bedömningar få en korrigerande effekt.

Forskningsetiska aspekter

Det är hög dödlighet för äldre personer som drabbas av blödande magsår. Att klargöra vilka behandlingar som är mest effektiva är därför av stor vikt. Det är i sammanhanget värt att beakta att vissa studier görs i en miljö där den behandlande läkaren har uppnått en skicklighet som är betydligt högre än den man kan vänta sig i den vanliga kliniska miljön. Att metod A ger bättre resultat än metod B då den tillämpas av de allra skickligaste betyder inte att metod A också ger bättre resultat än metod B då den tillämpas av läkare med mer varierande skicklighet. Skicklighetsnivån hos de behandlande läkarna i studien blir därför relevant för hur studiernas resultat bör tolkas.

Det vetenskapliga underlaget för att förebygga och behandla blödande magsår är till stor del baserat på forskning initierad, driven och finansierad av läkemedels- och utrustningsindustrin. Forskningen är starkt produktstyrd och det finns kunskapsluckor på områden där ett tydligt kommersiellt intresse saknas. De kommersiella utgångspunkterna påverkar även hur kliniska studier läggs upp [7]. Exempel på följderna av detta är att det finns ytterst lite forskning om hur länge man bör medicinera. Det saknas också studier om vilka livsstilsförändringar som minskar risken för att få blödande magsår. Det finns få studier om blödningskomplikationer, däremot många studier om magsår där slutsatserna extrapoleras till blödningskomplikationer [8]. Det finns sålunda ett stort behov av att komplettera befintlig forskning med forskning som i större utsträckning är styrd av frågor och behov som identifieras i sjukvården. Detta kräver dock att samhället satsar extra forskningsmedel [9].

Det är inte självklart att man kan bedöma rådande kunskapsläge utslutande från publicerade studier, då det finns exempel på att mindre gynnsamma resultat för studiefinansören har undanhållits. För att motverka detta ställs idag allt högre krav på att studiesponsorer presenterar sina startade kliniska prövningar på särskilda webbplatser, exempelvis www.clinicaltrials.gov.

Referenser

1. Kagan S. Normative ethics. Boulder: Westview Press; 1998.
2. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. Sjätte reviderade upplagan. Oxford University Press; 2009.
3. Gillon R. Ethics needs principles – four can encompass the rest – and respect for autonomy should be “first among equals”. *J Med Ethics* 2003;29:307-12.
4. Helgesson G. Forskningsetik för medicinare och naturvetare. Lund, Studentlitteratur: 2006.
5. Hermerén G. Kunskapens pris: forskningsetiska problem och principer i humaniora och samhällsvetenskap, andra reviderade upplagan. Stockholm, Humanistisk-samhällsvetenskapliga forskningsrådet (HSFR); 1996.
6. Earle S, Letherby G, editors. The sociology of healthcare: a reader for health professionals. Basingstoke: Palgrave Macmillan; 2008.
7. SBU. Dyspepsi och reflux - en systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2007. SBU-rapport nr 185. ISBN 978-91-85413-17-1.
8. Moore A, Bjarnason I, Cryer B, Garcia-Rodriguez L, Goldkind L, Lanas A, et al. Evidence for endoscopic ulcers as meaningful surrogate endpoint for clinically significant upper gastrointestinal harm. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1156-63.
9. Socialstyrelsen. Klinisk forskning – Ett lyft för sjukvården. Slutbetänkande av Utredningen av den kliniska forskningen. SOU 2009;43.

5. Hälsoekonomiska aspekter

Evidensgraderade resultat

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att man ska kunna dra slutsatser om kostnadseffektivitet för behandling efter endoskopisk diagnos av blödande magsår (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att man ska kunna dra slutsatser om kostnadseffektivitet för behandling med syfte att förebygga förnyad blödning (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).

Inledning

Akut blödning från övre mag–tarmkanalen förekommer hos motsvarande 1 promille av befolkningen årligen, dvs hos cirka 9 000 personer i Sverige. Vid akut blödning ställs krav på kapacitet för snabb utredning och behandling, från omgående endoskopi inom några timmar till endoskopi inom 48–72 timmar beroende på sjukdomens svårighetsgrad.

Utöver endoskopi kan olika behandlingar, från läkemedelsbehandling till operation, behöva sättas in. Detta kapitel fokuserar på hälsoekonomiska aspekter av olika undersökningar respektive behandlingar för patienter med akut blödande magsår.

Den hälsoekonomiska analysen ska bidra med en kompletterande dimension till den medicinska analysen genom att jämföra kostnader och effekter av behandlingar. De frågeställningar som är relevanta från ett hälsoekonomiskt perspektiv ska avspegla de medicinska frågeställningarna, dvs belysa kostnadseffektivitet för de studerade områdena för endoskopisk behandling, läkemedelsbehandling, kirurgisk behandling och förebyggande behandling.

Frågor

1. Vilken behandling är mest kostnadseffektiv efter endoskopi med påvisad blödningsskälla?
2. Vilken behandling är mest kostnadseffektiv för att förebygga förnyad blödning?

Resultat av litteratursökningen och urval av studier

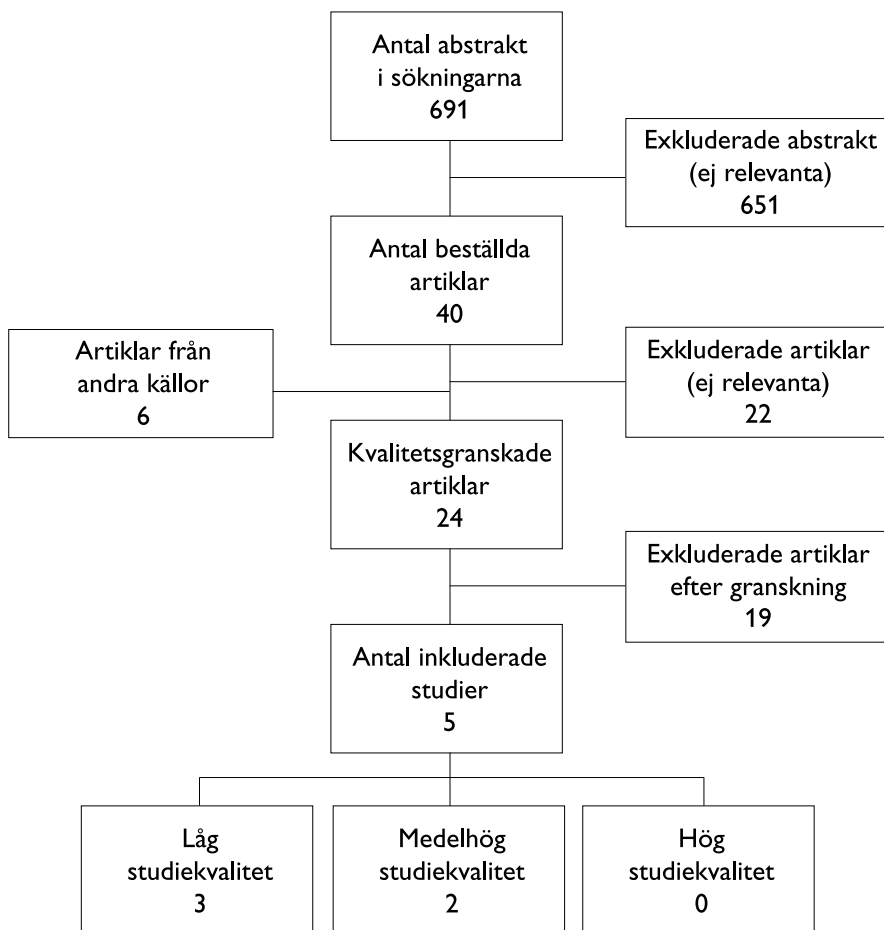
Litteratursökning

Litteratursökningen genomfördes med tillägg av termen ”costs and cost-analysis” till de medicinska sökstrategier som projektet använt för Kapitel 3.1–3.5 (se Bilaga 2). Sökningen resulterade i 691 abstrakt (se Figur 5.1). Av sammanlagt 46 artiklar i fulltext ansågs 22 inte relevanta.

Bedömning av ekonomiska studiers kvalitet

SBU:s granskningsmall för bedömning av ekonomiska studiers kvalitet tillämpades av tre ekonomer oberoende av varandra (se Bilaga 1). Studiernas relevans och kvalitet från medicinsk utgångspunkt granskades av projektets medicinska experter.

Av de kvalitetsgranskade studierna exkluderades 18 modellstudier vars resultat bedömdes svåra att överföra till svenska förhållanden. En modellstudie inkluderades samt en systematisk litteraturöversikt med en modellering anpassad för engelsk sjukvård. Tre empiriska studier inkluderades. Dessa studier presenteras i Tabell 5.1–5.2.



Figur 5.1 Flödesschema över urvalsprocessen. Sökstrategierna redovisas i Bilaga 2.

Beskrivning av studier och resultat

Empiriska studier

En retrospektiv uppföljning av slumpvis utvalda patienter från fem sjukhus i Västeuropa jämförde behandlingsutfall och sjukvårdskostnader för upprepad fibrinolytisk injektion med injektion av polidokanol (se Tabell 5.1) [1]. Förnyad blödning var vanligare i polidokanolgruppen än i fibrinolytgruppen ($p = 0,02$). Sjukvårdskostnaderna var däremot inte signifikant olika. Kostnaden för att undvika ytterligare ett fall av förnyad blödning med fibrinolytika beräknades till 14 316 euro.

En kostnadseffektanalys från sjukvårdsperspektiv utfördes på en RCT i Hongkong där omeprazol (80 mg bolus plus 8 mg per timme under 72 timmar) jämfördes med placebo efter att blodstillning uppnåtts med endoskopisk behandling [7]. Förnyad blödning uppkom för 6 respektive 22 procent av patienterna. Kostnaden per patient (median) var lägre i omeprazolgruppen än i placebogruppen (27 010 vs 28 780 Hongkongdollar, $p = 0,017$). Eftersom omeprazol ledde till färre fall av förnyad blödning och till en lägre kostnad uppfattas omeprazol som en dominant behandling jämfört med placebo.

I en studie från Spanien analyserades säkerhet och kostnader för handläggning av icke blödande patienter efter endoskopisk behandling [2]. Patienterna fördelades slumpvis till fortsatt handläggning i öppen eller slutenvård upp till 30 dagar efter behandling. Medicinska utfallsmått visade inga signifikanta skillnader medan sjukvårdskostnaden för öppen- och slutenvård var signifikant lägre än för slutenvård (970 vs 1 595 USD, $p < 0,001$).

Modellstudier

I litteratursökningen identifierades utöver de empiriska studierna 18 modellstudier. Med modellstudie menas att en simuleringsmodell skapats som simulerar långsiktiga kostnader och konsekvenser av olika behandlingar. Dessa syftar till att hjälpa beslutsfattare att prioritera mellan olika behandlingar. Modellstudierna bygger ofta till stor del på empiriska data men simulerar dessa data under en längre tid än vad empiriska data visar samt kombinerar ofta flera olika källor. Om modellstudierna är välgjorda och transparenta kan de ge viss vägledning om långsiktiga kostnader och effekter. Av de 18 funna modellstudierna be-

dömdes en vara särskilt relevant (se Tabell 5.2). Den utfördes år 2007 av en expertgrupp i Storbritannien som gjort en kunskapsöversikt av behandlingar för patienter med akut blödning i övre mag–tarmkanalen [3]. De kliniska frågeställningar och antaganden som ligger till grund för modelleringen har bedömts vara relevanta. Vidare har en modellstudie med tillämpning av svenska kostnadsdata inkluderats, där intravenös omeprazol i hög dos jämfördes med icke intravenös protonpumpshäm- mare (PPI) [4]. Övriga modellstudier har bedömts vara av mindre rele- vans då de är äldre, alltför fokuserade på USA eller inte relevanta för de frågeställningar som studeras i det här projektet.

I den kunskapsöversikt av behandlingar hos patienter med akut blödning från övre mag–tarmkanalen som utfördes av Leontiadis och medarbetare år 2007 gjordes två modellanalyser för att studera kostnadseffektiviteten för olika behandlingar (se Tabell 5.2) [3]. Båda dessa modeller anses vara av god kvalitet och väl ägnade för att belysa aktuella beslutsproblem. Den första modellen studerade användningen av PPI hos patienter, före och efter endoskopi. En modell skapades för att studera kostnader och effekter för en 28-dagarsperiod. Baserat på detta skattades förväntad överlevnad. Totalt studerades 12 olika strategier där alternativen ingen behandling, oral PPI samt intravenös PPI studerades före och efter endo- skopi, samt huruvida behandlingen efter endoskopi varierades mellan oral PPI och intravenös PPI eller inte. Kostnaderna studerades utifrån ett sjukvårdsperspektiv och omfattade främst behandlingskosten samt tiden på sjukhus. Effekterna mättes i QALY (kvalitetsjusterade lev- nadsår) med vikter härledda från instrumentet EQ-5D. Modelleringen visade att oral PPI med fortsatt behandling efter endoskopi är den strategi som ger bäst kliniskt utfall, men att denna strategi leder till ökade kost- nader. Kostnaden per vunnet QALY för oral PPI jämfört med ingen behandling blir, översatt till svenska kronor, cirka 316 000 kronor om strategierna studeras under 28 dagar, vilket i enlighet med Socialstyrel- sens riktlinjer kan sägas vara en måttlig kostnad per vunnet QALY [5]. Om ett livslångt perspektiv används blir dock kostnaden per vunnet QALY endast något högre för oral PPI jämfört med övriga strategier. Oral PPI anses därför vara en kostnadseffektiv metod.

I den andra modellstudien av samma forskargrupp studerades alternativa strategier för prevention av blödande magsår hos patienter med förnyad blödning som använde NSAID [3]. De olika strategierna var:

1. Ingen eradikering
2. PPI
3. Misoprostol 200 mg två gånger dagligen
4. *H. pylori*-eradikering
5. *H. pylori*-eradikering följt av PPI
6. *H. pylori*-eradikering följt av misoprostol.

Då misoprostol inte är relevant som behandling i Sverige har vi valt att bortse från strategi 3 och 6. Strategierna studerades i modellen under patienternas livstid. Modellen beräknar kostnader skattade utifrån ett sjukvårdsbudgetperspektiv och inkluderar behandlingskostnad samt tilläggskostnad för dödsfall till följd av blödning. Effekterna mättes i form av QALY, och QALY-vikterna är skapade utifrån instrumentet EQ-5D. Behandlingsstrategierna 1 och 2 var båda dominerade av strategi 4 eller 5 ("extended dominance"), vilket betyder att strategi 1 och 2 inte är kostnadseffektiva. Strategi 5 var den som ledde till bäst effekt: den beräknades generera en kostnadseffektskvot på ungefär 150 000 kronor per vunnet QALY jämfört med strategi 4, dvs en måttlig kostnad per vunnet QALY. Utifrån denna analys är därför strategi 5 en kostnadseffektiv åtgärd. Om strategi 5 inte kan genomföras är strategi 4 mest kostnadseffektiv.

En modellstudie med svenska kostnadsdata har studerat kostnadseffektiviteten av intravenösesomeprazol i hög dos för behandling av akut blödande magsår och jämfört med icke intravenösesomeprazol [4]. Studien är i form av en modell vars kliniska värden kommer från en RCT av Sung och medarbetare från år 2009 [6]. Effekterna studerades under 30 dagar. Kostnaderna har specificerats för tre olika länder: USA, Sverige och Spanien. De svenska kostnaderna är inte så detaljerade utan bygger på det ersättningssystem som används inom sjukvården (DRG = diagnosrelaterade grupper) samt på kostnaden för de studerade läkemedlen. Analysen visar att de två alternativa behandlingarna genererar ungefär lika stora kostnader under 30 dagar. Kostnaden per förhindrad

blödning i Sverige beräknas till 938 kronor för intravenös esomeprazol i hög dos, men detta innebär en dubbelräkning av effekten och den verkliga kostnadseffektskvoten är därför högre. Eftersom patientpreferenser inte är inkluderade i analysen tyder det ändå på att intravenös esomeprazol i hög dos är en kostnadseffektiv åtgärd. Slutligen är det värt att påpeka att studien är sponsrad och till stora delar utförd av ett läkemedelsbolag.

Sammanfattning

Totalt inkluderades tre empiriska studier, alla utförda från ett sjukvårdsperspektiv, varav två var från Europa. Studierna avsåg fyra olika interventioner: läkemedel jämfört med placebo, handläggning i öppen jämfört med sluten vård, akut jämfört med elektiv endoskopi samt en jämförelse mellan olika injektionstyper. Två studier visade inte vare sig signifikanta behandlingseffekter eller kostnadsskillnader. Baserat på inkluderade empiriska studier kan därför inga slutsatser dras om olika behandlingars kostnadseffektivitet. Utöver de tre empiriska studierna inkluderades tre modellstudier som bedömdes relevanta för svenska förhållanden. Studierna kan därmed antas ge viss vägledning om förväntade långsiktiga kostnader och effekter, även om modellerna inte kan ligga till grund för den form av evidensgradering som SBU tillämpar.

Table 5.1 Economical aspects – empirical intervention studies.

First author Year Reference Country	Study design Setting	Population Number at baseline Male/female Age Drop out rate	Intervention (I) Follow-up time	Control (C) Follow-up time	Results	Study quality Comments
Brullet et al 2004 [2] Spain	RCT University clinic	n=82 Male/female: 63/19 Age Male: 59.2 years Female: 60.3 years Drop out: no data	Outpatient group (n=40) Omeprazole 80 mg IV bolus + 8 mg/hour for minimum 6 hours before discharge. Omeprazole 20 mg every 12 hours orally for 4 weeks (DU) or 8 weeks (GU)	Inpatient group (n=42) Omeprazole 80 mg IV bolus + 8 mg/hour during 2 days. Omeprazole 20 mg every 12 hours orally for 4 weeks (DU) or 8 weeks (GU)	<u>Mean costs of care</u> US\$970 vs US\$1 595 (p<0.001) Recurrent bleeding 4.8% vs 5.0% ns	Low Limited to a hospital perspective
Lee et al 2003 [7] China	RCT (piggy back) University clinic	n=232 Male/female: No data Age: No data Drop outs: 5+3	Omeprazole 80 mg IV bolus + 8 mg/hour for 72 hours after endo- scopic treatment (n=115). Hospital length of stay	Placebo IV after endoscopic treatment (n=117) Hospital length of stay	<u>Median direct costs</u> HK\$27 010 vs HK\$28 780 (p=0.017)	Low Limited to a hospital perspective
Sitter et al 2003 [1] Germany	Cohort, random retrospective University clinics	n=319 Male/female: 220/99 Age: No data	Single polidocanol injection (n=154)	Repeated fibrin glue injection (n=165)	<u>Costs</u> €4 253 vs €5 271 Recurrent bleeding I: 39/154 vs C: 24/165 (p=0.02) ICER: €14 316 (the incre- mental cost of preventing one additional recurrent bleeding)	Low Limited to a hospital perspective

C = Control; DU = Duodenal ulcer, GU = Gastric ulcer, I = Intervention;
ICER = Incremental cost-effectiveness ratio; IV = Intravenously;
RCT = Randomised controlled trial

Table 5.2 Economical aspects – model studies.

First author Year Reference Country	Study design Setting	Population Number at baseline Male/female Age Drop out rate	Intervention (I) Follow-up time	Control (C) Follow-up time	Results	Study quality Comments
Leontiadis et al 2007 [3] United Kingdom	Model Decision analysis	<u>Model 1</u> Patients having had an acute UGI haemorrhage, but haemodynamically stable, waiting for endoscopy <u>Model 2</u> Patients using NSAID	<u>Model 1</u> Oral PPI before and after endoscopy until follow-up at 28 days. Estimated lifetime survival <u>Model 2</u> Omeprazole 20 mg orally once daily on an ongoing basis or <i>H. pylori</i> eradication or <i>H. pylori</i> eradication followed by omeprazole 20 mg orally once daily Lifetime	<u>Model 1</u> No treatment before or after endoscopy. Follow-up at 28 days. Estimated lifetime survival <u>Model 2</u> No treatment Lifetime	<u>Costs</u> Model 1: Oral PPI most effective. Cost per QALY £24 300 for 28 days and £140 for lifetime survival, compared with no treatment Model 2: <i>H. pylori</i> eradication followed by PPI most effective. Cost per QALY £13 900, compared with <i>H. pylori</i> eradication only	Moderate Limited to a health-care perspective. Some data is missing in model 2
Barkun et al 2010 [4] Sweden	Model Decision analysis	Patients with peptic ulcer bleeding	80 mg IV esomeprazole bolus over 30 minutes + 8 mg/hour for 71.5 hours. Oral esomeprazole 40 mg daily for 27 days 30 days	IV placebo for 72 hours. Oral esomeprazole 40 mg daily for 27 days 30 days	<u>Costs</u> Per patient: SEK67 862 vs SEK67 807 Per avoided recurrent bleeding: SEK938	Moderate Limited to a third-party payer

IV = Intravenously; NSAID = Non-Steroidal anti-inflammatory drugs;
PPI = Proton pump inhibitor; QALY = Quality-adjusted life year;
SEK = Swedish krona; UGI = Upper gastrointestinal

Referenser

1. Sitter H, Lorenz W, Nicolay U, Krack W, Hellenbrandt A, Zielke A, et al. From clinical evidence to everyday practice: implementing findings from a cost-effectiveness analysis for endoscopic injection therapy for upper-gastrointestinal bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:295-304.
2. Brullet E, Campo R, Calvet X, Guell M, Garcia-Monforte N, Cabrol J. 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.
3. Leontiadis GI, Sreedharan A, Dorward S, Barton P, Delaney B, Howden CW, et al. Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding. *Health Technol Assess* 2007;11:iii-iv, 1-164.
4. Barkun AN, Adam V, Sung JJ, Kuipers EJ, Mossner J, Jensen D, et al. Cost effectiveness of high-dose intravenous esomeprazole for peptic ulcer bleeding. *Pharmacoeconomics* 2010;28:217-30.
5. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård, Bilaga 3 till beslutsstöddokument – metod. www.socialstyrelsen.se; 2008.
6. Sung JY, Barkun A, Kuipers EJ, Mossner J, Jensen DM, Stuart R, et al. Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding. *Ann Intern Med* 2009;150:455-64.
7. Lee KK, You JH, Wong IC, Kwong SK, Lau JY, Chan TY, et al. Cost-effectiveness analysis of high-dose omeprazole infusion as adjuvant therapy to endoscopic treatment of bleeding peptic ulcer. *Gastrointest Endosc* 2003;57:160-4.

6. Praxisundersökning och registerstudie

Praxisundersökning till enheter som behandlar patienter med blödande magsår

I februari år 2009 skickade SBU ut en enkät för att få en översiktlig bild av vilka resurser som finns tillgängliga vid sjukhus som behandlar blödande magsår (se Bilaga 3). Samtliga 56 kliniker besvarade enkäten. Det var i de flesta fall kirurgiska kliniker som har primärt ansvar för dessa patienter. Av de 56 klinikerna har samtliga tillgång till intensivvård och kirurgisk behandling dygnet runt, utom ett länsdelssjukhus som har behandling på kontorstid men ibland även på jourtid (se Tabell 6.1).

I enkäten används uttrycket ”scoutjour” vilket kräver en förklaring. Det är ett inofficiellt system som innebär att när en patient under jourtid har ett problem som kräver kompetens som tillgängliga jourer och bakjourer saknar, så ringer man runt till lediga läkare med efterfrågad kompetens och ber dem komma in och utföra behandlingen. Detta system kan vara mer eller mindre formaliserat utifrån lokal tradition vid den enskilda kliniken.

Endoskopisk behandling utförs dygnet runt vid 44 sjukhus, och vid ytterligare fem sjukhus där man kallar in ”scoutjour”. Vid de övriga sju görs behandlingen på kontorstid och ibland på jourtid. Vid 34 sjukhus finns resurser för endovaskulär behandling (interventionell radiologi), men endast åtta av dessa har tillgång till denna behandling hela dygnet och ytterligare nio via ”scoutjour”. Vid 17 sjukhus kan man utföra behandlingen på kontorstid och ibland även på jourtid, medan 22 sjukhus helt saknar denna resurs. Av samtliga sjukhus som behandlar blödande magsår anser 12 (21%), däribland ett universitetssjukhus, att patienten behöver transporteras mellan sjukhus för att få tillgång till alla behandlingsmöjligheter.

Tabell 6.1 Resultat av praxisundersökningen.

Sjukhuskategori	Region	Län	Länsdel	Samtliga
Finns tillgång till endoskopisk behandling?				
Dygnet runt	6	20	18	44
Dygnet runt vid "scoutjour" ¹	2	2	1	5
Kontorstid + ibland jourtid ²	1		6	7
Enbart kontorstid				
Aldrig				
Totalt				56
Finns tillgång till kirurgisk behandling?				
Dygnet runt	8	21	23	52
Dygnet runt vid "scoutjour" ¹	1	1	1	3
Kontorstid + ibland jourtid ²			1	1
Enbart kontorstid				
Aldrig				
Totalt				56
Finns tillgång till endovaskulär behandling?				
Dygnet runt	6	1	1	8
Dygnet runt vid "scoutjour" ¹	1	7	1	9
Kontorstid + ibland jourtid ²	1	13	3	17
Enbart kontorstid				
Aldrig	1	1	20	22
Totalt				56

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 6.1 fortsättning

Sjukhuskategori	Region	Län	Länsdel	Samtliga
Finns tillgång till intensivvård?				
Alltid	9	22	25	56
Bara vardagar				
Aldrig				
Totalt				56
Behöver patienten transporteras för att få tillgång till den vård som beskrivs ovan?				
Nej	8	18	18	44
Ja	1	4	7	12
Totalt				56

¹ Med "scoutjour" menar vi att läkare som inte är jour ändå kan kallas in vid behov.

² Med "kontorstid + ibland jourtid" menar vi att kompetens finns beroende på vem som är jour.

Registerstudie

SBU har utfört en registerstudie om läkemedelsförskrivning hos patienter som vårdats för blödande magsår. Uppgifter om vårdade patienter hämtades från Patientregistret för år 2006–2008 (dvs patienter utskrivna åren 2006, 2007 och 2008). Uppgifter om läkemedel hämtades från Läkemedelsregistret, och därigenom analyserades patienter som hade gjort uttag av receptbelagda läkemedel. Läkemedelsförskrivning under perioderna 90 dagar före och fram till vårdtillfället, samt 0–90, 91–182, 183–274 respektive 275–365 dagar efter vårdtillfället undersöktes. I patientgruppen ingick patienter med blödning från magsår i magsäck eller tolvfingertarm som huvud- eller bidiagnos (diagnoskoderna K25.0, K25.4, K26.0 och K26.4). Både förstagångsblödare och de som eventuellt återkom med förnyad blödning inkluderades.

Projektgruppen valde också att undersöka patienter som under samma år vårdats för akut cholecystit (akut inflammation i gallblåsan) (diagnoskoderna K80.0, K81.0 och K81.9, enbart huvuddiagnos), då den patientgruppen är relativt lätt att definiera och liksom patienter med blödande magsår i huvudsak vårdas vid kirurgisk klinik. Patientgrupperna matchades avseende ålder och kön. Analyserna syftade bl a till att ge en bild av läkemedelsmönstret bland akut inlagda patienter under samma tidsperiod. Patienterna i båda grupperna delades in i två ålderskategorier: 45–64 år respektive 65–99 år. Vi redovisar endast läkemedel förskrivna av läkare då uttag av receptfria medel inte registreras på individnivå. Läkemedel enligt punkt 2b nedan avser *H. pylori*-eradikering. Behandlingen består av syrasekretionshämmning och två antibiotika i kombination under en vecka. Nexium HP är en kombinationsförpackning som innehåller esomeprazol, amoxicillin och klaritromycin.

I framställningen nedan har vi valt att kalla ASA, NSAID, SSRI och kortikosteroider för riskläkemedel för magsårsblödning. Behandling med de tre förstnämnda enskilt och kortikosteroider i kombination med ASA eller NSAID innebär en ökad risk för magsårsblödning och sannolikt även blödning från övriga mag–tarmkanalen. Det är emellertid viktigt att poängtera att nyttan av dessa läkemedel för patienten vid rätt indikation i många situationer starkt kan överväga den risk som en eventuell blödning utgör.

Studerade läkemedel eller läkemedelskombinationer:

- ASA (Trombyl B01A C06)
- NSAID (M01A, exklusive glukosamin M01AX05)
- Steroider, tablettbehandling (ej inhalation) (H02A)
- SSRI (N06A B)
- Histamin-2-receptorantagonister, H₂RA (A02B A)
- Protonpumpshämmare (PPI) (A02B C)
- Kombinationer av antibiotika och syrasekretionshämmning för *H. Pylori*-eradikering:
Nexium HP (A02B D06) eller

PPI (A02B C) + klaritromycin (J01F A09) + amoxicillin (J01C A04)
eller
PPI (A02B C) + klaritromycin (J01F A09) + metronidazol/tinidazol
(P01AB)

Frågor

1. Hur stor andel patienter har under perioderna 90 dagar före och fram till vårdtillfället, samt året efter vårdtillfället (under fyra tremånadersperioder) gjort uttag av:
 - a. ASA
 - b. NSAID
 - c. SSRI
 - d. ASA + NSAID
 - e. ASA + NSAID + SSRI
 - f. ASA + NSAID + kortikosteroider
 - g. NSAID + kortikosteroider
 - h. NSAID + SSRI.
2. Hur stor andel patienter har under perioderna 90 dagar före och fram till vårdtillfället, samt året efter vårdtillfället (under fyra tremånadersperioder) gjort uttag av:
 - a. H₂RA eller PPI
 - b. Nexium HP eller PPI + klaritromycin + amoxicillin eller PPI + klaritromycin + metronidazol/tinidazol.
3. Hur många patienter med blödning från magsår respektive akut cholecystit avlider 0–90 samt 91–365 dagar efter vårdtillfället?
4. För patientgruppen med blödning från magsår i magsäck eller tolvfingertarm undersöktes:
 - a. hur många patienter som *H. pylori*-eradikeras (dvs får behandling med preparaten enligt punkt 2b ovan) efter vårdtillfället
 - b. hur många icke-eradikerade som har uttag av ASA (0–365 dagar efter vårdtillfället) +/- syrasekretionshämmning
 - c. hur många icke-eradikerade som har uttag av ASA + NSAID (0–365 dagar efter vårdtillfället) +/- syrasekretionshämmning

- d. hur många icke-eradikerade som har uttag av ASA + NSAID + SSRI (0–365 dagar efter vårdtillfället) +/- syrasekretionshämmning
- e. hur många icke-eradikerade som har uttag av ASA + NSAID + kortikosteroider (0–365 dagar efter vårdtillfället) +/- syrasekretionshämmning.

Resultat

Totalt vårdades 7 197 personer för blödning från sår i magsäck och tolvfingertarm och 11 855 personer för akut cholecystit åren 2006–2008. Eftersom cholecystitgruppen i genomsnitt var cirka fem år yngre gjordes en matchning för ålder och kön av cholecystitgruppen mot gruppen magsårspatienter. Syftet var att göra grupperna jämförbara avseende ålder och kön. Bland de äldre patienterna fanns inte lika många vårdade för cholecystit som för magsår, och båda grupperna fick reduceras något för att undersökningspersonerna skulle bli lika många i alla åldersgrupper.

I jämförelser mellan de båda patientgrupperna omfattade analyserna 7 098 personer med blödning från sår i magsäck eller tolvfingertarm och 7 098 personer med diagnosen akut cholecystit. Medelåldern var i båda patientgrupperna 74,6 år (medianålder 77 år). Andelen kvinnor var 43 procent i respektive grupp. Data för kvinnor och män analyserades som en grupp. Detaljerade resultat avseende läkemedelsuttag redovisas i Tabell 6.7–6.8.

Förekomst av olika läkemedel redovisas i tabellerna som risker (kumulativa incidenser) att ta ut olika läkemedel. Antal förstagsuttag av ett läkemedel under en studerad period sattes i relation till den tid (antal dagar) som personerna hade möjlighet att ta ut ett läkemedel, dvs antalet dagar mellan uppföljningsperiodens början fram till uttag eller död eller uppföljningstidens slut. När kombinationer av läkemedel analyseras räknas antal dagar fram till senaste uttag av något läkemedel i kombinationen. Den kumulativa incidensen uttrycks här i antal uttag per 100 patienter.

Patienter inlagda för blödande magsår

Uttag av ASA sågs hos 34,7 per 100 patienter vårdade för blödande magsår 90 dagar före och fram till vårdtillfället (se Tabell 6.7). Andelen sjönk till 24,4 per 100 patienter 0–90 dagar efter vårdtillfället och minskade till 22,6 per 100 patienter nästa tremånadersperiod, för att därefter ligga på samma nivå under resten av året efter utskrivning. Acetylsalicylsyra utan något NSAID- eller SSRI-preparat eller kortikosteroider fann vi hos 21,6 per 100 patienter tre månader före, samt 18,0 per 100 patienter 0–90 dagar efter utskrivningen. Därefter låg andelen stabilt kring 17,0 per 100 patienter.

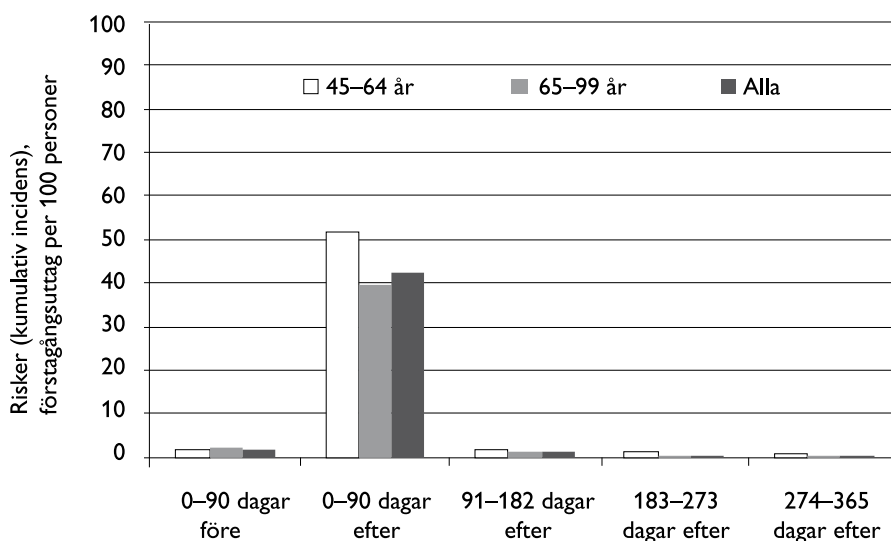
Acetylsalicylsyra kombinerat med något av övriga riskläkemedel för blödning förekom hos 12,6 per 100 patienter före blödningstillfället för att halveras de första tre månaderna efter (6,2 per 100 patienter). Därefter minskade förekomsten ytterligare något under de följande nio månaderna. Att detta är en vanlig kombination bland äldre såg vi även i cholecystitgruppen där den förekom hos cirka 9 per 100 patienter bland dem över 65 år perioden före vårdtillfället.

Samma mönster men med en kraftigare nedgång efter vårdtillfället sågs för NSAID bland magsårspatienterna (20,1 per 100 patienter före vård, 6,0 under 90 dagar efter och drygt 5,0 därefter). Drygt var tjugonde patient intog alltså NSAID från fyra månader efter en episod av blödande magsår.

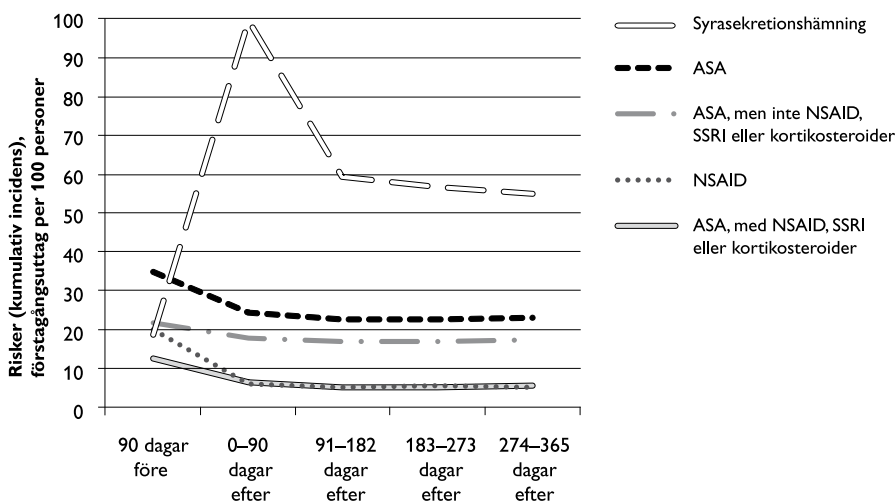
Vi har i analyserna sammanfört behandling med H₂RA och PPI under begreppet syrasekretionshämning, men PPI var den helt dominerande behandlingen. Uttag i form av H₂RA utgjorde endast 2,5 procent av uttagen av syrasekretionshämmande läkemedel under vår totala studieperiod. Pågående behandling med syrasekretionshämning förekom hos närmare 19 per 100 patienter tre månader före vårdepisoden med blödande magsår, vilket antyder att denna behandling inte varit tillräcklig för att förhindra blödning. Behandling med syrasekretionshämning steg till närmare 100 per 100 patienter under den första tremånadersperioden efter blödning, för att från fyra månader efter sjunka till närmare 60 per 100 patienter. Motsvarande behandling i cholecystitgruppen var förvä-

nande nog 23,5 per 100 patienter och 26,7 per 100 patienter månaderna före respektive direkt efter vårdepisoden för att därefter minska något.

I våra data noterades att endast cirka 43 per 100 av alla magsårspatienter hade *H. pylori*-eradikerats 0–90 dagar efter vårdtillfället (se Figur 6.1 och Tabell 6.7). Om detta speglar en låg förekomst av *H. pylori* i magsårspopulationen eller en bristande insikt hos vårdgivarna om betydelsen av *H. pylori*-eradikering efter blödande magsår går inte att avgöra. Då den stora majoriteten av patienter i denna population hade uppnått hög ålder kan man anta att förekomsten av *H. pylori* sannolikt var högre än vad dessa resultat avspeglar, men det är en spekulering.



Figur 6.1 Eradikering bland patienter med blödande magsår åren 2006–2008 under perioder av tre månader före och efter vård för blödande magsår. Kumulativ incidens för uttag av läkemedel för *H. pylori*-eradikering. Förstagångsuttag per 100 personer.



Figur 6.2 Läkemedel bland patienter med blödande magsår åren 2006–2008 under perioder av tre månader före och efter vård för blödande magsår. Kumulativ incidens, förstagångsuttag per 100 personer.

Läkemedelsförskrivning till patienter som vårdats för blödande magsår och som genomgått eller inte genomgått *H. pylori*-eradikering

För patientgruppen med blödning från magsår gjordes även subanalyser av läkemedelsförskrivning av medel som anses kunna bidra till blödning (ASA, NSAID, SSRI, kortikosteroider tillsammans med ASA eller andra NSAID) och läkemedel som eventuellt kan skydda mot ny blödning (syrasekretionshämmare). Dessa data relaterades till om patienten genomgått *H. pylori*-eradikering eller inte 0–90 dagar före blödningstillfället eller under första året efter blödningstillfället (se Tabell 6.2). Vi kan notera att en stor majoritet av patienterna fick syrasekretionshämmning i kombination med de så kallade riskläkemedlen.

En subgruppsanalys genomfördes även på de patienter som avlidit i magsårgruppen 0–365 dagar efter vårdtillfället (se Tabell 6.3). I gruppen avlidna under perioden 0–365 dagar var endast 16,8 procent *H. pylori*-eradikerade mot 36,3 procent hos dem som överlevt hela perioden.

Tabell 6.2 Uttag av läkemedel någon gång 0–365 dagar efter vårdtillfälle för blödande magsår* för samtliga patienter med blödande magsår i Sverige år 2006–2008.

Patienter med blödande magsår (n=7 098)	Eradikerade n=2 580 (36,3%)	Icke-eradikerade n=4 518 (63,7%)
ASA	711 (27,6%)	975 (21,6%)
ASA + syrasekretionshämmning	608 (23,6%)	866 (19,2%)
ASA + NSAID, SSRI eller kortikosteroider	236 (9,1%)	459 (10,2%)
ASA + NSAID, SSRI eller kortikosteroider syrasekretionshämmning	198 (7,7%)	404 (8,9%)
ASA + NSAID	86 (3,3%)	131 (2,9%)
ASA + NSAID + syrasekretionshämmning	63 (2,4%)	111 (2,5%)
ASA + SSRI	103 (4,0%)	238 (5,3%)
ASA + SSRI + syrasekretionshämmning	91 (3,5%)	216 (4,8%)
ASA + NSAID + kortikosteroider	14 (0,5%)	22 (0,5%)
ASA + NSAID + kortikosteroider + syrasekretionshämmning	13 (0,5%)	21 (0,5%)
NSAID	325 (12,6%)	480 (10,6%)
NSAID + syrasekretionshämmning	240 (9,3%)	397 (8,8%)
NSAID + kortikosteroider	39 (1,5%)	90 (2,0%)
NSAID + kortikosteroider + syrasekretionshämmning	36 (1,4%)	88 (1,9%)

ASA = Acetylsalicylsyra; NSAID = Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel;
SSRI = Selektiva serotonin-återupptagshämmare

* Läkemedelsuttagen analyserades för varje tremånadersperiod. Att flera läkemedel förekommer tillsammans innebär att de är uttagna inom samma tremånadersperiod efter utskrivning från sjukhus.

Tabell 6.3 Uttag av läkemedel någon gång 0–365 dagar efter vårdtillfälle för blödande magsår* 2006–2008 för dem som avlider.

Blödning i magsäck och tolvfingertarm, avlidna 0–365 dagar efter vårdtillfället (n=1 144)	Eradikerade n=282 (16,8%)	Icke-eradikerade n=1 397 (83,2%)
ASA	49 (17,4%)	170 (12,2%)
ASA + syrasekretionshämmning	39 (13,8%)	152 (10,9%)
ASA + NSAID, SSRI eller kortikosteroider	27 (9,6%)	87 (6,2%)
ASA + NSAID, SSRI eller kortikosteroider syrasekretionshämmning	25 (8,9%)	80 (5,7%)
ASA + NSAID	5 (1,8%)	20 (1,4%)
ASA + NSAID + syrasekretionshämmning	5 (1,8%)	18 (1,3%)
ASA + SSRI	18 (6,4%)	45 (3,2%)
ASA + SSRI + syrasekretionshämmning	16 (5,7%)	41 (2,9%)
ASA + NSAID + kortikosteroider	2 (0,7%)	4 (0,3%)
ASA + NSAID + kortikosteroider + syrasekretionshämmning	2 (0,7%)	4 (0,3%)
NSAID	25 (8,9%)	75 (5,4%)
NSAID + syrasekretionshämmning	22 (7,8%)	68 (4,9%)
NSAID + kortikosteroider	8 (2,8%)	18 (1,3%)
NSAID + kortikosteroider + syrasekretionshämmning	7 (2,5%)	17 (1,2%)

* Läkemedelsuttagen analyserades för varje tremånadersperiod. Att flera läkemedel förekommer tillsammans innebär att de är uttagna inom samma tremånadersperiod efter utskrivning från sjukhus.

Förekomst av ny blödning från magsår eller från annan plats i mag-tarmkanalen under första året efter vård för blödande magsår

För de patientgrupper som vårdats för blödande magsår respektive akut cholecystit undersöktes även om ny blödning från magsår eller från annan lokalisering i mag-tarmkanalen uppkom året efter vårdtillfället. Vi fann att ny blödning från magsår uppkom hos mer än 5 procent av dem som vårdats för blödande magsår, att jämföra med endast 0,2 procent för patienter som vårdats för akut cholecystit. Risken för blödning från annan plats i mag-tarmkanalen tycks också vara hög efter vård för blödande magsår och drabbade 5,3 procent jämfört med 1,0 procent efter akut cholecystit (se Tabell 6.4). Under året efter en vårdepisod för blödande magsår insjuknar alltså närmare 10 procent på nytt med blödning från magsår eller från övriga mag-tarmkanalen. Det föreligger ingen skillnad mellan män och kvinnor.

Tabell 6.4 Blödning från magsår eller annan lokalisering i mag-tarmkanalen 2–365 dagar efter vårdtillfälle för blödande magsår respektive akut cholecystit under åren 2006–2008. Ålders- och könsmatchade patientgrupper.

			Magsårs- blödning n (%)	Annan blödning från mag- tarmkanalen n (%)	Ena eller andra n (%)
Vårdade för blödande magsår n=7 098	Kön	Män	222 (5,5%)	224 (5,5%)	404 (10,0%)
		Kvinnor	159 (5,2%)	150 (4,9%)	283 (9,3%)
	Ålder	45–64 år	87 (5,6%)	99 (6,4%)	164 (10,5%)
		65–99 år	294 (5,3%)	275 (5,0%)	523 (9,4%)
Samtliga			381 (5,4%)	374 (5,3%)	687 (9,7%)
Vårdade för akut cholecystit n=7 098	Kön	Män	5 (0,1%)	43 (1,1%)	46 (1,1%)
		Kvinnor	9 (0,3%)	26 (0,9%)	33 (1,1%)
	Ålder	45–64 år	0	5 (0,3%)	5 (0,3%)
		65–99 år	14 (0,3%)	64 (1,2%)	74 (1,3%)
Samtliga			14 (0,2%)	69 (1,0)	79 (1,1%)

Avlidna patienter efter vård för blödande magsår

Vi fann en betydande dödlighet bland patienter med blödande magsår. Nära en fjärdedel avled (23,7%) under året efter en blödningsepisod för blödande magsår (se Tabell 6.5). Bland vårdade för akut cholecystit var andelen avlidna mindre än hälften så stor (10,7%). Skillnaden i relativa tal mellan patientgrupperna var särskilt stor under de tre första månaderna efter utskrivning från sjukhus, då andelen avlidna var närmare tre gånger så hög bland vårdade för blödande magsår.

Tabell 6.5 Antal avlidna bland 7 098 patienter vårdade för blödande magsår respektive akut cholecystit åren 2006–2008 i Sverige. Ålders- och könsmatchade patientgrupper.

	Ålder	Antal avlidna efter vård för blödande magsår (%) n=7 098	Antal avlidna efter vård för akut cholecystit (%) n=7 098
0–90 dagar efter vårdtillfället	45–64 år	95 (6,1%)	6 (0,4%)
	65–99 år	916 (16,5%)	370 (6,7%)
	Samtliga	1 011 (14,2%)	376 (5,3%)
91–365 dagar efter vårdtillfället	45–64 år	74 (4,8%)	18 (1,2%)
	65–99 år	594 (10,7%)	366 (6,6%)
	Samtliga	668 (9,4%)	384 (5,4%)
0–365 dagar efter vårdtillfället	Samtliga	1 679 (23,7%)	760 (10,7%)

Dödlighet bland icke *H. pylori*-eradikerade i jämförelse med *H. pylori*-eradikerade 91–365 dagar efter utskrivning

Vi har analyserat dödligheten inom gruppen med blödande magsår och relaterat denna till genomgången *H. pylori*-eradikering eller inte (se Tabell 6.6). De som eradikerades någon gång 90 dagar före eller 0–90 dagar efter utskrivning jämfördes med dem som inte eradikerats under dessa perioder avseende dödlighet 91–365 dagar efter utskrivning i en ålders- och könsjusterad jämförelse. Vi fann att de som inte eradikerats hade cirka 70 procents högre risk att dö 4–12 månader efter utskrivning i jämförelse med dem som eradikerats, när hänsyn tagits till ålders- och könsskillnader mellan grupperna. Detta samband fanns framför allt bland män med en dubblerad ökning av dödsrisken för de icke-eradikerade (RR 1,98; 95% KI 1,59–2,47). För kvinnor var skillnaden mindre (RR 1,34; 95% KI 1,02–1,75).

Tabell 6.6 Dödlighet bland patienter vårdade för blödande magsår 91–365 dagar efter vårdtillfället under åren 2006–2008 i Sverige, relaterat till *H. pylori*-eradikering. Hela gruppen vårdade för blödande magsår (n=7 197) som överlevt fram till dag 91 efter utskrivning (n=6 161) ingår i analysen.

	<i>H. pylori</i> - eradikering	Antal döda (%)	Relativ risk (RR) + 95% KI (åldersjusterat)
Män	Ja	108 (7,3%)	1
	Nej	308 (15,0%)	1,98 (1,59–2,47)
Kvinnor	Ja	72 (7,8%)	1
	Nej	195 (11,4%)	1,34 (1,02–1,75)
Män + kvinnor*	Ja	180 (7,5%)	1
	Nej	503 (13,4%)	1,71 (1,44–2,03)

KI = Konfidensintervall

* Justerat för ålder och kön.

Tabell 6.7 Uttag av olika läkemedel under tremånadersperioder före och efter vård för blödande magsår bland dem som lever vid periodernas början. Kumulativ incidens – antal förstagångsuttag per 100 personer (förstagångsuttag under respektive period inom parentes).

Vårdade för blödande magsår 2006–2008, män och kvinnor som lever i början av varje uppföljningsperiod

	Ålder (år)	Under 90 dagar före vård, kumulativ incidens, antal uttag per 100 personer (antal uttag) n=7 098	Under 90 dagar efter vård, kumulativ incidens, antal uttag per 100 personer (antal uttag) n=7 098	91–182 dagar efter vård, kumulativ incidens, antal uttag per 100 personer (antal uttag) n=6 087	183–273 dagar efter vård, kumulativ incidens, antal uttag per 100 personer (antal uttag) n=5 803	274–365 dagar efter vård, kumulativ incidens, antal uttag per 100 personer (antal uttag) n=5 607
ASA (B01AC06)	45–64	16,3 (252)	12,9 (189)	12,5 (182)	12,2 (172)	12,3 (172)
	65–99	39,9 (2 149)	27,9 (1 320)	25,9 (1 152)	26,2 (1 095)	26,7 (1 086)
	Alla	34,7 (2 401)	24,4 (1 509)	22,6 (1 334)	22,7 (1 267)	23,1 (1 258)
ASA men inte NSAID, SSRI eller kortikosteroider	45–64	11,4 (177)	10,0 (147)	9,8 (142)	9,3 (132)	9,5 (143)
	65–99	24,5 (1 333)	20,4 (974)	19,5 (873)	19,7 (830)	19,9 (815)
	Alla	21,6 (1 510)	18,0 (1 121)	17,1 (1 015)	17,1 (962)	17,3 (949)
ASA med NSAID, SSRI, eller kortikosteroider	45–64	4,8 (75)	2,8 (42)	2,7 (40)	2,8 (40)	2,7 (38)
	65–99	14,8 (816)	7,2 (346)	6,1 (279)	6,1 (265)	6,5 (271)
	Alla	12,6 (891)	6,2 (388)	5,3 (319)	5,3 (305)	5,5 (309)
NSAID	45–64	18,7 (291)	7,0 (104)	7,0 (102)	7,4 (104)	6,6 (93)
	65–99	20,6 (1 137)	5,6 (272)	4,7 (214)	4,9 (210)	4,4 (184)
	Alla	20,1 (1 428)	6,0 (376)	5,3 (316)	5,5 (314)	5,0 (277)
SSRI	45–64	8,1 (125)	8,7 (127)	8,5 (124)	8,3 (116)	7,7 (108)
	65–99	11,3 (616)	12,6 (601)	12,7 (560)	13,0 (542)	13,0 (528)
	Alla	10,6 (741)	11,7 (728)	11,6 (684)	11,8 (658)	11,7 (636)
ASA + NSAID	45–64	2,6 (40)	1,2 (18)	1,3 (19)	0,9 (13)	0,5 (7)
	65–99	8,0 (445)	1,6 (77)	1,4 (62)	1,1 (47)	1,3 (54)
	Alla	6,8 (485)	1,5 (95)	1,4 (81)	1,1 (60)	1,1 (61)
ASA + NSAID + SSRI	45–64	0,4 (6)	0,2 (3)	0,3 (5)	0,4 (6)	0 (0)
	65–99	1,4 (77)	0,4 (19)	0,2 (8)	0,1 (6)	0,1 (4)
	Alla	1,2 (83)	0,3 (22)	0,2 (13)	0,2 (12)	0,1 (4)
ASA + NSAID + kortikosteroider	45–64	0,5 (8)	0,2 (3)	0,1 (1)	0,3 (4)	0,1 (1)
	65–99	0,8 (47)	0,4 (20)	0,2 (10)	0,2 (9)	0,2 (7)
	Alla	0,8 (55)	0,4 (23)	0,2 (11)	0,2 (13)	0,1 (8)
NSAID + kortikosteroider	45–64	2,5 (39)	1,3 (19)	1,0 (14)	1,1 (15)	1,1 (15)
	65–99	2,6 (144)	1,0 (50)	0,8 (35)	1,0 (42)	0,6 (23)
	Alla	2,6 (183)	1,1 (69)	0,8 (49)	1,0 (57)	0,7 (38)

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 6.7 fortsättning

	Ålder (år)	Under 90 dagar före vård, kumulativ incidens, antal uttag per 100 per- soner (antal uttag) n=7 098	Under 90 dagar efter vård, kumulativ incidens, antal uttag per 100 per- soner (antal uttag) n=7 098	91–182 dagar efter vård, kumulativ incidens, antal uttag per 100 personer (antal uttag) n=6 087	183–273 dagar efter vård, kumulativ incidens, antal uttag per 100 personer (antal uttag) n=5 803	274–365 dagar efter vård, kumulativ incidens, antal uttag per 100 personer (antal uttag) n=5 607
NSAID + SSRI	45–64	1,7 (27)	0,8 (12)	0,8 (11)	0,9 (13)	0,7 (10)
	65–99	3,0 (164)	0,9 (46)	0,6 (25)	0,5 (22)	0,4 (17)
	Alla	2,7 (191)	0,9 (58)	0,6 (36)	0,6 (35)	0,5 (27)
H ₂ RA eller PPI	45–64	18,9 (295)	99,5 (1 334)	45,7 (641)	43,1 (590)	42,7 (586)
	65–99	18,8 (1 049)	99,8 (4 633)	63,8 (2 728)	61,2 (2 481)	59,3 (2 330)
	Alla	18,8 (1 344)	99,7 (5 967)	59,4 (3 369)	56,7 (3 071)	55,1 (2 916)
Eradikerade*	45–64	1,8 (29)	52,0 (650)	1,9 (27)	1,3 (18)	1,1 (15)
	65–99	2,2 (124)	39,7 (1 688)	1,4 (63)	0,4 (19)	0,6 (23)
	Alla	2,1 (153)	42,5 (2 338)	1,5 (90)	0,6 (37)	0,7 (38)

ASA = Acetylsalicylsyra; H₂RA = Histamin₂-receptorantagonister; NSAID = Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel; PPI = Protonpumphämmare; SSRI = Selektiva serotonin-återupptagshämmare

* Nexium HP eller PPI + klaritromycin + amoxicillin eller PPI + klaritromycin + metronidazol/tinidazol.

Tabell 6.8 Uttag av olika läkemedel under tremånadersperioder före och efter vård för akut cholecystit bland dem som lever vid periodernas början. Kumulativ incidens – antal förstagångsuttag per 100 personer (förstagångsuttag under respektive period inom parentes).

Vårdade för akut cholecystit 2006–2008, män och kvinnor som lever i början av varje uppföljningsperiod

	Ålder (år)	Under 90 dagar före vård, kumulativ incidens, antal uttag per 100 personer (antal uttag) n=7 098	Under 90 dagar efter vård, kumulativ incidens, antal uttag per 100 personer (antal uttag) n=7 098	91–182 dagar efter vård, kumulativ incidens, antal uttag per 100 personer (antal uttag) n=6 722	183–273 dagar efter vård, kumulativ incidens, antal uttag per 100 personer (antal uttag) n=6 576	274–365 dagar efter vård, kumulativ incidens, antal uttag per 100 personer (antal uttag) n=6 451
ASA (B01AC06)	45–64	8,8 (136)	9,3 (144)	8,9 (139)	9,5 (146)	10,4 (161)
	65–99	32,3 (1 737)	35,5 (1 828)	33,9 (1 698)	35,1 (1 696)	34,9 (1 661)
	Alla	27,1 (1 873)	29,5 (1 972)	28,0 (1 837)	29,0 (1 842)	28,9 (1 822)
ASA men inte NSAID, SSRI eller kortikosteroider	45–64	6,1 (95)	5,8 (89)	6,6 (102)	7,2 (111)	8,2 (127)
	65–99	23,0 (1 250)	24,1 (1 251)	24,5 (1 240)	25,5 (1 243)	25,1 (1 205)
	Alla	19,3 (1 345)	19,9 (1 340)	20,3 (1 342)	21,1 (1 354)	21,0 (1 332)
ASA med NSAID, SSRI eller kortikosteroider	45–64	2,6 (41)	3,5 (55)	2,4 (37)	2,3 (35)	2,2 (34)
	65–99	8,8 (487)	11,0 (577)	8,9 (458)	9,1 (453)	9,4 (456)
	Alla	7,5 (528)	9,3 (632)	7,4 (495)	7,5 (488)	7,7 (490)
NSAID	45–64	21,4 (345)	32,4 (457)	12,8 (199)	10,2 (156)	10,0 (154)
	65–99	11,9 (669)	18,1 (919)	9,0 (461)	8,0 (395)	8,3 (408)
	Alla	14,0 (1 014)	21,2 (1 376)	9,9 (660)	8,5 (551)	8,7 (562)
SSRI	45–64	5,2 (81)	5,4 (83)	6,2 (96)	6,2 (95)	5,6 (86)
	65–99	10,3 (557)	11,0 (569)	11,3 (571)	11,0 (536)	11,3 (544)
	Alla	9,1 (638)	9,7 (652)	10,1 (667)	9,9 (631)	9,9 (630)
ASA + NSAID	45–64	1,9 (30)	2,7 (42)	1,5 (23)	1,5 (23)	1,4 (22)
	65–99	3,2 (179)	5,4 (286)	2,8 (147)	2,8 (138)	3,3 (160)
	Alla	2,9 (209)	4,8 (328)	2,5 (170)	2,5 (161)	2,8 (182)
ASA + NSAID + SSRI	45–64	0,1 (1)	0 (0)	0,1 (1)	0,1 (2)	0 (0)
	65–99	0,4 (22)	0,6 (31)	0,4 (20)	0,3 (16)	0,4 (19)
	Alla	0,3 (23)	0,4 (31)	0,3 (21)	0,3 (18)	0,3 (19)
ASA + NSAID + kortikosteroider	45–64	0,1 (2)	0,1 (2)	0,2 (3)	0,1 (1)	0,1 (1)
	65–99	0,3 (15)	0,4 (23)	0,2 (12)	0,3 (15)	0,4 (20)
	Alla	0,2 (17)	0,4 (25)	0,2 (15)	0,2 (16)	0,3 (21)

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 6.8 fortsättning

	Ålder (år)	Under 90 dagar före vård, kumulativ incidens, antal uttag per 100 per- soner (antal uttag) n=7 098	Under 90 dagar efter vård, kumulativ incidens, antal uttag per 100 per- soner (antal uttag) n=7 098	91–182 dagar efter vård, kumulativ incidens, antal uttag per 100 personer (antal uttag) n=6 722	183–273 dagar efter vård, kumulativ incidens, antal uttag per 100 personer (antal uttag) n=6 576	274–365 dagar efter vård, kumulativ incidens, antal uttag per 100 per- soner (antal uttag) n=6 451
NSAID + kortikosterioder	45–64	0,8 (12)	1,0 (15)	0,8 (13)	0,3 (5)	0,3 (4)
	65–99	0,8 (44)	1,2 (62)	0,8 (42)	0,7 (36)	0,8 (41)
	Alla	0,8 (56)	1,1 (77)	0,8 (55)	0,6 (41)	0,7 (45)
NSAID + SSRI	45–64	1,7 (26)	1,2 (19)	1,3 (20)	0,9 (14)	0,9 (14)
	65–99	0,9 (49)	1,3 (71)	0,9 (48)	0,6 (29)	0,8 (38)
	Alla	1,1 (75)	1,3 (90)	1,0 (68)	0,7 (43)	0,8 (52)
H ₂ RA eller PPI	45–64	20,3 (320)	17,9 (269)	14,4 (222)	12,4 (190)	12,4 (191)
	65–99	24,4 (1 336)	29,3 (1 489)	24,4 (1 223)	25,2 (1 218)	24,4 (1 163)
	Alla	23,5 (1 656)	26,7 (1 758)	22,0 (1 445)	22,1 (1 408)	21,5 (1 354)
Eradikerade*	45–64	0,3 (5)	0,5 (7)	0,4 (6)	0,1 (1)	0,2 (3)
	65–99	0,2 (11)	0,6 (30)	0,2 (8)	0,1 (7)	0,1 (3)
	Alla	0,2 (16)	0,5 (37)	0,2 (14)	0,1 (8)	0,1 (6)

ASA = Acetylsalicylsyra; H₂RA = Histamin₂-receptorantagonister; NSAID = Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel; PPI = Protonpumphämmare; SSRI = Selektiva serotonin-återupptagshämmare

* Nexium HP eller PPI + klaritromycin + amoxicillin eller PPI + klaritromycin + metronidazol/tinidazol.

7. Kliniska överväganden vid blödande magsår

Medicinsk behandling vid blödningstillfället

Det finns vetenskapligt underlag för att ge intravenös behandling med protonpumpshämmare (PPI) under 72 timmar så snart det blödande magsåret har identifierats och behandlats med endoskopisk blodstillning. Denna behandling minskar förekomsten av förnyad magsårsblödning, behovet av kirurgisk intervention och ytterligare endoskopisk behandling. Däremot påverkas inte dödligheten. De flesta studier har använt PPI i hög dos, men det vetenskapliga underlaget avseende optimal dosering av PPI är fortfarande oklart.

Behandling med PPI vid symtom på övre mag–tarmblödning innan blödningsskällan har identifierats med endoskopi innebär att många tillstånd som inte utgörs av blödande magsår kommer att behandlas. Det finns endast begränsat vetenskapligt stöd för att behandling med PPI i denna situation för patienter med magsårsblödning minskar behovet av ytterligare endoskopisk behandling, medan frekvensen av kliniskt signifikant förnyad blödning, kirurgi och dödlighet inte påverkas. Syrasekretionshämmande behandling före endoskopisk diagnos och behandling har alltså ingen avgörande betydelse för utfallet vid magsårsblödning.

Det saknas vetenskapligt underlag för att behandling med H₂-blockerare, somatostatin eller tranexamsyra på ett avgörande sätt ska kunna påverka det akuta sjukdomsförloppet vid blödande magsår.

H. pylori är en känd riskfaktor för uppkomst av magsårsblödning, och *H. pylori*-eradikering är effektivare än enbart kontinuerlig syrasekretionshämmande behandling med PPI för att förhindra ny blödning från magsår. Det saknas vetenskapliga studier som belyser behovet av att, i tillägg till *H. pylori*-eradikering, ge kontinuerlig syrasekretionshämmande behandling till en patient som inte intar så kallade riskläkemedel (ASA, NSAID, SSRI och kortikosteroider i kombination med ASA eller NSAID). Efter en episod av blödande magsår bör förekomsten av *H. pylori* hos patienten fastställas och vid pågående infektion behandlas.

I vår registerstudie fann vi att de som icke eradikerats har cirka 70 procent högre risk att dö 4–12 månader efter utskrivning i jämförelse med dem som eradikerats, när hänsyn tagits till ålders- och könsskillnader mellan grupperna. Då vi inte studerat den direkta orsaken till död via dödsorsaksregistret kan vi inte avgöra om denna observation beror på magsårskomplikationer eller är ett uttryck för förväxlingsfaktorer ("confounders").

Endoskopisk behandling vid blödningstillfället

Endoskopisk behandling är idag väl etablerad i rutinsjukvården vid behandling av blödande magsår. Sverige har, i förhållande till folkmängden, en stor geografisk yta, och endoskopisk behandling måste kunna ske vid alla sjukhus som tar emot patienter med akut blödning från magsår. Ett problem är att behandlingen för den enskilda endoskopisten ofta är tekniskt utmanande och kräver erfarenhet, samtidigt som antalet patienter som behöver behandling vid framför allt mindre sjukhus är lågt. Vår praxisundersökning visar också att endast 44 av 56 sjukhus har tillgång till denna behandling dygnet runt, men vi saknar uppgifter om endoskopistens erfarenhet.

Analysen av den vetenskapliga litteraturen visar att endoskopisk behandling medför få komplikationer och att det finns vetenskapligt stöd för behandling vid magsår med pågående blödning och synlig kärlpipa (Forrest grad I och IIa) samt att man i första hand bör välja en termisk eller mekanisk metod för blodstillning. Många endoskopister börjar behandlingen med injektion av adrenalin i och kring det blödande såret för att stilla akut blödning och förbättra sikten. Om injektion med adrenalin används primärt bör den kompletteras med termisk eller mekanisk metod.

Litteraturgenomgången ger inget svar på hur vi ska agera vid förekomst av koagel som täcker magsåret, dvs om vi ska lämna koaglet över såret och förlita oss på medicinsk behandling eller om vi ska ta bort koaglet och behandla underliggande blödning eller kärlpipa med endoskopisk metod. Här är det fortfarande upp till den enskilda endoskopistens bedömning av läget.

Det finns vidare inget bevis i litteraturen för att gastroskopi ska göras inom en viss tid efter ankomst till sjukhus. Däremot finns det stöd för att förbehandling med erytromycin intravenöst underlättar endoskopin, då erytromycin påverkar motiliteten i magsäcken och stimulerar tömning av magsäcken från blod och blodkoagel. Det finns också stöd för kontrollskopi i syfte att eventuellt kunna ge kompletterande behandling efter initial endoskopisk behandling.

För de patienter som får förnyad blödning efter endoskopisk behandling bör man i första hand göra en ny endoskopisk behandling. Är patienten generellt påverkad görs behandlingen i praktiken under narkos, så att man vid behov enkelt kan gå över till kirurgi.

Vilken roll har kirurgisk och endovaskulär behandling?

Det går, efter litteraturgenomgången, inte att fastställa när i tiden en kirurgisk intervention ska ske i de fall den endoskopiska och medicinska behandlingen inte stoppar magsårsblödningen. Det är inte heller möjligt att fastställa vilken kirurgisk metod som är mest effektiv. Även om effektskillnader i det korta perspektivet mellan olika kirurgiska metoder inte kan påvisas, finns data som tyder på att de långtidskomplikationer som större kirurgiska ingrepp medför talar för att mindre omfattande kirurgiskt ingrepp (t ex omstickning eller excision av såret) är att föredra inte minst med tanke på att det nu finns effektiv medicinsk behandling mot magsåret och magsårssjukdomen som sådan.

Även om det saknas vetenskapligt stöd för att endovaskulär behandling är effektiv vid massiv blödning eller vid förnyad blödning efter endoskopi, finns det flera fallserier där blodstillning åstadkommits i över 70 procent av fallen. Sannolikt beror terapivikt i form av förnyad blödning i vissa fall på att blödningskällan inte kunnat identifieras, då blödningen ofta är intermittent och blind embolisering då har genomförts, men detta är en spekulaton. En nackdel med endovaskulär behandling är att den fortfarande endast är tillgänglig på relativt få sjukhus i Sverige. Endast 17 av 56 sjukhus som tar emot patienter med akut magsårsblödning har tillgång till denna metod dygnet runt i vårt land.

När den endoskopiska och medicinska behandlingen inte lyckas återstår kirurgisk och/eller endovaskulär behandling. För optimal handläggning måste faktorer som patientdata och lokal kompetens på respektive sjukhus vägas in i beslutet om vilken behandling som är mest optimal för den enskilda patienten. Tillkomsten av operationssalar utrustade även för bl a interventionell radiologi (så kallade hybridoperationssalar) på våra sjukhus har sannolikt potential att kraftigt förbättra behandlingen för de svåraste fallen.

Förebyggande behandling till patienter som vårdats för blödande magsår

Litteraturgenomgången visar att samtliga patienter som vårdats för blödande magsår ska, som redovisats i det inledande avsnittet av detta kapitel, erbjudas *H. pylori*-eradikering vid förekomst av infektion med *H. pylori*. Detta botar *H. pylori*-beroende magsårsjukdom och minskar dramatiskt risken att patienten åter insjuknar i magsårsblödning. Om patienten däremot har behov av behandling med ASA eller andra NSAID kompliceras frågan.

H. pylori-eradikerade personer med behov av lågdos-ASA

I vår registerstudie kunde vi konstatera att nära 35 procent av de vårdade för blödande magsår under åren 2006–2008 hade uttag av lågdos-ASA 90 dagar före och fram till vårdtillfället för blödning. Under året efter vårdtillfället sjunker andelen som intar lågdos-ASA till drygt 23 procent. Undersökningen kan inte svara på den viktiga frågan om huruvida detta är en adekvat anpassning till gällande indikationer för lågdos-ASA eller om det innebär att patienter i behov av lågdos-ASA inte erbjuds denna behandling. Nya data antyder att man sannolikt inte ens i den akuta situationen bör sätta ut denna behandling, men det vetenskapliga underlaget är fortfarande begränsat [1–3].

För patienter med tidigare blödande magsår samt hjärt-kärlsjukdom och behov av lågdos-ASA så är sekundärprofylax mot magsårsblödning med lansoprazol klart bättre än att enbart ge lågdos-ASA. Lågdos-ASA med tillägg av esomeprazol (20 mg x 2), liksom med tillägg av omeprazol, skyddar bättre mot förnyad blödning än behandling med enbart klopidrogel (som inte anses påverka uppkomsten av magsår). Den kliniska konsekvensen bör vara att patienter i behov av lågdos-ASA som har haft magsårsblödning förutom *H. pylori*-eradikering vid påvisad infektion även ges sekundärprofylax med PPI. Denna strategi medför mycket låg blödningsrisk, men gäller enbart under förutsättning att behandlingen inte kombineras med andra NSAID.

***H. pylori*-eradikerade personer med behov av andra NSAID**

Risken att insjukna i ny blödning efter vård för blödande magsår är hög om patienten intar NSAID trots genomförd *H. pylori*-eradikering. I en studie fann man återfall i blödning hos 18 procent efter sex månader [4]. Även *H. pylori*-eradikering kombinerat med förebyggande PPI-behandling gav risk för återfall hos cirka 5 procent [5]. Det innebär att patienter som haft blödande magsår om möjligt bör undvika behandling med NSAID.

Medvetenheten om detta tycks också vara hög att döma av resultatet i vår praxisstudie om läkemedelsuttag i samband med vård för blödande magsår. Tjugo procent intog NSAID under tremånadersperioden före blödningstillfället, och andelen sjönk till cirka 5 procent under året efter blödningen, dvs var tjugonde patient. Äldre personer som behandlats med NSAID och utvecklat ulcusblödning har, undersökta efter en blödningsepisod, mer symtom från rörelseapparaten än matchade kontroller, och många kommer att få förnyat recept på NSAID [6,7].

Detta är bakgrunden till ett antal studier där man prövat förebyggande behandling med PPI i tillägg till *H. pylori*-eradikering för patienter som anses behöva NSAID-behandling. Med förbehåll för att studierna är få och enbart avser asiatiska populationer, så kan artrit- och artrospatienter som behöver kontinuerlig behandling med NSAID antingen ges sekundärprofylax med diklofenak och omeprazol eller naproxen och lansoprazol. Likvärdig profylax uppnåddes med coxiben celecoxib enbart, men frekvensen av biverkningar i form av dyspepsi tycks vara högre än vid profylax med naproxen och lansoprazol. Om man lägger esomeprazol till celecoxib så minskar också antalet förnyade blödningar signifikant. Naproxen med tillägg av esomeprazol har likvärdig effekt som enbart celecoxib. Mot bakgrund av den litteratur som granskats kan inte en specifik kombination med sekundärprofylax pekas ut framför andra, förutsatt att en PPI ingår. Frågan om hur stora riskerna är och möjligheterna till förebyggande behandling vid en kombination av flera riskläkemedel är otillräckligt studerad.

Förebyggande behandling till patienter med kända riskfaktorer för blödande magsår

Granskningen av olika metoder för att minska risken för blödande magsår hos patienter med hög risk (men som ännu inte haft blödande magsår) kommer sannolikt inte att innebära några större förändringar i rådande praxis. De medel som har bäst evidens för skydd mot NSAID-associerad magsårsblödning (syntetiska prostaglandinanaloger, t ex misoprostol) har andra biverkningar som begränsar användningen.

Misoprostol har sedan introduktionen på marknaden inte kommit att användas i någon större utsträckning, delvis beroende på opraktisk dosering, delvis därför att substansen i sig ger en hel del biverkningar från mag-tarmkanalen, delvis därför att det är kontraindicerat hos kvinnor i fertil ålder och delvis därför att det tidigt konkurrerades ut av PPI. Numera är också priset för en dygnsdos misoprostol betydligt högre än för generiska PPI.

Coxibernas kliniska nytta jämfört med andra NSAID kom att ifrågasättas när det kom fram data som visade att behandling med coxiber ökade risken för hjärtinfarkt. Hos patienter med hjärt-kärlsjukdom som tar lågdos-ASA för att reducera risken för hjärtinfarkt, och en coxib mot värk, så är risken för blödande magsår inte mindre än för traditionella NSAID. Däremot är coxiber fortfarande betydligt dyrare än traditionella NSAID. Av flera skäl är därför användningen av coxiber idag begränsad.

Användningen av PPI är hög, och trenden är fortsatt stigande medan kostnaderna har minskat avsevärt pga patentutgångar. Det är oklart om användningen av PPI för att reducera risken för blödande magsår är på adekvat nivå eller bör öka.

Det är fortfarande oklart om livsstilsförändringar kan reducera risken för blödande magsår. Det är rimligt att anta att satsning på rökavvänjning och minskat alkoholmissbruk skulle kunna minska insjuknandet i blödande magsår, men vi fann ingen evidens för detta.

Hälsoekonomi

De hälsoekonomiska frågeställningarna i rapporten har inte gått att besvara. De handlade om att avgöra vilka behandlingar som är mest kostnadseffektiva efter endoskopi samt om att förebygga förnyad blödning. En hälsoekonomisk konsekvensanalys baseras till stor del på de kliniska konsekvenserna. De empiriska studier som gjorts har inte visat på stora kostnadsskillnader till följd av alternativa behandlingar, och därför är det rimligt att de hälsoekonomiska konsekvenserna inte får så stort inflytande vid prioriteringar mellan olika behandlingar. En modellanalys visade att användning av PPI i den medicinska behandlingen av blödande magsår förväntas öka kostnaden något, men att PPI ändå kan betraktas som kostnadseffektiv. Rekommendationen att använda PPI kan därför förväntas leda till något högre kostnader jämfört med ingen behandling. Vidare rekommenderas *H. pylori*-eradikering i den medicinska konsekvensanalysen för att förhindra förnyad blödning, och detta har i en annan modellstudie visat sig vara en kostnadseffektiv strategi, som dock medför en viss kostnadsökning.

Eftersom bästa endoskopiska metod inte går att kliniskt säkerställa går det heller inte att uttala sig om de hälsoekonomiska konsekvenserna. Samma förhållanden gäller kirurgisk och endovaskulär behandling.

Referenser

1. Åhsberg K, Höglund P, Staël von Holstein C. Mortality from peptic ulcer bleeding: the impact of comorbidity and the use of drugs that promote bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:801-10.
2. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, et al. International consensus recommendations on the management of patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010;152:101-13.
3. Sung JJ, Lau JY, Ching JY, Wu JC, Lee YT, Chiu PW, et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;152:1-9.
4. Chan FK, Chung SC, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VK, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001;344:967-73.
5. Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wu JC, Lee KC, Leung VK, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002;347:2104-10.
6. Hudson N, Faulkner G, Smith SJ, Logan RF, Hawkey CJ. Morbidity and treatment in elderly patients surviving hospital admission with bleeding peptic ulcer. *Gut* 1995;37:182-6.
7. Visser LE, Graatsma HH, Stricker BH. Contraindicated NSAIDs are frequently prescribed to elderly patients with peptic ulcer disease. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:183-8.

8. Kunskapsluckor och framtida forskningsområden

Medicinsk behandling vid blödande magsår

Frågan om den medicinska behandlingen ska sättas in direkt när patienten kommer in till sjukhus med enbart misstanke om magsårsblödning eller om man kan vänta till efter endoskopisk diagnos är ofullständigt utredd. Detta hänger delvis samman med frågan om hur snabbt den endoskopiska diagnosen och behandlingen bör sättas in, en fråga som ännu inte har något svar.

Det saknas tillräckligt underlag från direktjämförande studier om huruvida behandling med protonpumpshämmare (PPI) intravenöst ska ges kontinuerligt i hög dos eller om standarddos en eller två gånger dagligen är tillräckligt. Frågan om när patienten kan starta peroral nutrition efter endoskopisk behandling är också obesvarad, liksom frågan om när det är optimalt att ge PPI peroralt.

Det är fastlagt att *H. pylori*-eradikering är överlägset kontinuerlig behandling med PPI för att minska risken för ny blödning under sex månader efter en vårdepisod för blödande magsår. Det saknas data för om tillägg av PPI efter *H. pylori*-eradikering kan förbättra detta utfall för patienter som inte behandlas med ASA eller NSAID.

Endoskopisk behandling vid blödande magsår

Trots den omfattande litteraturen på området som också i stor utsträckning har hög vetenskaplig kvalitet finns det rikligt med utrymme för framtida forskningsprojekt. Att det finns många tekniker inom ett område brukar betyda att ingen är riktigt bra, och det gäller också för endoskopisk behandling. Vi behöver mer kunskap om skillnaderna mellan olika tekniker och om vilken teknik som är att föredra i olika

situationer. En annan väsentlig kunskapslucka är frågan om när det är optimalt att göra skopi vid akut blödning, eftersom det påverkar hur vi ska organisera omhändertagandet av patienterna.

Kirurgisk och endovaskulär behandling vid blödande magsår

Det finns stora kunskapsluckor inom både den kirurgiska och den endovaskulära behandlingen. Då kirurgi vid blödande magsår är lågfrekvent kommer sannolikt inte några studier att utföras för att besvara de viktiga frågorna om vilken kirurgisk strategi som ska tillämpas för att erhålla blödningsstopp och så få komplikationer som möjligt på både kort och lång sikt samt låg dödlighet.

Det vore önskvärt att studera vilka faktorer som kan vara avgörande för när en annan intervention än endoskopi ska initieras, så att onödig tid inte används för nya endoskopiska försök till blödningsstopp medan patienten hamnar i ett allt sämre läge.

Det behövs jämförande studier, där endoskopisk behandling misslyckats, mellan utfallet efter kirurgisk respektive endovaskulär behandling där frekvens av förnyad blödning och komplikationsfrekvens samt dödlighet utvärderas.

De magsår som är lokaliserade i tolvfingertarmens bakvägg är ofta svår-tillgängliga för endoskopisk behandling. En studie som skulle vara av intresse är att jämföra enbart endoskopisk behandling med en kombination av endoskopisk behandling följt av förebyggande endovaskulär behandling efter primärt blödningsstopp.

Förebyggande behandling till patienter som vårdats för blödande magsår

Samtliga studier som uppfyllde våra kvalitetskrav och som kunde inkluderas under våra frågeställningar var utförda på asiatiska populationer. Det saknas liknande studier i populationer med annan etnicitet.

Det saknas studier om risken för förnyad blödning hos patienter med tidigare blödande magsår och behov av fortsatt behandling med både NSAID och lågdos-ASA. Det saknas också studier om risken för förnyad blödning hos patienter med tidigare blödande magsår och behov av fortsatt behandling med kortison eller SSRI.

Vi fann inga studier som kunde belysa frågan om patienter som haft blödning från sår associerat med *H. pylori*-infektion ska ha fortsatt syrasekretionshämmande behandling efter *H. pylori*-eradikering. Det saknas vetenskapligt underlag för att avgöra huruvida man bör kontrollera om *H. pylori*-eradikering varit framgångsrik, med syftet att förebygga förnyad blödning. I dessa båda fall behövs nya studier.

Den misstänkt höga frekvensen av förnyad blödning vid idiopatiskt magsår (icke *H. pylori*-, icke NSAID-relaterat) bör initiera studier som undersöker lämplig förebyggande behandling för denna grupp av patienter.

Förebyggande behandling till patienter med kända riskfaktorer för blödande magsår

Det är oklart vilken behandling som ger minst risk för blödande magsår: traditionell NSAID-behandling i kombination med PPI eller coxiber med eller utan tillägg av PPI.

Det är oklart om profylaktisk *H. pylori*-eradikering inför långtidsbehandling med NSAID kan reducera risken för att utveckla blödande magsår hos patienter med eller utan andra riskfaktorer.

Paracetamol brukar ofta rekommenderas som förstahandsalternativ till patienter med artrossmärter. Flera jämförande studier har emellertid visat att NSAID i medelhög till hög dygnsdos ger bättre smärtlindring och bättre funktion än vad man ser med paracetamol i hög dygnsdos. Det är därför av intresse att göra jämförande studier av effekt och säkerhet av paracetamol i hög dos mot NSAID eller coxiber, med eller utan tillägg av PPI. Säkerheten bör väga in alla aspekter, dvs såväl gastrointestinala som kardiovaskulära och andra kliniskt betydelsefulla biverkningar.

Det saknas kunskap om hur livsstilsförändringar påverkar risken för blödande magsår. Är den ökade risken för magsårsblödning reversibel efter rökstopp eller minskat alkoholintag? Eller kan det ha uppkommit bestående förändringar i ventrikelslemhinnan som gör att livsstilsförändringar inte leder till minskad risk för magsårsblödning? Det går troligen inte att göra en dubbelblind RCT av livsstilsförändringars betydelse för risken för magsårsblödning, men det bör vara möjligt att göra prospektiva kohortstudier av rökare som slutar respektive fortsätter att röka efter magsårsblödning.

Det kan också vara av intresse att studera hur olika former av tobak påverkar risken för magsårsblödning. Är det samma risk hos snusare, som hos cigarettrökare?

På senare år har man föreslagit flera läkemedel som riskfaktorer för blödande magsår, med varierande grad av kvalitet i studierna. Det är ännu osäkert hur dessa riskfaktorer påverkas av PPI-tillägg och andra metoder avsedda för att minska risken för magsår.

Hälsoekonomi

Det saknas hälsoekonomisk evidens inom ett antal väsentliga frågeställningar avseende handläggning av patienter med magsårsblödning. Det finns därför behov av välgjorda empiriska studier om magsårsblödning som även inkluderar ekonomiska aspekter. I brist på empiriska studier kan välgjorda modellstudier baserade på medicinsk evidens och med svenska epidemiologiska data och kostnadsdata användas. Några av de viktigaste frågeställningarna avser kostnadseffektiviteten av behandlingar vid akut magsårsblödning i avvaktan på endoskopi och mekanisk eller termisk blodstillning, kostnadseffektiviteten av behandlingar efter endoskopi med påvisad blödningskälla, kostnadseffektiviteten av upprepad endoskopisk behandling samt kostnadseffektiviteten av behandling med PPI, H₂-blockerare eller misoprostol för att minska risken för akut magsårsblödning.

9. Ord- och förkortningslista

Administration	Tillförsel (medicinsk, av läkemedel)
Angiografi	Röntgen av blodkärl
Antacida	Syraneutraliserande läkemedel
Antikoagulantia	Blodförtunnande läkemedel
Arteria gastroduodenale	Magsäck-tolvfingerstarmsartären
ASA	Acetylsalicylsyra
Blindning	Maskering, åtgärder som vidtas vid klinisk prövning för att deltagande patienter och/eller läkare och annan vårdpersonal ska vara ovetande om vilken av de prövade behandlingarna varje patient får
Bolus	Bolusinjektion, en mängd vätska eller läkemedel som injiceras snabbt i blodet
Coils	Små metallspiralerna som används för att ockludera blodkärl i samband med endovaskulär behandling
Confounder	Förväxlingsfaktor, inverkan även av annan orsaksvariabel än de(n) som ingår i undersökningen (eng: confounding factor)
Cox proportional hazard	Statistisk analys som tar hänsyn till när i tiden en händelse inträffar

Coxiber	Läkemedlen celecoxib, etoricoxib, parecoxib och valdecoxib tillhör en grupp läkemedel som kallas för coxiber eller COX-2-hämmare. Läkemedlen används för att lindra smärta och inflammation, exempelvis vid ledgångsreumatism
Diklofenak	Läkemedel med antiinflammatorisk, febernedsättande och smärtstillande effekt inom gruppen NSAID
DRG	Diagnosrelaterade grupper. Ett sätt att beräkna sjukvårdskostnader för inneliggande vård inklusive behandlingar
Dyspepsi	Symtomkomplex som beror på organiska eller funktionella tillstånd inom magsäcken och angränsande regioner av mag-tarmkanalen
EGD-skopi	Esofagogastroduodenoskopi, undersökning av matstrupe, magsäck och tolvfingertarm med hjälp av ett böjligt instrument
Endoskopi	Metod att med ett rörformigt, ofta böjligt kikarinstrument undersöka inre organ, t ex magsäck och tjocktarm, via naturliga kroppsöppningar
Erytromycin	Ett antibiotikum som även stimulerar motoriken i mag-tarmkanalen
Esofagusvaricer	Åderbräck i matstrupen
Excision	Bortskärning (av vävnader eller organ)

Fibrinolyshämmare	Substans som hämmar aktiveringen av fibrinolysen i kroppen
Forrest-klassifikation	Klassificering som används för att prognostisera blödande magsår som baseras på de blödningstecken som ses i magsåret vid undersökning med EGD-skopi och som ger ett mått på risken för förnyad blödning (se även Kapitel 1)
Funnel plot	Risken för publikationsbias kan analyseras med hjälp av en så kallad funnel plot. Metoden innebär att studierna redovisas i ett diagram med effektstorleken på X-axeln och antal studiedeltagare på Y-axeln
Gastrinom	Tumör som producerar gastin och orsakar överproduktion av saltsyra i magsäcken, vanligen belägen i cellöarna i pankreas
Gastroskopi	Undersökning av magsäckens insida med ett böjligt instrument, gastroskop
Glukokortikoider	En grupp hormoner som produceras i binjurebarken och vars huvudsakliga effekt gäller omsättningen av kolhydrater, fett och protein i kroppen. Exempel på läkemedel i denna grupp är hydrokortison och prednisolon
H. pylori	<i>Helicobacter pylori</i> (se nedan)
H. pylori-eradikering	Behandling som avser att avlägsna bakterien <i>H. pylori</i> från patientens magsäck. Behandlingen består av syrasekretionshämmning och två antibiotika i kombination under en vecka

H₂-blockerare	H ₂ -receptorblockerare (se nedan)
H₂-receptorblockerare	Histamin ₂ -receptorantagonister (H ₂ RA), en grupp läkemedel som blockerar effekten av histamin på de celler, parietalcellerna, i magsäckens slemhinna som producerar saltsyra
Heat probe	Värmebehandling med teflontipp i samband med EGD-skopi
Helicobacter pylori	Små gramnegativa bakterier som kan leva i bl a magsäckens slemhinna och bl a orsaka magsår
Histologi	Läran om biologisk vävnads uppbyggnad, ofta studerad med mikroskop
Hypotension	Lågt blodtryck
Incidens	Antal nyinsjuknade under en viss tidsperiod, exempelvis ett år
ITT-analys	Analys som innebär att behandlingsresultaten hänför sig till de patienter som ingick vid studiens start, oberoende av om de varit föremål för intervention eller ej (eng: intention-to-treat)
Kardiovaskulär	Som hör till både hjärtat och blodkärllsystemet
Klopidogrel	Läkemedel som motverkar blodproppsbildning genom att minska blodplättarnas (trombocyternas) förmåga att klumpa ihop sig

Koagulation	Blodkoagulation, blodets levrande (stelnande) genom spjälkning av det i blodplasman lösta fibrinogenet till fibrin som bildar ett olösligt nätverk
Komorbiditet	Samsjuklighet. Flera olika samtidigt pågående sjukdomar och/eller sjukdomstillstånd
Ligatur	Underbindning, avstängning av blodkärl vid en operation genom att man knyter ihop dem med tråd
Lågdos-ASA	Acetylsalicylsyra (ASA) i låg dos (75–160 mg), används för att förebygga blodpropp i arteriella kärl. Ingår i läkemedelsgruppen trombocyttaggregationshämmare
Metaanalys	Metod för att öka bedömningsunderlagets storlek genom att sammanväga resultat från olika studier
Monopolär koagulation	Värmebehandling med elektricitet med referenselektrod i samband med t ex EGD-skopi
Morbiditet	Sjuklighet (sjukdomstillståndet), avser förhållandet mellan sjuka och friska i en befolkning. Anges vanligen i antalet sjukdomsfall per 1 000 invånare och år
NSAID	Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, smärtstillande och antiinflammatoriska läkemedel som verkar genom att hämma syntesen av prostaglandiner via enzymet cyklooxygenas (eng: non-steroidal anti-inflammatory drugs).

Oddsquot (OR)	Kvoten av två odds, kan motsvara relativ risk om risken är låg
Oktreotid	Syntetisk, långtidsverkande preparat, likvärdigt med somatostatin
Omstickning	Blodstillning genom åtsnörning av ett blödande kärl med hjälp av nål och tråd
Pankreas	Bukspottskörteln
Peroral	Intag av ämne (läkemedel) via munnen
Placebo	Kontrollbehandling utan biologiskt verksamt innehåll
POB	Sammanlagt mått för magsårskomplikationer som är summan av antalet fall av ventrikelperforationer, förträngning (obstruktion) av nedre magmunnen och blödningar (eng: perforation, obstruction or bleeding)
Protonpumpshämmare (PPI)	Medel mot bildandet av magsyra
Pylorusplastik	Plastisk operation på magsäckens nedre del vid pylorus, nedre magmunnen
QALY	Kvalitetsjusterade levnadsår (eng: quality-adjusted life years)
Randomisering	Metod att slumpmässigt fördela personer i en studie så att fördelningen inte kan påverkas av behandlare eller studieperson

RCT	Randomiserad kontrollerad studie (eng: randomised controlled trial)
Relativ risk (RR)	Förhållandet mellan risken (för t ex sjukdom) bland exponerade individer och motsvarande risk bland oexponerade individer
Resektion	Avlägsnande av en del av ett organ
Sklerosering	Gradvis eller fortskridande förhårdning. Begreppet används vid injektionsbehandling av blödande magsår i betydelsen att injicerat ämne skleroserar (stabiliserar, äromvandlar) blodkärlen så att blödning upphör och/eller ny blödning förhindras
Somatostatin	Peptidhormon som finns i många av kroppens organ och som fungerar i flera olika biologiska system (eng: growth hormone release inhibiting hormone GHRIH)
Somatostatinanaloger	Läkemedel med likartad verkan som somatostatin
SSRI	Selektiva serotonin-återupptagshämmare, medel som selektivt förhindrar serotoninets upptagande och benämning på en grupp antidepressiva läkemedel (eng: selective serotonin reuptake inhibitors)
Traditionella NSAID	Oselektiva hämmare av enzymet cyklooxygenas (COX)

Tranexamsyra	Fibrinolyshämmare. Blodstillande medel som hindrar omvandlingen av plasminogen till plasmin. Plasmin är ett ämne som löser upp fibrintrådarna i ett blodkoagel vilket gör att koaglet sönderfaller
Trombocyter	Blodplättar
UGIB	Blödning från övre mag–tarmkanalen (eng: upper gastrointestinal bleeding)
Ulceration	Sår eller sårbildning i t ex magsäcken som kan ha både godartad och elakartad orsak
Ulcus	Sår pga föregående sjukliga processer
Urea-utandningstest	Test för att påvisa <i>H. pylori</i> i magsäcken. Används ofta för att följa upp eradikeringen (utrotandet) av <i>H. pylori</i> efter kombinationsbehandling mot bakterien
Vagotomi	Avskärning av vagusnerven. Operation som förr gjordes i samband med behandling av magsårssjukdom och som innebar att man på olika sätt skar av vagusnerven varvid saltsyraproduktionen i magsäcken minskade
Warfarin	Läkemedel som hämmar bildningen i levern av vissa koagulationsfaktorer, används för att förebygga och behandla blodpropp

10. Projektgrupp, externa granskare, bindningar och jäv

Projektgrupp

Medlemmarna i gruppen representerar olika infallsvinklar på kunskapsområdet, och gruppen har bestått av följande personer:

Christer Staël von Holstein (ordförande)

Docent, kirurgi, Lund

Lars Agréus

Professor, allmänmedicin, Stockholm

Kurt Borch

Professor, kirurgi, Linköping

Marianne Hall Angerås

Docent, kirurgi, Göteborg

Per Hellström

Professor, medicinsk gastroenterologi, Uppsala
– medverkat t o m september 2010

Folke Johnsson

Docent, kirurgi, Lund

Hanns-Ulrich Marschall

Professor, klinisk hepatologi, Göteborg

Kjell-Arne Ung

Docent, medicinsk gastroenterologi, Skövde

Ellen Vinge

Docent, klinisk farmakologi, Kalmar

Bengt Wallner

Medicine doktor, kirurgi, Gävle

Ture Ålander

Medicine doktor, allmänmedicin, Uppsala

Susanne Vilhelmsdotter Allander (projektledare)

SBU, Stockholm

Susanna Axelsson (biträdande projektledare)

SBU, Stockholm

Thomas Davidson (hälsoekonom)

SBU, Stockholm

– medverkat fr o m januari 2010

Elisabeth Källgren (projektassistent)

SBU, Stockholm

– medverkat t o m december 2009

Jonas Lindblom (informatiker)

SBU, Stockholm

Lars-Åke Marké (hälsoekonom)

SBU, Stockholm

Anders Norlund (hälsoekonom)

SBU, Stockholm

Maria Skogholm (projektassistent)

SBU, Stockholm

– medverkat fr o m januari 2010

Övriga författare

Gert Helgesson (etiker)

Docent, medicinsk etik, Institutionen för lärande, informatik, management och etik (LIME), Karolinska Institutet, Stockholm

Gunilla Ringbäck Weitoft

Medicine doktor, folkhälsa och epidemiologi, SBU och Socialstyrelsen

Externa granskare

Ulf Haglund

Professor, överläkare, Uppsala

Ingvar Krakau

Docent, universitetslektor, Stockholm

Lars Lööf

Professor, överläkare, Uppsala

Rickard Nyman

Professor, Uppsala

Per-Ove Stotzer

Docent, överläkare, Göteborg

Anders Sylvan

Överläkare, verksamhetschef, Umeå

Bindningar och jäv

Alla som deltar i SBU:s projektgrupper lämnar skriftliga deklARATIONER om potentiella bindningar och jäv. Sådana intressekonflikter kan föreligga om en medlem i gruppen får ekonomisk ersättning från en part som kan ha intresse i de frågor som gruppen studerar. Gruppens ordförande och SBU:s direktör tar därefter ställning till om det finns några omständigheter som skulle kunna försvåra en objektiv värdering av kunskapsunderlaget och ger vid behov förslag på åtgärder. Nedan sammanfattas informationen från jävsdeklarationerna för projektgruppen och de externa granskarna.

Projektgrupp

Christer Staël von Holstein

Föreläsare för flera läkemedelsföretag. Kursledare för en årlig kurs i operativ endoskopi som sponsras av Boston Scientific AB, Olympus AB, Kungshuset Medicinska AB och Baxter Medical AB. Har varit arvode-rad granskare för vetenskapliga texter i en reklamskrift från Pfizer AB. Tidigare medlem i advisory board för Astra Zeneca.

Lars Agréus

Föreläsare för flera läkemedelsföretag, bl a Astra Zeneca. Tidigare medlem i advisory board för Orexo AB. Har tidigare varit huvudprövare för Astra Zeneca samt fått forskningsbidrag från företaget.

Kurt Borch

Deltar i Gastroenterologiskt forum som sponsras av Astra Zeneca. Tidigare medlem i advisory board för Astra Zeneca.

Marianne Hall Angerås

Inga bindningar eller jäv uppgivna.

Per Hellström

Föreläsare för flera läkemedelsföretag och patientföreningar. Tidigare klinisk prövare för Aditech Pharma AB, Cyncron AB, Q-Med, Rose Pharma AB och Gastrotech Pharma AS. Forsknings-samarbete med flera

företag via Karolinska Institutet. Tidigare medlem i advisory board för Astra Zeneca och Merck Sharp & Dohme.

Folke Johnsson

Föreläsare för Astra Zeneca. Tidigare klinisk prövare, deltagit i en styrgrupp för klinisk prövning och i en expertgrupp för Astra Zeneca.

Hanns-Ulrich Marschall

Tidigare föreläsare för Wyeth, Nycomed, Ferring och Astra Zeneca. Tidigare medlem i advisory board för Astra Zeneca.

Kjell-Arne Ung

Föreläsare för flera läkemedelsföretag och patientföreningar. Tidigare nationell huvudprövare för Astra Zeneca. Tidigare medlem i advisory board för Abbott, Astra Zeneca och Schering-Plough.

Ellen Vinge

Inga bindningar eller jäv uppgivna. Innehar uppdrag för Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, Läkemedelsverket och Socialstyrelsen.

Bengt Wallner

Föreläsare för flera läkemedelsföretag. Tidigare medlem i advisory board för Astra Zeneca.

Ture Ålander

Tidigare deltagit i kliniska prövningar för flera läkemedelsföretag.

Övriga författare

Gert Helgesson

Har egen firma, Xplain Ethix, och har haft vissa undervisningsuppdrag utanför tjänsten, men har för närvarande ingen verksamhet i firman.

Gunilla Ringbäck Weitoft

Inga bindningar eller jäv uppgivna.

Externa granskare

Ulf Haglund

Föreläsare om leverkirurgi vid kolorektal cancer med levermetastaser för onkologer och kirurger. Medlem i advisory board för Pfizer AB år 2009–2010 och i Merck Serono AB år 2008–2010.

Ingvar Krakau

Ordförande i stipendiekommitté vid Allmänmedicinskt forum, Astra Zeneca. Anslag för depressionsstudie från Lundbeck år 2006–2009. Konsultuppdrag för Vårdalstiftelsen och Astra Zeneca.

Lars Lööf

Tidigare föreläsare för flera läkemedelsföretag inom området gastroenterologi och hepatologi. Arrangerat fortbildningskurser inom området gastroenterologi i samverkan mellan Svensk gastroenterologisk förening och Astra Zeneca. Medverkade i FASS medicinska expertråd fram till år 2009.

Rickard Nyman

Föreläsare för Gore & Associates gällande endovaskulär behandling av extremitetsischemi och insättning av så kallad porto-caval. Styrelsemedlem i TransCutan AB, för utveckling av en transkutan port, och har rollen som medicinskt sakkunnig. Sakkunnig åt Siemens AB gällande utveckling av hybridoperationssalar.

Per-Ove Stotzer

Föreläsare för flera läkemedelsföretag. Prövare i studie av Crohns sjukdom för läkemedelsföretaget Millennium Pharmaceuticals. Prövare för Vifor Pharma år 2010.

Anders Sylvan

Inga bindningar eller jäv uppgivna.

Bilaga 1. Granskningsmallar

First author:

Title: Journal:

Year: Volume: Issue:

First page: Last page:

1. Type of study

- RCT ⇒ Section A
 - Observational cohort study ⇒ Section B
 - Controlled trial without randomisation ⇒ Section B
 - Case-control study ⇒ Section C
 - Cross-sectional study (*exposure and outcome measured simultaneously*) ⇒ Section C
 - Case series
 - Case report
 - Ecological study
 - Other:
-

2. Type of report

- Full paper in peer-reviewed journal
 - Full paper in book or other type of report
 - Abbreviated paper in meeting proceedings or similar publication
 - Abstract only
 - Other:
-

3. Language

- English
 - Scandinavian
 - German
 - French
 - Other:
-

Section A (randomised clinical trial)

External validity

Short form answer:

- Clear external validity (0)
- Probable external validity (1)
- Uncertain external validity (3)
- External validity cannot be assessed (5)

If uncertain, answer questions under item 1, otherwise go to Internal validity (after item 1)

1. Accrual of study subjects

- a. Eligibility/inclusion criteria clearly stated (eg, if trial of treatment of a specified disease, is the definition acceptable)?
 - Yes = 0
 - No = 2
- b. Consecutive eligible subjects?
 - Yes = 0
 - No = 1
 - Not stated = 1
- c. Numbers and reasons for non-participation given?
 - Yes = 0
 - No = 2
- d. Exclusion criteria clearly stated and acceptable?
 - Yes = 0
 - No = 2
- e. Are numbers of excluded persons given by reason (as prescribed in the CONSORT statement)?
 - Yes = 0
 - No = 2

Total sum of item 1 (external validity):

0 = Clear external validity

1 = Probable external validity

2–3 = Uncertain external validity

≥4 = External validity cannot be assessed

Internal validity

Short form answer:

- Excellent internal validity (0)
- Good internal validity (1)
- Acceptable internal validity (2)
- Uncertain internal validity (4)
- Uninformative due to flawed internal validity (10)

If uncertain, answer questions under items 2–9, otherwise go to Precision (after item 9)

2. Treatment/exposure assignment

- a. Were details about randomisation procedure given?
 - Yes = 0
 - No = 1

 - b. Could the randomisation be manipulated?
 - Yes (eg, tossing of coin or throwing of dice) = 1
 - No (eg, opaque envelopes, computer-generated list kept by others than investigators) = 0

 - c. Did randomisation lead to unpredictable treatment assignment?
 - Yes = 0
 - No, treatment could potentially be deduced in some or all = 2

 - d. Were there exclusions/withdrawals after randomisation?
 - Yes = 2
 - No = 0
-

3. Comparability of groups

- a. Was there an account of the comparability of groups with regard to all conceivable factors that might affect the outcome?
- Yes = 0
 - No = 1
- b. Were there any important differences?
- Yes = 2
 - No = 0
 - No data given = 0 (already scored under 3a)
- c. Were any attempts made in the analysis phase to adjust for imbalances between treatment arms with regard to important determinants for the outcome (eg, through multivariate modelling)?
- Not needed (no important imbalances) = 0
 - Yes = -1 (subtract 1 if you scored 2 under 3b)
 - No, despite a need = 1

4. Blinding

- a. Were there any attempts to blind the patients/investigators to treatment allocation?
- No (open study) = 2
 - Only study subjects were blinded (single-blind) = 1
 - Blinding only of investigators that evaluated the outcome ("blind observer") = 0
 - Double-blind = 0
 - Triple-blind (breaking of the code first after completion of all analyses) = 0
- b. Was there any reason to believe that the blinding had failed (eg, due to characteristic side-effects of active treatment or dissimilarities of active and reference tablets)?
- Yes = 1
 - No = 0
- c. Was the blinding tested (eg, through asking the subjects at the end of the study what they believed they had received)?
- Yes = 0
 - No = 0
-

5. Compliance

- a. Was there any account of the completeness of treatment/compliance?
- Yes = 0
 - No = 2
- b. Was the completeness acceptable (>80% of the subjects receiving >80% of the prescribed treatment)?
- Yes = 0
 - No = 3
 - Completeness/compliance data not given = 0 (scored under 5a)

6. Drop outs/losses to follow-up

- a. Was there an account of the numbers of subjects that dropped out (and the reasons for dropping out)?
- Yes = 0
 - No = 3
- b. What was the drop out rate?
- <10% = 0
 - 10–19% = 2
 - 20–29% = 3
 - ≥30% ⇒ **study is deemed uninformative, excluded**
 - Drop out rate not stated = 0 (scored under 6a)

7. Evaluation of outcome

- a. Was there an acceptable definition of the outcome?
- Yes = 0
 - No = 3
- b. Was the outcome clinically relevant?
- Yes = 0
 - Of questionable relevance = 2
 - Irrelevant ⇒ **study is deemed uninformative, excluded**
- c. Was the reporter of the outcome (eg, the investigator, the study subject) unaware of the treatment given?
- Yes = 0
 - No = 2
- d. Are there reasons to believe that there might have been misclassification of the outcome (eg, due to retrospective reporting over too long periods)?
- Yes = 1
 - No = 0
-

8. Evaluation of side-effects

- a. Was there acceptable reporting of side-effects?
- Yes, with open-ended questions = 0
 - Yes, with fixed response alternatives = 0
 - Yes, response alternatives not stated = 0
 - No = 3

9. Analysis

- a. Was the main outcome variable defined in advance and was the conclusion of the study based on the analysis of this variable?
- Yes = 0
 - No (or not mentioned in the report) = 2
- b. Was there a prior hypothesis?
- Yes = 0
 - No (or not mentioned in the report) = 1
- c. Were the secondary variables defined in advance?
- Yes = 0
 - No (or not mentioned in the report) = 1
 - Not applicable, there was no secondary outcome variable = 0
- d. Were all randomised subjects included in the analysis and retained in the treatment arm to which they were initially allocated (“intention-to-treat analysis”)?
- Yes = 0
 - No = 4

Total sum of items 2–9 (internal validity):

0–1 = Excellent internal validity

2–4 = Good internal validity

5–7 = Acceptable internal validity

8–10 = Uncertain internal validity

≥10 = Uninformative due to flawed internal validity

Precision

Short form answer:

- Premeditated and sufficient study size (0)
- Sample size of uncertain adequacy (2)
- Probably underpowered study (4)

If uncertain, answer questions under items 10–11

10. Smallest clinically relevant effect

- a. Was the smallest clinically relevant effect defined?
 - Yes = 0
 - No = 1

 - b. Was the stated smallest clinically relevant effect reasonable?
 - Yes = 0
 - No = 1
 - Not defined = 0 (scored under 10a)
-

11. Study power

- a. Were the deliberations behind the sample size decision clearly described?
 - Yes = 0
 - No = 2

- b. What was the power to detect a reasonably-sized smallest clinically relevant effect?
 - Not stated because there was a strong and statistically significant effect = 0
 - $\geq 90\%$ = 0
 - 80–89% = 1
 - 70–79% = 2
 - $< 70\%$ = 3
 - Not stated despite a non-significant finding = 4

Total sum of items 10–11 (precision):

0–1 = Premeditated and sufficient study size

2–3 = Sample size of uncertain adequacy

≥ 4 = Probably underpowered study

Section B (observational cohort study or controlled clinical trial without randomisation)

External validity

Short form answer:

- Clear external validity (0)
- Probable external validity (1)
- Uncertain external validity (3)
- External validity cannot be assessed (5)

*If uncertain, answer questions under item 1,
otherwise go to Internal validity (after item 1)*

1. Accrual/selection of study subjects

- a. Was the studied exposure well defined (eg, if a follow-up of a specified disease, is the definition of the disease acceptable)?
 - Yes = 0
 - No = 2
- b. Eligibility/inclusion criteria clearly stated?
 - Yes = 0
 - No = 1
- c. Consecutive eligible subjects included?
 - Yes = 0
 - No = 1
 - Not stated = 1
- d. Numbers and reasons for non-participation given?
 - Yes = 0
 - No = 1
- e. Exclusion criteria clearly stated and acceptable?
 - Yes = 0
 - No = 1
- f. Are numbers of excluded persons given by reason (as prescribed in the CONSORT statement)?
 - Yes = 0
 - No = 1

Total sum of item 1 (external validity):

0 = Clear external validity

1 = Probable external validity

2–3 = Uncertain external validity

≥4 = External validity cannot be assessed

Internal validity

Short form answer:

- Excellent internal validity (0)
- Good internal validity (1)
- Acceptable internal validity (2)
- Uncertain internal validity (4)
- Uninformative due to flawed internal validity (10)

If uncertain, answer questions under items 2–6, otherwise go to Precision (after item 6)

2. Exposure assessment

- a. Was the studied exposure satisfactorily measured/recorded?
 - Yes = 0
 - Yes, with minor criticism = 1
 - No = 3

- b. Were *all* in the exposed group really exposed?
 - Yes = 0
 - Yes, probably = 1
 - No, probably not = 2
 - No = 2

- c. Were *all* in the reference category really unexposed?
 - Yes = 0
 - Yes, probably = 1
 - No, probably not = 2
 - No = 2

3. Comparability of groups/selection bias /confounding

- a. Was there an account of the comparability of groups with regard to factors that might conceivably affect the outcome (potential confounding factors)? *(If only one cohort was studied and compared with the background population or historical controls – was there data to support the comparability with the reference category)?*
 - Yes = 0
 - No = 3

- b. Did the investigators consider all important potential confounding factors (potential confounding factors = factors that are independent causes of/risk factors for/protective factors against the outcome, AND not a link in the causal chain between the studied exposure and the outcome)?
- Yes = 0
 - Probably = 1
 - No = 3
 - No data given = 0 (already scored under 3a)
- c. Were the relevant confounding factors satisfactorily measured/recorded?
- Yes = 0
 - Yes, with minor criticism = 1
 - No = 3
- d. Were the potential confounding factors unevenly distributed among exposed/non-exposed reference group (confounding arises if factors described under 3b are unevenly distributed among exposed and unexposed [ie, linked to the exposure])?
- Yes = 2
 - No = 0
 - No data given = 0 (already scored under 3a)
- e. Were attempts made in the analysis to adjust for imbalances between exposure groups with regard to potential confounding factors (eg, through restriction, stratified analyses, or multivariate modelling)?
- Not needed (no important imbalances) = 0
 - Yes = -2 (subtract 2 if you scored 2 under 3d)
 - No, despite a need = 2

4. Evaluation of outcome, ascertainment/detection bias

- a. Was there an acceptable definition of the outcome?
- Yes = 0
 - No = 3
- b. Was the outcome clinically relevant?
- Yes = 0
 - Of questionable relevance = 2
 - Irrelevant ⇒ **study is deemed uninformative, excluded**
- c. Were the evaluators of the outcome aware of exposure status of the cohort members?
- Yes = 1
 - Probably = 1
 - No = 0

- d. Was there any reason to believe that there was important ascertainment/detection bias (eg, exposure linked to smoking, and smoking, in turn, linked to higher frequency of health-care visits, and thus a more intense surveillance)?
- Yes = 2
 - No = 0
-

5. Losses to follow-up

- a. Was there an account of the numbers of subjects that were lost to follow-up?
- Yes = 0
 - No = 3
- b. What proportion was lost to follow-up?
- <10% = 0
 - 10–19% = 1
 - 20–29% = 2
 - 30–39 = 3
 - ≥40% ⇒ **study is deemed uninformative, excluded**
 - Proportion not stated = 0 (scored under 5a)
-

6. Analysis

- a. Was the main outcome variable defined in advance and was the conclusion of the study based on the analysis of this variable?
- Yes = 0
 - No (or not mentioned in the report) = 1
- b. Was there a prior hypothesis?
- Yes = 0
 - No (or not mentioned in the report) = 1
- c. Was the statistical method adequate?
- Yes = 0
 - No = 3

Total sum of items 2–6 (internal validity):

0–1 = Excellent internal validity

2–3 = Good internal validity

4–6 = Acceptable internal validity

7–9 = Uncertain internal validity

≥10 = Uninformative due to flawed internal validity

Precision

Short form answer:

- Premeditated and sufficient study size (0)
- Sample size of uncertain adequacy (2)
- Probably underpowered study (4)

If uncertain, answer questions under items 7–8

7. Smallest clinically relevant effect

- a. Was the smallest clinically relevant effect defined?
- Yes = 0
 - No = 1
- b. Was the stated smallest clinically relevant effect reasonable?
- Yes = 0
 - No = 1
 - Not defined = 0 (scored under 10a)

8. Study power

- a. Were the deliberations behind the sample size decision clearly described?
- Yes = 0
 - No = 2
- b. What was the power to detect a reasonably-sized smallest clinically relevant effect?
- Not stated because there was a strong and statistically significant effect = 0
 - $\geq 90\%$ = 0
 - 80–89% = 1
 - 70–79% = 2
 - $< 70\%$ = 3
 - Not stated despite a non-significant finding = 4

Total sum of items 7–8 (precision):

0–1 = Premeditated and sufficient study size

2–3 = Sample size of uncertain adequacy

≥ 4 = Probably underpowered study

Section C (case-control or cross-sectional studies)

External validity

Short form answer:

- Clear external validity (0)
- Probable external validity (1)
- Uncertain external validity (3)
- External validity cannot be assessed (5)

If uncertain, answer questions under item 1, otherwise go to Internal validity (after item 1)

1. Type of cases studied

- a. Was there an acceptable definition of the outcome (that rendered subjects case/control status)?
 - Yes = 0
 - No = 2

- b. Did the studied cases correspond to cases in the population to which the investigators wished to generalise their findings?
 - Yes = 0
 - Yes, probably = 1
 - No, probably not = 2
 - No, definitely not = 3

Total sum of item 1 (external validity):

0 = Clear external validity

1 = Probable external validity

2–3 = Uncertain external validity

≥4 = External validity cannot be assessed

Internal validity

Short form answer:

- Excellent internal validity (0)
- Good internal validity (1)
- Acceptable internal validity (2)
- Uncertain internal validity (4)
- Uninformative due to flawed internal validity (10)

If uncertain, answer questions under items 2–6, otherwise go to Precision (after item 6)

2. Study base (NOTE, not relevant to cross-sectional studies; if so, skip item 2–3)

The study base is defined as the group of people [the “virtual cohort”] that – if they developed the outcome condition – would necessarily have become cases in the study.

- a. Was the study base (the “virtual cohort” [a defined source population followed for a defined time period] that generated the cases) well defined (geographically, age-wise, gender, other characteristics)?
- Yes, quite clear (eg, an already established cohort, or definition through an existing, well-functioning population register) = 0
 - Yes, reasonably (eg, hospital-based study with strict catchment areas and no important selections of cases or controls) = 1
 - Yes, probably (eg, hospital-based study without clear catchment areas, and/or inability to rule out some less important selection among cases and/or controls; control selection via random digit dialing or through neighbourhood controls whereupon some minor mismatch [for instance socioeconomic] between cases and controls might have occurred) = 2
 - No, it is impossible to tell if the cases and controls come from the same study base and if there are important selection mechanisms for either of these categories = 4
- b. Are the cases representative of all cases in the study base?
- Yes, they represent all or virtually all new (incident) cases of the outcome that occurred in the study base = 0
 - Yes, although it is difficult to tell if they represent all cases, there is no reason to suspect that they are unrepresentative of all cases in the study base = 1
 - Yes, they represent prevalent cases in the study base, but there is no reason to suspect that they are unrepresentative = 1
 - No, there are reasons to suspect that they are unrepresentative of all cases in the study base = 3
 - No, definitely unrepresentative ⇒ **study is deemed uninformative, excluded**

- c. Do the control subjects come from the very same study base as the cases?
- Yes, definitely = 0
 - Yes, probably = 1
 - Uncertain = 3
 - Probably not = 4
 - No, definitely not ⇒ **study is deemed uninformative, excluded**
- d. Were the control subjects representative of the entire study base?
- Yes, they were selected randomly from a defined sampling frame
(note that stratified random sampling in order to achieve frequency matching is acceptable) = 0
 - Yes, probably, but they were selected in some other way = 1
 - Uncertain = 3
 - Probably not = 4
 - No, the probability of being selected as control is linked to the subjects' exposure status ⇒ **study is deemed uninformative, excluded**
-

3. Non-participation

- a. Were *all* eligible cases occurring in the study base identified and enumerated?
- Yes = 0
 - Yes, probably = 1
 - No = 3
- b. What was the participation rate among all eligible cases?
- ≥90% = 0
 - 80–89% = 1
 - 70–79% = 2
 - 60–69% = 3
 - 50–59% = 4
 - <50% ⇒ **study is deemed uninformative, excluded**
 - Proportion not stated ⇒ **study is deemed uninformative, excluded**
- c. Was anything done to insure that major selection bias was not introduced through non-participation among cases?
- Not needed because participation among cases was >80% = 0
 - Participation ≤80%, but authors provide data about non-participants that seem to rule out important selection bias = -1 (subtract from sum)
 - Participation ≤80%, and no data is given about non-participants = 0
- d. What was the participation rate among all selected controls?
- ≥90% = 0
 - 80–89% = 1
 - 70–79% = 2
 - 60–69% = 3
 - 50–59% = 4
 - <50% ⇒ **study is deemed uninformative, excluded**
 - Proportion not stated ⇒ **study is deemed uninformative, excluded**

- e. Was anything done to insure that major selection bias was not introduced through non-participation among controls?
- Not needed because participation among controls was $>80\%$ = 0
 - Participation $\leq 80\%$, but authors provide data about non-participants that seem to rule out important selection bias = -1 (subtract from sum)
 - Participation $\leq 80\%$, and no data is given about non-participants = 0

4. Participation in cross-sectional study (skip if regular case-control study)

- $\geq 90\%$ = 0
- 80–89% = 1
- 70–79% = 2
- 60–69% = 3
- 50–59% = 4
- $< 50\%$ ⇒ **study is deemed uninformative, excluded**
- Proportion not stated ⇒ **study is deemed uninformative, excluded**

5. Exposure assessment

- a. How was exposure information collected?
- From existing databases with data obtained before cases developed outcome = 0
 - Face-to-face or telephone interviews with interviewers blinded to case/control status = 0
 - Face-to-face or telephone interviews with interviewers aware of case/control status = 1
 - Postal questionnaire = 2
 - Other ways or not stated = 3
- b. Use of substitute responders
- No = 0
 - $\leq 20\%$ = 1
 - $> 20\%$ = 3
- c. Are there good reasons to suspect biased recall (ie, cases remember/report exposures systematically different compared to controls)?
- No = 0
 - No, probably not = 1
 - Uncertain = 2
 - Yes, recall bias likely = 4
 - Yes, high probability of recall bias ⇒ **study is deemed uninformative, excluded**
-

6. Confounding

- a. Did the investigators consider all important potential confounding factors (*potential confounding factors = factors that are independent causes of/risk factors for/protective factors against the outcome, AND not a link in the causal chain between the studied exposure and the outcome*)?
- Yes = 0
 - Probably = 1
 - No = 3
 - No data given = 4
- b. Were the relevant confounding factors satisfactorily measured/recorded?
- Yes = 0
 - Yes, with minor criticism = 1
 - No = 3
- c. Were attempts made in the study design or analysis to identify and handle confounding factors (eg, through matching, restriction, stratified analyses, or multivariate modelling)?
- Yes, adequately = 0
 - Yes, but not sufficiently = 2
 - No = **study is deemed uninformative, excluded**

7. Ascertainment/detection bias

Was there any reason to believe that there was important ascertainment/detection bias (*eg, exposure linked to smoking, and smoking, in turn, linked to higher frequency of health-care visits, and thus a more intense surveillance*)?

- Yes = 2
- No = 0

8. Rare disease assumption

Was the rare disease assumption fulfilled (*the outcome affected less than 10% of the population in the study base*)?

- Yes = 0
 - Unknown = 1
 - No or probably not = 3 (effects are likely exaggerated!)
-

9. Analysis

- a. Was there a prior hypothesis?
- Yes = 0
 - No (or not mentioned in the report) = 1
- b. Was the statistical method adequate?
- Yes = 0
 - No = 3

Total sum of items 2–9 (internal validity) – CASE-CONTROL STUDY:

0–2 = Excellent internal validity

3–4 = Good internal validity

5–7 = Acceptable internal validity

8–10 = Uncertain internal validity

≥11 = Uninformative due to flawed internal validity

Total sum of items 2–9 (internal validity) – CROSS-SECTIONAL STUDY:

0–1 = Excellent internal validity

2–3 = Good internal validity

4–5 = Acceptable internal validity

6–8 = Uncertain internal validity

≥9 = Uninformative due to flawed internal validity

Precision

Short form answer:

- Premeditated and sufficient study size (0)
- Sample size of uncertain adequacy (2)
- Probably underpowered study (4)

If uncertain, answer questions under items 10–11

10. Smallest clinically relevant effect

- a. Was the smallest clinically relevant effect defined?
- Yes = 0
 - No = 1
- b. Was the stated smallest clinically relevant effect reasonable?
- Yes = 0
 - No = 1
 - Not defined = 0 (scored under 10a)
-

11. Study power

- a. Were the deliberations behind the sample size decision clearly described?
- Yes = 0
 - No = 2
- b. What was the power to detect a reasonably-sized smallest clinically relevant effect?
- Not stated because there was a strong and statistically significant effect = 0
 - $\geq 90\%$ = 0
 - 80–89% = 1
 - 70–79% = 2
 - $< 70\%$ = 3
 - Not stated despite a non-significant finding = 4

Total sum of items 10–11 (Precision):

0–1 = Premeditated and sufficient study size

2–3 = Sample size of uncertain adequacy

≥ 4 = Probably underpowered study

Section D (systematic reviews)

Topic/external validity

Is it an overview of the topic that you are interested in?

- Yes, completely = 0
- Yes, partly = 1
- Only to a small extent = 3
- No = 6

Is the research question clearly stated?

- Yes = 0
- Uncertain = 2
- No = 4

Internal validity

1. Literature search

Is the search strategy clearly stated?

- a. Types of publications?
- Yes = 0
 - No = 1

- b. Years?
 Yes = 0
 No = 1
- c. Languages?
 Yes = 0
 No = 1
- d. Procedures?
 Yes = 0
 No = 1

Was the reproducibility of search efforts tested and reported?

- Yes = 0
 No = 1

In your opinion, did the authors succeed in capturing all of the targeted literature?

- Yes, definitely = 0
 Yes, probably = 2
 Probably not = 4
 Definitely not = 5

2. Evaluation of captured literature

Was there a defined scheme for validity assessment of captured literature?

- Yes, shown or published previously = 0
 Probably, but not shown = 1
 Probably not = 3
 Definitely not = 4

Were the criteria for accepting/rejecting papers clearly defined?

- Yes = 0
 Probably = 1
 Probably not = 3
 Definitely not = 4

Were rejected papers listed with reasons for rejection?

- Yes = 0
 No = 2

Was there any attempt to document the reproducibility of the validity assessment (eg, inter- and/or intra-observer variation)?

- Yes, with acceptable reproducibility = 0
 Yes, with poor reproducibility = 2
 No = 2
-

3. Summary of findings

Were any attempts made to pool data or to perform a formal meta-analysis?

- Yes = 0
- No = 3

Was the choice of statistical method appropriate?

- Yes, definitely = 0
- Yes, probably = 0
- Uncertain = 1
- Probably not = 2
- Definitely not = 2
- Not applicable (no formal statistical testing) = 0

Was lack of consistency between studies evaluated (eg, tests of heterogeneity) and explained?

- Yes, satisfactorily = 0
- Yes, but poorly explained = 2
- No = 3

Were any attempts made to estimate possible publication bias (eg, through funnel plots)?

- Yes = 0
- No = 2

Total sum of items 1–3 (internal validity):

0–1 = Excellent validity

2–3 = Good validity

4–5 = Acceptable validity

6–8 = Uncertain validity

≥9 = Uninformative due to flawed validity

Granskningsmall för hälsoekonomiska studier

Författare:

År alternativt SBU:s identifikationsnummer:

Bedömning av studiens kvalitet vad gäller *ekonomiska aspekter*:

Hög Medelhög Låg Otillräcklig

Bedömning av studiens kvalitet vad gäller *medicinska data*:

(projektets medicinska experter avgör)

Hög Medelhög Låg Otillräcklig

Nedanstående frågor besvaras av projektets ekonomiska experter.

Avsnitt 3 avser bedömningen av studiens kvalitet.

	Ja	Nej	Oklart	Ej relevant
1. Frågor om studiens relevans ("PICO") för projektets frågeställningar Krav på ja-svar för inklusion				
a) Är studerad patientpopulation relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Är interventionen relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Är jämförelseinterventionen relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Är utfallsmåttet relevant (t ex QALY, LYS)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Frågor om ekonomi Krav på ja-svar för inklusion				
a) Anges studiens perspektiv eller framgång detta indirekt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Studeras både kostnader och effekter (eller anges lika effekt)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Är effekterna värderade på rätt (adekvat) sätt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Är sjukvårdsorganisationen relevant för svenska förhållanden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Är relativpriserna relevanta för svensk sjukvård?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Är jävsförhållandena utan problem för studien?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Ja	Nej	Oklart	Ej relevant
3. Frågor för bedömning av studiens kvalitet vad avser den ekonomiska analysen				
<i>3.1 Presentation av studiens resultat</i>				
a) Är frågeställningarnas ekonomiska betydelse redovisad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Är vald form av ekonomisk analys motiverad med avseende på frågeställningarna?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Anges sättet för datainsamling?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Är slutsatserna välgrundade och tydligt uttryckta?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Bestämdes om skattningar från subgruppsanalys vid studiestart?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Har jämförelser gjorts med andra studier?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) Visas generaliserbarhet? ¹	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h) Diskuteras fördelningsfrågor? ²	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i) Visas negativa resultatutfall? ³	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j) Finns adekvat konsekvensanalys? ⁴	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
k) Förs resonemang om alternativkostnader? ⁵	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>3.2 Känslighetsanalys</i>				
a) Har lämpliga statistiska metoder använts?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Är spridningen på utfallsmått acceptabel? ⁶	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Är utfallet robust för undersökta variabelvärden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Ingår patientföljsamhet i analysen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>3.3 Inkrementell analys</i>				
Har inkrementell analys gjorts av både kostnader och effekter?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>3.4 Diskontering (vid studier längre än ett år)</i>				
a) Diskontering av kostnader?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Diskontering av effekter?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Ja	Nej	Oklart	Ej relevant
3.5 Modellstudie				
a) Är modellen relevant för aktuell frågeställning?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Är modellen transparent?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Är vald tidshorisont rimlig jämfört med empiriska data?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Markov: Är tidscyklerna tydligt beskrivna?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Markov: Är tidscyklerna motiverade?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Summera svaren för relevanta frågor under Avsnitt 3

Vägledning för bedömning av studiens kvalitet

Förutsättning: Ja-svar på frågorna i avsnitt 1–2

samt andelen ja-svar på de relevanta frågorna i avsnitt 3:

Över 80% ja-svar:

hög kvalitet

60–80% ja-svar:

medelhög kvalitet

40–59% ja-svar:

låg kvalitet

Under 40% ja-svar:

otillräcklig kvalitet

Eventuella kommentarer till studien:

Kriterier, förtydliganden av några punkter under Avsnitt 3

1. Visas generaliserbarhet?
Ja = Resultaten är rimligt överförbara med avseende på "setting", dvs den miljö där studien genomförts (jämför generaliserbarhet för en studie utförd vid universitetsklinik och studiens generaliserbarhet för patienter i primärvården).
2. Diskuteras fördelningsfrågor?
Ja = Diskussion med avseende på nationella prioriteringar; diskussion med avseende på ålder, kön, geografisk hemvist, socioekonomiska aspekter osv.
3. Visas negativa resultatutfall?
Ja = Negativa resultatutfall återfinns i text eller figur, eller anges att negativa resultat inte förekommer (t ex inga biverkningar av läkemedel).
4. Finns adekvat konsekvensanalys?
Ja = Konsekvensanalys av studiens resultat helst från samhällsperspektiv, men åtminstone från sjukvårdsperspektiv.
5. Förs resonemang om alternativkostnader?
Ja = Förekommer åtminstone i diskussionsavsnittet.
6. Är spridningen på utfallsmått acceptabel?
Ja = Smala konfidensintervall, låg variationskoefficient (standardavvikelse jämfört med medelvärde).

Bilaga 2. Sökstrategier

Abbreviations

*	Wildcard indicating a variable number of characters (including none)
/AE	adverse effects (MeSH Subheading)
/CL	classification (MeSH Subheading)
/CO	complications (MeSH Subheading or EMTREE disease subheading)
/DI	diagnosis (MeSH Subheading or EMTREE disease subheading)
/DU	diagnostic use (MeSH Subheading)
/EP	epidemiology (MeSH Subheading or EMTREE disease subheading)
/IP	isolation and purification (MeSH Subheading)
/IS	instrumentation (MeSH Subheading)
/MI	microbiology (MeSH Subheading)
/MO	mortality (MeSH Subheading)
/MT	methods (MeSH Subheading)
/PD	pharmacology (MeSH Subheading)
/RA	radiography (MeSH Subheading)
/ST	standards (MeSH Subheading)
/SU	surgery (MeSH Subheading or EMTREE disease subheading)
/TH	therapy (MeSH Subheading or EMTREE disease subheading)
/TO	toxicity (MeSH Subheading)
/TU	therapeutic use (MeSH Subheading)
De	Descriptor (EMBASE), Subject (PsycInfo)
Exp	Explode (EMBASE)
Me	Medical Subject Headings (MeSH, PubMed)
MJR	MeSH Major Topic (PubMed) OR EMTREE Major Focus (EMBASE)
PR	Record property
PT	Publication type
SB	Subset
Ti	Title
TiAb	Title/Abstract

3.1 Medicinsk behandling vid blödande magsår

PUBMED (NLM) OCTOBER 2009

<p>Peptic Ulcer Hemorrhage (Me) peptic ulcer hemorrhage/s (TiAb) duodenal ulcer hemorrhage (TiAb) duodenal ulcer bleeding/s (TiAb) stomach ulcer hemorrhage (TiAb) gastric ulcer hemorrhage (TiAb) gastric ulcer bleeding (TiAb)</p> <p>OR</p> <p>Ulcer/s (TiAb) AND peptic (TiAb) OR duodenal (TiAb) OR stomach (TiAb) OR gastric (TiAb) OR upper gastrointestinal (TiAb) AND hemorrhage/s (TiAb) OR bleeding/s (TiAb)</p>	AND	<p>omeprazole (Me) proton pump inhibitors (Me) proton pumps/antagonists and inhibitors (Me) pantoprazole (SN) lansoprazole (SN) rabeprazole (SN) esomeprazole (TiAb) rabeprazole (TiAb) lansoprazole (TiAb) pantoprazole (TiAb) omeprazol (TiAb) omeprazole (TiAb) proton pump inhibitor/s (TiAb) histamine h2 antagonists (Me) cimetidine (Me) ranitidine (Me) famotidine (Me) cimetidine (TiAb) ranitidine (TiAb) famotidine (TiAb) h2 blocker/s (TiAb) h2 antagonist/s (TiAb) h2 receptor blocker/s (TiAb) h2 receptor antagonist/s (TiAb)</p>	OR	<p>amoxicillin (Me) clarithromycin (Me) metronidazole (Me) tinidazole (Me) amoxicillin (TiAb) clarithromycin (TiAb) metronidazole (TiAb) tinidazole (TiAb) tranexamic acid (Me) erythromycin (SN) erythromycin (Me) vasopressins (Me) terlipressin (SN) desmopressin (TiAb) terlipressin (TiAb) vasopressin (TiAb) octreotide (Me) somatostatin (Me) octreotide (TiAb) somatostatin (TiAb) misoprostol (TiAb) misoprostol (Me) sucralfate (TiAb) sucralfate (Me) cytoprotection (Me) cytoprotection (TiAb)</p> <p>helicobacter pylori (TiAb) AND eradication (TiAb)</p>	AND	<p>randomized controlled trial (PT) controlled clinical trial (PT) meta analysis (PT) multicenter study (PT) random (TiAb) randomly (TiAb) randomized (TiAb) controlled (TiAb) control/s (TiAb) cohort studies (Me) case control studies (Me) cohort (TiAb) case control (TiAb) observational (Ti)</p> <p>review (PT) AND systematic (TiAb)</p>
--	-----	---	----	---	-----	---

("Peptic Ulcer Hemorrhage"[Mesh] OR "peptic ulcer hemorrhage"[Title/Abstract] OR "peptic ulcer hemorrhages"[Title/Abstract] OR "duodenal ulcer hemorrhage"[Title/Abstract] OR "duodenal ulcer bleeding"[Title/Abstract] OR "duodenal ulcer bleedings"[Title/Abstract] OR "duodenal ulcer haemorrhage"[Title/Abstract] OR "stomach ulcer hemorrhage"[Title/Abstract] OR "stomach ulcer hemorrhage"[Title/Abstract] OR "gastric ulcer hemorrhage"[Title/Abstract] OR "gastric ulcer bleeding"[Title/Abstract] OR ("ulcer"[title/abstract] OR "ulcers"[title/abstract]) AND ("peptic"[title/abstract] OR "duodenal"[title/abstract] OR "stomach"[title/abstract] OR "gastric"[title/abstract] OR "upper gastrointestinal"[title/abstract]) AND ("hemorrhage"[title/abstract] OR "bleeding"[title/abstract] OR "hemorrhages"[title/abstract] OR "bleedings"[title/abstract])) AND ("omeprazole"[MeSH Terms] OR "proton pump inhibitors"[MeSH Terms] OR "proton pumps/antagonists and inhibitors"[MeSH Terms] OR "pantoprazole"[Substance Name] OR "lansoprazole"[Substance Name] OR "rabeprazole"[Substance Name] OR "esomeprazole"[Title/Abstract] OR "rabeprazole"[Title/Abstract] OR "lansoprazole"[Title/Abstract] OR "pantoprazole"[Title/Abstract] OR "omeprazol"[Title/Abstract] OR "omeprazole"[Title/Abstract] OR "proton pump inhibitor"[Title/Abstract] OR "proton pump inhibitors"[Title/Abstract] OR "histamine h2 antagonists"[MeSH Terms] OR "cimetidine"[MeSH Terms] OR "ranitidine"[MeSH Terms] OR "famotidine"[MeSH Terms] OR "cimetidine"[Title/Abstract] OR "ranitidine"[Title/Abstract] OR "famotidine"[Title/Abstract] OR "h2 blockers"[Title/Abstract] OR "h2 blocker"[Title/Abstract] OR "h2 antagonist"[Title/Abstract] OR "h2 antagonists"[Title/Abstract] OR "h2 receptor blocker"[Title/Abstract] OR "h2 receptor blockers"[Title/Abstract] OR "h2 receptor antagonist"[Title/Abstract] OR "h2 receptor antagonists"[Title/Abstract] OR "amoxicillin"[MeSH Terms] OR "clarithromycin"[MeSH Terms] OR "metronidazole"[MeSH Terms] OR "tinidazole"[MeSH Terms] OR "amoxicillin"[Title/Abstract] OR "clarithromycin"[Title/Abstract] OR "metronidazole"[Title/Abstract] OR "tinidazole"[Title/Abstract] OR ("helicobacter pylori"[Title/Abstract] AND "eradication"[Title/Abstract]) OR "tranexamic acid"[MeSH Terms] OR "erythromycin"[Substance Name] OR "erythromycin"[MeSH Terms] OR "vasopressins"[MeSH Terms] OR "terlipressin"[Substance Name] OR "desmopressin"[Title/Abstract] OR "terlipressin"[Title/Abstract] OR "vasopressin"[Title/Abstract] OR "octreotide"[MeSH Terms] OR "somatostatin"[MeSH Terms] OR "octreotide"[Title/Abstract] OR "somatostatin"[Title/Abstract] OR misoprostol[title/abstract] OR misoprostol [MeSH Terms] OR "sucralfate"[title/abstract] OR "sucralfate"[MeSH Terms] OR "cytoprotection"[MeSH Terms] OR "cytoprotection"[title/abstract]) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type] OR "multicenter study"[Publication Type] OR ("review"[Publication Type] AND "systematic"[Title/Abstract]) OR "random"[Title/Abstract] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "controlled"[Title/Abstract] OR "control"[Title/Abstract] OR "controls"[Title/Abstract] OR "cohort studies"[MeSH Terms] OR "case control studies"[MeSH Terms] OR "cohort"[Title/Abstract] OR "case control"[Title/Abstract] OR "observational"[Title])

3.1 Medicinsk behandling vid blödande magsår fortsättning

COCHRANE CENTRAL REGISTRY OF CONTROLLED TRIALS (WILEY) AUGUST 2009

<p>peptic ulcer hemorrhage/s (Ti,ab,kw) peptic ulcer bleeding/s (Ti,ab,kw) duodenal ulcer hemorrhage/s (Ti,ab,kw) duodenal ulcer bleeding/s (Ti,ab,kw) stomach ulcer hemorrhage/s (Ti,ab,kw) stomach ulcer bleeding/s (Ti,ab,kw) gastric ulcer hemorrhage/s (Ti,ab,kw) gastric ulcer bleeding/s (Ti,ab,kw)</p> <p>OR</p> <p>ulcer/s (Ti) AND peptic (Ti) OR duodenal (Ti) OR stomach (Ti) OR gastric (Ti) OR gastrointestinal (Ti) AND hemorrhage* (Ti) OR bleeding* (Ti)</p>	<p>AND</p>	<p>omeprazol* (TiAb) proton pump* (TiAb) pantoprazole (TiAb) rabeprazole (TiAb) esomeprazole (TiAb) h2 receptor antagonist* (TiAb) cimetidine (TiAb) ranitidine (TiAb) famotidine (TiAb) h2 blocker* (TiAb) h2 antagonist* (TiAb) h2 receptor blocker* (TiAb) Amoxicillin (TiAb) Clarithromycin (TiAb) Metronidazole (TiAb) Tinidazole (TiAb) tranexamic acid (TiAb) erythromycin (TiAb) vasopressin* (TiAb) terlipressin (TiAb) desmopressin (TiAb)</p>	<p>OR</p>	<p>octreotide (TiAb) somatostatin (TiAb) Amoxicillin (TiAb) Clarithromycin (TiAb) Metronidazole (TiAb) Tinidazole (TiAb) tranexamic acid (TiAb) erythromycin (TiAb) vasopressin* (TiAb) terlipressin (TiAb) desmopressin (TiAb) octreotide (TiAb) somatostatin (TiAb) misoprostol (TiAb) sucralfate (TiAb) cell protection (TiAb) cytoprotection (TiAb)</p> <p>hemorrhage* (Ti) AND bleeding* (Ti)</p> <p>helicobacter pylori (TiAb) AND eradication (TiAb)</p>
---	------------	--	-----------	---

- #1 (peptic ulcer hemorrhage):ti,ab,kw OR (peptic ulcer hemorrhages):ti,ab,kw
OR (peptic ulcer bleeding):ti,ab,kw OR (peptic ulcer bleedings):ti,ab,kw
in Clinical Trials
- #2 (duodenal ulcer hemorrhage):ti,ab,kw OR (duodenal ulcer hemorrhages):
ti,ab,kw OR (duodenal ulcer bleeding):ti,ab,kw OR (duodenal ulcer bleedings):
ti,ab,kw in Clinical Trials
- #3 (stomach ulcer hemorrhage):ti,ab,kw OR (stomach ulcer hemorrhages):ti,ab,kw
OR (stomach ulcer bleeding):ti,ab,kw OR (stomach ulcer bleedings):ti,ab,kw in
Clinical Trials
- #4 (gastric ulcer hemorrhage):ti,ab,kw OR (gastric ulcer hemorrhages):ti,ab,kw
OR (gastric ulcer bleeding):ti,ab,kw OR (gastric ulcer bleedings):ti,ab,kw in
Clinical Trials
- #5 (#1 OR #2 OR #3 OR #4)
- #6 (ulcer):ti OR (ulcers):ti in Clinical Trials
- #7 (peptic):ti OR (duodenal):ti OR (stomach):ti OR (gastric):ti OR
(gastrointestinal):ti in Clinical Trials
- #8 (hemorrhage*):ti and (bleeding*):ti in Clinical Trials
- #9 ((#6 AND #7 AND #8) OR #5)
- #10 (helicobacter pylori):ti,ab AND (eradication):ti,ab in Clinical Trials
- #11 (omeprazol*):ti,ab in Clinical Trials
- #12 (proton pump*):ti,ab in Clinical Trials
- #13 (pantoprazole):ti,ab in Clinical Trials
- #14 (rabeprazole):ti,ab in Clinical Trials
- #15 (esomeprazole):ti,ab in Clinical Trials
- #16 (h2 receptor antagonist*):ti,ab in Clinical Trials
- #17 (cimetidine):ti,ab in Clinical Trials
- #18 (ranitidine):ti,ab in Clinical Trials
- #19 (famotidine):ti,ab in Clinical Trials
- #20 (h2 blocker*):ti,ab in Clinical Trials
- #21 (h2 antagonist*):ti,ab in Clinical Trials
- #22 (h2 receptor blocker*):ti,ab in Clinical Trials
- #23 (amoxicillin):ti,ab in Clinical Trials
- #24 (clarithromycin):ti,ab in Clinical Trials
- #25 (metronidazole):ti,ab in Clinical Trials
- #26 (tinidazole):ti,ab in Clinical Trials
- #27 (tranexamic acid):ti,ab in Clinical Trials
- #28 (erythromycin):ti,ab in Clinical Trials
- #29 (vasopressin*):ti,ab in Clinical Trials
- #30 (terlipressin):ti,ab in Clinical Trials
- #31 (desmopressin):ti,ab in Clinical Trials
- #32 (octreotide):ti,ab in Clinical Trials
- #33 (somatostatin):ti,ab in Clinical Trials
- #34 (misoprostol):ti,ab in Clinical Trials
- #35 (sucralfate):ti,ab in Clinical Trials
- #36 (cell protection):ti,ab in Clinical Trials
- #37 (cytoprotection):ti,ab in Clinical Trials
- #38 (#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR
#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28
OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37)
- #39 (#9 AND #38)

3.1 Medicinsk behandling vid blödande magsår fortsättning

EMBASE.COM OCTOBER 2009

peptic ulcer bleeding (Exp) duodenal ulcer bleeding (Exp) gastric ulcer bleeding (Exp) ulcer (TiAb) AND bleeding* (TiAb)	AND	helicobacter infection (Exp) omeprazole (TiAb) lansoprazole (TiAb) proton pump inhibitor (Exp) proton pump (TiAb) pantoprazole (TiAb) rabeprazole (TiAb) esomeprazole (TiAb) histamine h2 receptor (Exp) h2 antagonist (TiAb) histamine h2 receptor antagonist (Exp) cimetidine (TiAb) ranitidine (TiAb) famotidine (Exp) famotidine (TiAb) h2 blocker (TiAb) h2 receptor blocker (TiAb) h2 receptor antagonist (TiAb) amoxicillin (Exp) amoxicillin (TiAb) clarithromycin (Exp) clarithromycin (TiAb) metronidazole (Exp) metronidazole (TiAb)	OR	tinidazole (Exp) tinidazole (TiAb) tranexamic acid (Exp) tranexamic acid (TiAb) erythromycin (Exp) erythromycin (TiAb) vasopressin derivative (Exp) vasopressin derivative (TiAb) terlipressin (Exp) terlipressin (TiAb) desmopressin (Exp) desmopressin (TiAb) octreotide (Exp) octreotide (TiAb) somatostatin (Exp) somatostatin (TiAb) misoprostol (Exp) misoprostol (TiAb) sucralfate (Exp) sucralfate (TiAb)	AND	randomized controlled trial (Exp) controlled clinical trial (Exp) meta analysis (Exp) multicenter study (Exp) random (TiAb) randomly (TiAb) randomized (TiAb) controlled (TiAb) control/s (TiAb) cohort analysis (Exp) case control study (Exp) cohort (TiAb) case control (TiAb) observational (TiAb) review (Exp) AND systematic (TiAb)
--	-----	--	----	--	-----	--

'randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial'/exp OR 'meta analysis'/exp OR 'multicenter study'/exp OR random:ab,ti OR randomly:ab,ti OR randomized:ab,ti OR controlled:ab,ti OR control:ab,ti OR controls:ab,ti OR 'cohort analysis'/exp OR 'case control study'/exp OR cohort:ab,ti OR 'case control':ab,ti OR observational:ab,ti OR ('review'/exp AND systematic:ti AND systematic:ab) AND ('peptic ulcer bleeding'/exp OR 'duodenal ulcer bleeding'/exp OR 'gastric ulcer bleeding'/exp OR (ulcer:ab,ti AND bleeding*:ab,ti)) AND ('helicobacter infection'/exp OR 'omeprazole':ab,ti OR 'lansoprazole':ab,ti OR 'proton pump inhibitor'/exp OR 'proton pump':ab,ti OR 'pantoprazole':ab,ti OR 'rabeprazole':ab,ti OR 'esomeprazole':ab,ti OR 'histamine h2 receptor'/exp OR 'h2 antagonist':ab,ti OR 'histamine h2 receptor antagonist'/exp OR

'cimetidine':ab,ti OR 'ranitidine':ab,ti OR 'famotidine'/exp OR 'famotidine':ab,ti OR 'h2 blocker':ab,ti OR 'h2 receptor blocker':ab,ti OR 'h2 receptor antagonist':ab,ti OR 'amoxicillin'/exp OR 'amoxicillin':ab,ti OR 'clarithromycin'/exp OR 'clarithromycin':ab,ti OR 'metronidazole'/exp OR 'metronidazole':ab,ti OR 'tinidazole'/exp OR 'tinidazole':ab,ti OR 'tranexamic acid'/exp OR 'tranexamic acid':ab,ti OR 'erythromycin'/exp OR 'erythromycin':ab,ti OR 'vasopressin derivative'/exp OR 'vasopressin derivative':ab,ti OR 'terlipressin'/exp OR 'terlipressin':ab,ti OR 'desmopressin'/exp OR 'desmopressin':ab,ti OR 'octreotide'/exp OR 'octreotide':ab,ti OR 'somatostatin'/exp OR 'somatostatin':ab,ti OR 'misoprostol'/exp OR 'misoprostol':ab,ti OR 'sucralfate'/exp OR 'sucralfate':ab,ti) AND [embase]/lim

3.2 Endoskopisk behandling vid blödande magsår

PUBMED (NLM) 1 OCTOBER 2009

Peptic Ulcer Hemorrhage (Me) peptic ulcer hemorrhage/s (TiAb) duodenal ulcer hemorrhage (TiAb) duodenal ulcer bleeding/s (TiAb) stomach ulcer hemorrhage (TiAb) gastric ulcer hemorrhage (TiAb) gastric ulcer bleeding (TiAb)	AND	endoscopy, gastrointestinal (Me) gastroscopy (TiAb) therapeutic endoscopy (TiAb) interventional endoscopy (TiAb) hemostasis (TiAb) endoscopic (TiAb) endoscopy (Ti) endoscopical (Ti) Hemostasis, endoscopic (MJR) heater probe (Ti)	AND	randomized controlled trial (PT) controlled clinical trial (PT) meta analysis (PT) multicenter study (PT) random (TiAb) randomly (TiAb) randomized (TiAb) controlled (TiAb) control/s (TiAb) cohort studies (Me) case control studies (Me) cohort (TiAb) case control (TiAb) observational (Ti)
OR				review (PT) AND systematic (TiAb)
Ulcer/s (TiAb) OR nonvariceal (TiAb)				
AND peptic (TiAb) OR duodenal (TiAb) OR stomach (TiAb) OR gastric (TiAb) OR upper gastrointestinal (TiAb)				
AND hemorrhage/s (TiAb) OR bleeding/s (TiAb)				review (PT) AND peptic ulcer hemorrhage (MJR) AND endoscopy, gastrointestinal (Me)

("Peptic Ulcer Hemorrhage"[Mesh] OR "peptic ulcer hemorrhage"[Title/Abstract]
 OR "peptic ulcer hemorrhages"[Title/Abstract] OR "duodenal ulcer hemorrhage"[Title/
 Abstract] OR "duodenal ulcer bleeding"[Title/Abstract] OR "duodenal ulcer bleedings"
 [Title/Abstract] OR "duodenal ulcer haemorrhage"[Title/Abstract] OR "stomach ulcer
 hemorrhage"[Title/Abstract] OR "stomach ulcer hemorrhage"[Title/Abstract] OR
 "gastric ulcer hemorrhage"[Title/Abstract] OR "gastric ulcer bleeding"[Title/Abstract]
 OR ("ulcer"[title/abstract] OR "ulcers"[title/abstract] OR "nonvariceal"[title/abstract])
 AND ("peptic"[title/abstract] OR "gastroduodenal"[title/abstract] OR "duodenal"[title/
 abstract] OR "stomach"[title/abstract] OR "gastric"[title/abstract] OR "upper
 gastrointestinal"[title/abstract]) AND ("hemorrhage"[title/abstract] OR "bleeding"
 [title/abstract] OR "hemorrhages"[title/abstract] OR "bleedings"[title/abstract]))
 AND ("endoscopy, gastrointestinal"[MeSH Terms] OR "gastroscopy"[Title/Abstract]
 OR "therapeutic endoscopy"[Title/Abstract] OR "interventional endoscopy"[Title/

Abstract] OR "hemostasis"[Title/Abstract] OR "endoscopic"[Title/abstract] OR
 "endoscopy"[Title] OR "endoscopical"[Title] OR "Hemostasis, endoscopic"[MeSH
 Major Topic] OR "heater probe"[title]) AND ("randomized controlled trial"[Publication
 Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "meta analysis"[Publication
 Type] OR "multicenter study"[Publication Type] OR ("review"[Publication Type] AND
 "systematic"[Title/Abstract]) OR "random"[Title/Abstract] OR "randomly"[Title/
 Abstract] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "controlled"[Title/Abstract] OR
 "control"[Title/Abstract] OR "controls"[Title/Abstract] OR "cohort studies"[MeSH
 Terms] OR "case control studies"[MeSH Terms] OR "cohort"[Title/Abstract] OR
 "case control"[Title/Abstract] OR "observational"[Title] OR ("review"[publication
 type] AND "peptic ulcer hemorrhage"[MeSH Major Topic] AND "endoscopy,
 gastrointestinal"[MeSH Terms]))

3.2 Endoskopisk behandling vid blödande magsår fortsättning

PUBMED (NLM) 11 OCTOBER 2009

endoscopy, gastrointestinal (Me) gastroscopy (TiAb) therapeutic endoscopy (TiAb) interventional endoscopy (TiAb) hemostasis (TiAb) endoscopic (Ti) endoscopy (Ti) endoscopical (Ti) Endoscopy, Digestive System (MJR)	AND	erythromycin (TiAb) Premedication (MJR, NoExp) pretreatment (TiAb)	AND	randomized controlled trial (PT) controlled clinical trial (PT) meta analysis (PT) multicenter study (PT) random (TiAb) randomly (TiAb) randomized (TiAb) controlled (TiAb) control/s (TiAb) cohort studies (Me) case control studies (Me) cohort (TiAb) case control (TiAb) observational (Ti)	AND	bleeding (TiAb) hemorrhage (TiAb)
				review (PT) AND systematic (TiAb)		
				NOT Anti-Anxiety Agents (MJR)		

((“endoscopy, gastrointestinal”[MeSH Terms] OR “gastroscopy”[Title/Abstract] OR “therapeutic endoscopy”[Title/Abstract] OR “interventional endoscopy”[Title/Abstract] OR “hemostasis”[Title/Abstract] OR “endoscopic”[Title] OR “endoscopy”[Title] OR “endoscopical”[Title] OR “Endoscopy, Digestive System”[Majr]) AND (“erythromycin”[Title/Abstract] OR “Premedication”[Majr:noexp] OR “pretreatment”[Title/Abstract]) AND (“randomized controlled trial”[Publication Type] OR “controlled clinical trial”[Publication Type] OR “meta analysis”[Publication Type] OR “multicenter study”[Publication Type] OR (“review”[Publication Type] AND “systematic”[Title/Abstract]) OR “random”[Title/Abstract] OR “randomly”[Title/Abstract] OR “randomized”[Title/Abstract] OR “controlled”[Title/Abstract] OR “control”[Title/Abstract] OR “controls”[Title/Abstract] OR “cohort studies”[MeSH Terms] OR “case control studies”[MeSH Terms] OR “cohort”[Title/Abstract] OR “case control”[Title/Abstract] OR “observational”[Title]) NOT “Anti-Anxiety Agents”[Majr]) AND (“bleeding”[Title/Abstract] OR “hemorrhage”[Title/Abstract])

3.2 Endoskopisk behandling vid blödande magsår fortsättning

PUBMED (NLM) III OCTOBER 2009

hospital volume (TiAb)		endoscopy, gastrointestinal (Me)
high-volume hospitals (TiAb)	AND	gastroscopy (TiAb)
higher volume hospitals (TiAb)		therapeutic endoscopy (TiAb)
hospital case volume (TiAb)		interventional endoscopy (TiAb)
surgeon volume (TiAb)		hemostasis (TiAb)
high volume surgeons (TiAb)		endoscopic (Ti)
high volume centers (TiAb)		endoscopy (Ti)
Workload (Me)		endoscopical (Ti)

OR

volume (Ti)

AND center* (Ti)

OR hospital* (Ti)

OR surgeon* (Ti)

OR endoscopist* (Ti)

OR gastroenterologist*(Ti)

("hospital volume"[title/abstract] OR "high-volume hospitals"[title/abstract] OR "higher volume hospitals"[title/abstract] OR "hospital case volume"[Title/abstract] OR "surgeon volume"[title/abstract] OR "high volume surgeons"[title/abstract] "high volume centers"[title/abstract] OR "Workload"[MeSH Terms] OR (volume[title] AND (center*[title] OR hospital*[title] OR surgeon*[title] OR endoscopist*[title] OR gastroenterologist*[title]))) AND ("endoscopy, gastrointestinal"[MeSH Terms] OR "gastroscopy"[Title/Abstract] OR "therapeutic endoscopy"[Title/Abstract] OR "interventional endoscopy"[Title/Abstract] OR "hemostasis"[Title/Abstract] OR "endoscopic"[Title] OR "endoscopy"[Title] OR "endoscopical"[Title])

3.2 Endoskopisk behandling vid blödande magsår fortsättning

COCHRANE CENTRAL REGISTRY OF CONTROLLED TRIALS (WILEY)

August 2009

peptic ulcer hemorrhage/s (TiAbKw)		hemostasis (TiAb)
peptic ulcer bleeding/s (TiAbKw)	AND	endoscopic (TiAb)
duodenal ulcer hemorrhage/s (TiAbKw)		endoscopy (TiAb)
duodenal ulcer bleeding/s (TiAbKw)		endoscopical (TiAb)
stomach ulcer hemorrhage/s (TiAbKw)		heater probe (TiAb)
stomach ulcer bleeding/s (TiAbKw)		gastroscopy (TiAb)
gastric ulcer hemorrhage/s (TiAbKw)		Endoscopy, Gastrointestinal (Me)
gastric ulcer bleeding/s (TiAbKw)		

OR

ulcer/s (Ti)

AND peptic (Ti)

OR duodenal (Ti)

OR stomach (Ti)

OR gastric (Ti)

OR gastrointestinal (Ti)

AND hemorrhage* (Ti)

OR bleeding* (Ti)

- #1 (peptic ulcer hemorrhage):ti,ab,kw OR (peptic ulcer hemorrhages):ti,ab,kw OR (peptic ulcer bleeding):ti,ab,kw OR (peptic ulcer bleedings):ti,ab,kw in Clinical Trials
- #2 (duodenal ulcer hemorrhage):ti,ab,kw OR (duodenal ulcer hemorrhages):ti,ab,kw OR (duodenal ulcer bleeding):ti,ab,kw OR (duodenal ulcer bleedings):ti,ab,kw in Clinical Trials
- #3 (stomach ulcer hemorrhage):ti,ab,kw OR (stomach ulcer hemorrhages):ti,ab,kw OR (stomach ulcer bleeding):ti,ab,kw OR (stomach ulcer bleedings):ti,ab,kw in Clinical Trials
- #4 (gastric ulcer hemorrhage):ti,ab,kw OR (gastric ulcer hemorrhages):ti,ab,kw OR (gastric ulcer bleeding):ti,ab,kw OR (gastric ulcer bleedings):ti,ab,kw in Clinical Trials
- #5 (#1 OR #2 OR #3 OR #4)
- #6 (ulcer):ti OR (ulcers):ti in Clinical Trials
- #7 (peptic):ti OR (duodenal):ti OR (stomach):ti OR (gastric):ti OR (gastrointestinal):ti in Clinical Trials
- #8 (hemorrhage*):ti and (bleeding*):ti in Clinical Trials
- #9 (endoscopic):ti,ab in Clinical Trials
- #10 (hemostasis):ti,ab in Clinical Trials
- #11 (endoscopic):ti,ab in Clinical Trials
- #12 (endoscopy):ti,ab in Clinical Trials
- #13 (endoscopical):ti,ab in Clinical Trials
- #14 (heater probe):ti,ab in Clinical Trials
- #15 (gastroscopy):ti,ab
- #16 MeSH descriptor Endoscopy, Gastrointestinal explode all trees
- #17 (#5 OR (#6 AND #7 AND #8))
- #18 (#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16)
- #19 (#17 AND #18)

3.3 Kirurgisk och endoraskulär behandling vid blödande magsår

PUBMED (NLM) OCTOBER 2009

Peptic Ulcer Hemorrhage (Me) peptic ulcer hemorrhage/s (TiAb) duodenal ulcer hemorrhage (TiAb) duodenal ulcer bleeding/s (TiAb) stomach ulcer hemorrhage (TiAb) gastric ulcer hemorrhage (TiAb) gastric ulcer bleeding (TiAb)	AND	Suture Techniques (NoExp) Surgical Stapling (Me) Sutures (NoExp) Gastrectomy (Me) Gastroenterostomy (NoExp) Radiology, Interventional (Me) sutur* (TiAb) ligatur* (TiAb) stapling* (TiAb) gastrectom* (TiAb) gastroenterostom* (TiAb) interventional radiology (TiAb) endovascular treatment (TiAb) Angiographic embolization (TiAb) Angiographic embolisation (TiAb) Surgery/SU (NoExp)	AND	randomized controlled trial (PT) controlled clinical trial (PT) meta analysis (PT) multicenter study (PT) random (TiAb) randomly (TiAb) randomized (TiAb) controlled (TiAb) control/s (TiAb) cohort studies (Me) case control studies (Me) cohort (TiAb) case control (TiAb) observational (Ti)	NOT	Organ Transplantation (MJR) transplantation (Ti) transplant/s (Ti)
OR						
Ulcer/s (TiAb) AND peptic (TiAb) OR duodenal (TiAb) OR stomach (TiAb) OR gastric (TiAb) OR upper gastrointestinal (TiAb) AND hemorrhage/s (TiAb) OR bleeding/s (TiAb)						
						review (PT) AND systematic (TiAb)

("Peptic Ulcer Hemorrhage"[Mesh] OR "peptic ulcer hemorrhage"[Title/Abstract] OR
 "peptic ulcer hemorrhages"[Title/Abstract] OR "duodenal ulcer hemorrhage"[Title/
 Abstract] OR "duodenal ulcer bleeding"[Title/Abstract] OR "duodenal ulcer bleedings"
 [Title/Abstract] OR "duodenal ulcer haemorrhage"[Title/Abstract] OR "stomach ulcer
 hemorrhage"[Title/Abstract] OR "stomach ulcer hemorrhage"[Title/Abstract] OR
 "gastric ulcer hemorrhage"[Title/Abstract] OR "gastric ulcer bleeding"[Title/Abstract]
 OR ((("ulcer"[title/abstract] OR "ulcers"[title/abstract]) AND ("peptic"[title/abstract]
 OR "duodenal"[title/abstract] OR "stomach"[title/abstract] OR "gastric"[title/abstract]
 OR "upper gastrointestinal"[title/abstract]) AND ("hemorrhage"[title/abstract] OR
 "bleeding"[title/abstract] OR "hemorrhages"[title/abstract] OR "bleedings"[title/
 abstract]))) AND ("Suture Techniques"[Mesh:NoExp] OR "Surgical Stapling"[Mesh]
 OR "Sutures"[Mesh:NoExp] OR "Gastrectomy"[Mesh] OR "Gastroenterostomy"
 [Mesh:NoExp] OR "Radiology, Interventional"[Mesh] OR sutur*[title/abstract] OR
 ligatur*[title/abstract] OR stapling*[title/abstract] OR gastrectom*[title/abstract]

OR gastroenterostom*[title/abstract] OR billroth*[title/abstract] OR "interventional
 radiology"[title/abstract] OR "endovascular treatment"[title/abstract] OR "Angiographic
 embolization"[title/abstract] OR "Angiographic embolisation"[title/abstract] OR
 "surgery"[Subheading:NoExp] OR "excision"[title/abstract]) AND ("randomized
 controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type]
 OR "meta analysis"[Publication Type] OR "multicenter study"[Publication Type] OR
 ("review"[Publication Type] AND "systematic"[Title/Abstract]) OR "random"[Title/
 Abstract] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "randomized"[Title/Abstract] OR
 "controlled"[Title/Abstract] OR "control"[Title/Abstract] OR "controls"[Title/
 Abstract] OR "cohort studies"[MeSH Terms] OR "case control studies"[MeSH Terms]
 OR "cohort"[Title/Abstract] OR "case control"[Title/Abstract] OR "observational"
 [title] OR "transplants"[title]

3.3 Kirurgisk och endoraskulär behandling vid blödande magsår fortsättning

COCHRANE CENTRAL REGISTRY OF CONTROLLED TRIALS (WILEY) AUGUST 2009

peptic ulcer hemorrhage/s (TiAbKw) AND suture techniques (TiAbKw)
peptic ulcer bleeding/s (TiAbKw) stapling* (TiAbKw)
duodenal ulcer hemorrhage/s (TiAbKw) suture* (TiAbKw)
duodenal ulcer bleeding/s (TiAbKw) radiology, interventional (TiAbKw)
stomach ulcer hemorrhage/s (TiAbKw) ligatur* (TiAbKw)
stomach ulcer bleeding/s (TiAbKw) gastrectom* (TiAbKw)
gastric ulcer hemorrhage/s (TiAbKw) gastroenterostom* (TiAbKw)
gastric ulcer bleeding/s (TiAbKw) billroth* (TiAbKw)

OR interventional radiology (TiAbKw)

ulcer/s (Ti) endovascular treatment (TiAbKw)
AND peptic (Ti) angiographic embolization (TiAbKw)
 OR duodenal (Ti) excision (TiAbKw)
 OR stomach (Ti) Any Mesh/SU (Me)
 OR gastric (Ti) Surgery (Ti)
 OR gastrointestinal (Ti) Surgical (Ti)
AND hemorrhage* (Ti)
 OR bleeding* (Ti)

OR

Peptic Ulcer Hemorrhage/SU (Me)

- #1 (peptic ulcer hemorrhage):ti,ab,kw OR (peptic ulcer hemorrhages):ti,ab,kw OR (peptic ulcer bleeding):ti,ab,kw OR (peptic ulcer bleedings):ti,ab,kw in Clinical Trials
- #2 (duodenal ulcer hemorrhage):ti,ab,kw OR (duodenal ulcer hemorrhages):ti,ab,kw OR (duodenal ulcer bleeding):ti,ab,kw OR (duodenal ulcer bleedings):ti,ab,kw in Clinical Trials
- #3 (stomach ulcer hemorrhage):ti,ab,kw OR (stomach ulcer hemorrhages):ti,ab,kw OR (stomach ulcer bleeding):ti,ab,kw OR (stomach ulcer bleedings):ti,ab,kw in Clinical Trials
- #4 (gastric ulcer hemorrhage):ti,ab,kw OR (gastric ulcer hemorrhages):ti,ab,kw OR (gastric ulcer bleeding):ti,ab,kw OR (gastric ulcer bleedings):ti,ab,kw in Clinical Trials
- #5 (#1 OR #2 OR #3 OR #4)
- #6 (ulcer):ti OR (ulcers):ti in Clinical Trials
- #7 (peptic):ti OR (duodenal):ti OR (stomach):ti OR (gastric) OR (gastrointestinal):ti in Clinical Trials
- #8 (hemorrhage*):ti and (bleeding*):ti in Clinical Trials
- #9 ((#6 AND #7 AND #8) OR #5)
- #10 (suture techniques):ti,ab,kw in Clinical Trials
- #11 (stapling*):ti,ab,kw in Clinical Trials
- #12 (suture*):ti,ab,kw in Clinical Trials
- #13 (radiology, interventional):ti,ab,kw in Clinical Trials
- #14 (ligatur*):ti,ab,kw in Clinical Trials
- #15 (gastrectom*):ti,ab,kw in Clinical Trials
- #16 (gastroenterostom*):ti,ab,kw in Clinical Trials
- #17 (billroth*):ti,ab,kw in Clinical Trials
- #18 (interventional radiology):ti,ab,kw in Clinical Trials
- #19 (endovascular treatment):ti,ab,kw in Clinical Trials
- #20 (angiographic embolization):ti,ab,kw in Clinical Trials
- #21 (excision):ti,ab,kw in Clinical Trials
- #22 Any MeSH descriptor with qualifier: SU
- #23 (surgery):ti OR (surgical):ti
- #24 (#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23)
- #25 (#9 AND #24)
- #26 MeSH descriptor Peptic Ulcer Hemorrhage explode all trees with qualifier: SU
- #27 (#25 OR #26)

3.4 Förebyggande behandling till patienter som vårdats för blödande magsår

PUBMED (NLM) 1 OCTOBER 2009

Peptic Ulcer Hemorrhage (Me)		life style (Me)		Recurrence (Me)		randomized controlled trial (PT)
peptic ulcer hemorrhage/s (TiAb)	AND	social class (Me)		/PC	AND	controlled clinical trial (PT)
duodenal ulcer hemorrhage (TiAb)		smoking (Me)		prevention (TiAb)		meta analysis (PT)
duodenal ulcer haemorrhage (TiAb)		tobacco (Me)		recurrent (TiAb)		multicenter study (PT)
duodenal ulcer bleeding/s (TiAb)		alcohol drinking (Me)		recurrence (TiAb)		
upper gastrointestinal hemorrhage/s (TiAb)		anticoagulants (Me)		re-bleeding (TiAb)		review (PT)
upper gastrointestinal haemorrhage/s (TiAb)		anti inflammatory agents, non steroidal (Me)		rebleeding (TiAb)		AND systematic (TiAb)
upper gastrointestinal bleeding/s (TiAb)		aspirin (Me)		AND		Random (TiAb)
stomach ulcer hemorrhage (TiAb)		acetaminophen (Me)		omeprazole (Me)		Randomly (TiAb)
gastric ulcer hemorrhage (TiAb)		anti inflammatory agents (PA)		proton pump inhibitors (Me)		Randomized (TiAb)
gastric ulcer bleeding (TiAb)		platelet aggregation inhibitors (Me)		proton pumps/antagonists and inhibitors (Me)		Controlled (TiAb)
		pregnadienetriols (Me)		pantoprazole (SN)		control/s (TiAb)
OR		hydrocortisone (Me)		lansoprazole (SN)		cohort studies (Me)
Ulcer complications (TiAb)		prednisone (Me)		esomeprazole (TiAb)		case control studies (Me)
AND hemorrhage (TiAb)		triamcinolone (Me)		rabeprazole (TiAb)		cohort (TiAb)
OR bleeding (TiAb)		diphosphonates (Me)		lansoprazole (TiAb)		case control (TiAb)
		clopidogrel (SN)		pantoprazole (TiAb)		observational (Ti)
		warfarin (SN)		omeprazol/e (TiAb)		/AE
		heparin (Me)		proton pump inhibitor/s (TiAb)		/CI
		antidepressive agents (Me)		histamine h2 antagonists (Me)		adverse effect/s (TiAb)
		spironolactone (Me)		cimetidine (Me)		adverse event/s (TiAb)
		dyspepsia (Me)		ranitidine (Me)		side effect/s (TiAb)
		gastritis (Me)		famotidine (Me)		untoward effect/s (TiAb)
		gastroesophageal reflux (Me)		cimetidine (TiAb)		
		depression (Me)		ranitidine (TiAb)		
		depressive disorder (Me)		famotidine (TiAb)		
		esophagitis (Me)		h2 blocker/s (TiAb)		
		comorbidity (Me)		h2 blocker (TiAb)		
		helicobacter pylori (Me)		h2 antagonist/s (TiAb)		
		smoking (TiAb)		h2 receptor blocker/s (TiAb)		
		drinking (TiAb)		h2 receptor antagonist/s (TiAb)		
		socioeconomic (TiAb)		sodium bicarbonate (Me)		
		social (TiAb)		antacids (Me)		
		life style (TiAb)		sodium bicarbonate (TiAb)		
		tobacco (TiAb)		antacids (TiAb)		
		snus (TiAb)		aluminium hydroxide (TiAb)		
		snuff (TiAb)		aluminium hydroxide (Me)		
		alcohol (TiAb)		sucralfate (Me)		
				sucralfate (TiAb)		

3.4 Förebyggande behandling till patienter som vårdats för blödande magsår fortsättning

PUBMED (NLM) 11 OCTOBER 2009

Peptic Ulcer Hemorrhage (Me) peptic ulcer hemorrhage/s (TiAb) duodenal ulcer hemorrhage (TiAb) duodenal ulcer haemorrhage (TiAb) duodenal ulcer bleeding/s (TiAb) upper gastrointestinal hemorrhage/s (TiAb) upper gastrointestinal haemorrhage/s (TiAb) upper gastrointestinal bleeding/s (TiAb) stomach ulcer hemorrhage (TiAb) gastric ulcer hemorrhage (TiAb) gastric ulcer bleeding (TiAb)	AND	anticoagulants (TiAb) cox inhibitors (TiAb) aspirin (TiAb) acetaminophen (TiAb) paracetamol (TiAb) coxib/s (TiAb) anti inflammatory agents (TiAb) glucocorticoids (TiAb) corticosteroids (TiAb) platelet aggregation inhibitors (TiAb) bisphosphonates (TiAb) clopidogrel (TiAb) warfarin (TiAb) heparin (TiAb) ssri (TiAb) snri (TiAb) serotonin uptake (TiAb) tricyclic (TiAb) spironolactone (TiAb) dyspepsia (TiAb) gastritis (TiAb) gastroesophageal reflux (TiAb) depression (TiAb) GERD (TiAb) NERD (TiAb) non erosive reflux (TiAb) esophagitis (TiAb) comorbidity (TiAb) helicobacter pylori (TiAb) peptic ulcer hemorrhage/CI (Me) risk factors (Me) stress disorders, traumatic (Me) Stress, Physiological (NoExp) diabetes mellitus (Me) cardiovascular diseases (Me) lung diseases (Me) kidney diseases (Me) diabetes (Ti) cardiovascular (Ti) pulmonary (Ti) renal (Ti) musculoskeletal diseases (Me) musculoskeletal (Ti)	AND	Recurrence (Me) /PC prevention (TiAb) recurrent (TiAb) recurrence (TiAb) re-bleeding (TiAb) rebleeding (TiAb)	AND	randomized controlled trial (PT) controlled clinical trial (PT) meta analysis (PT) multicenter study (PT)
OR			AND			
Ulcer complications (TiAb) AND hemorrhage (TiAb) OR bleeding (TiAb)			omeprazole (Me) proton pump inhibitors (Me) proton pumps/antagonists and inhibitors (Me) pantoprazole (SN) lansoprazole (SN) rabeprazole (SN) esomeprazole (TiAb) rabeprazole (TiAb) lansoprazole (TiAb) pantoprazole (TiAb) omeprazol/e (TiAb) proton pump inhibitor/s (TiAb) histamine h2 antagonists (Me) cimetidine (Me) ranitidine (Me) famotidine (Me) cimetidine (TiAb) ranitidine (TiAb) famotidine (TiAb) h2 blocker/s (TiAb) h2 blocker (TiAb) h2 antagonist/s (TiAb) h2 receptor blocker/s (TiAb) h2 receptor antagonist/s (TiAb) sodium bicarbonate (Me) antacids (Me) sodium bicarbonate (TiAb) antacids (TiAb) aluminium hydroxide (TiAb) aluminium hydroxide (Me) sucralfate (Me) sucralfate (TiAb)		review (PT) AND systematic (TiAb)	
					Random (TiAb) Randomly (TiAb) Randomized (TiAb) Controlled (TiAb) control/s (TiAb) cohort studies (Me) case control studies (Me) cohort (TiAb) case control (TiAb) observational (Ti) /AE /CI adverse effect/s (TiAb) adverse event/s (TiAb) side effect/s (TiAb) untoward effect/s (TiAb)	

3.3 Kirurgisk och endoraskulär behandling vid blödande magsår fortsättning

EMBASE.COM OCTOBER 2009

peptic ulcer bleeding (Exp) duodenal ulcer bleeding (Exp) gastric ulcer bleeding (Exp) ulcer (TiAb) AND bleeding* (TiAb)	AND	suturing method (De) suture techniques (TiAb) surgical stapling (Exp) suture (De) gastrectomy (Exp) gastroenterostomy (De) interventional radiology (Exp) sutur* (Ti Ab) ligatur* (TiAb) stapling* (TiAb) gastrectom* (TiAb) gastroenterostom* (TiAb) billroth* (TiAb) interventional radiology (TiAb) endovascular treatment (TiAb) angiographic embolization (Ti) antiographic embolization (Ti) excision (Ti)	AND	randomized controlled trial (Exp) controlled clinical trial (Exp) meta analysis (Exp) multicenter study (Exp) random (TiAb) randomly (TiAb) randomized (TiAb) controlled (TiAb) control/s (TiAb) cohort analysis (Exp) case control study (Exp) cohort (TiAb) case control (TiAb) observational (TiAb) review (Exp) AND systematic (TiAb)
--	-----	---	-----	--

'randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial'/exp OR 'meta analysis'/exp
 OR 'multicenter study'/exp OR random:ab,ti OR randomly:ab,ti OR randomized:ab,ti
 OR controlled:ab,ti OR control:ab,ti OR controls:ab,ti OR 'cohort analysis'/exp OR
 'case control study'/exp OR cohort:ab,ti OR 'case control':ab,ti OR observational:ab,ti
 OR ('review'/exp AND systematic:ti AND systematic:ab) AND ('peptic ulcer bleeding'/
 exp OR 'duodenal ulcer bleeding'/exp OR 'gastric ulcer bleeding'/exp OR (ulcer:ab,ti
 AND bleeding*:ab,ti)) AND ('suturing method'/de OR 'suture techniques':ti OR 'suture
 techniques':ab OR 'surgical stapling'/exp OR 'suture'/de OR 'gastrectomy'/exp OR
 'gastroenterostomy'/de OR 'interventional radiology'/exp OR sutur*:ti OR sutur*:ab
 OR ligatur*:ti OR ligatur*:ab OR stapling*:ti OR stapling*:ab OR gastrectom*:ti OR
 gastrectom*:ab OR gastroenterostom*:ti OR gastroenterostom*:ab OR billroth*:ti
 OR billroth*:ab OR 'interventional radiology':ti OR 'interventional radiology':ab
 OR 'endovascular treatment':ti OR 'endovascular treatment':ab OR 'angiographic
 embolization':ti OR 'antiographic embolization':ti OR excision:ti) AND [embase]/lim

((("Peptic Ulcer Hemorrhage"[Mesh] OR "peptic ulcer hemorrhage"[Title/Abstract] OR "upper gastrointestinal hemorrhage"[Title/Abstract] OR "upper gastrointestinal haemorrhage"[Title/Abstract] OR "upper gastrointestinal bleeding"[Title/Abstract] OR "peptic ulcer hemorrhages"[Title/Abstract] OR "upper gastrointestinal hemorrhages"[Title/Abstract] OR "upper gastrointestinal haemorrhages"[Title/Abstract] OR "upper gastrointestinal bleedings"[Title/Abstract] OR "duodenal ulcer hemorrhage"[Title/Abstract] OR "duodenal ulcer bleeding"[Title/Abstract] OR "duodenal ulcer bleedings"[Title/Abstract] OR "duodenal ulcer haemorrhage"[Title/Abstract] OR "stomach ulcer hemorrhage"[Title/Abstract] OR "stomach ulcer hemorrhage"[Title/Abstract] OR "gastric ulcer hemorrhage"[Title/Abstract] OR "gastric ulcer bleeding"[Title/Abstract] OR ("ulcer complications"[title/abstract] AND ("hemorrhage"[title/abstract] OR "bleeding"[title/abstract]))) AND ("life style"[MeSH Terms] OR "social class"[MeSH Terms] OR "smoking"[MeSH Terms] OR "tobacco"[MeSH Terms] OR "alcohol drinking"[MeSH Terms] OR "anticoagulants"[MeSH Terms] OR "anti inflammatory agents, non steroidal"[MeSH Terms] OR "aspirin"[MeSH Terms] OR "acetaminophen"[MeSH Terms] OR "anti inflammatory agents"[Pharmacological Action] OR "platelet aggregation inhibitors"[MeSH Terms] OR "pregnadienetriols"[MeSH Terms] OR "hydrocortisone"[MeSH Terms] OR "prednisone"[MeSH Terms] OR "triamcinolone"[MeSH Terms] OR "diphosphonates"[MeSH Terms] OR "clopidogrel"[Substance Name] OR "warfarin"[Substance Name] OR "heparin"[MeSH Terms] OR "antidepressive agents"[MeSH Terms] OR "spironolactone"[MeSH Terms] OR "dyspepsia"[MeSH Terms] OR "gastritis"[MeSH Terms] OR "gastroesophageal reflux"[MeSH Terms] OR "depression"[MeSH Terms] OR "depressive disorder"[MeSH Terms] OR "esophagitis"[MeSH Terms] OR "comorbidity"[MeSH Terms] OR "helicobacter pylori"[MeSH Terms] OR "smoking"[title/abstract] OR "drinking"[title/abstract] OR "socioeconomic"[title/abstract] OR "social"[title/abstract] OR "life style"[title/abstract] OR "tobacco"[title/abstract] OR "snus"[title/abstract] OR "snuff"[title/abstract] OR "alcohol"[title/abstract] OR "anticoagulants"[title/abstract] OR "cox inhibitors"[title/abstract] OR "aspirin"[title/abstract] OR "acetaminophen"[title/abstract] OR "paracetamol"[title/abstract] OR "coxib"[title/abstract] OR "coxibs"[title/abstract] OR "anti inflammatory agents"[title/abstract] OR "glucocorticoids"[title/abstract] OR "corticosteroids"[title/abstract] OR "platelet aggregation inhibitors"[title/abstract] OR "bisphosphonates"[title/abstract] OR "clopidogrel"[title/abstract] OR "warfarin"[title/abstract] OR "heparin"[title/abstract] OR "ssri"[title/abstract] OR "snri"[title/abstract] OR "serotonin uptake"[title/abstract] OR "tricyclic"[title/abstract] OR "spironolactone"[title/abstract] OR "dyspepsia"[title/abstract] OR "gastritis"[title/abstract] OR "gastroesophageal reflux"[title/abstract] OR "depression"[title/abstract] OR "GERD"[title/abstract] OR "NERD"[title/abstract] OR "non erosive reflux"[title/abstract] OR "esophagitis"[title/abstract] OR "comorbidity"[title/abstract] OR "helicobacter pylori"[title/abstract] OR "peptic ulcer hemorrhage/chemically induced"[MeSH Terms] OR "risk factors"[MeSH Terms] OR "stress disorders, traumatic"[MeSH Terms] OR "Stress, Physiological"[Mesh:noexp] OR "diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR "cardiovascular diseases"[MeSH Terms] OR "lung diseases"[MeSH Terms] OR "kidney diseases"[MeSH Terms] OR "diabetes"[Title] OR "cardiovascular"[Title] OR "pulmonary"[Title] OR "renal"[Title] OR "musculoskeletal diseases"[MeSH Terms] OR "musculoskeletal"[Title])) AND ("recurrence"[MeSH Terms] OR "prevention and control"[MeSH Subheading] OR "prevention"[Title/Abstract] OR "recurrent"[Title/abstract] OR "recurrence"[title/abstract] OR "re-bleeding"[title/abstract] OR "rebleeding"[title/abstract]) AND ("omeprazole"[MeSH Terms] OR "proton pump inhibitors"[MeSH Terms] OR "proton pumps/antagonists and inhibitors"[MeSH Terms] OR "pantoprazole"[Substance Name] OR "lansoprazole"[Substance Name] OR

"rabeprazole"[Substance Name] OR "esomeprazole"[Title/Abstract] OR "rabeprazole"
[Title/Abstract] OR "lansoprazole"[Title/Abstract] OR "pantoprazole"[Title/Abstract]
OR "omeprazol"[Title/Abstract] OR "omeprazole"[Title/Abstract] OR "proton pump
inhibitor"[Title/Abstract] OR "proton pump inhibitors"[Title/Abstract] OR "histamine
h2 antagonists"[MeSH Terms] OR "cimetidine"[MeSH Terms] OR "ranitidine"[MeSH
Terms] OR "famotidine"[MeSH Terms] OR "cimetidine"[Title/Abstract] OR "ranitidine"
[Title/Abstract] OR "famotidine"[Title/Abstract] OR "h2 blockers"[Title/Abstract] OR
"h2 blocker"[Title/Abstract] OR "h2 antagonist"[Title/Abstract] OR "h2 antagonists"
[Title/Abstract] OR "h2 receptor blocker"[Title/Abstract] OR "h2 receptor blockers"
[Title/Abstract] OR "h2 receptor antagonist"[Title/Abstract] OR "h2 receptor
antagonists"[Title/Abstract] OR "sodium bicarbonate"[MeSH Terms] OR "antacids"
[MeSH Terms] OR "sodium bicarbonate"[Title/Abstract] OR "antacids"[Title/Abstract]
OR "aluminium hydroxide"[Title/Abstract] OR "aluminium hydroxide"[MeSH Terms]
OR "sucralfate"[MeSH Terms] OR "sucralfate"[Title/Abstract])) AND ("randomized
controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type]
OR "meta analysis"[Publication Type] OR "multicenter study"[Publication Type] OR
("review"[Publication Type] AND "systematic"[Title/Abstract]) OR "random"[Title/
Abstract] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "randomized"[Title/Abstract] OR
"controlled"[Title/Abstract] OR "control"[Title/Abstract] OR "controls"[Title/
Abstract] OR "cohort studies"[MeSH Terms] OR "case control studies"[MeSH Terms]
OR "cohort"[Title/Abstract] OR "case control"[Title/Abstract] OR "observational"
[Title] OR "adverse effects"[MeSH Subheading] OR "chemically induced"[MeSH
Subheading] OR "adverse effect"[Title/Abstract] OR "adverse effects"[Title/Abstract]
OR "adverse event"[Title/Abstract] OR "adverse events"[Title/Abstract] OR "side
effect"[Title/Abstract] OR "side effects"[Title/Abstract] OR "untoward effect"[Title/
Abstract] OR "untoward effects"[Title/Abstract])

3.4 Förebyggande behandling till patienter som vårdats för blödande magsår fortsättning

COCHRANE CENTRAL REGISTRY OF CONTROLLED TRIALS (WILEY) JUNE 2009

peptic ulcer hemorrhage (Ti,ab,kw)
duodenal ulcer hemorrhage (Ti,ab,kw) AND
duodenal ulcer bleeding (Ti,ab,kw)
gastric ulcer bleeding (Ti,ab,kw)

OR

ulcer/s (Ti,ab,kw)
AND peptic (Ti,ab,kw)
OR duodenal (Ti,ab,kw)
OR stomach (Ti,ab,kw)
OR gastric (Ti,ab,kw)
OR upper gastrointestinal (Ti,ab,kw)

Stress, Physiological (Ti,ab,kw)
physiological stress (Ti,ab,kw)
diabetes (Ti,ab,kw)
cardiovascular (Ti,ab,kw)
lung disease* (Ti,ab,kw)
kidney disease* (Ti,ab,kw)
pulmonary (Ti,ab,kw)
renal (Ti,ab,kw)
musculoskeletal (Ti,ab,kw)
proton pump (Ti,ab,kw)
pantoprazole (Ti,ab,kw)
lansoprazole (Ti,ab,kw)
rabeprazole (Ti,ab,kw)
esomeprazole (Ti,ab,kw)
histamine H2 receptor antagonist
(Ti,ab,kw)
histamine h2 antagonists (Ti,ab,kw)
h2 blocker* (Ti,ab,kw)
h2 antagonist* (Ti,ab,kw)
h2 receptor blocker* (Ti,ab,kw)
h2 receptor antagonist* (Ti,ab,kw)
cimetidine (Ti,ab,kw)
ranitidine (Ti,ab,kw)
famotidine (Ti,ab,kw)
Bicarbonate (Ti,ab,kw)
antacid agent (Ti,ab,kw)
antacids (Ti,ab,kw)
aluminum hydroxide (Ti,ab,kw)
sucralfate (Ti,ab,kw)

- #1 "peptic ulcer hemorrhage":ti,ab,kw in Clinical Trials
- #2 "duodenal ulcer hemorrhage":ti,ab,kw in Clinical Trials
- #3 "duodenal ulcer bleeding":ti,ab,kw in Clinical Trials
- #4 "gastric ulcer bleeding":ti,ab,kw in Clinical Trials
- #5 (#1 OR #2 OR #3 OR #4)
- #6 ulcer:ti,ab,kw OR ulcers:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #7 peptic:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #8 duodenal:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #9 stomach:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #10 gastric:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #11 "upper gastrointestinal":ti,ab,kw in Clinical Trials
- #12 (#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11)
- #13 (#12 AND #6)
- #14 hemorrhage*:ti,ab,kw and bleeding*:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #15 (#13 AND #14)
- #16 (#5 OR #15)
- #17 "Stress, Physiological":ti,ab,kw OR physiological stress:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #18 diabetes:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #19 cardiovascular:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #20 "lung disease*":ti,ab,kw in Clinical Trials
- #21 "kidney disease*":ti,ab,kw in Clinical Trials
- #22 pulmonary:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #23 renal:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #24 musculoskeletal:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #25 proton pump:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #26 pantoprazole:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #27 lansoprazole:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #28 rabeprazole:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #29 esomeprazole:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #30 "histamine H2 receptor antagonist":ti,ab,kw OR "histamine H2 antagonists":
ti,ab,kw OR "H2 blocker*":ti,ab,kw OR "H2 antagonist*":ti,ab,kw OR "H2
receptor blocker*":ti,ab,kw in Clinical Trials
- #31 "h2 receptor antagonist*":ti,ab,kw in Clinical Trials
- #32 cimetidine:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #33 ranitidine:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #34 famotidine:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #35 bicarbonate:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #36 "antacid agent":ti,ab,kw OR antacids:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #37 "aluminum hydroxide":ti,ab,kw in Clinical Trials
- #38 sucralfate:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #39 (#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26
OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR
#36 OR #37 OR #38)
- #40 (#39 AND #16)

3.4 Förebyggande behandling till patienter som vårdats för blödande magsår fortsättning

EMBASE.COM I OCTOBER 2009

peptic ulcer bleeding (Exp)		lifestyle (Exp)		physiological stress (De)		randomized controlled trial (Exp)
peptic ulcer bleeding (TiAb)	AND	lifestyle (TiAb)		physiological stress (TiAb)	OR	controlled clinical trial (Exp)
peptic ulcer hemorrhage/s (TiAb)		life style (TiAb)		Stress, Physiological (TiAb)		meta analysis (Exp)
duodenal ulcer bleeding (Exp)		social class (Exp)		diabetes mellitus (De)		multicenter study (Exp)
duodenal ulcer bleeding/s (TiAb)		social class (TiAb)		diabetescardiovascular disease (De)		random (TiAb)
duodenal ulcer hemorrhage/s (TiAb)		socioeconomic (TiAb)		cardiovascular (TiAb)		randomly (TiAb)
duodenal ulcer haemorrhage/s (TiAb)		smoking (Exp)		lung disease (De)		randomized (TiAb)
gastric ulcer bleeding (Exp)		smoking (TiAb)		lung disease/s (TiAb)		controlled (TiAb)
gastric ulcer bleeding/s (TiAb)		tobacco (Exp)		kidney disease (De)		control (TiAb)
stomach ulcer hemorrhage/s (TiAb)		tobacco (TiAb)		kidney disease/s (TiAb)		controls (TiAb)
gastric ulcer hemorrhage (TiAb)		drinking behaviour (Exp)		Pulmonary (TiAb)		cohort analysis (Exp)
		(drinking (TiAb) AND alcohol (TiAb))		renal (TiAb)		case control study (Exp)
Ulcer/s (TiAb)		anticoagulant agent (Exp)		musculoskeletal disease (De)		cohort (TiAb)
AND peptic (TiAb)		anticoagulant agent (TiAb)		musculoskeletal (TiAb)		case control (TiAb)
OR duodenal (TiAb)		anticoagulants (TiAb)		proton pump inhibitor (De)		observational (TiAb)
OR stomach (TiAb)		nonsteroid antiinflammatory agent (Exp)		proton pump (TiAb)		
OR gastric (TiAb)		nonsteroid antiinflammatory agent (TiAb)		pantoprazole (TiAb)		review (Exp)
OR upper gastrointestinal (TiAb)		anti inflammatory agents (TiAb)		lansoprazole (TiAb)		AND systematic (TiAb)
AND hemorrhage/s (TiAb)		acetylsalicylic acid (Exp)		rabeprazole (TiAb)		
OR bleeding/s (TiAb)		acetylsalicylic acid (TiAb)		esomeprazole (TiAb)		
		aspirin (TiAb)		rabeprazole (TiAb)		
		paracetamol (Exp)		lansoprazole (TiAb)		
		paracetamol (TiAb)		histamine H2 receptor antagonist (De)		
		acetaminophen (TiAb)		histamine H2 receptor antagonist (TiAb)		
		antiinflammatory agent (Exp)		histamine h2 antagonists (TiAb)		
		antiinflammatory agent/s (TiAb)		h2 blocker/s (TiAb)		
		antithrombocytic agent (Exp)		h2 antagonist/s (TiAb)		
		antithrombocytic agent (TiAb)		h2 receptor blocker/s (TiAb)		
		platelet aggregation inhibitors (TiAb)		h2 receptor antagonist/s (TiAb)		
		pregnane derivative (Exp)		cimetidine (TiAb)		
		pregnane derivative (TiAb)		ranitidine (TiAb)		
		pregnadienetriols (TiAb)		famotidine (TiAb)		
		hydrocortisone (Exp)		Bicarbonate (De)		
		hydrocortisone (TiAb)		Bicarbonate (TiAb)		
		prednisone (Exp)		antacid agent (De)		
		prednisone (TiAb)		antacids (TiAb)		
		triamcinolone (Exp)		aluminum hydroxide (De)		
		triamcinolone (TiAb)		aluminum hydroxide (TiAb)		
				sucralfate (De)		
				sucralfate (TiAb)		

3.4 Förebyggande behandling till patienter som vårdats för blödande magsår fortsättning

EMBASE.COM II OCTOBER 2009

peptic ulcer bleeding (Exp) peptic ulcer bleeding (TiAb) peptic ulcer hemorrhage/s (TiAb) duodenal ulcer bleeding (Exp) duodenal ulcer bleeding/s (TiAb) duodenal ulcer hemorrhage/s (TiAb) duodenal ulcer haemorrhage/s (TiAb) gastric ulcer bleeding (Exp) gastric ulcer bleeding/s (TiAb) stomach ulcer hemorrhage/s (TiAb) gastric ulcer hemorrhage (TiAb) Ulcer/s (TiAb) AND peptic (TiAb) OR duodenal (TiAb) OR stomach (TiAb) OR gastric (TiAb) OR upper gastrointestinal (TiAb) AND hemorrhage/s (TiAb) OR bleeding/s (TiAb)	AND	bisphosphonic acid derivative (Exp) bisphosphonic acid derivative (TiAb) diphosphonates (TiAb) clopidogrel (Exp) clopidogrel (TiAb) warfarin (Exp) warfarin (TiAb) heparin (Exp) heparin (TiAb) antidepressant agent (Exp) antidepressant agent (TiAb) spironolactone (Exp) spironolactone (TiAb) dyspepsia (Exp) dyspepsia (TiAb) gastritis (Exp) gastritis (TiAb) gastroesophageal reflux (Exp) gastroesophageal reflux (TiAb) depression (Exp) depression (TiAb) depressive disorder (TiAb) esophagitis (Exp) esophagitis (TiAb) comorbidity (Exp) comorbidity (TiAb) Helicobacter pylori (Exp) Helicobacter pylori (TiAb) Snus (TiAb) snuff (TiAb) cox inhibitors (TiAb) Coxib/s (TiAb) Glucocorticoids (TiAb) Corticosteroids (TiAb) Bisphosphonates (TiAb) Ssri (TiAb) Snri (TiAb) serotonin uptake (TiAb) Tricyclic (TiAb) GERD (TiAb) NERD (TiAb) non erosive reflux (TiAb) risk factor (Exp)	OR	physiological stress (De) physiological stress (TiAb) Stress, Physiological (TiAb) diabetes mellitus (De) diabetescardiovascular disease (De) cardiovascular (TiAb) lung disease (De) lung disease/s (TiAb) kidney disease (De) kidney disease/s (TiAb) Pulmonary (TiAb) renal (TiAb) musculoskeletal disease (De) musculoskeletal (TiAb) proton pump inhibitor (De) proton pump (TiAb) pantoprazole (TiAb) lansoprazole (TiAb) rabeprazole (TiAb) esomeprazole (TiAb) rabeprazole (TiAb) lansoprazole (TiAb) histamine H2 receptor antagonist (De) histamine H2 receptor antago- nist (TiAb) histamine h2 antagonists (TiAb) h2 blocker/s (TiAb) h2 antagonist/s (TiAb) h2 receptor blocker/s (TiAb) h2 receptor antagonist/s (TiAb) cimetidine (TiAb) ranitidine (TiAb) famotidine (TiAb) Bicarbonate (De) Bicarbonate (TiAb) antacid agent (De) antacids (TiAb) aluminum hydroxide (De) aluminum hydroxide (TiAb) sucralfate (De) sucralfate (TiAb)	AND	randomized controlled trial (Exp) controlled clinical trial (Exp) meta analysis (Exp) multicenter study (Exp) random (TiAb) randomly (TiAb) randomized (TiAb) controlled (TiAb) control (TiAb) controls (TiAb) cohort analysis (Exp) case control study (Exp) cohort (TiAb) case control (TiAb) observational (TiAb) review (Exp) AND systematic (TiAb)
--	-----	---	----	--	-----	--

((('physiological stress'/exp OR 'physiological stress':ti:ab OR 'Stress, Physiological':ti:ab OR 'diabetes mellitus'/exp OR 'diabetes':ti:ab OR 'cardiovascular disease'/exp OR 'cardiovascular':ti:ab OR 'lung disease'/exp OR 'lung disease':ti:ab OR 'lung diseases':ti:ab OR 'kidney disease'/exp OR 'kidney disease':ti:ab OR 'kidney diseases':ti:ab OR 'Pulmonary':ti:ab OR 'renal':ti:ab OR 'musculoskeletal disease'/exp OR 'musculoskeletal':ti:ab OR 'proton pump inhibitor'/exp OR 'proton pump':ti:ab OR 'pantoprazole':ti:ab OR 'lansoprazole':ti:ab OR 'rabeprazole':ti:ab OR 'esomeprazole':ti:ab OR 'rabeprazole':ti:ab OR 'lansoprazole':ti:ab OR 'histamine H2 receptor antagonist'/exp OR 'histamine H2 receptor antagonist':ti:ab OR 'histamine h2 antagonists':ti:ab OR 'h2 blockers':ti:ab OR 'h2 blocker':ti:ab OR 'h2 antagonist':ti:ab OR 'h2 antagonists':ti:ab OR 'h2 receptor blocker':ti:ab OR 'h2 receptor blockers':ti:ab OR 'h2 receptor antagonist':ti:ab OR 'h2 receptor antagonists':ti:ab OR 'cimetidine':ti:ab OR 'ranitidine':ti:ab OR 'famotidine':ti:ab OR 'bicarbonate'/exp OR 'bicarbonate':ti:ab OR 'antacid agent'/exp OR 'antacids':ti:ab OR 'aluminum hydroxide'/exp OR 'aluminum hydroxide':ti:ab OR 'sucralfate'/exp OR 'sucralfate':ti:ab) OR ('lifestyle'/exp OR 'lifestyle':ti:ab OR 'life style':ti:ab OR 'social class'/exp OR 'social class':ti:ab OR 'socioeconomic':ti:ab OR 'smoking'/exp OR 'smoking':ti:ab OR 'tobacco'/exp OR 'tobacco':ti:ab OR 'drinking behavior'/exp OR ('drinking':ti:ab AND 'alcohol':ti:ab) OR 'anticoagulant agent'/exp OR 'anticoagulant agent':ti:ab OR 'anticoagulants':ti:ab AND 'nonsteroid antiinflammatory agent'/exp OR 'nonsteroid antiinflammatory agent':ti:ab OR 'anti inflammatory agents':ti:ab OR 'acetylsalicylic acid'/exp OR 'acetylsalicylic acid':ti:ab OR 'aspirin':ti:ab OR 'paracetamol'/exp OR 'paracetamol':ti:ab OR 'acetaminophen':ti:ab OR 'antiinflammatory agent'/exp OR 'antiinflammatory agent':ti:ab OR 'antiinflammatory agents':ti:ab OR 'antithrombocytic agent'/exp OR 'antithrombocytic agent':ti:ab OR 'platelet aggregation inhibitors':ti:ab OR 'pregnane derivative'/exp OR 'pregnane derivative':ti:ab OR 'pregnadienetriols':ti:ab OR 'hydrocortisone'/exp OR 'hydrocortisone':ti:ab OR 'prednisone'/exp OR 'prednisone':ti:ab OR 'triamcinolone'/exp OR 'triamcinolone':ti:ab OR 'bisphosphonic acid derivative'/exp OR 'bisphosphonic acid derivative':ti:ab OR 'diphosphonates':ti:ab OR 'clopidogrel'/exp OR 'clopidogrel':ti:ab OR 'warfarin'/exp OR 'warfarin':ti:ab OR 'heparin'/exp OR 'heparin':ti:ab OR 'antidepressant agent'/exp OR 'antidepressant agent':ti:ab OR 'antidepressant agents':ti:ab OR 'spironolactone'/exp OR 'spironolactone':ti:ab OR 'dyspepsia'/exp OR 'dyspepsia':ti:ab OR 'gastritis'/exp OR 'gastritis':ti:ab OR 'gastroesophageal reflux'/exp OR 'gastroesophageal reflux':ti:ab OR 'depression'/exp OR 'depression':ti:ab OR 'depressive disorder':ti:ab OR 'esophagitis'/exp OR 'esophagitis':ti:ab OR 'comorbidity'/exp OR 'comorbidity':ti:ab OR 'helicobacter pylori'/exp OR 'helicobacter pylori':ti:ab OR 'snus':ti:ab OR 'snuff':ti:ab OR 'cox inhibitors':ti:ab OR 'coxib':ti:ab OR 'coxibs':ti:ab OR 'glucocorticoids':ti:ab OR 'corticosteroids':ti:ab OR 'bisphosphonates':ti:ab OR 'ssri':ti:ab OR 'snri':ti:ab OR 'serotonin uptake':ti:ab OR 'tricyclic':ti:ab OR 'gerd':ti:ab OR 'nerd':ti:ab OR 'non erosive reflux':ti:ab OR 'risk factor'/exp)) AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial'/exp OR 'meta analysis'/exp OR 'multicenter study'/exp OR random:ti,ab OR randomly:ti,ab OR randomized:ti,ab OR controlled:ti,ab OR control:ti,ab OR controls:ti,ab OR 'cohort analysis'/exp OR 'case control study'/exp OR cohort:ti,ab OR 'case control':ti,ab OR observational:ti,ab) OR ('review'/exp AND

systematic:ti AND systematic:ab) AND ('peptic ulcer bleeding'/exp OR 'peptic ulcer bleeding':ti OR 'peptic ulcer bleeding':ab OR 'peptic ulcer hemorrhage':ti OR 'peptic ulcer hemorrhage':ab OR 'peptic ulcer hemorrhages':ti OR 'peptic ulcer hemorrhages':ab OR 'duodenal ulcer bleeding'/exp OR 'duodenal ulcer bleeding':ti OR 'duodenal ulcer bleeding':ab OR 'duodenal ulcer bleedings':ti OR 'duodenal ulcers bleedings':ab OR 'duodenal ulcer hemorrhage':ti OR 'duodenal ulcer hemorrhage':ab OR 'duodenal ulcer hemorrhages':ti OR 'duodenal ulcer hemorrhages':ab OR 'duodenal ulcer haemorrhage':ti OR 'duodenal ulcer haemorrhage':ab OR 'duodenal ulcer haemorrhages':ti OR 'duodenal ulcer haemorrhages':ab OR 'gastric ulcer bleeding'/exp OR 'gastric ulcer bleeding':ti OR 'gastric ulcer bleeding':ab OR 'gastric ulcer bleedings':ti OR 'gastric ulcer bleedings':ab OR 'stomach ulcer hemorrhage':ti OR 'stomach ulcer hemorrhage':ab OR 'stomach ulcer hemorrhages':ti OR 'stomach ulcer hemorrhages':ab OR 'gastric ulcer hemorrhage':ti OR 'gastric ulcer hemorrhage':ab OR ((ulcer:ti OR ulcer:ab OR ulcers:ti OR ulcers:ab) AND (peptic:ti OR peptic:ab OR duodenal:ti OR duodenal:ab OR stomach:ti OR stomach:ab OR gastric:ti OR gastric:ab OR 'upper gastrointestinal':ti OR 'upper gastrointestinal':ab) AND (hemorrhage:ti OR hemorrhage:ab OR bleeding:ti OR bleeding:ab OR hemorrhages:ti OR hemorrhages:ab OR bleedings:ti OR bleedings:ab)))

3.5 Förebyggande behandling till patienter med kända riskfaktorer

PUBMED (NLM) 1 OCTOBER 2009

Peptic Ulcer Hemorrhage (Me)		life style (Me)		randomized controlled trial (PT)		case reports (PT)
peptic ulcer hemorrhage/s (TiAb)	AND	social class (Me)		meta analysis (PT)	NOT	comment (PT)
duodenal ulcer hemorrhage (TiAb)		smoking (Me)		random (TiAb)		editorial (PT)
duodenal ulcer haemorrhage (TiAb)		tobacco (Me)		randomly (TiAb)		letter (PT)
duodenal ulcer bleeding/s (TiAb)		alcohol drinking (Me)		randomized (TiAb)		news (PT)
upper gastrointestinal hemorrhage/s (TiAb)		anticoagulants (Me)		controlled (TiAb)		
upper gastrointestinal haemorrhage/s (TiAb)		anti inflammatory agents, non steroidal (Me)		control (TiAb)		
upper gastrointestinal bleeding/s (TiAb)		aspirin (Me)		cohort studies (Me)		
stomach ulcer hemorrhage (TiAb)		acetaminophen (Me)		case control studies (Me)		
gastric ulcer hemorrhage (TiAb)		anti inflammatory agents (PA)		peptic ulcer hemorrhage/EP (Me)		
gastric ulcer bleeding (TiAb)		platelet aggregation inhibitors (Me)		peptic ulcer hemorrhage/PC (Me)		
		pregnadienetriols (Me)		protective effect (TiAb)		
		hydrocortisone (Me)		prevention (TiAb)		
		prednisone (Me)		risk reduction (TiAb)		
		triamcinolone (Me)		systematic (SB)		
		diphosphonates (Me)		intervention studies (Me)		
		clopidogrel (SN)				
		warfarin (SN)				
		heparin (Me)				
		antidepressive agents (Me)				
		spironolactone (Me)				
		dyspepsia (Me)				
		gastritis (Me)				
		gastroesophageal reflux (Me)				
		depression (Me)				
		depressive disorder (Me)				
		esophagitis (Me)				
		comorbidity (Me)				
		helicobacter pylori (Me)				
		smoking (TiAb)				
		drinking (TiAb)				
		socioeconomic (TiAb)				
		social (TiAb)				
		life style (TiAb)				
		tobacco (TiAb)				
		snus (TiAb)				
		snuff (TiAb)				
		alcohol (TiAb)				
OR						
Ulcer complications (TiAb)						
AND hemorrhage (TiAb)						
OR bleeding (TiAb)						

3.5 Förebyggande behandling till patienter med kända riskfaktorer fortsättning

PUBMED (NLM) II OCTOBER 2009

Peptic Ulcer Hemorrhage (Me) peptic ulcer hemorrhage/s (TiAb) duodenal ulcer hemorrhage (TiAb) duodenal ulcer haemorrhage (TiAb) duodenal ulcer bleeding/s (TiAb) upper gastrointestinal hemorrhage/s (TiAb) upper gastrointestinal haemorrhage/s (TiAb) upper gastrointestinal bleeding/s (TiAb) stomach ulcer hemorrhage (TiAb) gastric ulcer hemorrhage (TiAb) gastric ulcer bleeding (TiAb)	AND	anticoagulants (TiAb) cox inhibitors (TiAb) aspirin (TiAb) acetaminophen (TiAb) paracetamol (TiAb) coxib/s (TiAb) anti inflammatory agents (TiAb) glucocorticoids (TiAb) corticosteroids (TiAb) platelet aggregation inhibitors (TiAb) bisphosphonates (TiAb) clopidogrel (TiAb) warfarin (TiAb) heparin (TiAb) ssri (TiAb) snri (TiAb) serotonin uptake (TiAb) tricyclic (TiAb) spironolactone (TiAb) dyspepsia (TiAb) gastritis (TiAb) gastroesophageal reflux (TiAb) depression (TiAb) GERD (TiAb) NERD (TiAb) non erosive reflux (TiAb) esophagitis (TiAb) comorbidity (TiAb) helicobacter pylori (TiAb) peptic ulcer hemorrhage/CI (Me) risk factors (Me)	AND	randomized controlled trial (PT) meta analysis (PT) random (TiAb) randomly (TiAb) randomized (TiAb) controlled (TiAb) control (TiAb) cohort studies (Me) case control studies (Me) peptic ulcer hemorrhage/EP (Me) peptic ulcer hemorrhage/PC (Me) protective effect (TiAb) prevention (TiAb) risk reduction (TiAb) systematic (SB) intervention studies (Me)	NOT	Case reports (PT) comment (PT) editorial (PT) letter (PT) news (PT)
OR Ulcer complications (TiAb) AND hemorrhage (TiAb) OR bleeding (TiAb)						

(("Peptic Ulcer Hemorrhage"[Mesh] OR "peptic ulcer hemorrhage"[Title/Abstract] OR "upper gastrointestinal hemorrhage"[Title/Abstract] OR "upper gastrointestinal haemorrhage"[Title/Abstract] OR "upper gastrointestinal bleeding"[Title/Abstract] OR "peptic ulcer hemorrhages"[Title/Abstract] OR "upper gastrointestinal hemorrhages"[Title/Abstract] OR "upper gastrointestinal haemorrhages"[Title/Abstract] OR "upper gastrointestinal bleedings"[Title/Abstract] OR "duodenal ulcer hemorrhage"[Title/Abstract] OR "duodenal ulcer bleeding"[Title/Abstract] OR "duodenal ulcer bleedings"[Title/Abstract] OR "duodenal ulcer haemorrhage"[Title/Abstract] OR "stomach ulcer hemorrhage"[Title/Abstract] OR "stomach ulcer hemorrhage"[Title/Abstract] OR "gastric ulcer hemorrhage"[Title/Abstract] OR "gastric ulcer bleeding"[Title/Abstract] OR ("ulcer complications"[title/abstract] AND ("hemorrhage"[title/abstract] OR "bleeding"[title/abstract]))) AND ("life style"[MeSH Terms] OR "social class"[MeSH Terms] OR "smoking"[MeSH Terms] OR "tobacco"[MeSH Terms] OR "alcohol drinking"[MeSH Terms] OR "anticoagulants"[MeSH Terms] OR "anti inflammatory agents, non steroidal"[MeSH Terms] OR "aspirin"[MeSH Terms] OR "acetaminophen"[MeSH Terms] OR "anti inflammatory agents"[Pharmacological Action] OR "platelet aggregation inhibitors"[MeSH Terms] OR "pregnadienetriols"[MeSH Terms] OR "hydrocortisone"[MeSH Terms] OR "prednisone"[MeSH Terms] OR "triamcinolone"[MeSH Terms] OR "diphosphonates"[MeSH Terms] OR "clopidogrel"[Substance Name] OR "warfarin"[Substance Name] OR "heparin"[MeSH Terms] OR "antidepressive agents"[MeSH Terms] OR "spironolactone"[MeSH Terms] OR "dyspepsia"[MeSH Terms] OR "gastritis"[MeSH Terms] OR "gastroesophageal reflux"[MeSH Terms] OR "depression"[MeSH Terms] OR "depressive disorder"[MeSH Terms] OR "esophagitis"[MeSH Terms] OR "comorbidity"[MeSH Terms] OR "helicobacter pylori"[MeSH Terms] OR "smoking"[title/abstract] OR "drinking"[title/abstract] OR "socioeconomic"[title/abstract] OR "social"[title/abstract] OR "life style"[title/abstract] OR "tobacco"[title/abstract] OR "snus"[title/abstract] OR "snuff"[title/abstract] OR "alcohol"[title/abstract] OR "anticoagulants"[title/abstract] OR "cox inhibitors"[title/abstract] OR "aspirin"[title/abstract] OR "acetaminophen"[title/abstract] OR "paracetamol"[title/abstract] OR "coxib"[title/abstract] OR "coxibs"[title/abstract] OR "anti inflammatory agents"[title/abstract] OR "glucocorticoids"[title/abstract] OR "corticosteroids"[title/abstract] OR "platelet aggregation inhibitors"[title/abstract] OR "bisphosphonates"[title/abstract] OR "clopidogrel"[title/abstract] OR "warfarin"[title/abstract] OR "heparin"[title/abstract] OR "ssri"[title/abstract] OR "snri"[title/abstract] OR "serotonin uptake"[title/abstract] OR "tricyclic"[title/abstract] OR "spironolactone"[title/abstract] OR "dyspepsia"[title/abstract] OR "gastritis"[title/abstract] OR "gastroesophageal reflux"[title/abstract] OR "depression"[title/abstract] OR "GERD"[title/abstract] OR "NERD"[title/abstract] OR "non erosive reflux"[title/abstract] OR "esophagitis"[title/abstract] OR "comorbidity"[title/abstract] OR "helicobacter pylori"[title/abstract] OR "peptic ulcer hemorrhage/chemically induced"[MeSH Terms] OR "risk factors"[MeSH Terms]) AND (("cohort studies"[MeSH Terms] OR "case control studies"[MeSH Terms] OR "peptic ulcer hemorrhage/epidemiology"[MeSH Terms] OR "peptic ulcer hemorrhage/prevention and control"[MeSH Terms] OR "protective effect"[title/abstract] OR "prevention"[title/abstract] OR "risk reduction"[title/abstract]) OR ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "random"[Title/Abstract] OR "control"[Title] OR "controlled"[Title] OR systematic[sb] OR "intervention studies"[MeSH Terms])) NOT ("case reports"[Publication Type] OR "comment"[Publication Type] OR "editorial"[Publication Type] OR "letter"[Publication Type] OR "news"[Publication Type])

3.5 Förebyggande behandling till patienter med kända riskfaktorer fortsättning

COCHRANE CENTRAL REGISTRY OF CONTROLLED TRIALS (WILEY) JUNE 2009

peptic ulcer hemorrhage (Ti,ab,kw) duodenal ulcer hemorrhage (Ti,ab,kw) duodenal ulcer bleeding (Ti,ab,kw) gastric ulcer bleeding (Ti,ab,kw)	AND	life style (Ti,ab,kw) life style (Ti,ab,kw) social class (Ti,ab,kw) socioeconomic (Ti,ab,kw) smoking (Ti,ab,kw) tobacco (Ti,ab,kw) drinking behavior or alcohol (Ti,ab,kw) anticoagulant agent (Ti,ab,kw) anticoagulants (Ti,ab,kw) nonsteroid antiinflammatory agent (Ti,ab,kw) anti inflammatory agents (Ti,ab,kw) acetylsalicylic acid (Ti,ab,kw) aspirin (Ti,ab,kw) paracetamol (Ti,ab,kw) acetaminophen (Ti,ab,kw) antiinflammatory agent* (Ti,ab,kw) antithrombotic agent (Ti,ab,kw) platelet aggregation inhibitors (Ti,ab,kw) pregnadienetriols (Ti,ab,kw) pregnane derivative (Ti,ab,kw) hydrocortisone (Ti,ab,kw) prednisone (Ti,ab,kw) triamcinolone (Ti,ab,kw) diphosphonates (Ti,ab,kw) bisphosphonic (Ti,ab,kw) clopidogrel (Ti,ab,kw) warfarin (Ti,ab,kw) heparin (Ti,ab,kw) antidepressant agent* (Ti,ab,kw) spironolactone (Ti,ab,kw) dyspepsia (Ti,ab,kw) gastritis (Ti,ab,kw) gastroesophageal reflux (Ti,ab,kw)	OR	depression (Ti,ab,kw) depressive disorder (Ti,ab,kw) esophagitis (Ti,ab,kw) comorbidity (Ti,ab,kw) helicobacter pylori (Ti,ab,kw) snus (Ti,ab,kw) snuff (Ti,ab,kw) cox inhibitors (Ti,ab,kw) coxib* (Ti,ab,kw) glucocorticoids (Ti,ab,kw) corticosteroids (Ti,ab,kw) bisphosphonates (Ti,ab,kw) Ssri (Ti,ab,kw) Snri (Ti,ab,kw) serotonin uptake (Ti,ab,kw) tricyclic (Ti,ab,kw) GERD (Ti,ab,kw) NERD (Ti,ab,kw) Non erosive reflux (Ti,ab,kw) Risk factor* (Ti,ab,kw)
---	-----	---	----	---

- #1 "peptic ulcer hemorrhage":ti,ab,kw in Clinical Trials
- #2 "duodenal ulcer hemorrhage":ti,ab,kw in Clinical Trials
- #3 "duodenal ulcer bleeding":ti,ab,kw in Clinical Trials
- #4 "gastric ulcer bleeding":ti,ab,kw in Clinical Trials
- #5 (#1 OR #2 OR #3 OR #4)
- #6 ulcer:ti,ab,kw OR ulcers:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #7 peptic:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #8 duodenal:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #9 stomach:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #10 gastric:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #11 "upper gastrointestinal":ti,ab,kw in Clinical Trials
- #12 (#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11)
- #13 (#12 AND #6)
- #14 (hemorrhage*):ti,ab,kw and (bleeding*):ti,ab,kw in Clinical Trials
- #15 (#13 AND #14)
- #16 (#5 OR #15)
- #17 life style:ti,ab,kw OR life style:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #18 social class:ti,ab,kw OR socioeconomic:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #19 smoking:ti,ab,kw OR tobacco:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #20 drinking behavior:ti,ab,kw or alcohol :ti,ab,kw in Clinical Trials
- #21 anticoagulant agent:ti,ab,kw OR anticoagulants:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #22 nonsteroid antiinflammatory agent:ti,ab,kw OR anti inflammatory agents:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #23 acetylsalicylic acid:ti,ab,kw OR aspirin:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #24 paracetamol:ti,ab,kw OR acetaminophen:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #25 antiinflammatory agent*:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #26 antithrombotic agent:ti,ab,kw OR platelet aggregation inhibitors:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #27 pregnadienetriols:ti,ab,kw OR pregnane derivative:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #28 hydrocortisone:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #29 prednisone:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #30 triamcinolone:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #31 diphosphonates:ti,ab,kw OR bisphosphonic:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #32 clopidogrel:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #33 warfarin:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #34 heparin:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #35 antidepressant agent*:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #36 spironolactone:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #37 dyspepsia:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #38 gastritis:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #39 gastroesophageal reflux:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #40 depression:ti,ab,kw or depressive disorder:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #41 esophagitis:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #42 comorbidity:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #43 helicobacter pylori:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #44 snus:ti,ab,kw or snuff:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #45 cox inhibitors:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #46 coxib*:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #47 glucocorticoids:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #48 corticosteroids:ti,ab,kw in Clinical Trials

- #49 bisphosphonates:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #50 Ssri:ti,ab,kw OR Snri:ti,ab,kw OR serotonin uptake:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #51 tricyclic:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #52 GERD:ti,ab,kw OR NERD:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #53 Non erosive reflux:ti,ab,kw in Clinical Trials
- #54 "Risk factor*":ti,ab,kw in Clinical Trials
- #55 (#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26
OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR
#36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45
OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54)
- #55 (#55 AND #16)

3.5 Förebyggande behandling till patienter med kända riskfaktorer fortsättning

EMBASE.COM I OCTOBER 2009

peptic ulcer bleeding (Exp)		lifestyle (Exp)		randomized controlled trial (Exp)
peptic ulcer bleeding (TiAb)	AND	lifestyle (TiAb)	AND	controlled clinical trial (Exp)
peptic ulcer hemorrhage (TiAb)		life style (TiAb)		meta analysis (Exp)
peptic ulcer haemorrhages (TiAb)		social class (Exp)		multicenter study (Exp)
duodenal ulcer bleeding (Exp)		social class (TiAb)		random (TiAb)
duodenal ulcer bleeding/s (TiAb)		socioeconomic (TiAb)		randomly (TiAb)
duodenal ulcer hemorrhage/s (TiAb)		smoking (Exp)		randomized (TiAb)
duodenal ulcer haemorrhage/s (TiAb)		smoking (TiAb)		controlled (TiAb)
gastric ulcer bleeding (Exp)		tobacco (Exp)		control (TiAb)
gastric ulcer bleeding/s (TiAb)		tobacco (TiAb)		controls (TiAb)
stomach ulcer hemorrhage/s (TiAb)		drinking behaviour (Exp)		cohort analysis (Exp)
gastric ulcer hemorrhage (TiAb)		(drinking (TiAb) AND alcohol (TiAb))		case control study (Exp)
		anticoagulant agent (Exp)		cohort (TiAb)
		anticoagulant agent (TiAb)		case control (TiAb)
		anticoagulants (TiAb)		observational (TiAb)
Ulcer/s (TiAb)		nonsteroid antiinflammatory agent (Exp)		
AND peptic (TiAb)		nonsteroid antiinflammatory agent (TiAb)		review (Exp)
OR duodenal (TiAb)		acetylsalicylic acid (Exp)		AND systematic (TiAb)
OR stomach (TiAb)		acetylsalicylic acid (TiAb)		
OR gastric (TiAb)		aspirin (TiAb)		
OR upper gastrointestinal (TiAb)		paracetamol (Exp)		
AND hemorrhage/s (TiAb)		paracetamol (TiAb)		
OR bleeding/s (TiAb)		acetaminophen (TiAb)		
		antiinflammatory agent (Exp)		
		antiinflammatory agent (TiAb)		
		antithrombocytic agent (Exp)		
		antithrombocytic agent (TiAb)		
		platelet aggregation inhibitors (TiAb)		
		pregnane derivative (Exp)		
		pregnane derivative (TiAb)		
		pregnadienetriols (TiAb)		
		hydrocortisone (Exp)		
		hydrocortisone (TiAb)		
		prednisone (Exp)		
		prednisone (TiAb)		
		triamcinolone (Exp)		
		triamcinolone (TiAb)		

3.5 Förebyggande behandling till patienter med kända riskfaktorer fortsättning

EMBASE.COM II OCTOBER 2009

peptic ulcer bleeding (Exp) peptic ulcer bleeding (TiAb) peptic ulcer hemorrhage/s (TiAb) duodenal ulcer bleeding (Exp) duodenal ulcer bleeding/s (TiAb) duodenal ulcer hemorrhage/s (TiAb) duodenal ulcer haemorrhage/s (TiAb) gastric ulcer bleeding (Exp) gastric ulcer bleeding/s (TiAb) stomach ulcer hemorrhage/s (TiAb) gastric ulcer hemorrhage (TiAb)	AND	bisphosphonic acid derivative (Exp) bisphosphonic acid derivative (TiAb) diphosphonates (TiAb) clopidogrel (Exp) clopidogrel (TiAb) warfarin (Exp) warfarin (TiAb) heparin (Exp) heparin (TiAb) antidepressant agent (Exp) antidepressant agent (TiAb) spironolactone (Exp) spironolactone (TiAb) dyspepsia (Exp) dyspepsia (TiAb) gastritis (Exp) gastritis (TiAb) gastroesophageal reflux (Exp) gastroesophageal reflux (TiAb) depression (Exp) depression (TiAb) depressive disorder (TiAb) esophagitis (Exp) esophagitis (TiAb) comorbidity (Exp) comorbidity (TiAb) Helicobacter pylori (Exp) Helicobacter pylori (TiAb) Snus (TiAb) snuff (TiAb) cox inhibitors (TiAb) Coxib (TiAb) Glucocorticoids (TiAb) Corticosteroids (TiAb) Bisphosphonates (TiAb) Ssri (TiAb) snri (TiAb)	OR	serotonin uptake (TiAb) Tricyclic (TiAb) GERD (TiAb) NERD (TiAb) non erosive reflux (TiAb) risk factor (Exp)	AND	randomized controlled trial (Exp) controlled clinical trial (Exp) meta analysis (Exp) multicenter study (Exp) random (TiAb) randomly (TiAb) randomized (TiAb) controlled (TiAb) control (TiAb) controls (TiAb) cohort analysis (Exp) case control study (Exp) cohort (TiAb) case control (TiAb) observational (TiAb)
Ulcer/s (TiAb) AND peptic (TiAb) OR duodenal (TiAb) OR stomach (TiAb) OR gastric (TiAb) OR upper gastrointestinal (TiAb) AND hemorrhage/s (TiAb) OR bleeding/s (TiAb)					review (Exp) AND systematic (TiAb)	

(lifestyle)/exp OR 'lifestyle':ti:ab OR 'life style':ti:ab OR 'social class'/exp OR 'social class':ti:ab OR 'socioeconomic':ti:ab OR 'smoking'/exp OR 'smoking':ti:ab OR 'tobacco'/exp OR 'tobacco':ti:ab OR 'drinking behavior'/exp OR ('drinking':ti:ab AND 'alcohol':ti:ab) OR 'anticoagulant agent'/exp OR 'anticoagulant agent':ti:ab OR 'anticoagulants':ti:ab OR 'nonsteroid antiinflammatory agent'/exp OR 'nonsteroid antiinflammatory agent':ti:ab OR 'acetylsalicylic acid'/exp OR 'acetylsalicylic acid':ti:ab OR 'aspirin':ti:ab OR 'paracetamol'/exp OR 'paracetamol':ti:ab OR 'acetaminophen':ti:ab OR 'antiinflammatory agent'/exp OR 'antiinflammatory agent':ti:ab OR 'antithrombotic agent'/exp OR 'antithrombotic agent':ti:ab OR 'platelet aggregation inhibitors':ti:ab OR 'pregnane derivative'/exp OR 'pregnane derivative':ti:ab OR 'pregnadienetriols':ti:ab OR 'hydrocortisone'/exp OR 'hydrocortisone':ti:ab OR 'prednisone'/exp OR 'prednisone':ti:ab OR 'triamcinolone'/exp OR 'triamcinolone':ti:ab OR 'bisphosphonic acid derivative'/exp OR 'bisphosphonic acid derivative':ti:ab OR 'diphosphonates':ti:ab OR 'clopidogrel'/exp OR 'clopidogrel':ti:ab OR 'warfarin'/exp OR 'warfarin':ti:ab OR 'heparin'/exp OR 'heparin':ti:ab OR 'antidepressant agent'/exp OR 'antidepressant agent':ti:ab OR 'spironolactone'/exp OR 'spironolactone':ti:ab OR 'dyspepsia'/exp OR 'dyspepsia':ti:ab OR 'gastritis'/exp OR 'gastritis':ti:ab OR 'gastroesophageal reflux'/exp OR 'gastroesophageal reflux':ti:ab OR 'depression'/exp OR 'depression':ti:ab OR 'depressive disorder':ti:ab OR 'esophagitis'/exp OR 'esophagitis':ti:ab OR 'comorbidity'/exp OR 'comorbidity':ti:ab OR 'Helicobacter pylori'/exp OR 'Helicobacter pylori':ti:ab OR 'Snus':ti:ab OR 'snuff':ti:ab OR 'cox inhibitors':ti:ab OR 'Coxib':ti:ab OR 'Glucocorticoids':ti:ab OR 'Corticosteroids':ti:ab OR 'Bisphosphonates':ti:ab OR 'Ssri':ti:ab OR 'snri':ti:ab OR 'serotonin uptake':ti:ab OR 'Tricyclic':ti:ab OR 'GERD':ti:ab OR 'NERD':ti:ab OR 'non erosive reflux':ti:ab OR 'risk factor'/exp) AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial'/exp OR 'meta analysis'/exp OR 'multi-center study'/exp OR random:ti,ab OR randomly:ti,ab OR randomized:ti,ab OR controlled:ti,ab OR control:ti,ab OR controls:ti,ab OR 'cohort analysis'/exp OR 'case control study'/exp OR cohort:ti,ab OR 'case control':ti,ab OR observational:ti,ab) OR ('review'/exp AND systematic:ti AND systematic:ab) AND ('peptic ulcer bleeding'/exp OR 'peptic ulcer bleeding':ti OR 'peptic ulcer bleeding':ab OR 'peptic ulcer hemorrhage':ti OR 'peptic ulcer hemorrhage':ab OR 'peptic ulcer hemorrhages':ti OR 'peptic ulcer hemorrhages':ab OR 'duodenal ulcer bleeding'/exp OR 'duodenal ulcer bleeding':ti OR 'duodenal ulcer bleeding':ab OR 'duodenal ulcer bleedings':ti OR 'duodenal ulcers bleedings':ab OR 'duodenal ulcer hemorrhage':ti OR 'duodenal ulcer hemorrhage':ab OR 'duodenal ulcer hemorrhages':ti OR 'duodenal ulcer hemorrhages':ab OR 'duodenal ulcer haemorrhage':ti OR 'duodenal ulcer haemorrhage':ab OR 'duodenal ulcer haemorrhages':ti OR 'duodenal ulcer haemorrhages':ab OR 'gastric ulcer bleeding'/exp OR 'gastric ulcer bleeding':ti OR 'gastric ulcer bleeding':ab OR 'gastric ulcer bleedings':ti OR 'gastric ulcer bleedings':ab OR 'stomach ulcer hemorrhage':ti OR 'stomach ulcer hemorrhage':ab OR 'stomach ulcer hemorrhages':ti OR 'stomach ulcer hemorrhages':ab OR 'gastric ulcer hemorrhage':ti OR 'gastric ulcer hemorrhage':ab OR ((ulcer:ti OR ulcer:ab OR ulcers:ti OR ulcers:ab) AND (peptic:ti OR peptic:ab OR duodenal:ti OR duodenal:ab OR stomach:ti OR stomach:ab OR gastric:ti OR gastric:ab OR 'upper gastrointestinal':ti OR 'upper gastrointestinal':ab) AND (hemorrhage:ti OR hemorrhage:ab OR bleeding:ti OR bleeding:ab OR hemorrhages:ti OR hemorrhages:ab OR bleedings:ti OR bleedings:ab)))

Bilaga 3. Praxisundersökning

Enkät till verksamhetschefer vid enheter som behandlar patienter med akut blödande magsår

Enkäten genomförs som en del i SBU:s projekt "Blödande magsår"

Klinik:

Sjukhus:

Primärt upptagningsområde (befolkningsunderlag):

Frågorna avser vilka resurser som finns tillgängliga vid ert sjukhus för behandling av akut blödande magsår:

1. Finns tillgång till endoskopisk behandling?
 - Dygnet runt
 - Dygnet runt via "scoutjour"¹
 - Kontorstid + ibland jourtid²
 - Enbart kontorstid
 - Aldrig

2. Finns tillgång till kirurgisk behandling?
 - Dygnet runt
 - Dygnet runt via "scoutjour"¹
 - Kontorstid + ibland jourtid²
 - Enbart kontorstid
 - Aldrig

3. Finns tillgång till endovaskulär behandling (interventionell radiologi)?
 - Dygnet runt
 - Dygnet runt via "scoutjour"¹
 - Kontorstid + ibland jourtid²
 - Enbart kontorstid
 - Aldrig

4. Finns tillgång till intensivvård?

- Alltid
- Bara vardagar
- Aldrig

5. Behöver patienten transporteras för att få tillgång till den vård som beskrivs ovan?

- Nej
- Ja

¹ Med "scoutjour" menar vi att läkare som inte är jour ändå kan kallas in vid behov.

² Med "kontorstid + ibland jourtid" menar vi att kompetens finns beroende på vem som är jour.

Uppgiftslämnare:

Telefon:

E-post:

Rapporter publicerade av SBU

Gula rapporter (2005–2011)

Blödande magsår (2011), nr 206
Tandförluster (2010), nr 204
Rotfyllning (2010), nr 203
Program för att förebygga psykisk ohälsa hos barn (2010), nr 202
Mat vid diabetes (2010), nr 201
Antibiotikaprofylax vid kirurgiska ingrepp (2010), nr 200
Behandling av sömnbesvär hos vuxna (2010), nr 199
Rehabilitering vid långvarig smärta (2010), nr 198
Triage och flödesprocesser på akutmottagningen (2010), nr 197
Intensiv glukossänkande behandling vid diabetes (2009), nr 196
Patientutbildning vid diabetes (2009), nr 195
Egna mätningar av blodglukos vid diabetes utan insulinbehandling (2009), nr 194
Äldres läkemedelsanvändning – hur kan den förbättras? (2009), nr 193
Transkraniell magnetstimulering (Uppdatering av Kapitel 8 i SBU-rapport 166/2 från 2004) (2007), nr 192. <i>Publiceras endast i elektronisk version på www.sbu.se</i>
Vacciner till barn – skyddseffekt och biverkningar (2009), nr 191
Öppenvinkelglaukom (grön starr) – diagnostik, uppföljning och behandling (2008), nr 190
Rörbehandling vid inflammation i mellanörat (2008), nr 189
Karies – diagnostik, riskbedömning och icke-invasiv behandling (2007), nr 188
Benartärsjukdom – diagnostik och behandling (2007), nr 187
Ljusterapi vid depression samt övrig behandling av årstidsbunden depression (Uppdatering av Kapitel 9 i SBU-rapport 166/2 från 2004) (2007), nr 186. <i>Publiceras endast i elektronisk version på www.sbu.se</i>
Dyspepsi och reflux (2007), nr 185
Nytan av att berika mjöl med folsyra i syfte att minska risken för neuralrörsdefekter (2007), nr 183
Metoder för att främja fysisk aktivitet (2006), nr 181
Måttligt förhöjt blodtryck (Uppdatering av SBU-rapport 170/1 från 2004) (2007), nr 170/1U
Metoder för tidig fosterdiagnostik (2006), nr 182
Hjärnskakning – övervakning på sjukhus eller datortomografi och hemgång? (Uppdatering av rapport från 2000) (2006), nr 180
Metoder för behandling av långvarig smärta (2006), nr 177/1+2
Riskbedömningar inom psykiatrin – kan våld i samhället förutsägas? (2005), nr 175
Bettavvikelser och tandreglering i ett hälsoperspektiv (2005), nr 176
Behandling av ångestsyndrom (2005), nr 171/1+2

Vita rapporter (1999–2011)

Volym och resultat (2011), nr 205
Behandling med vitamin D och kalcium (2006), nr 178
Volym och kvalitet (2005), nr 179
ADHD hos flickor (2005), nr 174
Evidensbaserad äldrevård (2003), nr 163
Rökning och ohälsa i munnen (2002), nr 157
Placebo (2000), Ges ut av Liber, nr 154
Behov av utvärdering i tandvården (2000), nr 152
Sveriges ekonomi och sjukvårdens III, Konferensrapport (2000), nr 149
Alert – Nya medicinska metoder (2000), nr 148
Barn födda efter konstgjord befruktning (IVF) (2000), nr 147
Patient–läkarrelationen (1999), Ges ut av Natur och Kultur, nr 144
Evidensbaserad omvårdnad: Behandling av patienter med schizofreni (1999), nr 4
Evidensbaserad omvårdnad: Patienter med depressionssjukdomar (1999), nr 3
Evidensbaserad omvårdnad: Patienter med måttligt förhöjt blodtryck (1998), nr 2
Evidensbaserad omvårdnad: Strålbehandling av patienter med cancer (1998), nr 1
Evidensbaserad sjukgymnastik: Patienter med ländryggsbesvär (1999), nr 102
Evidensbaserad sjukgymnastik: Patienter med nackbesvär (1999), nr 101

SBU Alert-rapporter (2006–2011)

Datortomografi för misstänkt kranskärlssjukdom, nr 2011-03
Perkutan vertebroplastik och ballongkyfoplastik vid ryggsmärta pga kotkompression som orsakats av osteoporos, nr 2011-02
Lasermedierad värmebehandling av levermetastaser, nr 2011-01
Kateterburen ablationsbehandling vid förmaksflimmer, nr 2010-06
Urinprov vid diagnostik av klamydia hos kvinnor, nr 2010-05
Hem blodtrycksmätning, nr 2010-04
Tidig och riktad ultraljudsundersökning efter fysiskt trauma, nr 2010-03
Silverförband vid behandling av kroniska sår, nr 2010-02
Cilostazol vid behandling av fönstertittarsjuka (claudicatio intermittens), nr 2010-01
Datorstödd träning för barn med ADHD, nr 2009-05
Dopaminerga medel vid restless legs syndrome, nr 2009-04
Laser vid avlägsnande av karies, nr 2009-03
Leukocytaferes vid inflammatorisk tarmsjukdom, främst ulcerös kolit, nr 2009-02
Kylbehandling av nyfödda barn som drabbats av allvarlig syrebrist under förlossningen, nr 2009-01
Mätning av kväveoxid i utandningsluft vid astma, nr 2008-05
Screening för bukaortaanerysm, nr 2008-04
Ranibizumab för behandling av åldersförändringar i näthinnans gula fläck, nr 2008-03

EEG-baserad anestesiidjupsmonitorering, nr 2008-02

Allmän barnvaccination mot HPV 16 och 18 i syfte att förebygga livmoderhalscancer, nr 2008-01

Självtestning och egenvård vid användning av blodproppsförebyggande läkemedel, nr 2007-05

Operation vid brytningsfel i ögat, nr 2007-04

Datorbaserad kognitiv beteendeterapi vid ångestsyndrom eller depression, nr 2007-03

Perkutan vertebroplastik vid svår ryggsmärta pga kotkompression, nr 2007-02

Pacemaker för synkronisering av hjärtkamrarnas rytm (CRT) vid kronisk hjärtsvikt, nr 2007-01

Nya immunmodulerande läkemedel vid måttlig till svår psoriasis, nr 2006-07

Implanterbar defibrillator, nr 2006-06

Natriuretiska peptider som hjälp vid diagnostik av hjärtsvikt, nr 2006-05

ST-analys i kombination med CTG (STAN) för fosterövervakning under förlossning, nr 2006-04

Individanpassad vård av underburna barn – NIDCAP, nr 2006-03

Sänkning av kroppstemperaturen efter hävt hjärtstopp, nr 2006-02

Bilaterala cochleaimplantat (CI) hos barn, nr 2006-01

Rapporter på engelska (2001–2011)

Dementia (2008), three volumes, no 172E

Obstructive Sleep Apnoea Syndrome (2007), no 184E

Interventions to Prevent Obesity (2005), no 173E

Moderately Elevated Blood Pressure (2004), Volume 2, no 170/2

Sickness Absence – Causes, Consequences, and Physicians' Sickness Certification Practice, Scandinavian Journal of Public Health, Suppl 63 (2004), no 167/suppl

Radiotherapy for Cancer (2003), Volume 2, no 162/2

Treating and Preventing Obesity (2003), no 160E

Treating Alcohol and Drug Abuse (2003), no 156E

Evidence Based Nursing: Caring for Persons with Schizophrenia (1999/2001), no 4E

Chemotherapy for Cancer (2001), Volume 2, no 155/2
