

5

10

Conceptrichtlijn Tractus digestivus bloedingen

15

20

25

30

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)

IN SAMENWERKING MET

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

35

Nederlandse Internisten Vereniging

Nederlandse Vereniging voor Intensive Care

Nederlandse Vereniging van Spoedeisende Hulp Artsen

Patientenfederatie Nederland

40

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

45

Colofon

CONCEPTRICHTLIJN TRACTUS DIGESTIVUS BLOEDINGEN

© 2026

5

Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)

Wilhelminastraat 13

2011 VH Haarlem

Tel. 023 551 3016

10

Mail: secretariaat@mdl.nl

Website: <https://www.mdl.nl/>

15

20

25

30

35

40

Alle rechten voorbehouden.

45

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen.

50

Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoudsopgave – Richtlijn Tractus digestivus bloedingen

	<i>Samenstelling van de werkgroep.....</i>	<i>4</i>
5	<i>Startpagina – Richtlijn Tractus digestivus bloedingen</i>	<i>5</i>
	<i>Verantwoording.....</i>	<i>7</i>
	Kwalitatieve raming van mogelijke financiële gevolgen in het kader van de Wkkgz [na de commentaarfase].....	11
	<i>Module Eerste opvang (pre-endoscopische behandeling).....</i>	<i>12</i>
10	Sub-module Resuscitatie (overgenomen uit de richtlijn Bloedingen tractus digestivus 2017).....	13
	Sub-module Transfusiebeleid (overgenomen uit de richtlijn Bloedingen tractus digestivus 2017)	14
	Submodule Tranexaminezuur	15
	Submodule Gebruik van DOACs	43
15	<i>Module Niet-variceuze bovenste tractus digestivus bloedingen.....</i>	<i>61</i>
	Sub-module Risicostratificatie (overgenomen uit de richtlijn Bloedingen tractus digestivus 2017)	62
	Submodule Timing van gastroscopie.....	64
	Sub-module Procedurele sedatie en analgesie	91
20	Sub-module Endoscopische behandeling van ulcusbloedingen (overgenomen uit de richtlijn 2017)	92
	Submodule Behandeling met over-the-scope clips.....	95
	Submodule Transcatheter arteriële embolisatie.....	121
	<i>Module Varixbloedingen</i>	<i>134</i>
25	Submodule Transjugulaire Intrahepatische Portosystemische Shunt (TIPS) - behandeling.....	135
	<i>Module Behandeling van angiodysplasieën</i>	<i>177</i>
	<i>Module Onderste tractus digestivus bloedingen</i>	<i>207</i>
	Submodule Risicostratificatie	207
	Submodule Colonoscopie bij acuut of ongoing rectal bloedverlies	211
30		
	<i>Bijlagen</i>	
	Stroomschema Algoritme voor de behandeling van ulcusbloedingen.....	129
	Stroomschema Endoscopische behandeling van varixbloedingen.....	175
35	Stroomschema TIPS bij maag- en oesophagusvarixbloedingen.....	176

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep

- Dr. I.L. (Lisanne) Holster (voorzitter), MDL-arts, Maasstad Ziekenhuis (NVMDL)
- 5 • Dr. E.T.T.L. (Eric) Tjwa, MDL-arts, Radboud UMC (NVMDL)
- Dr. L.G. (Lisette) Capelle, MDL-arts, Meander Medisch Centrum Amersfoort (NVMDL)
- Dr. N.L. (Nicolette) de Groot, MDL-arts, Rode Kruis Ziekenhuis Beverwijk (NVMDL)
- Dr. J.F. (Jilling) Bergmann, MDL-arts, HagaZiekenhuis (NVMDL)
- Dr. J.J. (Jurjen) Boonstra, MDL-arts, Leids Universitair Medisch Centrum (NVMDL)
- 10 • Drs. C.M.J. (Lia) Goltstein, AIOS MDL-ziekten, Jeroen Bosch ziekenhuis (NVMDL)
- Drs. T.E.A. (Tychon) Geeraedts, Radboud UMC (NVvR)

Klankbordgroep

- Dr. K.H. (Klaas) de Groot, internist-intensivist, Franciscus en Vlietland te Rotterdam en Schiedam (NVIC)
- 15 • Drs. K.S. (Kay) van Wonderen, SEH-arts, Treant (NVSHA)
- Dr. C. (Charlotte) van Noord, internist, Maasstad Ziekenhuis (NIV)

Met ondersteuning van

- 20 • Dr. E. V. (Ekaterina) Baranova-van Dorp, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Dr. N. (Nikita) van der Zwaluw, senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (tot 22-09-2025)

25

Startpagina – Richtlijn Tractus digestivus bloedingen

Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn beschrijft de zorg voor patiënten met (acute) tractus digestivus bloedingen.

5 Het betreft een herziening van de richtlijn Bloedingen tractus digestivus uit 2017.

In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- Pre-endoscopische behandeling: resuscitatie, transfusiebeleid, gebruik van tranexaminezuur en DOACs
- 10 • Risicostratificatie bij bovenste tractus digestivus bloedingen
- Timing van gastroscopie bij niet-variceuze bovenste tractus digestivus bloedingen
- Endoscopische behandeling van ulcusbloedingen met conventionele modaliteiten en plaatsing van over-the-scope clips
- Transcatheter arteriële embolisatie bij bovenste tractus digestivus bloedingen
- 15 • Pre-emptive transjugulaire intrahepatische portosystemische shunt (TIPS) bij maag- en slokdarmvarixbloedingen
- Behandeling met octreotide en thalidomide bij angiodysplasieën dunne darm
- Risicostratificatie bij acuut of ongoing rectaal bloedverlies
- Colonoscopie bij acuut of ongoing rectaal bloedverlies en hemodynamische stabiliteit

20

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners in de tweede en derde lijn die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met (acute) gastro-intestinale bloedingen, waaronder: MDL-artsen, radiologen, internisten, chirurgen, intensivisten en SEH-artsen.

25

Voor patiënten

Acute gastro-intestinale bloedingen zijn plotselinge bloedingen in het maag-darmkanaal. Dit is een acute situatie waarbij snelle medische beoordeling en behandeling nodig kan zijn. De bloeding kan afkomstig zijn uit het bovenste deel van het maag-darmkanaal (slokdarm, maag of twaalfvingerige darm) of uit het onderste deel (dunne darm, dikke darm of endeldarm).

30

Klachten kunnen bijvoorbeeld bestaan uit het braken van bloed, zwarte of bloederige ontlasting en/of duizeligheid of zwakte. Mogelijke oorzaken van een acute gastro-intestinale bloeding zijn bijvoorbeeld een maag- of twaalfvingerige darmzweer, slokdarmspataderen (vaak bij leverziekte), divertikelbloeding in de dikke darm of angiodysplasieën (kwetsbare, verwijde bloedvaatjes) in de maag, dunne of dikke darm.

35

Deze richtlijn geeft aanbevelingen over de behandeling van gastro-intestinale bloedingen.

- Meer informatie over bloedverlies uit een maagzweer is te vinden op Thuisarts: <https://www.thuisarts.nl/maagzweer/ik-heb-maagzweer>
- 40 • Meer informatie over bloedverlies uit de darm is te vinden op Thuisarts: <https://www.thuisarts.nl/bloed-uit-anus/er-komt-bloed-uit-mijn-anus-poepgat>

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL). De richtlijn is opgesteld door een commissie met vertegenwoordigers vanuit MDL-artsen en radiologen en inbreng van internisten, SEH-artsen en intensivisten. Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door de inbreng van Patiëntenfederatie Nederland tijdens de knelpuntenanalyse en in de commentaarfase.

45

50 Toepassen

Er zijn drie stroomdiagrammen bij de richtlijn ontwikkeld:

- Algoritme voor de behandeling van ulcusbloedingen [hyperlink]
- Endoscopische behandeling van varixbloedingen [hyperlink]
- TIPS bij maag- en slokdarmvarixbloedingen [hyperlink]

5 **Status van de richtlijn**

De richtlijn 'Tractus digestivus bloedingen' is opgenomen in het cluster 'Benigne bovenste tractus digestivus'.

Intellectuele eigendomsrechten

- 10 Voor alle richtlijnmodules gelden de [Gebruikersvoorwaarden richtlijnendatabase](#).

Verantwoording

- 5 Voor meer details over de gebruikte richtlijnmethodologie verwijzen wij u naar de [Werkwijze](#). Relevante informatie voor de ontwikkeling/herziening van deze richtlijnmodule is hieronder weergegeven.

Algemene gegevens

- 10 De ontwikkeling/herziening van deze richtlijnmodule werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.demedischspecialist.nl/kennisinstituut) en werd gefinancierd door de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijnmodule.

Samenstelling werkgroep

- 15 Voor het ontwikkelen van de richtlijnmodule is in 2023 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van relevante specialismen (zie hiervoor de Samenstelling van de werkgroep) die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met (acute) tractus digestivus bloedingen.

Belangenverklaringen

20 Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten via secretariaat@kennisinstituut.nl.

Tabel 1. Gemelde (neven)functies en belangen werkgroep

Naam	Hoofdfunctie	Nevenwerkzaamheden	Persoonlijke Financiële belangen	Persoonlijke Relaties	Extern gefinancierd onderzoek	Intell, belangen en reputaties	Overige belangen	Actie
Eric Tjwa	MDL arts Radboudumc 0.9 fte	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	geen restrictie
Jilling Bergmann	MDL-arts in Haga Ziekenhuis Den Haag	MDL-arts DC Klinieken Lairesse	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	geen restrictie
Jurjen Boonstra	Maag-, Darm-, Leverarts Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) 1.0 fte	Redactieraad Nederlands tijdschrift voor Oncologie	Geen	Neen	1. TRIASSIC studie (gerandomiseerde studie ESD vs TAMIS rectum laesies >2cm) - darmkanker- gesponsord door ZonMW, geen projectleider* 2. RUBATO trial (studie naar patient preferentie follow- up na T1 CRC), vragenlijst onderzoek onder patiënten en dokters, na darmkanker, gesponsord door ZonMW, geen projectleider** * ZonMw - 'A multicentre, randomised controlled trial comparing Transanal minimal invasive Surgery (TAMIS) and endoscopic Submucosal Dissection (ESD) for resection of non- pedunculated rectal lesions.'- Geen projectleider ** ZonMw - 'Exploring preferences and attitudes of Both patients And doctors Towards surveillance after local	Geen	Geen	geen restrictie

					resection of T1 colorectal cancer: the RUBATO-study' - Geen Projectleider			
Lia Goltstein	AIOS Maag-, Darm- en Leverziekten (betaald) - Radboudumc AIOS Interne geneeskunde, vooropleiding MDL (betaald) - Jeroen Bosch ziekenhuis	Arts-onderzoeker Evidence based management of Gastrointestinal angiodysplasias (onbetaald) - Radboudumc	Geen persoonlijke financiële belangen.	Geen persoonlijke relaties die baat kunnen hebben bij een bepaalde uitkomst van het advies.	De SAIPAN studie* (binnen mijn promotietraject; Clinicaltrials. Gov ID: NCT02874326) - werd gesponsord door ZonMw - Geen projectleider * 'Effectiveness of Somatostatin Analogues in Patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and symptomatic gastrointestinal bleeding, the SAIPAN-trial: a multicenter, randomized, open-label, parallel-group, superiority trial'	Geen intellectuele belangen of reputatie die baat hebben/heeft bij een bepaalde uitkomst.	Niet van toepassing	geen restrictie
Lisanne Holster (vz.)	NVMDL	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	geen restrictie
Lisette Capelle	MDL-arts in Meander Medisch centrum	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	geen restrictie
Nicolette de Groot	MDL arts zelfstandig werkzaam in RKZ beverwijk	Geen	Geen	Nee	Nee	Niet van toepassing	Niet van toepassing	geen restrictie
Tychon Geeraedts	Interventieradioloog bij Radboud UMC	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	geen restrictie

Tabel 2. Gemelde (neven)functies en belangen klankbordgroep

<i>Naam</i>	<i>Hoofdfunctie</i>	<i>Nevenwerkzaamheden</i>	<i>Persoonlijke Financiële belangen</i>	<i>Persoonlijke Relaties</i>	<i>Extern gefinancierd onderzoek</i>	<i>Intell, belangen en reputaties</i>	<i>Overige belangen</i>	<i>Acttie</i>
<i>Charlotte van Noord</i>	Internist-acute geneeskunde Maastricht Ziekenhuis	sinds 30 oktober 2025 geen voorzitter meer	Geen	Niet van toepassing	Niet van toepassing	Niet van toepassing	Niet van toepassing	geen restrictie
<i>Kay van Wonderen</i>	SEH-arts, Treant	Penningmeester NVSHA Vacatiegelden	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	geen restrictie
<i>Klaas de Groot</i>	Internist-intensivist, Franciscus en Vlietland te Rotterdam en Schiedam	Commissie Richtlijnontwikkeling NVIC, onbetaald FMS - kennisinstituut, clusterstuurgroep IC, onbetaald	Geen financieel belang	Geen	REMAP-CAP - ZonMw - Pneumonie behandeling - Geen projectleider - REMAP-CAP (tot januari 2025 locale hoofdonderzoeker)	Geen	Geen	geen restrictie

Inbreng patiëntenperspectief

De werkgroep besteedde aandacht aan het patiëntenperspectief door het uitnodigen van Patiëntenfederatie Nederland voor de schriftelijke knelpunteninventarisatie. Het verslag hiervan is besproken in de werkgroep. De conceptringlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan Patiëntenfederatie Nederland en de eventueel aangeleverde commentaren zijn bekeken en verwerkt.

Kwalitatieve raming van mogelijke financiële gevolgen in het kader van de Wkkgz [na de commentaarfase]

- 10 Bij de richtlijnmodule voerde de werkgroep conform de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz) een kwalitatieve raming uit om te beoordelen of de aanbevelingen mogelijk leiden tot substantiële financiële gevolgen. Bij het uitvoeren van deze beoordeling is de richtlijnmodule op verschillende domeinen getoetst (zie het stroomschema bij Werkwijze).

15

Module	Uitkomst raming	Toelichting
Module [naam]	[geen/ mogelijk] financiële gevolgen	[plaatsen desbetreffende uitkomst 1, 2, 3, 4 of 5]

Module Eerste opvang (pre-endoscopische behandeling)

Uitgangsvraag

Deze module omvat de volgende uitgangsvragen:

- 5 1. Waaruit bestaat de eerste opvang van een patiënt met de verdenking op een
 bovenste tractus digestivus bloeding?
- 2. Wat is het transfusiebeleid bij patiënten met een verdenking op een tractus
 digestivus bloeding?
- 10 3. Wat is de plaats van tranexaminezuur bij patiënten met acute gastro-intestinale
 bloedingen?
- 4. Wat is de aanbevolen strategie voor het gebruik van DOACs bij patiënten met acute
 gastro-intestinale bloedingen?

15

20

25

30

35

40

45

50

Sub-module Resuscitatie (overgenomen uit de richtlijn Bloedingen tractus digestivus 2017)

Uitgangsvraag

- 5 Waaruit bestaat de eerste opvang van een patiënt met de verdenking op een bovenste tractus digestivus bloeding?

Zoeken en selecteren

- 10 Voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag is gebruikgemaakt van de NVMDL richtlijn Bloedingen tractus digestivus uit 2017.

Overwegingen

Alvorens er aanvullend onderzoek kan worden verricht naar de oorzaak van de bloeding dient een eerste behandeling plaats te vinden om de patiënt te stabiliseren.

- 15
- Er moet een goedlopend infuus worden ingebracht met een grote infuusnaald. Afhankelijk van de in- of transfusiebehoefte dient een tweede infuus te worden ingebracht.
 - Volumeresuscitatie kan worden toegepast middels kristalloïden (bijvoorbeeld NaCl 0,9% of Ringer's lactaat). Op basis van literatuur lijkt er geen plaats voor volume resuscitatie middels colloïden zoals albumine of hydroxyethyl starch.
- 20
- Adequate hemodynamische bewaking is nodig. Op welk soort afdeling (zaal, MCU, ICU) de patiënt moet worden opgenomen hangt sterk af van de kliniek van de patiënt, de lokale situatie en beschikbaarheid. Patiënten met significante comorbiditeit en hemodynamische instabiliteit dienen bij voorkeur op de MCU/ICU te worden bewaakt.
- 25
- Voor aspiratie moet worden gewaakt! Bij een massale bloeding moet intubatie worden overwogen. Het bewustzijn van de patiënt is medebepalend voor de noodzaak van deze ingreep.
- 30
- De patiënt mag niets per os gebruiken totdat de endoscopie is verricht. Advies over voeding na de endoscopie is afhankelijk van de bevindingen.
 - Het nut van een diagnostische maagsonde is onduidelijk en routinematig gebruik wordt niet geadviseerd.

Aanbeveling(en)

De eerste opvang en behandeling van een patiënt met de verdenking op een acute tractus digestivus bloeding is gericht op hemodynamische stabilisatie en bewaking.

35

Kennisvragen: Binnen deze module zijn geen kennisvragen geformuleerd.

40

45

Sub-module Transfusiebeleid (overgenomen uit de richtlijn Bloedingen tractus digestivus 2017)

Uitgangsvraag

- 5 Wat is het transfusiebeleid bij patiënten met met een verdenking op een tractus digestivus bloeding?

Zoeken en selecteren

- 10 Voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag is gebruikgemaakt van de NVMDL richtlijn Bloedingen tractus digestivus uit 2017.

Overwegingen

- 15
- Bij hemodynamische instabiliteit en tekenen van een massale bloeding dient altijd erythrocytenconcentraat gegeven te worden, ook als het uitgangshb normaal is. Bij een acute bloeding gaan erythrocyten en plasma in gelijke onderlinge verhouding verloren. Laboratoriumonderzoek zal in dat geval een normaal hemoglobinegehalte tonen. Bij transfusie van meerdere eenheden erythrocytenconcentraat zal ook plasma getransfundeerd moeten worden volgens lokaal transfusie protocol.
 - Bij hemodynamische stabiliteit dient men de drempel voor transfusie te individualiseren op basis van gevonden pathologie en weefselhypoxie. Er is opnieuw discussie ontstaan over het nut van restrictief transfusiebeleid versus liberaal transfusiebeleid. Recente publicatie van een randomised-controlled trial waarbij patiënten werden gerandomiseerd tussen restrictief transfusiebeleid (transfusie bij Hb < 4.5 mmol/L) en liberaal transfusiebeleid (transfusie bij Hb < 5.5 mmol/L), toonde aan dat een restrictief beleid beter is dan een liberaler beleid. Het is de vraag of deze studie wel voldoende representatief was voor de gehele populatie met bovenste tractus bloedingen, gezien patiënten met massale bloedingen en patiënten met comorbiditeit werden uitgesloten. Ook een recent Cochrane review en een grote meta-analyse (niet specifiek gericht op tractus digestivus bloeding) toonden dat een liberaal transfusiebeleid niet tot betere uitkomsten leidde in vergelijking met een restrictief transfusiebeleid, of vice versa.
- 20
- 25
- 30

Ons voorlopig advies is terughoudend te zijn met bloedtransfusie. Echter, het bloedtransfusiebeleid kan ruimer zijn bij patiënten met ernstige comorbiditeit.

- 35
- Het streef Hb voor een restrictief beleid ligt tussen de 4.5 en 5.5 mmol/l.
 - Erythrocytenconcentraat niet bij Hb > 6.0 mmol/l.
 - Let op: streef-Hb bij varicesbloedingen niet hoger dan 5 mmol/l.

Aanbevelingen

Bij patiënten die zich presenteren met een verdenking op een tractus digestivus bloeding dient men een restrictief transfusiebeleid te voeren. Dit is wel afhankelijk van de comorbiditeit en de etiologie van de bloeding.

40

Kennisvragen: Binnen deze module zijn geen kennisvragen geformuleerd.

Submodule Tranexaminezuur

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van tranexaminezuur bij patiënten met acute gastro-intestinale bloedingen?

5

Introduction (English)

Currently, tranexamic acid (TXA) is rarely used by gastroenterologists, but some patients already receive TXA in the ambulance and it is also sometimes used in the intensive care setting. There is also regular discussion about the use of tranexamic acid in patients with an ongoing bleeding where there are few or no other treatment options. In patients with a gastrointestinal bleeding, there are conflicting results in the scientific field. However, tranexamic acid is often used with positive results in the treatment of trauma or during surgery.

10

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: *What are the favorable and unfavorable effects of tranexamic acid in adult patients with an acute (upper or lower) gastrointestinal bleeding, compared to placebo?*

15

Table 1. PICO

Patients	Adult patients with an acute (upper or lower) gastrointestinal bleeding
Intervention	(intravenous or enteral) tranexamic acid + standard of care
Control	No tranexamic acid (placebo) + standard of care
Outcomes	Mortality, (any) thromboembolic events, re-bleeding (in the first 5 days), blood transfusion, length of hospital stay
Other selection criteria	Study design: systematic reviews and randomized controlled trials Treatment in the control group included proton-pump inhibitor (PPI) use Language: English Publication date: from 2005

20

Relevant outcome measures

The guideline panel considered mortality and any thromboembolic events as **critical** outcome measures for decision making; and re-bleeding, blood transfusion, and length of hospital stay as **important** outcome measures for decision making.

25

A priori, the guideline panel did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The guideline panel defined the following thresholds for effect measures as a minimal clinically important difference per outcome:

30

1. mortality: 25% relative reduction (assuming a 4% mortality rate);
2. any thromboembolic events: 50% increase (assuming a 1.2% rate of any thromboembolic event);
3. re-bleeding: 10% relative reduction (assuming a 10% rebleeding rate, in the HALT-IT trial it was 5-8%);
4. blood transfusion: 10% relative reduction (assuming a 70% average risk of receiving a blood transfusion);
5. length of hospital stay: mean difference (MD) > 1 day.

35

Search and select (Methods)

A systematic literature search was performed by a medical information specialist using the following bibliographic databases: Embase.com and Ovid/Medline. Both databases were searched from 01-01-2004 to 16-06-2024 for systematic reviews and RCTs. Systematic searches were completed using a combination of controlled vocabulary/subject headings (e.g., Emtree-terms, MeSH) wherever they were available and natural language keywords. Duplicates were removed using EndNote software. After deduplication a total of 281 records were imported for title and abstract screening. Initially, 9 studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 4 studies were excluded (see exclusion reasons in a table under the tab 'Evidence tabellen'), and 5 studies were included.

Summary of literature

Description of studies

A total of 5 randomized controlled trials (RCTs) were included in the analysis of literature. Three studies investigated intravenous tranexamic acid (TXA) (Tavakoli, 2018; Roberts, 2020; Kumar, 2024), and two studies reported the effectiveness of TXA solution administered via nasogastric tube (Karadaş, 2020; Saidi, 2017). Tavakoli (2018) used a combination of intravenous and enteral TXA (via nasogastric tube) in one of the three trial arms.

In all studies patients in the intervention and control groups received standard treatment for acute gastrointestinal (GI) bleeding. Most trials included patients with an acute upper GI bleeding, with a smaller percentage of patients with a lower GI bleeding.

Intravenous TXA

Tavakoli (2018) was a single-center, double-blinded RCT conducted in Rasoul-e-Akram Hospital in Tehran (Iran). All adult patients admitted to the emergency room or ICU with signs of an acute GI bleeding were eligible. In total, 410 patients with GI bleeding were enrolled and allocated in three groups (intravenous TXA, intravenous TXA combined with enteral TXA (administered via nasogastric tube), and placebo (normal saline)). The most frequent cause of upper GI bleeding in the study was a duodenal ulcer (30.7%). A diverticular bleeding was found during colonoscopy in 4.9% of the patients. The outcomes were assessed at 72 hours after admission and after 1 month since discharge from the hospital.

Roberts (2020) described results of an international, multi-centre, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial (HALT-IT) performed in 164 hospitals in 15 countries (the UK, Pakistan, Nigeria, Egypt, Malaysia, Georgia, Romania, Nepal, Sudan, Saudi Arabia, Spain, Ireland, Albania, Papua New Guinea, and Australia). In total, 12.009 patients with signs of a GI bleeding were enrolled and randomly assigned to intravenous TXA (n=5.994, 49.9%) or placebo groups (n=6.015, 50.1%). 11% of patients had an acute lower GI bleeding and 89% an upper GI bleeding. The outcomes were assessed at 24 hours, 5 days and 28 days after randomization.

5 Kumar (2024) conducted a single-center, double-blinded, randomized controlled trial at the Institute of Liver & Biliary Sciences (ILBS) in New Delhi (India). In total, 600 patients with liver cirrhosis due to any cause and an acute upper GI bleeding were randomized to receive intravenous TXA or placebo, next to standard treatment. The most common sources of upper GI bleeding in this trial were esophageal and gastric varices (approximately 69% and 9%, respectively). The primary outcome measure was the proportion of patients developing 5-day treatment failure (i.e., the absence of control of bleeding or re-bleeding within 5 days). Outcomes were assessed at 5 days and 6 weeks after randomization.

10 *Enteral TXA*

Saidi (2017) was a prospective, placebo-controlled trial of TXA administration via nasogastric tube in patients with gastric or duodenal ulcer bleeding. In total, 131 patients were enrolled in the study, which was conducted at the Hazrat Rasool General Hospital, Tehran (Iran). TXA solution and placebo (normal saline) were administered via nasogastric tube. Outcomes were measured within 30 days after initial intervention.

20 Karadaş (2020) was a prospective, single-center, double-blinded, placebo-controlled, randomized trial in patients with an acute upper GI bleeding (excluding variceal bleeding). The trial was conducted in an academic emergency department (ED) in Turkey. Initially 162 patients were enrolled; after exclusion of patients with variceal bleeding, 157 patients were analyzed. In most cases (65%) the bleeding was due to peptic ulcer disease. TXA solution and placebo (normal saline) were administered via nasogastric tube. Outcomes were assessed 30 days after initial presentation to the ED by telephone interviews.

25 Important study characteristics and results are summarized in Table 2. The assessment of risk of bias is summarized in Table 'risk of bias' under the tab 'Evidence tabellen'.

Table 2. Characteristics of included studies

Study	Participants	Inclusion/ exclusion criteria	Comparison	Follow-up	Outcome measures	Risk of bias (per outcome measure)*
Intravenous tranexamic acid						
Tavakoli 2018	N at baseline Intervention 1: 138 Intervention 2: 133 Control: 139 Age (mean, SD) Intervention 1: 60.5 ± 15.4 Intervention 2: 56.7 ± 20.4 Control: 59.1 ± 15.7 Sex (male), n (%) Intervention 1: 85 (61.6) Intervention 2: 97 (72.9) Control: 92 (66.2) Source of GI bleeding*, n (%) - upper GI: n.a., 30.7% duodenal ulcer - lower GI: n.a.	Inclusion criteria: Adult patients with GI Bleeding Exclusion criteria: age <18 years, pregnancy, lactation, oral contraceptive pill use, history of a recent (12 months) thromboembolic disease, malignancy, end-stage renal disease and/or nephrotic syndrome, underlying cardiac arrhythmia with anticoagulant use; oral body temperature > 38°C, vision impairment, seizures, severe liver disease and/or history of variceal bleeding, unobtainable informed consent	Intervention 1: 1 g i.v. TXA every 6h + standard of care Intervention 2: 1 g start-dose TXA via nasogastric tube, followed by i.v. TXA + standard of care Control: placebo (sodium chloride 0.9% i.v. and via nasogastric tube) + standard of care	24-72 hours + 1 month where possible	Mortality (72 hrs), n % Intervention 1: 1/138 (0.7) Intervention 2: 2/133 (1.5) Control: 6/139 (4.3) Mortality rate (at 1 month), n (%) Intervention 1: 9/115 (7.8) Intervention 2: 11/115 (9.6) Control: 18/119 (15.1) Re-bleeding (72 hrs), n (%) Intervention 1: 9/138 (6.5) Intervention 2: 11/133 (8.3) Control: 13/139 (9.4) Re-bleeding (1 month), n (%) Intervention 1: 2/133 (1.5) Intervention 2: 1/131 (0.8) Control: 1/138 (0.7) Thromboembolic events (at 1 month), n (%) Intervention 1: 1/137 (0.7) Intervention 2: 0/132 (0.0) Control: 5/138 (3.6) Blood transfusion, n (%) Intervention 1: 2/133 (1.5) Intervention 2: 1/131 (0.8) Control: 1/138 (0.7)	Some concerns (all-cause mortality at 1 month; thromboembolic events at 1 month, need for transfusion at 1 month, re-bleeding at 1 month) LOW (outcomes measured within 72 hrs of admission)

					Length of hospital stay, mean±SD (days) Intervention1: 3.50 ± 1.21 Intervention 2: 4.01 ± 1.66 Control: 3.86 ± 1.92	
Roberts 2020	N at baseline Intervention: 5994 Control: 6015 Age (mean, SD) Intervention: 58.1 (17.0) Control: 58.1 (17.0) Sex (male), n (%) Intervention: 3852 (64) Control: 3891 (65) Source of GI bleeding, n (%) - upper GI Intervention: 5320 (89) Control: 5361 (89) - lower GI Intervention: 674 (11) Control: 654 (11) - haematemesis Intervention: 4285 (72) Control: 4240 (71) - melaena or fresh blood per rectum Intervention: 4573 (76) Control: 4626 (77) - suspected variceal bleeding Intervention: 2694 (45) Control: 2739 (46)	Inclusion criteria: patients aged ≥16 years or ≥18 years (adult age according to law in participating countries) with acute GI bleeding and if the responsible clinician was substantially uncertain whether to use TXA Exclusion criteria: patients in whom the responsible clinician considered there to be a clear indication for TXA (e.g. traumatic haemorrhage) or contraindication to TXA (e.g. history of convulsions, thromboembolic disease) were excluded	Intervention: 1 g TXA added to a 100 mL infusion bag of 0.9% sodium chloride and infused by slow intravenous injection over 10 min, followed by a maintenance dose of 3 g TXA added to 1 L of any isotonic intravenous solution and infused at 125 mg/h for 24 h + standard of care Control: placebo (sodium chloride 0.9%) added to a 100 mL infusion bag of 0.9% sodium chloride and infused by slow intravenous injection over 10 min, followed by placebo added to 1 L of any isotonic intravenous solution and infused at 125 mg/h for 24 h + standard of care	28 days after randomization or discharge from the hospital, whichever occurred first	Mortality at 28 days, n (%) Intervention: 564 (9.5) Control: 548 (9.2) RR (95% CI) 1.03 (0.92–1.16) Mortality due to bleeding within 5 days of randomization, n (%) Intervention: 222 (3.7) Control: 226 (3.8) RR 0.99 (0.82 - 1.18) Thromboembolic event, n (%) Intervention: 86/5952 (1.4) Control: 72/5977 (1.2) RR (95% CI) 1.20 (0.88 - 1.64) Re-bleeding within 5 days of randomization, n(%) Intervention: 287 (4.8) Control: 315 (5.3) RR (95% CI): 0.91 (0.78 - 1.07) Blood transfusion, n (%) Intervention: 4076/5951 (68.5) Control: 4129/5978 (69.1) RR (95% CI) 0.99 (0.97 to 1.02) Length of hospital stay, mean: n.a.	LOW (all outcomes)
Kumar 2024	N at baseline Intervention: 300	Inclusion criteria:	Intervention:	during hospital stay	Mortality rate (all cause) (6 weeks), n (%)	Some concerns

	Control: 300 Age (mean, SD) Intervention: 51.4 ± 11.7 Control: 51.9 ± 11.4 Sex (male), n (%) Intervention: 264 (88) Control: 252 (84) Source of GI bleeding*, n (%) - upper GI: 600 (100) - lower GI: 0 (0) - esophageal varices Intervention: 208 (69.3) Control: 206 (68.7) - gastric varices Intervention: 28 (9.3) Control: 29 (9.7) - esophageal and gastric varices Intervention: 23 (7.7) Control: 30 (10.0) - post-EVL esophageal ulcers Intervention: 13 (4.3) Control: 19 (6.3) - duodenal ulcer Intervention: 11 (3.7) Control: 9 (3.0) - gastric ulcer Intervention: 8 (2.7) Control: 3 (1.0)	patients with acute upper GI bleeding and Child-Turcotte-Pugh class B and C cirrhosis of any etiology and an acute upper GI bleeding Exclusion criteria: no cirrhosis, CTP-A cirrhosis, known allergy to TXA, disseminated intravascular coagulation, chronic kidney disease requiring dialysis, recent (in the past 6 months) cerebrovascular accident, thrombotic events (PVT/hepatic vein thrombosis/other sites thrombosis), history of seizures, history of myocardial infarction, pregnancy and lactation	1 g TXA in 100 mL normal saline infused slowly over 10 minutes, followed by 3 g TXA in 1000 mL normal saline over 24 hrs + standard care Control: placebo (normal saline) + 100 mL normal saline infused slowly over 10 minutes, followed by placebo + 1000 mL normal saline over 24 hrs + standard care	and up to 6 weeks (42 days) thereafter	Intervention: 62 (20.7) Control: 84 (28) RR 0.74 (95% CI: 0.55 - 1.00) Mortality first 5 days, n (%) Intervention: 11 (3.7) Control: 17 (5.7) RR 0.58 (95% CI: 0.28 - 1.20) Thromboembolic events, n (%) Intervention: 1 (0.3) Control: 0 (0) RR 1.00 (95% CI: 0.99 - 1.01) Re-bleeding first 5 days, n (%) Intervention: 19 (6.3) Control: 40 (13.3) RR 0.46 (95% CI: 0.28–0.80) Blood transfusion, n (%) Intervention: 239 (79.7) Control: 254 (84.7) RR 0.94 (95% CI: 0.87–1.01) Length of hospital stay, mean, SD, days, <i>among survivors at 42 d</i> Intervention: 7.3 ± 4.5 Control: 8.4 ± 5.8 Mean difference (95% CI) -1.10 (-1.93; -0.27)	(thrombotic events, re-bleeding) LOW (all other outcomes)
--	---	---	--	---	--	--

	- GAVE Intervention: 8 (2.7) Control: 4 (1.3) - no source found on initial endoscopy Intervention: 1 (0.3) Control: 0 (0.0) Etiology of underlying liver disease, n (%) Intervention: alcohol/NASH//HBV/HCV/others 135 (45.0)/ 104 (34.7)/ 11 (3.7)/ 21 (7.0)/ 29 (9.6) Control: alcohol/NASH//HBV/HCV/others 136 (45.3)/ 99 (33.0)/20 (6.7)/ 18 (6.0)/ 27 (9.0)					
Enteral tranexamic acid						
Saidi 2017	N at baseline Intervention: 67 Control: 64 Age (mean, SD) Intervention: 63.8 ± 13.6 Control: 64.7 ± 14.3 Sex (male), n (%) Intervention: 41 (61.2) Control: 41 (64.1) Source of GI bleeding*, n (%) - upper GI: 131 (100), 48.5% from peptic ulcers - lower GI: 0 (0)	Inclusion criteria: ≥18 y.o.; acute bleeding from gastric or duodenal ulcers Exclusion criteria: no benign gastric or duodenal lesion upon endoscopy; GI malignancy, history of thromboembolism, myocardial infarction, ischemic cerebrovascular accident, end stage renal disease, allergy to TXA, ongoing anticoagulation therapy, congenital or acquired	Intervention: 1 g TXA diluted in 250 ml of saline solution via nasogastric tube started in the first 30 minutes of patients' arrival at the ED + standard of care Control: placebo (normal saline) via nasogastric tube + standard of care	4 weeks	Mortality rate (30 days), n (%) Intervention: 4 (6.0) Control: 9 (14.1) Thromboembolic events = deep vein thrombosis, n (%) Intervention: 0 (0) Control: 0 (0) Re-bleeding, n (%) Intervention: 4 (6.0) Control: 12 (18.8) Blood transfusion: n.a.	HIGH (all outcomes)

		coagulopathy, pregnancy or lactation			Length of hospital stay, mean: n.a.	
Karadaş 2020	N at baseline Intervention: 78 Control: 79 Age (mean, SD) Intervention: 62.9 ± 18.7 Control: 63.2 ± 17.3 Sex (male), n (%) Intervention: 52 (66.7%) Control: 54 (68.4%) Source of GI bleeding*, n (%) - upper GI 162 (100), 65% peptic ulcer disease - lower GI: 0 (0)	Inclusion criteria: ≥ 18 y.o., upper GI bleeding Exclusion criteria: documented allergy to TXA; (history of) esophageal variceal bleeding (also in case variceal bleeding was confirmed by diagnostic endoscopy after randomization); any thromboembolic disease; GI hemorrhage secondary to trauma; renal replacement therapy	Intervention: single 2000 mg dose of 5% TXA solution in 100 mL isotonic saline via nasogastric tube + standard of care Control: placebo: 100 mL isotonic saline via nasogastric tube + standard of care	30 days	Mortality (30 days), n (%) Intervention: 8 (10.3) Control: 10 (12.7) Thromboembolic events, n (%) Intervention: 3 (3.8) Control: 1 (1.3) Re-bleeding rate, n (%) Intervention: 9 (11.5) Control: 8 (10.1) Blood transfusion : n.a. Length of hospital stay, mean: n.a.	LOW (all outcomes)

For further details, see the risk of bias table in the appendix

TXA, tranexamic acid; i.v., intravenous; RR, risk ratio; ED, emergency department; GAVE, gastric antral vascular ectasia.

*Tavakoli (2018): data not extractable from figures

Results

Intravenous TXA

Mortality (critical outcome)

Table 3 provides follow-up for the measurement of the outcome ‘mortality’ in the included studies.

Table 3. Follow-up points for outcome measure ‘mortality’

Autor, year	Definition outcome measurement
Tavakoli, 2018	first 24-72 hrs, where possible up to 1-month; numbers for bleeding-related deaths not shown (only as a bar figure)
Roberts, 2020	first 24 hrs due to bleeding, first 5 days due to bleeding, 28 days due to bleeding, 28 days all-cause
Kumar, 2024	first 5 days due to bleeding, 5 days all-cause, 6 weeks (42 days) bleeding-related, 6 weeks (42 days) all-cause

All-cause mortality was reported in the studies by Tavakoli (2018), Roberts (2020) and Kumar (2024) (Figure 1). The study by Tavakoli (2018) had three arms. For this analysis of all-cause mortality only the comparison between intravenous TXA vs. placebo was used, excluding the trial arm with combination treatment (intravenous and enteral TXA via nasogastric tube).

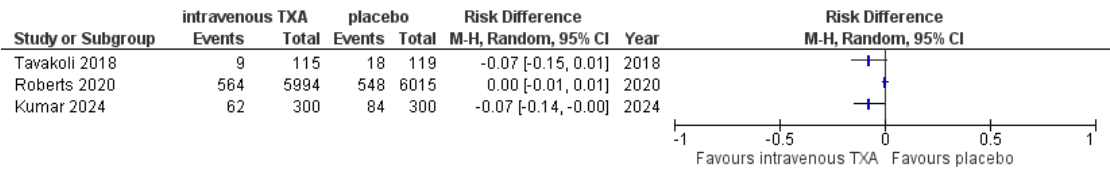


Figure 1. All-cause mortality, complete follow-up (risk difference; intravenous TXA)

In Tavakoli (2018), the all-cause mortality rate at 1 month was 9/115 (7.8%) in the intervention group and 18/119 (15.1%) in the placebo group (RR 0.52 (95% CI 0.24, 1.10)). The loss to follow-up was frequent. It is unclear whether the outcome ‘mortality at 1 month’ includes deaths in the first 72 hours (intervention: 1/138; control: 6/139) in this study.

In Roberts (2020), all-cause mortality at 28 days was 564 (9.5%) in the intervention group and 548 (9.2%) in the control group (RR (95% CI) 1.03 (0.92, 1.16)).

In Kumar (2024), all-cause mortality at 6 weeks was 62 (20.7%) in the intervention group and 84 (28%) in the control group (RR 0.74 (95% CI 0.55, 1.00)).

Mortality within the first 5 days after randomization was reported by Roberts (2020) and Kumar (2024) (Figure 2).

In Roberts, it was 222 (3.7%) in the intervention group and 226 (3.8%) in the placebo group (risk difference, RD -0.00 [95% CI -0.01, 0.01]).

Kumar (2024) reported 11 (3.7%) deaths in the intervention group and 17 (5.7%) in the control group (RD -0.02 [95%CI: -0.05, 0.01]; Figure 2).

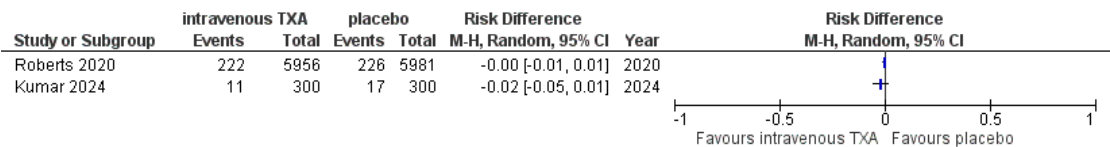


Figure 2. Mortality in the first 5 days (risk difference, intravenous TXA)

(Any) thromboembolic events (critical outcome)

Roberts (2020) found that 86/5952 (1.4%) patients in the TXA group and 72/5977 (1.2%) patients in the control group had a thromboembolic event (either deep vein thrombosis, pulmonary embolism, stroke or myocardial infarction) at 28 days follow-up (RD 0.00 [95% CI: -0.00, 0.01]).

Kumar (2024) reported 1 (0.3%) thromboembolic event in the intervention group (a transient ischemic attack) and 0 events in the control group within a 6-weeks follow-up (RD 0.00 [95%CI: -0.01, 0.01]).

Tavakoli (2018) reported 1 (0.7%) thromboembolic event (not specified) in the intravenous TXA group and 5 (3.6%) events (not specified) in the placebo group at 1 month follow-up (RD -0.03 [95%CI -0.06, 0.01]) (**Figure 3**).

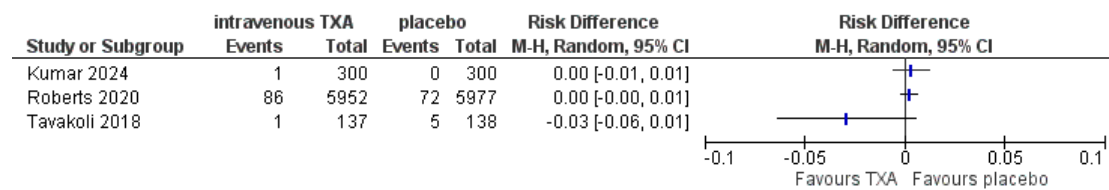


Figure 3. Forest plot of thromboembolic events (intravenous TXA, risk difference)

Re-bleeding (important outcome)

Table 4 provides the definition of the outcome measure 're-bleeding' in the studies of intravenous TXA.

Table 4. Definition of the outcome measure 're-bleeding' in the studies of intravenous TXA

Autor, year	Definition
Tavakoli, 2018	- overt hematemesis; passage of fresh blood from the rectum; a drop in Hb level of >2 g/l within any 24 h period after the first 24 h following endoscopic homoeostasis; shock (defined as a systolic blood pressure of 90 mmHg or a heart rate 110 beats/min) in the presence of continuing melena; or the presence of bright red blood in the stomach or duodenum, or both, at repeat endoscopy when more bleeding was suspected - recorded within the first 72 hrs, and if possible, the patients were followed for 1 month
Roberts, 2020	- diagnosis based on established criteria - within 24 h, within 5 days, within 28 days of randomization
Kumar, 2024	- absence of control of bleeding or rebleeding within 5 days (5-day treatment failure) - rebleeding from day 5 to 6 weeks (failure to prevent rebleeding after 5 days) - first 5 days, within 6 weeks

In Tavakoli (2018), the relative risk of re-bleeding at 72 hrs (withing the first 3 days) was RR 0.70 (95% CI: 0.31, 1.58)). In Roberts (2020), the relative risk for re-bleeding within the first 5 days was RR 0.91 (0.78, 1.07), and Kumar (2024) found RR 0.47 (95% CI: 0.28, 0.80) for re-bleeding in the first 5 days (**Figure 4**).

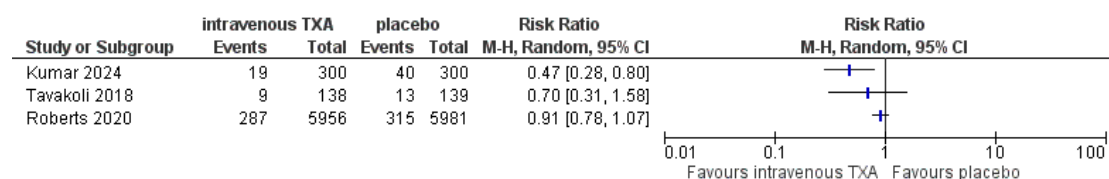


Figure 4. Forest plot of re-bleeding (risk ratio, intravenous TXA)

Blood transfusion (important outcome)

The forest plot of blood transfusion (whole blood or RBC) is shown in **Figure 5**. The pooled risk ratio was RR 0.99 (95% CI: 0.92, 1.06).

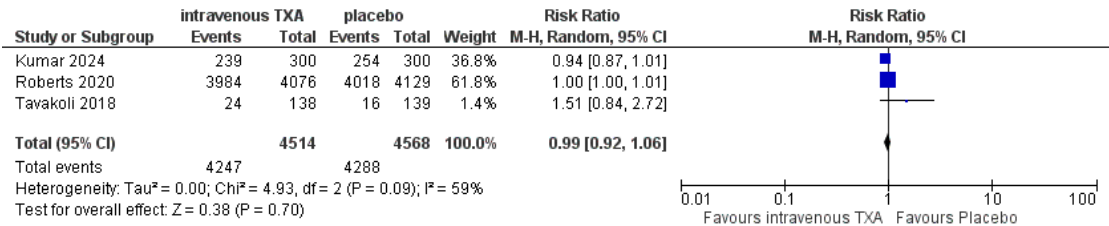


Figure 5. Forest plot of blood transfusion (risk ratio, intravenous TXA)

Length of hospital stay (important outcome)

In Tavakoli (2018), the mean length of hospital stay was 3.50 ± 1.21 days in the TXA group and 3.86 ± 1.92 days in the placebo group (mean difference (MD): -0.36 (95%CI: -0.74, 0.02)).

Kumar (2024) found that the mean length of hospital stay (among survivors at 42 days) was 7.3 ± 4.5 days in the TXA group and 8.4 ± 5.8 days in the control group (MD: -1.10 (95% CI: -1.93; -0.27) (**Figure 6**).

Roberts (2020) did not report the mean length of hospital stay.

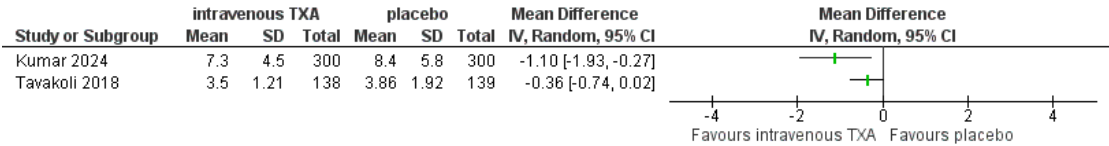


Figure 6. Forrest plot of length of hospital stay (mean difference, intravenous TXA)

Enteral TXA (via nasogastric tube)

Mortality (critical outcome)

Saidi (2017) en Karadaş (2020) reported all-cause mortality rate within 4 weeks and 30 days follow-up, respectively (**Figure 7**).

Saidi (2017) reported 4 (6%) deaths in the TXA group and 9 (14%) deaths in the placebo group (RD -0.08 [95% CI: -0.18, 0.02]).

In Karadaş (2020), there were 8 (10%) deaths in the TXA group and 10 (12.7%) deaths in the control group (RD -0.02 [95% CI: -0.12, 0.08]).

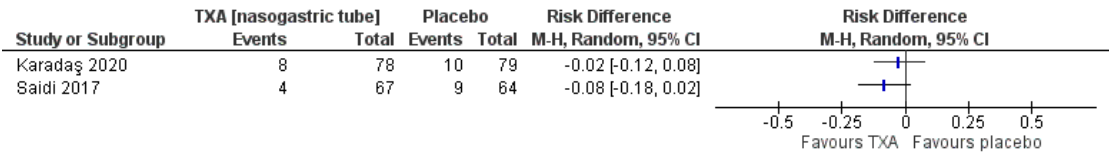


Figure 7. All-cause mortality, complete follow-up (risk difference, enteral TXA)

Any thromboembolic events (critical outcome)

In Saidi (2017) none of the patients had deep vein thrombosis. No other thromboembolic events were reported (**Figure 8**).

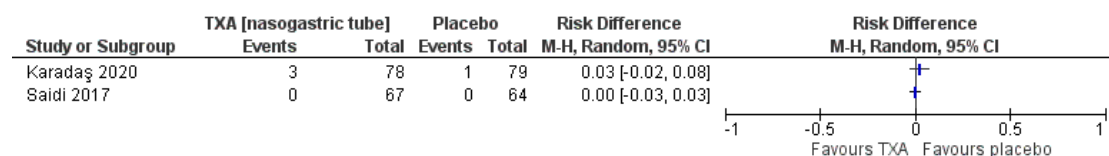


Figure 8. Forest plot of thromboembolic events (risk difference, enteral TXA)

- 5 In Karadaş (2020), 3 (3.8%) patients in the enteral TXA group had a thromboembolic event (2 had pulmonary thromboembolism near the end of 30-day follow-up, 1 had non-ST elevated myocardial infarction after admission to the ward). In the placebo group, 1 (1.3%) patient had pulmonary thromboembolism near the end of 30-day follow-up.

Re-bleeding (important outcome)

- 10 Table 5 provides the definition of the outcome measure 're-bleeding' in the studies of enteral TXA.

Table 5. Definition of the outcome measure 're-bleeding' in the RCTs of enteral TXA

Autor, year	Definition
Saidi, 2017	- bleeding after a silent period of more than six hours, or hypotension (<100 mm Hg systolic blood pressure) associated with a drop in the hemoglobin concentration of 2 g/dl or more and/or endoscopic evidence of fresh re-bleeding; - during the follow-up period, 4 weeks after initiation of treatment
Karadaş, 2020	- clinical definition not provided in the article; 30 days after the initial presentation to an emergency department

- 15 Saidi (2017) en Karadaş (2020) reported re-bleeding rate within 4 weeks and 30 days follow-up (Figure 9).

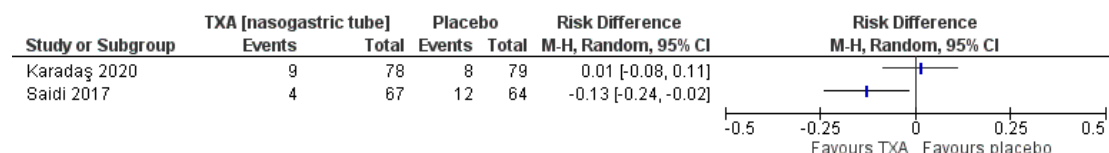


Figure 9. Forest plot of re-bleeding, complete follow-up (risk difference, enteral TXA)

- 20 Saidi (2017) reported re-bleeding in 4 (6%) patients of the TXA group and 12 (18.8%) patients in the placebo group (RD -0.13 (95% CI -0.24, -0.02)).

- 25 Karadaş (2020) found that 9 (11.5%) patients in the TXA group and 8 (10.1%) patients in the control group had a re-bleeding (RD 0.01 (95% CI -0.08, 0.11)).

Blood transfusion (important outcome)

The outcome measure 'blood transfusion' was not reported in the studies by Saidi (2017) en Karadaş (2020).

- 30 Length of hospital stay (important outcome)
Saidi (2017) and Karadaş (2020) did not report the mean length of hospital stay.

Summary of Findings

Outcome	Study results and measurements Timeframe	Absolute effect estimates	Certainty of the evidence (Quality of evidence)	Summary
Intravenous tranexamic acid				
Mortality (critical)	Based on data from 12843 participants in 3 studies Follow-up 28 days, 1 month, 6 weeks	Tavakoli (2018): RD -0.07 (95% CI: -0.15, 0.01) Roberts (2020): RD 0.00 (95% CI: -0.01, 0.01) Kumar (2024): RD -0.07 (95% CI: -0.14, -0.00)	Moderate Due to serious inconsistency ¹	The use of intravenous tranexamic acid probably results in little or no difference in mortality when compared to placebo in patients with GI bleeding. <i>(Tavakoli 2018, Roberts 2020, Kumar 2024)</i>
Mortality in the first 5 days after endoscopic treatment (critical)	Based on data from 12537 participants in 2 studies	Roberts (2020): RD -0.00 (95% CI: -0.01, 0.01) Kumar (2024): RD -0.02 (95% CI: -0.05, 0.01)	High	The use of intravenous tranexamic acid results in little or no difference in mortality within the first 5 days of the endoscopic treatment, when compared to placebo in patients with GI bleeding. <i>(Roberts 2020, Kumar 2024)</i>
Thromboembolic events (critical)	Based on data from 12804 participants in 3 studies Follow-up 28 days, 1 month, 6 weeks	Roberts (2020): RD 0.00 (95% CI: -0.00, 0.01) Kumar (2024): RD 0.00 (95% CI: -0.01, 0.01) Tavakoli (2018): RD -0.03 (95% CI: -0.06, 0.01)	Moderate Due to serious inconsistency ¹	The use of intravenous tranexamic acid probably results in little or no difference in thromboembolic events, when compared to placebo in patients with GI bleeding. <i>(Tavakoli 2018, Roberts 2020, Kumar 2024)</i>
Re-bleeding (important)	Based on data from 12814 participants in 3 studies Follow up 3 days, 5 days	Roberts (2020): RD -0.00 (95% CI: -0.01, 0.00) Kumar (2024): RD 0.07 (95% CI: -0.12, -0.02) Tavakoli (2018): RD -0.03 (95% CI: -0.09, 0.04)	Low Due to serious indirectness ² , Due to serious imprecision ³	The use of intravenous tranexamic acid results in little to no difference in re-bleeding rate in the first days after endoscopic treatment, when compared to placebo in patients with GI bleeding. <i>(Tavakoli 2018, Roberts 2020, Kumar 2024)</i>
Blood transfusion (important)	Based on data from 9082 participants in 3 studies Follow-up 1 month, 28 days, 6 weeks	Tranexamic acid	Moderate Due to serious inconsistency ¹	The use of intravenous tranexamic acid probably results in little or no difference in blood transfusion rate, when compared to placebo in patients with GI bleeding. <i>(Tavakoli 2018, Roberts 2020, Kumar 2024)</i>
		Placebo 939 per 1000 930 per 1000 Difference: 9 fewer per 1000 (CI 95% 75 fewer — 56 more)		

Length of hospital stay (important)	Based on data from 877 participants in 2 studies Follow-up 1 month, 42 days	Kumar (2024): MD -1.10 (95%CI: -1.93, -0.27) Tavakoli (2018): MD -0.36 (95% CI: -0.74, 0.02)	Low Due to serious indirectness ² , Due to serious imprecision ³	The use of intravenous tranexamic acid may reduce the length of hospital stay when compared to placebo in patients with GI bleeding. (Tavakoli 2018, Kumar 2024)
Enteral tranexamic acid (via nasogastric tube)				
Mortality (critical)	Based on data from 288 participants in 2 studies Follow-up 4 weeks, 30 days	Karadaş (2020): RD -0.02 (95%CI: -0.12; 0.08) Saidi (2017): RD -0.08 (95% CI: -0.18, 0.02)	Very low Due to serious risk of bias ¹ , due to very serious imprecision ²	The evidence is very uncertain about the effect of enteral tranexamic acid on mortality, when compared with placebo in patients with GI bleeding. (Saidi 2017, Karadaş 2020)
Thrombo-embolic events (critical)	Based on data from 288 participants in 2 studies Follow up 4 weeks, 30 days	Karadaş (2020): RD 0.03 (95% CI: -0.02, 0.08) Saidi (2017): RD 0.00 (95% CI: -0.03, 0.03)	Very low Due to serious risk of bias ¹ , Due to very serious imprecision ²	The evidence is very uncertain about the effect of enteral tranexamic acid on thrombo-embolic events, when compared with placebo in patients with GI bleeding. (Saidi 2017, Karadaş 2020)
Re-bleeding (important)	Based on data from 288 participants in 2 studies Follow up 4 weeks, 30 days	Karadaş (2020): RD 0.01 (95%CI: -0.08, 0.11) Saidi (2017): RD -0.13 (95% CI: -0.24, -0.02) in favor of TXA	Very low Due to serious risk of bias ¹ , Due to serious imprecision ² , Due to serious inconsistency ³	The evidence is very uncertain about the effect of enteral tranexamic acid on re-bleeding, when compared with placebo in patients with GI bleeding. (Saidi 2017, Karadaş 2020)
Blood transfusion (important)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No conclusions could be drawn about the effect of enteral tranexamic acid on blood transfusion, compared to placebo in patients with GI bleeding, because no evidence was found.
Length of hospital stay (important)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No conclusions could be drawn about the effect of enteral tranexamic acid on the length of hospital stay, compared to placebo in patients with GI bleeding, because no evidence was found.

Intravenous TXA: ¹Point estimates vary greatly. ²Difference in the outcome definition (duration of observation). ³ Confidence interval crossing the upper or lower limit of minimally clinically important difference; wide confidence intervals.

Enteral TXA: ¹Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias. ²Wide confidence intervals; low number of patients and number of events; confidence interval crossing the upper or lower limit of minimally clinically important difference.

³The direction of the effect is not consistent between the included studies

5

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NL)

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Er is een systematische literatuurzoekactie verricht naar de effecten van tranexaminezuur (intraveneus en oraal via een sonde toegediend) in combinatie met standaardbehandeling vergeleken met standaardbehandeling plus placebo bij patiënten met acute gastro-intestinale bloedingen. De cruciale uitkomstmaten waren mortaliteit (gedurende de hele follow-up en binnen de eerste 5 dagen na de endoscopische behandeling) en incidentie van trombo-embolische complicaties.

- 5
- 10 Voor tranexaminezuur intraveneus is er geen verschil in mortaliteit binnen de eerste 5 dagen na de endoscopische behandeling (GRADE: hoog) en waarschijnlijk geen verschil in mortaliteit gedurende de hele follow-up (GRADE: redelijk). Er is waarschijnlijk ook geen verschil in het aantal trombo-embolische complicaties (GRADE: redelijk).
- 15 Voor orale tranexaminezuur (via een sonde toegediend) konden geen eenduidige conclusies over mortaliteit en incidentie van trombo-embolische complicaties worden getrokken (GRADE: zeer laag).

- 20 De belangrijke uitkomstmaten waren recidief bloedingen (*re-bleeding*), bloedtransfusie en ziekenhuisopnameduur. Tranexaminezuur intraveneus lijkt mogelijk geen verschil te maken voor de recidief bloedingen (GRADE: laag) en maakt waarschijnlijk niet tot nauwelijks verschil in bloedtransfusies ten opzichte van placebo (GRADE: redelijk). Tranexaminezuur intraveneus lijkt mogelijk tot een kortere opnameduur (GRADE: laag).

- 25 Het is onduidelijk of tranexaminezuur oraal een effect op de recidief bloedingen (*re-bleeding*) heeft, de conclusie was zeer onzeker (GRADE: zeer laag). Er bestaat een kennislacune over de effecten van tranexaminezuur oraal op bloedtransfusies en opnameduur vanwege de afwezigheid van beschikbare data. De bewijskracht kon niet worden bepaald.

30

Kwaliteit van bewijs

Intraveneus tranexaminezuur

De overall kwaliteit van bewijs is redelijk. Dit betekent dat we redelijk zeker zijn over het gevonden geschatte effect van de cruciale uitkomstmaten.

- 35 Er is afgewaardeerd vanwege:
- Inconsistentie: inconsistentie van de resultaten.

Enterale tranexaminezuur

De overall kwaliteit van bewijs is zeer laag. Dit betekent dat we zeer onzeker zijn over het gevonden geschatte effect van de cruciale uitkomstmaten.

40

Er is afgewaardeerd vanwege:

- Risk of Bias: methodologische beperkingen van de geïncludeerde studies.
- Imprecisie: ernstige onnauwkeurigheid, omdat het betrouwbaarheidsinterval de grens van klinische relevantie overschrijdt, en vanwege een zeer klein aantal events bij een kleine steekproefgrootte.

45

Op basis van de gevonden resultaten, waarbij we mortaliteit als belangrijkste uitkomstmaat hebben gekozen, hebben we geen bewijs gevonden dat tranexaminezuur intraveneus zou moeten worden toegepast bij patiënten met gastro-intestinale bloedingen. De grootste trial op dit gebied is gedaan door Roberts *et al.* (2020), HALT-IT trial, waarbij patiënten werden gerandomiseerd tussen tranexaminezuur intraveneus of placebo. Er werd een

50

mortaliteitsrisico gevonden van 3.7% in de interventie groep ten opzichte van 3.8 % in de placebogroep).

5 Er zijn nog enkele kleine studies gedaan die hebben gekeken naar tranexaminezuur oraal (via een sonde toegediend) (Saidi, 2017; Karadaş, 2020) welke mogelijk een positief effect liet zien op de mortaliteit, echter dienen deze resultaten voorzichtig te worden geïnterpreteerd vanwege methodologische beperkingen van de studies en de kleine steekproefgrootte.

10 In 2024 is er nog een meta-analyse gepubliceerd, waarbij er ook verouderde studies (vóór 2005) werden meegenomen in de resultaten (O' Donnell, 2024). Maar ook deze meta-analyse toonde geen gunstig effect van tranexaminezuur op de mortaliteit (RR: 0.86, 95% CI (0.74–1.00), P=0.05). Er werd wel benoemd dat de uitkomsten van deze meta-analyse met name werden gedragen door de resultaten van de grote HALT-IT trial.

15 Kijkende naar andere relevante uitkomstmaten zoals voor het risico op een recidief bloeding (re-bleeding) hebben we eveneens geen positief effect kunnen vinden voor het gebruik van tranexaminezuur. Enkel Kumar (2024) toonde een significante reductie van het aantal re-bleedings (risk reduction 0.53 (95% CI: 0.40-0.70), echter dit betrof een studie voor enkel patiënten met onderliggende levercirrose. Het is dus niet duidelijk of we deze bevinding
20 kunnen extrapoleren naar de gehele populatie van patiënten met gastro-intestinale bloedingen.

Het gebruik van tranexaminezuur kan ook nadelige effecten hebben. Tranexaminezuur heeft een anti-fibrinolytisch effect en kan derhalve bijdragen aan stolselvorming en daarmee een
25 hoger risico geven op trombo-embolische events.

Drie studies hebben hiernaar gekeken (Roberts, 2020; Kumar, 2024; Tavakoli, 2018) echter vonden geen aanwijzingen dat het risico hierop significant verhoogd is in de groep met patiënten die tranexaminezuur hebben toegediend gekregen.

30 Tenslotte is er nog gekeken naar secundaire uitkomstmaten namelijk recidief bloedingen, bloedtransfusies en ziekenhuisopnameduur. Ook hierin vonden we geen duidelijke voordelen voor het gebruik van tranexaminezuur.

35 Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)
Patiënten met gastro-intestinale bloedingen zullen met name baat hebben bij de meest gunstige uitkomst met betrekking tot hun bloeding (laagste mortaliteitsrisico, recidief bloedingsrisico en kortste opnameduur). Het toedienen van tranexaminezuur geeft geen vertraging in het gehele behandelproces, echter het heeft ook geen gunstig effect op de
40 andere uitkomsten. Gezien de grote irreversibele gevolgen die eventuele trombo-embolische complicaties met zich meebrengen dient dit uiteraard wel zwaar mee te wegen in het belang van de patiënt. Maar de resultaten van de studies tonen geen significant verhoogd risico hierop.

45 Kostenaspecten
Roberts (2021) heeft een kosteneffectiviteitsanalyse gedaan met de resultaten uit de HALT-IT trial. Hieruit concludeerden zij dat de kosten tussen de patiëntengroepen die wel of geen tranexaminezuur gebruikten niet significant verschilden.

50 De interventie (gebruik van tranexaminezuur intraveneus naast de standaardbehandeling) levert derhalve waarschijnlijk geen significant verschil in kosten ten opzichte van de alleen

standaardbehandeling bij gastro-intestinale bloedingen. Dit weegt niet op tegen het verschil in effectiviteit, omdat er geen verschillen in uitkomstmaten zijn bij het gebruik van tranexaminezuur intraveneus naast de standaardbehandeling.

5 Gelijkheid ((health) equity/equitable)

Het wel of niet gebruiken van tranexaminezuur leidt niet tot gezondheidsongelijkheid. Het middel tranexaminezuur is in alle ziekenhuizen in Nederland verkrijgbaar en de kosten er van zijn relatief laag. Ook de toedieningsvorm, namelijk intraveneus, is voor nagenoeg iedere patiënt toepasbaar.

10

Aanvaardbaarheid

Ethische aanvaardbaarheid

Er zijn geen ethische bezwaren voor het wel of niet toedienen van tranexaminezuur.

15 *Duurzaamheid*

Bij deze interventie spelen geen evidente duurzaamheidsaspecten een rol.

Haalbaarheid

20 Het toedienen van tranexaminezuur bij deze patiëntengroep lijkt een goed haalbare interventie.

Aanbeveling

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

25 Het toedienen van tranexaminezuur bij patiënten met gastro-intestinale bloedingen leidt niet tot afname van de mortaliteit. Daarnaast zien we geen positief effect op andere secundaire eindpunten zoals recidief bloeding, bloedtransfusiebehoefte en opnameduur.

Overigens zien we ook geen verhoogd risico op trombo-embolische events bij patiënten die wel tranexaminezuur hebben toegediend gekregen.

30 Derhalve wordt het routinematig toedienen van tranexaminezuur niet aanbevolen.

Eindoordeel:

Sterke aanbeveling tegen (Niet doen)

Geef niet routinematig tranexaminezuur (intraveneus of via een sonde) bij patiënten met gastro-intestinale bloedingen.

35

Kennisvragen

Tijdens de ontwikkeling van de module Tranexaminezuur is gebleken dat er binnen deze module geen kennisvragen zijn.

40 **Literatuur**

O'Donnell, O. and Gallagher, C. and Davey, M. G. and Coulter, J. and Regan, M. A systematic review and meta-analysis assessing the use of tranexamic acid (TXA) in acute gastrointestinal bleeding. Irish Journal of Medical Science. 2024; 193 (2) :705-719.

45 Karadaş, A. and Doğan, N. Ö and Pinar, S. G. and Yeşil, O. and Pekdemir, M. and Yilmaz, S. and Yaka, E. A randomized controlled trial of the effects of local tranexamic acid on mortality, rebleeding, and recurrent endoscopy need in patients with upper gastrointestinal hemorrhage. European Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2020; 32 (1) :26-31.

- Kumar M, Venishetty S, Jindal A, Bihari C, Maiwall R, Vijayaraghavan R, Saggere Muralikrishna S, Arora V, Kumar G, Sarin SK. Tranexamic acid in upper gastrointestinal bleed in patients with cirrhosis: A randomized controlled trial. *Hepatology*. 2024 Aug 1;80(2):376-388. doi: 10.1097/HEP.0000000000000817. Epub 2024 Mar 5. PMID: 38441903.
- Roberts, I. and Shakur-Still, H. and Afolabi, A. and Akere, A. and Arribas, M. and Austin, E. and Bal, K. and Bazeer, N. and Beaumont, D. and Brenner, A. and Carrington, L. and Chaudhri, R. and Coats, T. and Gilmore, I. and Halligan, K. and Hussain, I. and Jairath, V. and Javaid, K. and Kayani, A. and Lisman, T. and Mansukhani, R. and Miners, A. and Mutti, M. and Nadeem, M. A. and Pollok, R. and Prowse, D. and Simmons, J. and Stanworth, S. and Veitch, A. and Williams, J. A high-dose 24-hour tranexamic acid infusion for the treatment of significant gastrointestinal bleeding: Halt-it rct. *Health Technology Assessment*. 2021; 25 (58) :7-55.
- Roberts, I. and Shakur-Still, H. and Afolabi, A. and Akere, A. and Arribas, M. and Brenner, A. and Chaudhri, R. and Gilmore, I. and Halligan, K. and Hussain, I. and Jairath, V. and Javaid, K. and Kayani, A. and Lisman, T. and Mansukhani, R. and Mutti, M. and Arif Nadeem, M. and Pollok, R. and Simmons, J. and Soomro, M. and Stanworth, S. and Veitch, A. and Hawkey, C. and Cuzick, J. and Henry, D. and Metcalfe, C. and Gray, R. and Barkun, A. and David, S. and Devereaux, P. and Brady, T. and Coats, T. and Edwards, P. and Ker, K. and Manno, D. and Austin, E. and Bal, K. and Balogun, E. and Barrow, C. and Beaumont, D. and Benyahia, M. and Brooks, I. and Cargill, M. and Carrington, L. and Frimley, L. and Geer, A. and Gilbert, D. and Gilliam, C. and Gil Onandia, J. and Golfi, N. and Hetherington, D. and Howe, C. and Hughes, C. and I'Anson, D. and Jackson, R. and Joshi, M. and Kansagra, S. and Kawahara, T. and Kostrov, S. and Miah, H. and Ndungu, B. and Needham, K. and Outtandy, A. and Pearson, D. and Pepple, T. and Prowse, D. and Quashi, N. and Quinn, A. and Ramos, M. and Ranopa, L. and Reid, M. and Roukas, C. and Squires, C. and Tanner, J. and Thayne, A. and Uddin, R. and Fawole, B. and Bello, F. A. and Olayemi, O. and Okunade, O. and Adetayo, O. and Khamis, H. and Shukri Bin Jahit, M. and Gogichaishvili, T. and Mateescu, R. B. and Adhikaree, A. and Abdo, A. E. and Zaher, M. and Deasy, C. and Alvarez Gregori, J. and Welsh, B. and Lawton, L. and Kamath, R. and Barry, A. and Carpio, R. and Finney, K. and Maguire, H. and James, M. and Coffey, F. and Gough, C. and Sawers, L. and Thi, A. A. and Burnett, C. and Jacques, N. and Murray, V. and Jarman, H. and Lambe, C. and Rounding, S. and Tucker, S. and Al-Idari, R. and Guest, S. and Stoddard, E. and Yeo, D. and Bergin, C. and Hardy, E. and Thunder, J. and Jhalli, P. and Hartley, E. and Jarvis, C. and Swann, C. and Reed, M. and Gallagher, B. and Grahamslaw, J. and O'Brien, R. and Harris, T. and Bellhouse, G. and Boulton, O. and Skene, I. and Stanley, A. and Johnstone, J. and Maguire, D. and Thornton, S. and Banks, M. and Bercades, G. and Marks, D. and Ryu, J. and Dowty, C. and Pott, J. and East, J. and Bailey, A. and Beer, S. and Davies, S. and Appelboom, A. and Mackle, D. and Small, J. and Vorwerk, C. and Atkins, R. and Bradbury, I. and Bryceland, C. and McClelland, L. and Thomas, M. and Clayton, K. and Michael, A. and Haig, S. and Al-Nahhas, S. and Godfrey, T. and Boger, P. and Comer, R. and Watkins, B. and Afolabi, O. and Afzal, S. and Cowton, A. and Everett, S. and Fazakerley, R. and Onoviran, F. and Snook, J. and Berry, J. and Simpson, D. and Keep, J. and Cotton, H. and Helyar, S. and Rutter, M. and Johnston, T. and O'Rourke, L. and Chan, L. and Tambellini, J. and Trodd, D. and Shutt, J. and Moreton, S. and Oglesby, A. and Boyle, A. and Haeger, N. and Hardwick, S. and Kendall, J. and Faulkner, B. and Worner, R. and Hearnshaw, S. and Doona, M. and Price, M. and Hunter, L. and Bell, M. and Loureiro, V. and Kehoe, A. and Jefferey, A. and Squire, R. and Hartin, D. and Bell, S. and Newman, A. and Gagg, J. and Foot, J. and Wakeford, S. and May, G. and Bartram, T. and Cumpstay, P. and

Parker, L. and Das, R. and Pahary, S. and Wright, G. and Butt, G. and Christmas, N. and Wilson, S. and Ashfaq, M. and Chandler, L. and Demetriou, C. and Kaye, P. and Carley, S. and Brown, A. and Jones, L. and Whileman, A. and Greenaway, J. and Tregonning, J. and Kuhrt, A. and Goodacre, S. and Jones, J. and Owen, C. and Mitra, A. and Harper-Payne, A. and Trudgill, N. and Hayes, A. and Butt, F. and Clifford, G. and Kinnon, A. and Fowler, S. and Pillay, K. and Gidwani, S. and McNair, A. and Omer, O. and de Weymarn, T. and Amin, A. and Martin, J. and Mathieu, N. and Barnes, S. and Turvill, J. and Sweeting, H. and Draegebo, M. and McNaught, M. and Grocutt, M. and Margalef, J. and Humphrey, J. and Jackson, R. and Bellis, F. and Hunt, J. and Stevenson, A. and Watson, N. and Barden, S. and Paterson, S. and Macdonald, C. and Hobday, D. and Orugun, O. and Allison, A. and Dyer, T. and McBride, S. and Sawicki, W. and Rayner, B. and Flowerdew, L. and Barbour, J. and Klein, J. and Hood, S. and Palmer, N. and de Wolff, J. and Shenoy, A. and Swallow, P. and Srirajaskanthan, R. and Arshad, H. and Aslam, N. and Bangash, A. and Qamar, M. and Zahoor, H. and Arshad, S. and ain Ghalib, Q. and Hameed, T. and Saif, T. and Shafi, W. and Ali, A. and Khan, S. and Muaaz, M. and Taj, A. and Ghafoor, A. and Afridi, A. and Ahmad, M. and Aslam, M. and Kumar, S. and Ali, M. and Bughio, U. and Chang, A. and Shaikh, S. and Ahmad, S. and Ali, Z. and Waqar, M. and Mushir, A. and Sattar, S. and Goraya, S. and Aslam, S. and Fatima, N. and Noreen, S. and Saleem, S. and Rahman, F. and Iqbal, N. and Khalid, M. and Riaz, U. and Umar, M. and Akhter, T. and Khan, J. and Misbah, N. and Afzal, M. and Kayani, M. and Shah, S. and Tarar, S. and Khan, S. and Iqbal, Y. and Khan, E. and Reki, M. and Hussain, T. and Iqbal, S. and Khurram, M. and Shafi, M. and Shaikh, A. and Ahmed, A. and Kumar, A. and Sachdev, P. and Nasir, K. M. and Chaudhry, Z. I. and Zubair, M. and Tayyab, G. and Mushtaq, J. and Nasir, M. and Khan, A. and Ali, A. and Ali, S. and Uddin, W. and Ahmed, S. and Kazmi, T. and Channa, S. and Aman, A. and Shaikh, M. and Rizvi, T. and Hussain, A. and Baqai, H. Z. and Rasheed, Z. and Khan, A. and Irfan, A. and Husain, A. and Aslam, A. and Yahya, K. and Azhar, S. and Ul Haq, M. and Afzal, A. and Imran, M. and Saeed, I. and Yusuf, A. and Hassan, M. and Marwat, M. and Ishfaq, M. and Bashir, T. and Kumar, S. and Yaqoob, S. and Wahid, A. and Fakoya, T. and Oke, T. and Tejan, E. and Olaomi, O. and Badejo, O. and Nnaemaka, O. and Ukwu, N. and Arowolo, O. and Aderounmu, A. and Wuraola, F. and Ugiagbe, R. and Atiri, A. and Eghaghe, E. and Adekoya, A. and Tade, A. O. and Shonoiki, O. and Olatoke, S. and Raji, T. and Ekwunife, C. and Onyekpere, C. and Ahmed, A. and Muhammad, D. and Odeghe, E. and Lesi, O. and Osueni, A. and Samaila, A. and Nahuche, A. and Ajayi, A. and Dongo, A. and Ijoma, U. and Adebajo, A. T. and Igetei, R. and Yilkudi, M. and Osisanya, K. and Okeke, E. N. and Enwere, O. O. and Esmat, S. and Ashoush, O. and Naga, M. and Nagy, F. and Saiid, M. and Shaker, A. and Helmy, A. and Saafan, S. and Abdel Monem, M. and Din, J. and Azis, K. and Brukan, M. and Singh, S. and Zakaria, A. and Farid, S. and Hashim, N. and Mafauzy, M. and Najmi, W. and Amri, N. and Yi, X. and Hisyam, M. and Ng, E. and Ramli, Z. and Yee Lim, S. and Voon, K. and Young Yam, S. and Jahit, M. and Joon, L. and Melikidze, B. and Kazaishvili, D. and Grubelashvili, N. and Mosidze, B. and Tomadze, G. and Megreladze, A. and Oprita, R. and Pestroiu Calescu, D. and Chioncel, C. and Ragea, A. and Mateescu, B. and Busuioc, B. and Voiosu, A. and Cotirlet, A. and Pintilie, I. and Jinga, M. and Balaban, D. and Tanău, M. and Negreanu, L. and Bataga, S. and Priya, K. and Baral, S. and Anuj, K. C. A. and Sah, V. and Yadav, V. and Abdo, A. and Ahmed, D. and Al Anazi, M. and Al Balkhi, A. and Álvarez Gregori, J. and Fornieles Pérez, H. and Beqiri, A. Effects of a high-dose 24-h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALT-IT): an international randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet. 2020; 395 (10241) :1927-1936.

Saidi, H. and Shojaie, S. and Ghavami, Y. and Mirafzal, A. and Sisakht, M. T. and Sotudehnia, M. Role of intra-gastric tranexamic acid in management of acute upper gastrointestinal bleeding. IIOAB Journal. 2017; 8 (1) :76-81.

5 Tavakoli, N. and Mokhtare, M. and Agah, S. and Azizi, A. and Masoodi, M. and Amiri, H. and Sheikhvatan, M. and Syedsalehi, B. and Behnam, B. and Arabahmadi, M. and Mehrazi, M. Comparison of the efficacy of intravenous tranexamic acid with and without topical administration versus placebo in urgent endoscopy rate for acute gastrointestinal bleeding: A double-blind randomized controlled trial. United European Gastroenterology Journal. 2018; 6 (1) :46-54.

10

Bijlagen bij submodule Tranexaminezuur

Implementatietabel

Vraag	Antwoord: <i>Kruis aan en licht toe/ beschrijf</i>	Toelichting keuze:
I1. Wat was het onderliggende probleem om deze uitgangsvraag uit te werken?	☐ Ongewenste praktijkvariatie	
	☒ Nieuwe evidentie	
	☐ Anders	
I2. Maak een inschatting over hoeveel patiënten het ongeveer gaat waar de aanbeveling betrekking op heeft?	☐ < 1000	
	☐ < 5000	
	☒ 5000-40.000	
	☐ > 40.000	
I3. Is de aanbeveling onderdeel van een bredere set interventies of verwant aan andere richtlijnen of modules? Zo ja, hoe verhoudt zij zich daartoe en moet hiermee rekening worden gehouden bij de implementatie, of kan de aanbeveling als losstaand worden beschouwd?	☐ Ja	
	☒ Nee	
I4. Belemmeringen en kansen op verschillende niveaus voor landelijke toepassing van de aanbeveling:	Belemmerende factoren	Bevorderende factoren/ kansen
Richtlijn/ klinisch traject (innovatie)	☒ n.v.t.	Ondersteuning door internationale richtlijnen
Zorgverleners (artsen en verpleegkundigen)	☒ gedragsroutines	kennis
Patiënt/ cliënt (naasten)	☐ n.v.t.	n.v.t.
Sociale context	☒ Wel bewijs voor gebruik van tranexaminezuur in andere context waardoor dit soms wel door andere specialisten wordt geadviseerd/ geopperd te doen	n.v.t.
Organisatorische context	☐ n.v.t.	n.v.t.

Financiële en juridische context		<i>n.v.t.</i>	<i>n.v.t.</i>
I5. A) Welke personen/partijen zijn van belang bij het toepassen van de aanbeveling in de praktijk? (kruis aan) B) Wat is er nodig van deze personen/partijen om de aanbeveling in de praktijk te kunnen brengen? Denk aan aanpassingen in gedrag, werkwijzen, beleid, samenwerking of andere randvoorwaarden.		A	B
		Patiënt/ cliënt (naaste)	
	x	Professional	<i>Aanpassing gedrag MDL arts, samenwerking tussen verschillende specialismen; protocollen duidelijk communiceren; wanneer wel tranexaminezuur en wanneer (dus bij GE bloedingen) niet</i>
	x	Beroepsvereniging, nl	<i>Uitdragen beleid via richtlijnen etc.</i>
		Ziekenhuis (raad van bestuur/UMCNL (voorheen NFU)/NVZ)	
		Zorgverzekeraars/ NZa	
		Zorginstituut [duiding nodig]	
I6. Binnen welk tijdsbestek moet de aanbeveling zijn geïmplementeerd?		Anders	
	x	< 1 jaar	
		binnen 2-3 jaar	
I7. Conclusie: is er extra actie en/of ondersteuning nodig voor implementatie van de aanbeveling? <i>De reguliere implementatieroutes (publicatie en disseminatie via officiële kanalen, opname in professionele standaarden, scholing en nascholing, gebruik van bestaande ICT systemen, audits en visitaties) van de richtlijnmodule alleen is onvoldoende.</i>		Ja	
	x	Nee	
I8. Plaatsing op de Landelijke Implementatieagenda Medisch Specialistische zorg is gewenst. Het gaat om zorg die (grotendeels) wordt uitgevoerd binnen de ziekenhuismuren. Succesvolle implementatie vraagt om actieve betrokkenheid en samenwerking van meerdere relevante partijen binnen de zorgpraktijk.		Ja *	
	x	Nee	

**Deze aanbeveling komt mogelijk in aanmerking voor plaatsing op de Landelijke Implementatieagenda van het programma Zorg Evaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG), waarin alle betrokken partijen in de medisch-specialistische zorg samenwerken aan de implementatie van bewezen beste zorg. De Federatie levert namens het veld goed onderbouwde aanbevelingen aan, die zijn*

getoetst op de behoefte aan een implementatie-impuls. De onderwerpen op de Implementatieagenda zijn onderdeel van landelijke zorginkoopafspraken tussen zorgverzekeraars en zorgaanbieders. Voor de beoordeling van aanbevelingen uit richtlijnen wordt gebruikgemaakt van de implementatietabel. Op basis hiervan kunnen we de andere partijen goed informeren en gezamenlijk besluiten of plaatsing op de Implementatieagenda passend is.

5 Risk of Bias tables

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials; based on Cochrane risk of bias tool and suggestions by the CLARITY Group at McMaster University)

Research question: What are the favourable and unfavourable effects of tranexaminic acid in adult patients with an acute (upper or lower) gastrointestinal bleeding?

Study reference (first author, publication year)	Was the allocation sequence adequately generated?	Was the allocation adequately concealed?	Blinding: Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented? Were patients blinded? Were healthcare providers blinded? Were data collectors blinded? Were outcome assessors blinded? Were data analysts blinded?	Was loss to follow-up (missing outcome data) infrequent?	Are reports of the study free of selective outcome reporting?	Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias?	Overall risk of bias If applicable/necessary, per outcome measure
	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	LOW Some concerns HIGH
Tavakoli, 2018	Definitely yes	Definitely yes	Probably yes	Definitely no	Definitely yes	Probably no	Some concerns

	an independent researcher made random allocation cards using computer-generated random numbers	random allocation sequences were kept in an inaccessible third place	participants and study personnel were blinded to the study arms; blinding of data collectors, outcome assessors, data analysts not reported	61 of 410 patients (14.9 %) did not complete 1-month follow-up; no flowchart of patient inclusion	all predefined outcomes are reported	potential response bias for outcomes at 1 month follow-up: not all patients completed 1 month follow-up; data were collected from interviews or medical documentation; cause of death (at 1 month) could not be established in all cases	(outcomes measured at 1 month) Some concerns (all outcomes measured within 72 hrs of admission)
Roberts, 2020	Definitely yes the lowest numbered treatment pack (containing randomisation number) was taken from a box of eight packs	Definitely yes the treatment pack label text was identical for tranexamic acid and placebo	Definitely yes patients, caregivers, and those assessing outcomes were masked to allocation, masking of data analysts not described	Definitely yes loss to follow-up was infrequent	Definitely yes all outcomes are reported	Definitely yes no other problems noted	LOW (all outcomes)
Kumar 2024	Definitely yes random allocation sequence was carried out by computer-generated random numbers code with an equal number of alternative treatments with a block size of 10	Definitely yes sequentially numbered sealed, opaque, thick-papered envelopes were used to conceal the sequence until interventions were assigned	Definitely yes participants, investigator clinicians, data collectors, data analysts were blinded to the allocation	Definitely yes no loss to follow-up	Definitely yes all predefined outcomes are reported	Probably no assessment of outcome 'thromboembolic events': portal and other splanchnic vein thrombosis at baseline and follow-up were not systematically assessed, some cases may have been missed; outcome 're-bleeding': pre-emptive TIPS were not placed after 1 st successful endoscopy, because patients refused	Some concerns (thrombotic events, re-bleeding) LOW (all other outcomes)
Saidi 2017	Probably yes	Probably no	Probably no	Probably no	Definitely no	Definitely yes no other problems noted	HIGH (all outcomes)

	random number sequence was generated, but it is unclear how	allocation is not described	blinding not described in detail (claims double-blinded design); randomization codes were known only to the pharmacist in charge and not revealed until the end of the study	many patients were excluded after allocation because they did not have a bleeding from a gastric or duodenal ulcer and discontinued treatment	need for surgical intervention was not reported (reported emergency endoscopy instead, definitions of outcomes not described)		
Karadas 2020	Definitely yes randomisation sequence was performed by the study nurse and generated using a computer program	Definititely yes treatment vials were numbered and blinded before they arrived at the patient care area	Definititely yes patients, nurses, physicians, endoscopists were blinded to the administered treatment; blinding of outcomes assessors and data analysts was not described	Definitely yes no loss to follow-up	Definitely yes all predefined outcomes are reported	Definitely yes no other problems noted	LOW (all outcomes)

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Bashiri, H. and Hamzeii, M. and Bozorgomid, A. Effect of tranexamic acid on the treatment of patients with upper gastrointestinal bleeding: A double-blinded randomized controlled clinical trial. <i>Journal of Acute Disease</i> . 2021; 10 (2) :57-61	very low total number of patients and limitations of study design
Chiang, H. C. and Chen, P. J. and Yang, E. H. and Hsieh, M. T. and Shih, I. C. and Cheng, H. C. and Chang, W. L. and Chen, W. Y. and Chiu, H. C. and Kuo, H. Y. and Tsai, W. C. and Lo, Y. N. and Yang, K. C. and Chiang, C. M. and Chen, W. C. and Huang, K. K. and Tseng, H. H. and Chen, C. Y. and Lin, X. Z. and Chuang, C. H. Precise application of topical tranexamic acid to enhance endoscopic hemostasis for peptic ulcer bleeding: a randomized controlled study (with video). <i>Gastrointestinal Endoscopy</i> . 2023; 98 (5) :755-764	Wrong I: TXA application to peptic ulcer during endoscopy
Sedaghat, Meghdad and Iranshahi, Majid and Mardani, Maryam and Mesbah, Nima Efficacy of Tranexamic Acid in the Treatment of Massive Upper Gastrointestinal Bleeding: A Randomized Clinical Trial. <i>Cureus</i> . 2023; 15 (1) :e33503	very low total number of patients and limitations of study design
Smith, S. R. and Murray, D. and Pockney, P. G. and Bendinelli, C. and Draganic, B. D. and Carroll, R. Tranexamic Acid for Lower GI Hemorrhage: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. <i>Diseases of the Colon and Rectum</i> . 2018; 61 (1) :99-106	Wrong I: oral TXA in lower GI bleeding

Literature search strategy

Embase.com – 16 juni 2024

No.	Query	Results
#1	'gastrointestinal hemorrhage'/exp OR 'upper gastrointestinal bleeding'/exp OR 'lower gastrointestinal bleeding'/exp OR 'rectum hemorrhage'/exp OR 'peptic ulcer bleeding'/exp OR 'peptic ulcer'/exp OR (((gastrointestinal OR 'gastro intestinal' OR gi OR digestive OR 'peptic ulcer' OR colon OR duodenum OR duodenal OR gastro-duodenal OR gastroduodenal OR stomach OR gastri* OR epigastri* OR oeso?ag* OR esp?ag* OR rectum OR rectal OR rectocolic) NEAR/3 (bleeding* OR haemorrhag* OR hemorrhag* OR blood* OR 're-bleed*' OR rebleed*)):ti,ab,kw) OR lgib:ti,ab,kw OR proctorrhag*:ti,ab,kw OR rectorrhag*:ti,ab,kw OR ugib:ti,ab,kw OR ulcer*:ti,ab,kw OR ulcus*:ti,ab,kw	562831
#2	'tranexamic acid'/exp OR 'kapron'/exp OR (('intrax' NEAR/2 'tracid'):ti,ab,kw) OR (pause:ti,ab,kw AND (bleeding*:ti,ab,kw OR haemorrhag*:ti,ab,kw OR hemorrhag*:ti,ab,kw OR blood*:ti,ab,kw)) OR 'amcha':ti,ab,kw OR 'amca':ti,ab,kw OR 'amchafibrin':ti,ab,kw OR 'amikapron':ti,ab,kw OR 'aminomethyl cyclohexane carboxylic acid*:ti,ab,kw OR 'aminomethyl cyclohexanecarboxylic acid*:ti,ab,kw OR 'aminomethylcyclohexane carbonic acid*:ti,ab,kw OR 'aminomethylcyclohexane carboxylic acid*:ti,ab,kw OR 'aminomethylcyclohexanecarbonic acid*:ti,ab,kw OR 'aminomethylcyclohexanecarboxylic acid*:ti,ab,kw OR 'aminomethylcyclohexanocarboxylic acid*:ti,ab,kw OR 'aminomethylcyclohexanoic acid*:ti,ab,kw OR 'amstat':ti,ab,kw OR 'anexan':ti,ab,kw OR 'antivoff':ti,ab,kw OR 'anvitoff':ti,ab,kw OR 'cl 65336':ti,ab,kw OR 'cl65336':ti,ab,kw OR 'cyclocapron':ti,ab,kw OR 'cyclokapron':ti,ab,kw OR 'cyklo-f':ti,ab,kw OR 'cyklocapron':ti,ab,kw OR 'cyklokapron':ti,ab,kw OR 'espercil':ti,ab,kw OR 'exacyl':ti,ab,kw OR 'femstrual':ti,ab,kw OR 'fibrinon':ti,ab,kw OR 'frenolyse':ti,ab,kw OR 'hemostan':ti,ab,kw OR 'hexacapron':ti,ab,kw OR 'hexakapron':ti,ab,kw OR 'htb 003':ti,ab,kw OR 'htb003':ti,ab,kw OR 'hy 004':ti,ab,kw OR 'hy004':ti,ab,kw OR 'kalnex':ti,ab,kw OR 'lb 1148':ti,ab,kw OR 'lb1148':ti,ab,kw OR 'lysteda':ti,ab,kw OR 'menstralite':ti,ab,kw OR 'micranex':ti,ab,kw OR 'rikaparin':ti,ab,kw OR 'ronex':ti,ab,kw OR 'rp 18429':ti,ab,kw OR 'rp18429':ti,ab,kw OR 'spotof':ti,ab,kw OR 'statraxen':ti,ab,kw OR 'theranex':ti,ab,kw OR 'tramic':ti,ab,kw OR 'tranex':ti,ab,kw OR 'tranexam':ti,ab,kw OR 'tranexamic acid*:ti,ab,kw OR 'tranexanic acid*:ti,ab,kw OR 'tranexic':ti,ab,kw OR 'trans achma':ti,ab,kw OR 'trans amcha':ti,ab,kw OR 'trans aminomethyl cyclohexane carboxylic acid*:ti,ab,kw OR 'trans aminomethylcyclohexane carboxylic acid*:ti,ab,kw OR 'trans aminomethylcyclohexanecarboxylic acid*:ti,ab,kw OR 'transamin':ti,ab,kw OR 'transaminomethylcyclohexane carboxylic acid*:ti,ab,kw OR 'transexamic acid*:ti,ab,kw OR 'traxamic':ti,ab,kw OR 'trenaxin':ti,ab,kw OR 'trenolk':ti,ab,kw OR 'ugurool':ti,ab,kw OR	22556

	'unixam':ti,ab,kw OR 'xp 12b':ti,ab,kw OR 'xp12b':ti,ab,kw OR transcam:ti,ab,kw OR nicolda:ti,ab,kw OR 'kapron':ti,ab,kw	
#3	#1 AND #2	1399
#4	#3 AND [2000-2024]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	859
#5	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*:ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta syntes*':ti,ab	1037188
#6	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	4051769
#7	#4 AND #5 – SR's	97
#8	#4 AND #6 NOT #7 – RCT's	167
#9	#7 OR #8	264

Ovid/Medline – 16 juni 2024

#	Searches	Results
1	exp Gastrointestinal Hemorrhage/ or exp Peptic Ulcer Hemorrhage/ or exp Peptic Ulcer/ or ((gastrointestinal or gastro intestinal or gi or digestive or peptic ulcer or colon or duodenum or duodenal or gastro duodenal or gastroduodenal or stomach or gastri* or epigastri* or oesophag* or esophag* or rectum or rectal or rectocolic) adj3 (bleeding* or haemorrhag* or hemorrhag* or blood* or re bleed* or rebleed*)):ti,ab,kf.	159873
2	exp Tranexamic Acid/ or (intrax adj2 tracid).ti,ab,kf. or (pause and (bleeding* or haemorrhag* or hemorrhag* or blood*)):ti,ab,kf. or amcha.ti,ab,kf. or amca.ti,ab,kf. or amchafibrin.ti,ab,kf. or amikapron.ti,ab,kf. or aminomethyl cyclohexane carboxylic acid*.ti,ab,kf. or aminomethyl cyclohexanecarboxylic acid*.ti,ab,kf. or aminomethylcyclohexane carbonic acid*.ti,ab,kf. or aminomethylcyclohexane carboxylic acid*.ti,ab,kf. or aminomethylcyclohexanecarbonic acid*.ti,ab,kf. or aminomethylcyclohexanecarboxylic acid*.ti,ab,kf. or aminomethylcyclohexanocarboxylic acid*.ti,ab,kf. or aminomethylcyclohexanoic acid*.ti,ab,kf. or amstat.ti,ab,kf. or anexan.ti,ab,kf. or antivoff.ti,ab,kf. or anvitoff.ti,ab,kf. or cl 65336.ti,ab,kf. or cl65336.ti,ab,kf. or cyclocapron.ti,ab,kf. or cyclokapron.ti,ab,kf. or cyklo-f.ti,ab,kf. or cyklocapron.ti,ab,kf. or cyklokapron.ti,ab,kf. or espercil.ti,ab,kf. or exacyl.ti,ab,kf. or femstrual.ti,ab,kf. or fibrinon.ti,ab,kf. or frenolyse.ti,ab,kf. or hemostan.ti,ab,kf. or hexacapron.ti,ab,kf. or hexakapron.ti,ab,kf. or "htb 003".ti,ab,kf. or htb003.ti,ab,kf. or "hy 004".ti,ab,kf. or hy004.ti,ab,kf. or kalnex.ti,ab,kf. or lb 1148.ti,ab,kf. or lb1148.ti,ab,kf. or lysteda.ti,ab,kf. or menstrualite.ti,ab,kf. or micranex.ti,ab,kf. or rikaparin.ti,ab,kf. or ronex.ti,ab,kf. or rp 18429.ti,ab,kf. or rp18429.ti,ab,kf. or spotof.ti,ab,kf. or statraxen.ti,ab,kf. or theranex.ti,ab,kf. or tramic.ti,ab,kf. or tranex.ti,ab,kf. or tranexam.ti,ab,kf. or tranexamic acid*.ti,ab,kf. or tranexanic acid*.ti,ab,kf. or tranexic.ti,ab,kf. or trans achma.ti,ab,kf. or trans amcha.ti,ab,kf. or trans aminomethyl cyclohexane carboxylic acid*.ti,ab,kf. or trans aminomethylcyclohexane carboxylic acid*.ti,ab,kf. or trans aminomethylcyclohexanecarboxylic acid*.ti,ab,kf. or transamin.ti,ab,kf. or transaminomethylcyclohexane carboxylic acid*.ti,ab,kf. or transexamic acid*.ti,ab,kf. or traxamic.ti,ab,kf. or trenaxin.ti,ab,kf. or trenolk.ti,ab,kf. or ugurol.ti,ab,kf. or unixam.ti,ab,kf. or xp 12b.ti,ab,kf. or xp12b.ti,ab,kf. or transcam.ti,ab,kf. or nicolda.ti,ab,kf. or kapron.ti,ab,kf.	8770
3	1 and 2	259
4	limit 3 to yr="2000 -Current"	170

5	4 not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)	153
6	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or syntheses*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or syntheses*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	753101
7	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	2739236
8	5 and 6 – SR's	30
9	(5 and 7) not 8 – RCT's	35
10	8 or 9	65

Submodule Gebruik van DOACs

Uitgangsvraag

5 Wat is de aanbevolen strategie voor het gebruik van DOACs bij patiënten met acute gastro-intestinale bloedingen?

Introduction (English)

10 Dutch and European guidelines recommend discontinuing DOAC therapy in patients who present with gastrointestinal bleeding. Treatment with DOACs is generally restarted as soon as clinically feasible. While interrupting anticoagulants may promote earlier haemostasis and reduce the risk of recurrent bleeding, it can also increase the risk of thromboembolic events. The question is in which patients DOACs could be safely discontinued, and when anticoagulation with DOACs should be restarted.

15 Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question(s):
20 *What are the favorable and unfavorable effects of the continuation of DOACs (rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban) on mortality, re-bleeding, thrombo-embolic events, re-intervention rates and length of hospital stay in adult patients with an acute gastro-intestinal (GI) bleeding using DOACs, compared with the discontinuation of DOACs?*

Table 1. PICO

Patients	adult patients with an acute gastro-intestinal (GI) bleeding using direct oral anticoagulants (DOACs)
Intervention	continuation of DOACs
Control	discontinuation of DOACs
Outcomes	Mortality (at 12 months), GI re-bleeding, thromboembolic events, re-intervention rate, length of hospital stay
Other selection criteria	study design: systematic reviews, randomized controlled trials, comparative observational studies

Relevant outcome measures

25 The guideline panel considered mortality rate, re-intervention rate, GI re-bleeding rate, and thromboembolic event rate as **critical** outcome measures for decision making; and length of hospital stay as an **important** outcome measure for decision making.

30 A priori, the guideline panel did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The guideline panel defined following minimal clinically (patient) important difference.

- mortality rate (12 months): Risk Difference $\geq 5\%$;
- GI re-bleeding rate: Risk Difference $\geq 25\%$;
- 35 • thromboembolic events rate: 50% relative reduction (assuming a 1.2% rate of any thromboembolic event);
- re-intervention rate: Risk Difference $\geq 25\%$;
- (mean) length of hospital stay: MD ≥ 1 day.

Search and select (Methods)

A systematic literature search was performed by a medical information specialist using the following bibliographic databases: Embase.com and Ovid/Medline. Both databases were searched from the 1st of January 2004 to 24th of June 2024 for systematic reviews, RCTs and observational studies. Systematic searches were completed using a combination of controlled vocabulary/subject headings (e.g., Emtree-terms, MeSH) wherever they were available and natural language keywords. Duplicates were removed using EndNote software. After deduplication a total of 2049 records were imported for title/abstract screening. Initially, 7 studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 4 studies were excluded (see the table with exclusion reasons under the tab 'Evidence tabellen') and 1 study, a meta-analysis including 2 of the 7 studies assessed in full text, was included.

Summary of literature

Description of studies

One meta-analysis of four observational studies was included in the analysis of literature (Palinkas, 2023).

Palinkas (2023) performed a systematic review and meta-analysis of retrospective cohort studies (N=1722) evaluating (dis)continuation of DOACs after a gastro-intestinal (GI) bleeding. Five bibliographic databases were searched with relevant search terms on 20 October 2021; the search was repeated on 7 November 2022. An additional manual screening on the reference lists of the included articles was also performed.

The inclusion criteria of the meta-analysis were:

P: patients hospitalized with GI bleeding while taking DOACs

I: restarting (continuation)

C: withholding (discontinuation) of DOAC therapy after admission

O: mortality, rebleeding, and/or thromboembolic events (O).

Study design: RCTs, cohort studies.

Palinkas (2023) found three studies through a systematic literature search (Sengupta, 2018; Valanejad, 2020; Yanagisawa, 2021). Two of these studies had also been identified by the systematic literature search for this guideline. Palinkas (2023) also found one study (Hernandez, 2017) through manual screening of the reference lists. Yanagisawa (2021) and Hernandez (2017) were requested to provide additional information on subgroup-analyses and outcomes of interest by the authors of the meta-analysis. Hernandez (2017) performed a study in DOAC- and warfarin-treated patients with different sites of a major bleeding. Yanagisawa (2021) also included DOAC-treated patients with various bleeding sites, besides gastrointestinal locations. Only data from a DOAC-related GI bleeding from these two studies were included in the meta-analysis by Palinkas (2023).

The definition of DOAC use varied across the included studies, depending on the source population (patient chart reviews or a medical claim database) and in terms of timing of continuation/ restarting of DOACs (7 days, 90 days, and during the follow-up time, within months).

Important study characteristics and results are summarized in Table 2. The assessment of risk of bias is summarized in the risk of bias table (under the tab 'Evidence tabellen').

Table 2. Characteristics of the included studies in the meta-analysis by Palinkas (2023).

Author, year	Study design	Participants	Comparison	Follow-up	Outcome measures	Risk of bias (per outcome measure)*
Sengupta, 2018	retrospective cohort study in a medical claim database	N at baseline Intervention: 586 Control: 752 Age (Median, IQR) Intervention: 78 (70–83) Control: 79 (71–84) Sex, female (n,%) 687 (51) Indication for anticoagulation: AF DOACs: Apixaban (n = 51, 4%) Rivaroxaban (n = 608, 45%) Dabigatran (n = 679, 51%) Apixaban (n = 18, 31.6%) Major GI bleeding (%): n.a.	<u>Intervention:</u> continuation of DOACs (within: median 40 days (IQR: 17-88)) <u>Control:</u> discontinuation of DOACs	90 days and 6 months	<u>mortality:</u> n.a. <u>GI re-bleeding within 90 days after index discharge from the hospital, n (%)</u> (re-admitted to the hospital within 90 days with a re-bleeding): Intervention: 21 of 586 (3.6) Control: 28 of 752 (3.7) RR 0.96 (95% CI: 0.55 – 1.68) <u>thromboembolic events within 90 days, (%)</u> (re-admitted to the hospital within 90 days): Intervention: 16 of 586 (2.7) Control: 17 of 752 (2.2) RR 1.21 (95% CI 0.62, 2.37) <u>GI re-bleeding within 6 months after index discharge from the hospital, n (%):</u> n.a. per group, total n=89 in both groups <u>thromboembolic events within 6 months after index discharge from the hospital, n (%):</u> n.a. per group, total n=77 in both groups <u>re-intervention rate:</u> n.a.	High (all outcomes)

					<u>length of hospital stay</u> (median, IQR), days: Intervention 3 (2 - 4) Control: 3 (2 - 5)	
Valanejad, 2020	retrospective cohort study using electronic health records	N at baseline Intervention: 18 Control: 37 Age (Median, IQR) Intervention: 75 (68–79) Control: 74.5 (71.3–82.5) Sex, female (n, %): 31 (56) Indication for anticoagulation: AF, DVT, PE DOACs Rivaroxaban (n = 34, 59.6%) Dabigatran (n = 5, 8.8%) Apixaban (n = 11, 20.8%) Major GI bleeding (n, %)*: 37 (67)	Intervention: continuation of DOACs (within: ≥ 7 days from admission) Control: Discontinuation/ re-starting of DOACs (defined as DOAC not ordered on discharge, indefinitely discontinued, or resumed >7 days from the date of admission for the index GIB)	90 days and 12 months	Mortality (within 12 months of discharge), n (%): Intervention: 4 of 18 (22.2) Control: 4 of 37 (10.8) RR 2.06 (95% CI: 0.58, 7.29) RD 0.11 (95% CI: -0.10; 0.33) GI re-bleeding within 90 days, n (%): (re-admission with a re-bleeding within 90 days after index GIB) Intervention: 1 of 18 (5.6) Control: 1 of 37 (2.7) RR 2.06 (95% CI: 0.14 – 31.02) RD 0.03 (95% CI: -0.09, 0.15) thromboembolic events: n.a. re-intervention rate: n.a. length of hospital stay (median, IQR), days: Intervention: 5.5 (4.0 - 8.3) Control: 5 (4 - 9)	High (all outcomes)
Yanagisawa, 2021	retrospective cohort study	N at baseline Intervention: 45 Control: 8 Age (median)	Intervention: Continuation of DOACs (within: during follow-up (90% in 14 days))	Median 28 months (IQR: 10-44)	Mortality: n.a. GI re-bleeding, n (%)**: Intervention: 9 of 45 (20) Control: 0 of 8 (0)	High (all outcomes)

		Intervention: 77 Control: 79.5 Sex, female (n, %) 23 (43.3) Indication for anticoagulation: AF DOACs: Rivaroxaban (n = 27, 50.9%) Dabigatran (n = 13, 24.5%) Edoxaban (n = 2, 3.8%) Major GI bleeding (n, %)^b: 26 (46)	<u>Control:</u> discontinuation of DOACs		RR 3.72 (95% CI: 0.24 – 58.30) <u>thromboembolic events (MACCE)**:</u> Intervention: 1 of 45 (2.2) Control: 3 of 8 (37.5) RR 0.06 (95% CI: 0.01, 0.50) RD -0.35 (95% CI:-0.69, -0.01) <u>re-intervention rate:</u> n.a. <u>length of hospital stay:</u> n.a.	
Hernandez ^c , 2017	cohort study using a database (5% random sample of Medicare beneficiaries from the Centers for Medicare and Medicaid Services)	N at baseline Intervention: 92 Control: 184 Age (mean, SD) Intervention: 79.64 (8.67) Control: 81.9 (7.63) Sex, female (n, %) 225 (67.3) Indication for anticoagulation: AF	<u>Intervention:</u> Continuation of DOACs Within: 3 months <u>Control:</u> discontinuation of DOACs	12 months	Mortality: n.a. <u>GI re-bleeding, n (%)**:</u> Intervention: - Control: - RR 1.16 (95% CI: 0.73 - 1.84) <u>thromboembolic events:</u> n.a. <u>re-intervention rate:</u> n.a. <u>length of hospital stay:</u> n.a.	High (GI re-bleeding)

		DOACs: Dabigatran (n=276)				
		Major GI bleeding (n, %)^a: 276 (100)				

*For further details, see risk of bias table in the appendix

**Data not provided in the article, data as reported by Palinkas (2023).

AF, atrial fibrillation. DVT, deep venous thrombosis. DOACs, direct oral anticoagulants. GIB bleeding, gastro-intestinal bleeding. IQR, interquartile range. MACCE, major adverse cardiac and cerebrovascular events. PE, pulmonary embolism.

5 ^a using ISTH criteria (International Society on Thrombosis and Haemostasis)

^b using BARC type 3 or more (Bleeding Academic Research)

^c also included a group of patients taking warfarin

Results

Mortality (*critical outcome*)

Valanejad (2020) reported that 4 out of 18 (22.2%) patients who continued DOACs and 4 out of 37 (10.8%) patients who discontinued DOAC therapy died within 12 months of hospital discharge (risk difference (RD) 0.11 (95% CI: -0.10; 0.33)).

GI re-bleeding (*critical outcome*)

Data from four studies reporting GI re-bleeding were pooled (**Figure 1**): 53 of 741 (7.15%) patients who continued/ restarted DOACs and 67 of 981 (6.82%) who discontinued DOACs had GI re-bleeding (RR = 1.11; 95% CI: 0.74 - 1.68; $I^2 = 0\%$).

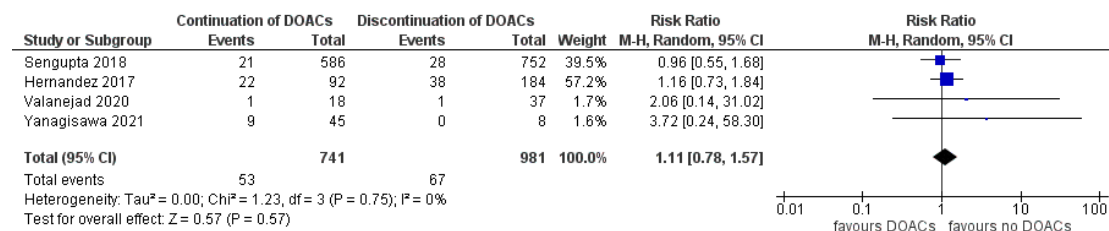


Figure 1. Meta-analysis for the outcome 'GI re-bleeding'

Thromboembolic events (*critical outcome*)

Sengupta (2018) reported thromboembolic complications using data from 1338 patients. The outcome was defined as a 90-day hospital readmission with thromboembolism (TE), which included venous and arterial TE, ischemic stroke, and transient ischemic attack. TE occurred in 16 of 586 (2.73%) patients who continued DOACs and 17 of 752 (2.26%) patients who permanently discontinued DOACs (RR 1.21 (95% CI 0.62 - 2.37)).

Yanagisawa (2021) used major adverse cardiac and cerebrovascular events (MACCE) as a composite endpoint for thrombotic adverse events, including systemic thrombosis, myocardial infarction, and cardiac death. In this study, 1 of 45 patients who continued/restarted DOACs and 3 of 8 patients who did not resume DOACs had MACCE (RR 0.06 (95% CI: 0.01 - 0.50)).

Re-intervention rate (*critical outcome*)

The outcome measure 're-intervention rate' was not reported in any of the included studies.

Length of hospital stay (*important outcome*)

In the study by Sengupta (2018) the median length of hospital stay was 3 days (IQR 2-4) in patients who continued DOACs and 3 days in patients that discontinued DOACs (IQR 2-5) (p=0.001).

Valanejad (2020) found that the median length of hospital stay was 5.5 days (IQR 4-8.3) in patients continuing DOACs and 5 days (IQR 4-9) in patients who discontinued DOACs (p=0.24).

Summary of Findings

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the evidence (Quality of evidence)	Conclusions
		no DOACs	DOACs		
Mortality	Risk difference: 0.11 (95% CI: -0.10; 0.33) based on data from 55 participants in 1 study ¹ Follow-up: 12 months	108 per 1000	222 per 1000	Very low Due to serious risk of bias, due to serious imprecision ¹	The evidence is very uncertain about the effect of DOAC continuation/ re-starting on the risk of mortality within 12 months after hospital discharge, compared with discontinuation of DOACs in patients with an acute gastro-intestinal bleeding.
		Difference: 114 more per 1000 (CI 95%: 45 fewer - 679 more)			
Gastro-intestinal re-bleeding	Risk ratio: 1.11 (CI 95% 0.78 - 1.57) Based on data from 1722 participants in 4 studies ² Follow up#: 90 days – 44 months	68 per 1000	75 per 1000	Very low Due to serious risk of bias, due to serious imprecision, due to serious indirectness ²	The evidence is very uncertain about the effect of DOAC continuation/ re-starting on the risk of gastro-intestinal re-bleeding, compared with discontinuation of DOACs in patients with an acute gastro-intestinal bleeding.
		Difference: 7 more per 1000 (CI 95%: 15 fewer - 39 more)			
Thromboembolic events (1)**	Risk ratio: 0.98 (95% CI 0.37–2.21) Based on data from 1338 participants in 1 study ³ Follow up: 90 days	23 per 1000	23 per 1000	Very low Due to serious risk of bias ³	The evidence is very uncertain about the effect of DOAC continuation (re-starting) on the risk of thromboembolic events**, compared with discontinuation (not restarting) of DOACs in patients with an acute gastro-intestinal bleeding.
		Difference: 0 fewer per 1000 (CI 95%: 14 fewer - 28 more)			
Thromboembolic events (2)***	Risk difference:-0.35 (95% CI:-0.69, -0.01) Based on data from 53 participants in 1 study ⁴ Follow-up: 10-44 months (median:28 months)	375 per 1000	23 per 1000	Very low Due to serious risk of bias, due to serious imprecision ⁴	The evidence is very uncertain about the effect of DOAC continuation (re-starting) on MACE***, compared with discontinuation of DOACs in patients with an acute gastro-intestinal bleeding.
		Difference: 352 fewer per 1000 (CI 95%: 371 fewer - 187 fewer)			
Re-intervention rate	-	-		-	No conclusions could be drawn because of the absence of data.
Length of hospital stay	Median ⁵ Based on data from 1393 participants	3 -5 days	3 - 5.5 days	Very low Due to serious risk of bias ⁵	The evidence is very uncertain about the effect of DOAC continuation/ re-starting on the length of hospital stay, compared with discontinuation of DOACs in patients with an acute gastro-intestinal bleeding.

	in 2 studies ⁵ Follow-up: 90 days to 44 months				
--	---	--	--	--	--

¹**Risk of Bias: serious.** limitations of study design (observational retrospective study); **Imprecision: serious:** data from 1 study and/or low number of patients (Valanejad, 2020).

²**Risk of Bias: serious.** limitations of study design (observational retrospective study); **Imprecision: serious.** wide confidence intervals. **Indirectness: serious.** different outcome definitions, different DOACs and varying length of follow-up in the included studies. Systematic review with included studies: Valanejad 2020, Yanagisawa 2021, Sengupta 2018, Hernandez 2017.

Baseline/comparator: Control arm of reference used for intervention.

5 ³**Risk of Bias: serious.** limitations of study design (observational retrospective study) (Sengupta, 2018).

⁴**Risk of Bias: serious.** limitations of study design (observational retrospective study); **Imprecision: serious.** One study with a low number of patients (Yanagisawa, 2021).

⁵**Risk of Bias: serious.** limitations of study design (observational retrospective study) (Sengupta, 2018; Valanejad, 2020).

Range of follow-up in the included studies

**TE (Sengupta 2018): see outcome definitions under the tab Summary of literature/Results

10 ***MACCE (Yanagisawa): see definitions under the tab Summary of literature/Results

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NL)

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Een systematische review is uitgevoerd om het effect te vergelijken tussen het continueren en staken van direct werkende orale anticoagulantia (DOACs) bij patiënten met een acute gastro-intestinale bloeding. Er is een meta-analyse gevonden die voldeed aan de selectiecriteria en includeerde vier retrospectieve cohortstudies. De cruciale uitkomstmaat 'mortaliteit' is gerapporteerd in één kleinschalig onderzoek. De bewijskracht hiervoor is zeer laag. Vier studies uit de meta-analyse rapporteerden de cruciale uitkomstmaat 're-bleeding', twee studies de cruciale uitkomstmaat 'trombo-embolische events' en twee studies de belangrijke uitkomstmaat 'opnameduur'. De bewijskracht voor deze uitkomstmaten is zeer laag. Er konden geen conclusies getrokken worden over het effect van het staken/continueren van DOACs op re-interventies, omdat deze uitkomstmaat niet is onderzocht in de geïnccludeerde studies.

Kwaliteit van bewijs

De overall kwaliteit van bewijs is zeer laag. Dit betekent dat wij zeer onzeker zijn over het gevonden geschatte effect van de cruciale uitkomstmaten.

Er is afgewaardeerd vanwege ernstige:

- Risk of Bias: methodologische beperkingen van de geïnccludeerde observationele studies.
- Indirectheid: indirectheid van het bewijs, door verschillen in interventie (verschillende DOACs en definities voor het staken/herstarten/ continueren van DOACs).
- Imprecisie: onnauwkeurigheid vanwege het niet bereiken van de optimale steekproefgrootte, vanwege een zeer klein aantal events bij een kleine steekproefgrootte.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Bij de beslissing tot het discontinueren en wel of niet herstarten van de antistollingsbehandeling is het van belang om de wens van de patiënt mee te nemen. Bespreek met patiënt de potentiële voor- en nadelen van de verschillende strategieën. Het belangrijkste potentiële voordeel van het herstarten van de antistolling is het voorkomen van trombo-embolische complicaties. Het belangrijkste potentiële nadeel is het opnieuw optreden van een bloedingscomplicatie.

Kosten (middelenbeslag)

Kosten spelen geen rol in de afweging om antistolling al dan niet te staken c.q. te herstarten bij patiënten die antistolling gebruikten en een bloeding kregen. Hoogstens zou gekeken kunnen worden naar hogere kosten door langere opnameduur door recidief bloeding of bijvoorbeeld heropname ten gevolge van een trombo-embolisch event.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Overwegingen omtrent aanvaardbaarheid, haalbaarheid, gelijkheid, duurzaamheid en implementatie spelen geen rol bij de huidige aanbeveling.

Aanbevelingen

Rationale van aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Het belangrijkste voordeel van het herstarten van antistolling is een afname van het risico op een trombo-embolisch event. Het belangrijkste nadeel is een verhoging van het risico op een recidief bloeding. De onderzoeksresultaten beschreven in deze module komen overeen met die gevonden in de richtlijn 'Antitrombotisch beleid'. Om een eenduidig advies en beleid te

stimuleren verwijst de werkgroep voor de definitieve aanbeveling naar deze richtlijn. Zie de module '[Herstarten antistollingstherapie na bloeding](#)'.

Gebruik voor de beslissing voor het herstarten van DOACs bij de patiënten met acute gastro-intestinale bloedingen de [richtlijn Antitrombotisch beleid](#).

5 Kennisvragen

Tijdens de ontwikkeling van deze module is gebleken dat er nog te weinig bewijs is voor het beantwoorden van deze kennisvragen:

1. Dienen we bij alle patiënten die zich presenteren met een acute gastro-intestinale bloeding de DOAC te staken of zou er een selectie gemaakt kunnen worden van patiënten waarbij dit wel/ niet nodig is?
2. Wat is de rol van de antidota voor DOACs bij patiënten die zich presenteren met ernstige gastrointestinale bloedingen?

Toelichting: De [richtlijn 'Antitrombotisch beleid'](#) (module Bloeding of ingreep bij DOAC's) heeft hierin wel enige aanbevelingen gedaan.

Literatuur

- Hernandez I, Zhang Y, Brooks MM, Chin PK, Saba S. Anticoagulation Use and Clinical Outcomes After Major Bleeding on Dabigatran or Warfarin in Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2017 Jan;48(1):159-166. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015150. Epub 2016 Dec 1. PMID: 27909200; PMCID: PMC5183492.
- Pálinkás D, Teutsch B, Gagyí EB, Engh MA, Kalló P, Veres DS, Földvári-Nagy L, Hosszúfalusi N, Hegyi P, Erőss B. No Association between Gastrointestinal Rebleeding and DOAC Therapy Resumption: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomedicines*. 2023 Feb 14;11(2):554. doi: 10.3390/biomedicines11020554. PMID: 36831090; PMCID: PMC9953612.
- Sengupta N, Marshall AL, Jones BA, Ham S, Tapper EB. Rebleeding vs Thromboembolism After Hospitalization for Gastrointestinal Bleeding in Patients on Direct Oral Anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Dec;16(12):1893-1900.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2018.05.005. Epub 2018 Jun 30. PMID: 29775794.
- Valanejad SM, Davis KA, Nisly SA. Outcomes Associated With Resuming Direct Oral Anticoagulant Therapy Following Admission for a Gastrointestinal Bleed. *Ann Pharmacother*. 2020 Oct;54(10):975-980. doi: 10.1177/1060028020912429. Epub 2020 Mar 6. PMID: 32141301.
- Yanagisawa D, Abe K, Amano H, Komatsuda S, Honda T, Manabe D, Yamamoto H, Kozuma K, Kodashima S, Asaoka Y, Yamamoto T, Tanaka A. Thrombotic events and rebleeding after hemorrhage in patients taking direct oral anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation. *PLoS One*. 2021 Nov 29;16(11):e0260585. doi: 10.1371/journal.pone.0260585. PMID: 34843582; PMCID: PMC8629319.

Bijlagen bij submodule Gebruik van DOACs

Implementatietabel

Zie [richtlijn 'Antitrombotisch beleid'](#).

5 Risk of bias tables

Risk of bias table for interventions studies (cohort studies based on risk of bias tool by the CLARITY Group at McMaster University)

Author, year	Selection of participants Was selection of exposed and non-exposed cohorts drawn from the same population?	Exposure Can we be confident in the assessment of exposure?	Outcome of interest Can we be confident that the outcome of interest was not present at start of study?	Confounding-assessment Can we be confident in the assessment of confounding factors?	Confounding-analysis Did the study match exposed and unexposed for all variables that are associated with the outcome of interest or did the statistical analysis adjust for these confounding variables?	Assessment of outcome Can we be confident in the assessment of outcome?	Follow up Was the follow up of cohorts adequate? In particular, was outcome data complete or imputed?	Co-interventions Were co-interventions similar between groups?	Overall Risk of bias
	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Definitely yes, probably yes, probably no, definitely no	Low, Some concerns, High

Sengupta 2018	Definitely yes Reason: Participants were selected from a database of medical claims	Definitely yes Reason: filling in a medical claim for DOACs registered in the database	Probably yes Reason: the outcomes were assessed after prescription of DOACs, but unclear if it was the first prescription (could be registered in another database)	Definitely no Reason: ICD-9 codes and prescription claims from a database were used	Definitely no Reason: only univariate analysis was performed	Probably yes Reason: record linkage with medical claims using ICD-9 codes	Probably yes Reason: for outcomes re-bleeding and thromboembolic events it was probably enough	Probably yes Reason: co-medication seems similar between groups	High (all outcomes)
Valanejad 2020	Definitely yes Reason: participants were selected from a registry of electronic health records	Definitely yes Reason: documented DOAC prescription	Probably yes Reason: outcomes confirmed in the medical records using a data collection form	Definitely no Reason: not adjusted for potential confounders	Definitely no Reason: Participants were not matched	Definitely yes Reason: linkage with medical records	Probably yes Reason: it is probably enough	Definitely yes / Probably yes / Reason: the comorbidities and comedications seem similar between groups	High (all outcomes)
Yanagisawa 2021*	Definitely yes Reason: data derived from medical records	Definitely yes Reason: prescription lists for DOACs	Definitely yes Reason: outcomes confirmed in the medical records	Definitely no Reason: not adjusted for potential confounders	Definitely no Reason: Participants were not matched	Definitely yes Reason: linked with medical records	Probably yes Reason: it is probably enough	Probably no Reason*: groups of patients who stopped and continued DOACs were not predefined, data provided later for the meta-analysis of Palinkas (2023)	High (all outcomes)

Hernandez 2017*	Definitely yes Reason: data from a random sample of Medicare beneficiaries from the Centers for Medicare and Medicaid Services	Definitely yes Reason: filled prescription for DOACs	Definitely yes Reason: ICD-9 codes used	Probably yes Reason*: Adjusted in main analyses, but unclear how this was done for data used for this module	Probably yes Reason: frequency matching was performed	Probably yes Reason: through ICD-9 codes	Probably yes Reason: length of follow-up is probably enough	Probably no Reason*: groups of patients who stopped and continued DOACs were not predefined, data provided later for the meta-analysis of Palinkas (2023)	High (all outcomes)
------------------------	---	---	--	---	--	---	--	--	----------------------------

*Yanagisawa 2021 and Hernandez 2017: the groups were not pre-defined in the original study, data obtained later for meta-analysis by Palinkas 2023

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Candeloro, Matteo and van Es, Nick and Cantor, Nathan and Schulman, Sam and Carrier, Marc and Ageno, Walter and Aibar, Jesus and Donadini, Marco Paolo and Bavalia, Roisin and Arsenault, Marie-Pier and Coppens, Michiel and Ferrante, Noemi and D'Addezio, Andrea and Sormani, Stefano and Porreca, Ettore and Di Nisio, Marcello Recurrent bleeding and thrombotic events after resumption of oral anticoagulants following gastrointestinal bleeding: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. 2021; 19 (10) :2618-2628	Wrong intervention (>50% taking vitamin K antagonists, VKA)
Feldeisen, T. and Alexandris-Souphis, C. and Haymart, B. and Kong, X. and Kline-Rogers, E. and Handoo, F. and Scott, K. and Ali, M. and Kozlowski, J. and Shah, V. and Krol, G. and Froehlich, J. B. and Barnes, G. D. Anticoagulation Changes Following Major and Clinically Relevant Nonmajor Bleeding Events in Non-valvular Atrial Fibrillation Patients. Journal of Pharmacy Practice. 2023; 36 (3) :542-547	Wrong population (not all patients had a GI bleeding)
Little, Derek H. W. and Sutradhar, Rinku and Cerasuolo, Joshua O. and Perez, Richard and Douketis, James and Holbrook, Anne and Paterson, J. Michael and Gomes, Tara and Siegal, Deborah M. Rates of rebleeding, thrombosis and mortality associated with resumption of anticoagulant therapy after anticoagulant-related bleeding. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2021; 193 (9) :E304-E309	Wrong population (not all patients with a GI bleed); wrong intervention (included patients taking VKA)
Siau, K. and Hannah, J. L. and Hodson, J. and Widlak, M. and Bhala, N. and Iqbal, T. H. Stopping antithrombotic therapy after acute upper gastrointestinal bleeding is associated with reduced survival. Postgraduate Medical Journal. 2018; 94 (1109) :137-142	Wrong intervention (any antiplatelet agent (including aspirin, thienopyridines—clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) or anticoagulant (VKA, DOAC, heparin))

Literature search strategy

Embase.com – 24 juni 2024

No.	Query	Results
#1	'gastrointestinal hemorrhage'/exp OR 'upper gastrointestinal bleeding'/exp OR 'lower gastrointestinal bleeding'/exp OR 'rectum hemorrhage'/exp OR 'peptic ulcer bleeding'/exp OR 'peptic ulcer'/exp OR (((gastrointestinal OR 'gastro intestinal' OR gi OR digestive OR 'peptic ulcer' OR colon OR duodenum OR duodenal OR gastro-duodenal OR gastroduodenal OR stomach OR gastri* OR epigastri* OR oeso?ag* OR esp?ag* OR rectum OR rectal OR rectocolic) NEAR/3 (bleeding* OR haemorrhag* OR hemorrhag* OR blood* OR 're-bleed*' OR rebleed*)):ti,ab,kw) OR lgib:ti,ab,kw OR proctorrhag*:ti,ab,kw OR rectorrhag*:ti,ab,kw OR ugib:ti,ab,kw OR ulcer*:ti,ab,kw OR ulcus*:ti,ab,kw	563592
#2	'thrombosis prevention'/exp OR 'anticoagulant agent'/exp OR 'anticoagulation'/exp OR 'anticoagulant therapy'/exp OR thromboprophyla*:ti,ab,kw OR ((thrombo* NEAR/3 (prophylaxis OR prophylactic OR prevention)):ti,ab,kw) OR 'anti coagulant*':ti,ab,kw OR 'anticoagulant*':ti,ab,kw OR 'anticoagulat*':ti,ab,kw OR 'anti coagulat*':ti,ab,kw OR 'antithrombotic*':ti,ab,kw OR 'anti thrombotic*':ti,ab,kw OR 'antithrombocytic*':ti,ab,kw OR 'anti thrombocytic*':ti,ab,kw OR 'antiplatelet agent*':ti,ab,kw OR 'antiplatelet drug*':ti,ab,kw OR 'platelet aggregation inhibitor*':ti,ab,kw OR 'platelet inhibitor*':ti,ab,kw OR 'platelet antagonist*':ti,ab,kw OR 'thrombocyte aggregation inhibiting agent*':ti,ab,kw OR 'thrombocyte aggregation inhibitor*':ti,ab,kw OR 'direct oral anticoagulant agent'/exp OR 'direct oral anticoagulant'/exp OR doac*:ti,ab,kw OR 'rivaroxaban'/exp OR 'assubex':ti,ab,kw OR 'kriva':ti,ab,kw OR 'naxat':ti,ab,kw OR 'rivarox':ti,ab,kw OR 'rivarolto':ti,ab,kw OR 'rivaroxaban':ti,ab,kw OR 'rivaxa':ti,ab,kw OR 'throsaben':ti,ab,kw OR 'xanirva':ti,ab,kw OR 'xarelto':ti,ab,kw OR 'xerdoxo':ti,ab,kw OR 'xindus':ti,ab,kw OR 'dabigatran'/exp OR 'dabigatran':ti,ab,kw OR 'dabigatran etexilate'/exp OR 'abagat':ti,ab,kw OR 'abidoax':ti,ab,kw OR 'dabicat':ti,ab,kw OR 'dabikaste':ti,ab,kw OR 'dabiperel':ti,ab,kw	937931

	OR 'dabitek':ti,ab,kw OR 'daxirem':ti,ab,kw OR 'pradax':ti,ab,kw OR 'pradaxa':ti,ab,kw OR 'pradaxar':ti,ab,kw OR 'prazaxa':ti,ab,kw OR 'rendix':ti,ab,kw OR 'telexer':ti,ab,kw OR 'tranigan':ti,ab,kw OR 'wasedoc':ti,ab,kw OR 'apixaban'/exp OR 'aboxoma':ti,ab,kw OR 'apixaban':ti,ab,kw OR 'apixaben':ti,ab,kw OR 'eliques':ti,ab,kw OR 'eliquis':ti,ab,kw OR 'lunast':ti,ab,kw OR 'edoxaban'/exp OR 'edoxaban':ti,ab,kw OR 'endoxaban':ti,ab,kw OR 'lixiana':ti,ab,kw OR 'roteas':ti,ab,kw OR 'savaysa':ti,ab,kw OR 'non vitamin k antagonist oral anticoagulant'/exp OR 'non-vitamin k':ti,ab,kw	
#3	discontinu*:ti,ab,kw OR continu*:ti,ab,kw OR suspend*:ti,ab,kw OR 'taper* off':ti,ab,kw OR 'break* off':ti,ab,kw OR withhold*:ti,ab,kw OR resum*:ti,ab,kw OR restart*:ti,ab,kw OR recommenc*:ti,ab,kw OR reinitiat*:ti,ab,kw	2179714
#4	#1 AND #2 AND #3	6126
#5	#4 AND [2000-2024]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	2938
#6	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR syntheses*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR syntheses*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta syntheses*':ti,ab	1039560
#7	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	4056716
#8	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	8288309
#9	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR (allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR	15188385

	age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)) :ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)) :ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (('or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	
#10	#5 AND #6 – SR's	264
#11	#5 AND #7 NOT #10 – RCT's	808
#12	#5 AND (#8 OR #9) NOT (#10 OR #11) – Observationele studies	879
#13	#10 OR #11 OR #12	1951

Ovid/Medline – 24 juni 2024

#	Searches	Results
1	exp Gastrointestinal Hemorrhage/ or exp Peptic Ulcer Hemorrhage/ or exp Peptic Ulcer/ or ((gastrointestinal or gastro intestinal or gi or digestive or peptic ulcer or colon or duodenum or duodenal or gastro duodenal or gastroduodenal or stomach or gastri* or epigastri* or oesophag* or esophag* or rectum or rectal or rectocolic) adj3 (bleeding* or haemorrhag* or hemorrhag* or blood* or re bleed* or rebleed*)):ti,ab,kf. or lgib.ti,ab,kf. or proctorrhag*.ti,ab,kf. or rectorrhag*.ti,ab,kf. or ugib.ti,ab,kf. or ulcer*.ti,ab,kf. or ulcus*.ti,ab,kf.	342998
2	exp Anticoagulants/ or exp Platelet Aggregation Inhibitors/ or thromboprophyla*.ti,ab,kf. or (thrombo* adj3 (prophylaxis or prophylactic or prevention)):ti,ab,kf. or (anti coagulant* or anticoagulant* or anticoagulat* or anti coagulat* or antithrombotic* or anti thrombotic* or antithrombocytic* or anti thrombocytic* or 'antiplatelet agent*' or 'antiplatelet drug*' or 'platelet aggregation inhibitor*' or 'platelet inhibitor*' or platelet antagonist* or 'thrombocyte aggregation inhibiting agent*' or 'thrombocyte aggregation inhibitor*' or doac*).ti,ab,kf. or exp Rivaroxaban/ or exp Dabigatran/ or assubex.ti,ab,kf. or kriva.ti,ab,kf. or naxat.ti,ab,kf. or rivoar.ti,ab,kf. or rivoarolto.ti,ab,kf. or rivaroxaban.ti,ab,kf. or rivaxa.ti,ab,kf. or throsaben.ti,ab,kf. or xanirva.ti,ab,kf. or xarelto.ti,ab,kf. or xerdoxo.ti,ab,kf. or xindus.ti,ab,kf. or dabigatran.ti,ab,kf. or abagat.ti,ab,kf. or abidoax.ti,ab,kf. or dabicat.ti,ab,kf. or dabikaste.ti,ab,kf. or dabiperel.ti,ab,kf. or dabitex.ti,ab,kf. or daxirem.ti,ab,kf. or pradax.ti,ab,kf. or pradaxa.ti,ab,kf. or pradaxar.ti,ab,kf. or prazaxa.ti,ab,kf. or rendix.ti,ab,kf. or telexer.ti,ab,kf. or tranigan.ti,ab,kf. or wasedoc.ti,ab,kf. or aboxoma.ti,ab,kf. or apixaban.ti,ab,kf. or apixaben.ti,ab,kf. or eliques.ti,ab,kf. or eliquis.ti,ab,kf. or lunast.ti,ab,kf. or edoxaban.ti,ab,kf. or endoxaban.ti,ab,kf. or lixiana.ti,ab,kf. or roteas.ti,ab,kf. or savaysa.ti,ab,kf. or non-vitamin k.ti,ab,kf.	444576
3	(discontin* or continu* or suspend* or 'taper* off' or 'break* off' or withhold* or resum* or restart* or recommenc* or reinitiat*).ti,ab,kf.	1559945
4	1 and 2 and 3	1289
5	limit 4 to yr="2000 -Current"	1095
6	5 not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)	1028
7	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)):ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or (((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)):ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or	754524

	embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or syntheses*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or syntheses*)) and (search* or database* or database*)).ab. or (metasyntheses* or meta-syntheses*).ti,ab,kf.	
8	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	2741694
9	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	4757294
10	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*))).ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or ("OR" or "RR") adj6 CI).ab.))	5719357
11	6 and 7 – SR's	72
12	(6 and 8) not 11 – RCT's	186
13	(6 and (9 or 10)) not (11 or 12) – Observationele studies	384
14	11 or 12 or 13	642

Module Niet-variceuze bovenste tractus digestivus bloedingen

Uitgangsvraag

Deze module omvat de volgende uitgangsvragen:

- 5 1. Hoe wordt de noodzaak tot de gastroscopie bepaald bij patiënten met de verdenking op een hoge tractus digestivus bloeding?
2. Wat is de aanbevolen timing van de gastroscopie bij patiënten met de verdenking op een bovenste tractus digestivus bloeding?
- 10 3. Wat is de aanbevolen startegie voor sedatie tijdens gastroscopie bij acute tractus digestivus bloedingen?
4. Wat is de plaats van over-the-scope clips (OTSC) bij de behandeling van ulcusbloedingen van de maag en het duodenum?
5. Wat is de plaats van transcatheter arteriële embolisatie bij een recidief bloeding na initiële endoscopische behandeling van een ulcusbloeding?

15

20

25

30

35

40

45

Sub-module Risicostratificatie (overgenomen uit de richtlijn Bloedingen tractus digestivus 2017)

Uitgangsvraag

- 5 Hoe wordt de noodzaak tot de gastroscopie bepaald bij patiënten met de verdenking op een hoge tractus digestivus bloeding?

Zoeken en selecteren

- 10 Voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag is gebruikgemaakt van de NVMDL richtlijn Bloedingen tractus digestivus uit 2017.

Overwegingen

- 15 Het gebruik van een prognostische classificatie wordt aanbevolen voor vroege stratificatie van patiënten voor de noodzaak tot endoscopie, in laag- en hoog-risicocategorieën, recidief bloeding en sterfte. Voor hoge tractus digestivus bloedingen zijn de twee meest gevalideerde scores: de Blatchford score en de Rockall score. De Blatchford score is ontwikkeld om de noodzaak van een vroege interventie (endoscopie < 24 uur) te voorspellen. Bij een score van 0-1 is de patiënt een laagrisicopatiënt en hoeft er dus niet binnen 24 uur gescopieerd te worden. Ontslag naar huis, maar met poliklinisch vervolg MDL kan worden overwogen, zeker bij een score van 0-1. De Rockall score is een score waarin ook endoscopische variabelen zijn verwerkt. Deze score is het beste gevalideerd om mortaliteit te voorspellen en kan een inschatting geven hoe ernstig ziek de patiënt is (zie bijlage 2 voor de Rockall-score en tabel 1 voor de Blatchford-score).
- 20

Tabel 1. De Blatchford-score

25

Aanwijzing voor risico bij opname		Punten	
Serumureum (mmol/l)	> 6,5 < 8	2	
	> 8 < 10	3	
	> 10 < 25	4	30
	> 25	6	
Hemoglobine man (mmol/l)	> 7,5 < 8	1	
	> 6,2 < 7,5	3	
	< 6,2	6	
Hemoglobine vrouw (mmol/l)	> 6,2 < 7,5	1	35
	< 6,2	6	
Systolische bloeddruk, (mm Hg)	100-110	1	
	90 - 99	2	
	< 90	3	
Andere parameters	Polsfreq. > 100/min	1	40
	Melena	1	
	Collaps	2	
	Leverziekte	2	
	Hartfalen	2	
			45

Predictiescore om noodzaak van klinische en endoscopische behandeling te voorspellen. Voor deze score is geen endoscopie nodig. Patiënten met een score lager dan twee (0-1) bij presentatie op de afdeling voor Spoedeisende Hulp kunnen poliklinisch worden behandeld.

50 Aanbevelingen

Patiënten die zich presenteren met een verdenking op een hoge tractus digestivus

bloeding met een Blatchford score van 0-1 hoeven geen acute endoscopie te krijgen en mogen naar huis worden ontslagen. De MDL-arts bepaalt of poliklinisch vervolg noodzakelijk is.

Kennisvragen

Binnen deze module zijn geen kennisvragen geformuleerd.

Submodule Timing van gastroscopie

Uitgangsvraag

- 5 Wat is de aanbevolen timing van de gastroscopie bij patiënten met de verdenking op een bovenste tractus digestivus bloeding?

Introduction (English)

- 10 Acute upper gastrointestinal bleeding is a common medical emergency often requiring urgent gastroscopy. Gastroscopy is necessary to identify the cause of bleeding and to achieve hemostasis by endoscopic treatment. This could result in a reduced risk of mortality, emergency surgery or, for example, rebleeding. However, the timing of endoscopy remains a subject for discussion. Although it may seem intuitive for clinicians to perform endoscopy 'the sooner the better' in patients admitted with an acute upper gastrointestinal bleeding, previous studies have shown that emergent endoscopy does not improve mortality. The previous Dutch guideline (2017) stated that gastroscopy within 12 hours in hemodynamic instable or high-risk patients (due to comorbidity) with severe acute upper gastrointestinal bleeding was recommended. However, evidence was scarce for this recommendation. At present, most international guidelines advise to perform a gastroscopy within 24h after presentation of upper gastrointestinal bleeding. For the question whether a more urgent gastroscopy (i.e. < 6-12h after presentation) will lead to better clinical outcome in high-risk patients (i.e. with or without hemodynamic instability or comorbidities) with acute upper gastrointestinal bleeding is still no concrete answer.

Search and select

- 25 A systematic literature search was performed to answer the following question:
What are the favorable and unfavorable effects of an upper GI endoscopy <12 hours compared to an upper GI endoscopy >12 hours in adult patients suspected of acute upper gastrointestinal bleeding?

30 Table 1. PICO

Patients	Adult patients suspected of acute upper gastrointestinal bleeding
Intervention	Upper GI endoscopy <12 hours
Control	Upper GI endoscopy >12 hours
Outcomes	Mortality (within 30 days after presentation) Endoscopic treatment performed Re-bleeding and/or further bleeding (within 30 days after presentation) Incidence of blood transfusion (within 30 days after presentation) Length of hospital stay
Other selection criteria	Study design: systematic reviews of randomized controlled trials and randomized controlled trials Timing: Studies published after 2000

Relevant outcome measures

- 35 The guideline panel considered mortality as a **critical** outcome measure for decision making; and endoscopic treatment performed during endoscopy, re-bleeding and/or further bleeding, incidence of blood transfusion, and length of hospital stay as **important** outcome measures for decision making.

A priori, the guideline panel did not define the outcome measures listed above, but used the definitions used in the studies.

The guideline panel defined the following thresholds as a minimal clinically (patient) important difference:

- Mortality: Risk Difference $\geq 5\%$.
- Endoscopic treatment performed during endoscopy: Risk Difference $\geq 25\%$.
- Re-bleeding and/or further bleeding: Risk Difference $\geq 25\%$.
- Incidence of blood transfusion: Risk Difference $\geq 25\%$.
- Length of hospital stay: MD ≥ 1 day.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 29-05-2024. The detailed search strategy is listed under the tab 'Literature search strategy'. The systematic literature search resulted in 1006 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- Systematic review of randomized controlled trial (RCT) reporting sufficient risk of bias assessment and study characteristics, or RCT.
- Including patients suspected of a bleeding in the upper tractus digestivus.
- Comparing an urgent endoscopy (>12 hours) with a very urgent endoscopy (<12 hours).
- Including at least one of the following outcome measures: mortality, endoscopic treatment performed during endoscopy, re-bleeding and/or further bleeding, incidence of blood transfusion and length of hospital stay.
- Written in English
- Published ≥ 2000

Initially, 23 studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 21 studies were excluded (see the exclusion table under the tab 'Evidence tabellen'), and two studies were included.

Summary of literature

Description of studies

A total of two studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in table 2. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables (under the tab 'Evidence tabellen').

Bjorkman (2004) performed a multi-center RCT including patients according to the following criteria:

Inclusion criteria

- Acute nonvariceal upper gastro-intestinal-bleeding as indicated by (and/or):
 - Hematemesis;
 - Melena;
 - Hematochezia with blood or altered blood in the nasogastric aspirate.
- Hemodynamic stabilization:
 - Supine systolic blood pressure >100 mm Hg without orthostasis (decrease in systolic blood pressure >20 mm Hg with standing) within 3 hours after initial evaluation by a physician;
 - a supine heart rate <100 beats per minute without orthostasis (increase of >20 beats per minute with standing) within 3 hours after initial evaluation by a physician;
 - the patient as vigorously resuscitated with fluids if needed.

- Absence of severe comorbidity (defined as a score of ≤ 5 when using the Rockall system).

Exclusion criteria

- Hemodynamic instability after 3 hours of vigorous intravascular volume replacement.
- 5 • Inability to give informed consent.
- Age less than 18 years.
- Inability to reliably follow discharge instructions for social, logistic, or personal reasons.
- Severe comorbid illness (defined as a Rockall score of 6 or 7).
- 10 • Child-Pugh class B or C cirrhosis.
- Onset of bleeding while in the hospital.

Lau (2020) performed an RCT (single center) including patients according to the following criteria:

15 *Inclusion criteria*

- Overt signs of acute upper gastrointestinal bleeding (hematemesis, melena, or both).
- Predicted to be at high risk for further bleeding or death on the basis of a Glasgow-Blatchford score of 12 or higher.

Exclusion criteria

- 20 • Younger than 18 years of age.
- Unable to provide written informed consent.
- Pregnant.
- Moribund from terminal illness.
- Hypotensive shock.
- 25 • Condition did not stabilize after initial resuscitation.

Table 2. Characteristics of included studies

Study	Participants	Comparison	Follow-up	Outcome measures	Comments	Risk of bias (per outcome measure)*
Bjorkman, 2004 (RCT)	N at baseline Intervention: 47 Control: 46 Age in years (mean, 95%CI) Intervention: 57 (52 to 62) Control: 52 (47 to 57) Sex Intervention: male: 33 Control: male: 29 Rockall score (mean, 95%CI) Intervention: 1.80 (1.37 to 3.23) Control: 1.67 (1.25 to 2.09) Hemoglobin level in g/dL (mean, 95%CI): Intervention: 16.35 (11.26 to 21.54) Control: (11.85 (10.25 to 13.45) High risk lesions – Active bleeding Intervention: 11 Control: 6 High risk lesions – Visible vessel Intervention: 4 Control: 3 High risk lesions – Adherent Clot Intervention: 4 Control: 5	Intervention: Urgent endoscopy (within 6 hours of initial evaluation) Control: Elective endoscopy (within 48 hours after initial evaluation)	30 days	- hospital mortality - incidence of blood transfusion - length of hospital stay	Study was terminated early due to smaller registered effects than expected	Mortality: High due to early termination Incidence of blood transfusions: High due to early termination due and to lack of blinding. Length of hospital stay: High due to early termination and lack of blinding.

	Endoscopic findings – Duodenal ulcer Intervention: 19 Control: 13 Endoscopic findings – Gastric ulcer Intervention: 14 Control: 15 Endoscopic findings – Gastritis Intervention: 3 Control: 2 Endoscopic findings – Erosive esophagitis Intervention: 4 Control: 5 Endoscopic findings – Esophageal ulcer Intervention: 2 Control: 5 Endoscopic findings – Mallory-Weiss tear Intervention: 9 Control: 4 Endoscopic findings – None Intervention: 0 Control: 2					
Lau, 2020 (RCT)	N at baseline Intervention: 258 Control: 258 Age in years, mean (SD) Intervention: 69.6 (16) Control: 71.4 (14.9) Sex	Intervention: Urgent endoscopy within 6 hours after gastroenterologic consultation Control: Early endoscopy	30 days	- mortality (within 30 days) - endoscopic treatment during endoscopy - re-bleeding and/or further bleeding	In the urgent group, “three patients did not undergo endoscopy and six patients performed endoscopy more than 6 hours after gastroenterologic consultation”. In the early group, “5 patients did not undergo endoscopy and emergency endoscopy was performed in 20 patients”. “Three	Mortality: Some concerns as not all patients were treated conform randomization, but it is not suspected that this will alter the conclusions in the result section.

Intervention: male: 147 Control: male: 168 Hemoglobin level at admission in g/dl, mean (SD) Intervention: 7.4 (1.8) Control: 7.2 (1.6) Glasgow-Blatchford score, mean (SD) Intervention: 13.7 (1.5) Control: 13.7 (1.6) Endoscopic findings – Gastric ulcer Intervention: 69 Control: 77 Endoscopic findings – Duodenal ulcer Intervention: 81 Control: 74 Endoscopic findings – Anastomotic ulcer or jejunal ulcer Intervention: 4 Control: 5 Endoscopic findings – Esophageal ulcer Intervention: 4 Control: 4 Endoscopic findings – Esophageal or gastric varices Intervention: 25 Control: 19 Endoscopic findings – other findings	the next morning (with a minimum of 6 hours after consultation) and within 24 hours		- incidence of blood transfusion - length of hospital stay	<i>patients underwent endoscopy after more than 24 hours.”</i> <i>“Randomization was performed at the time of gastroenterologic presentation and approximately after 7-8 hours after initial presentation.”</i> Mean (SD) time after initial presentation: Urgent endoscopy: 9.9 (6.1) hours Early endoscopy: 24.7 (9.0) hours	Endoscopic treatment: Some concerns as not all patients were treated conform randomization (but it is not suspected that this will alter the conclusions in the result section) and due to lack of blinding. Re-bleeding or further bleeding: Some concerns as not all patients were treated conform randomization, but it is not suspected that this will alter the conclusions in the result section. Incidence of blood transfusion: Some concerns as not all patients were treated conform randomization (but it is not suspected that this will alter the conclusions in the result section) and due to lack of blinding
---	--	--	---	---	--

	Intervention: 72 Control: 75 Endoscopic findings – None Intervention: 3 Control: 12 Among patients with peptic ulcers: active bleedings and visible vessels Intervention: 105/158 Control: 76/159					Length of hospital stay: Some concerns as not all patients were treated conform randomization and due to lack of blinding, but it is not suspected that this will alter the conclusions in the result section.
--	--	--	--	--	--	---

**For further details, see risk of bias table in the appendix*

Results

Mortality (critical)

Bjorkman (2004) and Lau (2020) reported mortality. Follow-up time for mortality was not specified by Bjorkman (2004). Lau (2020) reported 30-day mortality. See table 3 for study results of the individual studies. In both studies, no clinically relevant difference was reported.

Table 3. 30-day mortality

Study	Very urgent endoscopy (n/N (%))	Urgent endoscopy (n/N (%))	RR (95%CI)	RD (95%CI)*
Bjorkman (2004)	0/47 (0%)	0/46 (0%)	NA	0.00 (NA)
Lau (2020)	23/258 (8.9%)	17/258 (6.6%)	1.35 (0.74 to 2.47)	0.02 (-0.01 to 0.08)

*calculated risk difference, based on RR and mean baseline risk of 5.6%

n = number of events; N = number of total participants; RR = risk ratio; RD = risk difference; HR = hazard ratio; CI = confidence interval; NR = not reported; NA = not applicable

Endoscopic treatment performed during endoscopy (important)

Lau (2020) reported endoscopic hemostatic treatment. Treatment was performed in 155 of 258 (60.1%) patients in the very urgent endoscopy group and in 125 of 258 (48.4%) patients in the urgent endoscopy group (RR 1.24; 95%CI 1.06 to 1.46; RD 0.12; 95%CI 0.03 to 0.22). This difference was not clinically relevant.

Re-bleeding or further bleeding (important)

Lau (2020) reported further bleeding within 30 days, defined as a composite of persistent bleeding and recurrent bleeding. Further bleeding was reported in 28 of 258 (10.8%) patients in the very urgent endoscopy group and in 20 of 258 (7.8%) patients in the urgent endoscopy group (RR 1.40; 95%CI 0.81 to 2.42; RD 0.03; 95%CI -0.01 to 0.11). This difference was not clinically relevant.

Incidence of blood transfusion (important)

Bjorkman (2004) and Lau (2020) reported the number of patients who needed blood transfusion. See table 4 for study results of the individual studies. In both studies, no clinically relevant difference was reported.

Table 4. incidence of blood transfusion

Study	Very urgent endoscopy (n/N (%))	Urgent endoscopy (n/N (%))	RR (95%CI)	RD (95%CI)*
Bjorkman (2004)	19/47 (40.4%)	15/46 (32.6%)	1.24 (0.72 to 2.13)	0.20 (-0.23 to 0.93)
Lau (2020)	231/258 (89.5%)	234/258 (90.7%)	0.99 (0.93 to 1.05)	-0.01 (-0.06 to 0.04)

*calculated risk difference, based on a mean baseline risk of 81.9%

n = number of events; N = number of total participants; RR = risk ratio; RD = risk difference; CI = confidence interval

Length of hospital stay (important)

Bjorkman (2004) and Lau (2020) reported length of hospital stay. See table 5 for study results of the individual studies. No clinically relevant difference in length of hospital stay was reported for very urgent endoscopy compared to urgent endoscopy.

Table 5. length of hospital stay

Study	Very urgent endoscopy (median (range) in days)	Urgent endoscopy (median (range) in days)	Median difference
Bjorkman (2004)	3 (NR) Mean 95%CI: 3.98 (2.84 to 5.11)	3 (NR) Mean 95%CI: 3.26 (2.32 to 4.21)	0 Mean difference (95%CI): 0.72 (-0.72 to 2.16)
Lau (2020)	5 (4-9)	5 (3-8)	0

NR = not reported

Summary of Findings

Population: Adult patients suspected of acute upper gastrointestinal bleeding

Intervention: Emergent endoscopy (<12 hours)

Comparator: Urgent endoscopy (>12 hours)

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the evidence (Quality of evidence)	Summary
		Very urgent endoscopy (>12 hours)	Urgent endoscopy (<12 hours)		
Mortality (critical)	Bjorkman (2004) Relative risk: unknown CI 95% unknown Lau (2020) Relative risk: 1.35 95%CI 0.75 – 2.47 Based on data from 609 participants in 2 studies.	Bjorkman (2004) 55.92 per 1000*	Bjorkman (2004) 55.92 per 1000	Low Due to very serious imprecision. ¹	Upper GI endoscopy < 12h may result in little to no difference in mortality when compared with upper GI endoscopy > 12h in adult patients with a (suspected) acute upper gastrointestinal bleeding. (Bjorkman, 2004; Lau, 2000)
		Lau (2020) 55.92 per 1000*	Lau (2020) 75.49 per 1000		
		Bjorkman (2004) Difference: 0 per 1000 (CI 95% unknown) Lau (2020) Difference: 19.57 more per 1000 (CI 95% 14.54 fewer – 82.2 more)			
Endoscopic treatment (important)	Relative risk: 1.24 (CI 95% 1.06 - 1.46) Based on data from 516 participants in 1 study	484.5 per 1000**	600.78 per 1000	Very low Due to serious risk of bias, Due to very serious imprecision ²	The evidence is very uncertain about the effect of upper GI endoscopy < 12h on endoscopic treatment compared with upper GI endoscopy > 12h in adult patients with a (suspected) acute upper gastrointestinal bleeding. (Lau, 2020)
		Difference: 116.28 more per 1000 (CI 95% 29.07 more - 222.87 more)			
Re-bleeding or further bleeding (important)	Relative risk: 1.4 (CI 95% 0.81 - 2.42) Based on data from 516 participants in 1 studies	77.5 per 1000**	108.5 per 1000	Low Due to very serious imprecision ³	Endoscopy < 6h after gastroenterologic consultation may result in little to no difference in the number of patients having re-bleeding/further bleeding when compared with endoscopy >6h-<24h after gastroenterologic consultation in adult patients with a (suspected) acute upper gastrointestinal bleeding. (Lau, 2020)
		Difference: 31.0 more per 1000 (CI 95% 14.72 fewer - 110.05 more)			

Incidence of blood transfusion (important)	Bjorkman (2004) Relative risk: 1.24 95%CI 0.72 – 2.13 Lau (2020) Relative risk: 0.99 95%CI 0.93 – 1.05 Based on data from 609 participants in 2 studies	Bjorkman (2004) 819.08 per 1000* Lau (2020) 819.08 per 1000*	Bjorkman (2004) 1015.66 per 1000 Lau (2020) 810.89 per 1000	Moderate Due to serious risk of bias⁴	Upper GI endoscopy < 12h probably results in little to no difference in the number of patients who needed blood transfusion when compared with upper GI endoscopy > 12h in adult patients suspected of acute upper gastrointestinal bleeding. (Bjorkman, 2004; Lau, 2020)
Length of hospital stay (important)	Measured by number of hospital days. Based on data from 609 participants in 2 studies	Bjorkman (2004) Mean 3.26 (CI 95% 2.32 - 4.21) Lau (2020) Median 5 (Range 3 - 9)	Bjorkman (2004) Mean 3.98 (CI 95% 2.84 - 5.11) Lau (2020) Median: 5 (Range 4 - 9)	Very low Due to very serious risk of bias, Due to very serious imprecision⁵	The evidence is very uncertain about the effect of upper GI endoscopy < 12h on the length of hospital stay compared with upper GI endoscopy > 12h in adult patients with a (suspected) acute upper gastrointestinal bleeding. (Bjorkman, 2004; Lau, 2020)

1. **Imprecision: very serious.** Due to confidence interval crossing one border of clinical relevance in one study and unknown confidence intervals in the other study.
2. **Risk of Bias: serious.** Due to lack of blinding; **Imprecision: very serious.** Due to small sample size with low number of events.
3. **Imprecision: very serious.** Small sample size with low number of events.

4. **Risk of Bias: serious.** Due to lack of blinding.
 5. **Risk of Bias: very serious.** Not all patients were treated conform randomization and due to lack of blinding; **Imprecision: very serious.** Due to confidence interval crossing one border of clinical relevance in one study and unknown confidence intervals in the other study.
- ***Baseline/comparator** Control arm of both references used for intervention. ****Baseline/comparator** Control arm of reference used for intervention

5

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NL)

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Er is een systematische literatuuranalyse uitgevoerd naar de effecten van een spoed gastroscopie < 12 uur in vergelijking met een gastroscopie > 12 uur in patiënten met verdenking op een acute bloeding in de bovenste tractus digestivus. Er werden twee studies gevonden die aan de inclusiecriteria voldeden. Voor de primaire uitkomstmaat 'mortaliteit' is er mogelijk geen klinisch relevant verschil in uitkomst in patiënten die een gastroscopie < 12 uur ondergaan in vergelijking met patiënten die een gastroscopie > 12 uur ondergaan. Voor de belangrijke uitkomstmaat 'incidentie van toediening van bloedtransfusie' is er waarschijnlijk geen klinisch relevant verschil tussen patiënten die een gastroscopie < 12 uur ondergaan in vergelijking met patiënten die een gastroscopie > 12 uur ondergaan. Voor de belangrijke uitkomstmaat 'recidief bloeding' / 'persisterende bloeding' is er mogelijk geen klinisch relevant verschil tussen patiënten die een gastroscopie < 12 uur ondergaan in vergelijking met patiënten die een gastroscopie > 12 uur ondergaan. Voor de belangrijke uitkomstmaten 'uitgevoerde endoscopische behandeling' en 'lengte van ziekenhuisverblijf' was de bewijskracht zeer laag.

Kwaliteit van bewijs

De overall kwaliteit van bewijs is laag. Dit betekent dat we onzeker zijn over het gevonden geschatte effect van de cruciale uitkomstmaten.

Er is afgewaardeerd vanwege:

- Risk of Bias: patiënten uit de controlegroep (gastroscopie >12 uur) werden soms behandeld met een gastroscopie <12 uur.
- Imprecisie: onnauwkeurigheid, omdat het betrouwbaarheidsinterval de grens van klinische relevantie overschrijdt.

Een acute bovenste tractus digestivus bloedingen is een veel voorkomende opname indicatie waarbij een gastroscopie wordt verricht voor het achterhalen van de oorzaak en behandelen van de bloeding. Echter over de precieze timing van de gastroscopie is discussie. In eerdere literatuur kon geen sterk advies worden gegeven of een spoed gastroscopie < 6-12 uur versus een semi-spoed scopie <24-48h leidt tot lagere mortaliteit (Barkun, 2019). De werkgroep heeft een systematische review uitgevoerd naar de effecten van een spoed gastroscopie (<6-12 uur) vergeleken met een semi-spoed gastroscopie (> 12 uur).

Björkman (2004) voerde een prospectieve, gerandomiseerde, geblindeerde multi-center studie uit naar het effect van een spoed gastroscopie (< 6 uur na initiële evaluatie) vergeleken met een semi-spoed gastroscopie (< 48 uur na initiële evaluatie) bij hemodynamische stabiele patiënten met een acute bovenste tractus digestivus bloeding.

Lau (2020) voerde een gerandomiseerde studie uit naar het effect van een spoed gastroscopie (< 6 uur na gastro-enterologische consultatie – deze consultatie was gemiddeld 7-8 uur na de initiële presentatie) in vergelijking met een semi-spoed gastroscopie (6-24 uur na gastro-enterologische consultatie) bij patiënten met een acute bovenste tractus digestivus bloeding die voorspeld ernstig waren (dat wil zeggen met een Glasgow-Blatchford score van 12 of hoger).

Op basis van de resultaten van beide studies is er geen klinisch relevant verschil in de mortaliteit (cruciale uitkomstmaat) en ook ten aanzien van de overige belangrijke uitkomstmaten kon geen zeker bewijs worden aangetoond voor een mogelijk voor- of nadelig effect van een spoed gastroscopie vergeleken met een semi-spoed gastroscopie.

De vraagstelling van de PICO betrof of er een verschil was in uitkomst tussen patiënten met een bovenste tractus digestivus bloeding die werden gescopieerd binnen 12 uur en na 12 uur. Helaas kan op basis van de bovenstaande literatuur analyse geen overtuigend antwoord worden gegeven of het specifiek < 12 uur of na 12 uur moet worden verricht. De studie van Lau (2020) gebruikte een interval, waarbij patiënten werden gescopieerd < 6 versus 6-24 uur na gastro-enterologische consultatie (na opname). In de studie van Bjorkman (2004) was dit <6 uur versus < 48 uur na evaluatie (vanaf opname). Gezien er geen verschil werd gevonden in de belangrijkste uitkomstmaten kan in het algemeen geadviseerd worden dat er in ieder geval binnen 24-48 uur een scopie moet worden verricht, dit hoeft dus niet direct < 6-12 uur. Dit betreft een zwakke aanbeveling door het beperkte bewijs (2 studies) en de heterogeniteit van de studies. Naar de specifieke tijdsintervallen zoals gesteld in de PICO (scopie < 12 uur of na 12 uur) is geen gerandomiseerde studie uitgevoerd, ook voor andere tijdsintervallen die met elkaar vergeleken worden (bijvoorbeeld < 12 uur versus 12-24 uur versus 24-48 uur) is nog geen definitief bewijs aangetoond. Daarnaast hebben bepaalde subgroepen van patiënten mogelijk meer baat bij een eerdere of latere scopie.

Internationale richtlijnen adviseren om een gastroscopie uit te voeren binnen 24 uur na presentatie of opname van patiënten met een bovenste tractus digestivus bloeding (Gralnek, 2021; Barkun, 2019). Echter ook dit geldt voor de gehele groep van patiënten die zich presenteren met een bovenste tractus digestivus bloeding.

De beslissingen aangaande de timing van een gastroscopie wordt in de klinische setting regelmatig gemaakt op basis van pre-endoscopische risico-stratificatie, bijvoorbeeld met een prognostische 'tool', zoals de Glasgow-Blatchford score (Blatchford, 2000). De meerderheid van de patiënten met een bovenste tractus digestivus bloeding heeft over het algemeen een lage risico stratificatie (dat wil zeggen een lage Glasgow-Blatchford score). Bij een score van lager dan 2 kunnen patiënten poliklinisch behandeld worden. Eerdere studies toonden dat een scopie < 24 uur na presentatie zou kunnen leiden tot onder andere een kortere opname duur (Cooper, 1998). In de dagelijkse klinische praktijk wordt op doordeweekse dagen om deze reden vaak binnen 24 uur een gastroscopie verricht om een mogelijk snel en verantwoord ontslag te bewerkstelligen. Er is op basis van de literatuuranalyse geen zeker bewijs dat een gastroscopie < 24 uur meer voordelen heeft dan < 48 uur (hier is tot op heden ook nog geen specifiek en gerandomiseerd onderzoek naar gedaan). Derhalve zou bij laag risico patiënten overwogen kunnen worden om < 48 uur een gastroscopie te verrichten als dit bijkomende voordelen oplevert (bijvoorbeeld in het weekend, of voor de logistiek/organisatie, of minder belasting personeel etc) en patiënten gedurende deze tijd niet klinisch verslechteren.

Lange tijd was onduidelijk of hoog risico patiënten baat hadden bij een spoed gastroscopie (< 6-12 uur). Bjorkman (2004) en Lau (2020) tonen geen grote verschillen in cruciale en belangrijke uitkomstmaten. Waarbij in de studie van Lau (2020) specifiek patiënten waren geïncludeerd met een hoge Glasgow-Blatchford score.

Hemodynamische instabiele patiënten en patiënten met slokdarm of maag varices
Een grote prospectieve studie uit Denemarken toonde dat een gastroscopie tussen 6 en 24 uur was geassocieerd met een lagere ziekenhuis mortaliteit en een lagere 30-dagen mortaliteit dan een endoscopie buiten dit tijdsinterval voor hemodynamisch instabiele patiënten. (Laursen, 2017). In de studie van Lau (2020) werden patiënten die hemodynamisch instabiel (in shock of geen stabilisatie na initiële resuscitatie) waren vooraf geëxcludeerd en ook bij Bjorkman (2004) moesten patiënten binnen 3 uur na initiële evaluatie hemodynamisch stabiel zijn voor inclusie in de studie. Patiënten met een bloeding

uit slokdarm- of maagvarices werden bij Bjorkman (2004) niet geïnccludeerd en bij Lau (2020) betrof dit slechts een zeer kleine groep van patiënten (< 10% in beide armen). Deze hoog risicogroep patiënten representeert een minderheid van het aantal patiënten met een acute bovenste tractus digestivus bloeding. De vraag of deze groep wel baat zou kunnen hebben bij een scopie < 6 uur is tot op heden onvoldoende beantwoord. Een eerdere retrospectieve studie verricht in Hong Kong toonde dat bij een kleine subgroep van patiënten met een bloeding uit varices er geen verschil was in het verrichten van een gastroscopie < 6 uur in vergelijking met een gastroscopie < 6-24 uur in mortaliteit en IC opname (Guo, 2022). Gezien comorbiditeiten vaak een belangrijke rol spelen in hogere mortaliteits cijfers van deze patiënten, zou gesuggereerd kunnen worden dat het verbeteren en behandelen van de klinische situatie (zoals optimaliseren van vullingtoestand en verbeteren van het Hb en couperen van de anticoagulantia) in de eerste uren na presentatie en daarna pas de endoscopie, uiteindelijk leidt tot een betere survival (Laursen, 2017). Echter ethische dilemma's maken het moeilijk om een grote gerandomiseerde studie naar deze patiënten te verrichten en een definitief advies over de timing van gastroscopie te geven. Bij patiënten met een sterke verdenking op een varixbloeding (o.b.v. kliniek, voorgeschiedenis etc) blijft derhalve het advies om conform internationale richtlijnen < 12 uur een gastroscopie te verrichten.

20 *Hoog risico stigmata*

In de studie van Lau (2020) bleken patiënten met een spoed gastroscopie (< 6 uur) meer actieve bloedingen te hebben wat resulteerde in meer endoscopische behandelingen. Een actieve bloeding uit een ulcus of een aanhangend stolsel worden beschouwd als een hoog risico stigmata. Ulcera met deze stigmata geven een groter risico op een persisterende bloeding of opnieuw een bloeding na behandeling. Gezien er in de studie van Lau (2020) in de groep patiënten met een latere scopie minder actieve bloedingen waren en minder endoscopische behandeling nodig was, kan gesuggereerd worden dat de langere tijd van behandeling (zuurremming of vasoactieve medicatie) het aantal patiënten met hoog risico stigmata ulcera vermindert.

30 Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

Bij de keuze tussen van timing van een gastroscopie moet rekening worden gehouden met verschillende factoren. Op basis van de resultaten van de systematische literatuuranalyse lijkt een gastroscopie <12 uur bij patiënten met een acute bovenste tractus digestivus bloeding meestal niet direct noodzakelijk. Endoscopisten, maar ook ander medisch personeel (onder andere SEH-artsen en intensivisten) moeten derhalve beseffen dat een 'hoe eerder, hoe beter' strategie kan leiden tot een 'te vroege' gastroscopie, resulterend in meer actieve bloedingen, meer endoscopische behandelingen (met alle mogelijke complicaties en kosten), maar ook slechter endoscopisch zicht wegens bloedstolsels, en voedselretentie, met aansluitend een hoger risico op perforatie en aspiratie (Merola, 2021). Een 'te vroege' gastroscopie kan derhalve leiden tot een tweede/vervolg gastroscopie, bij een 'latere (> 12 uur)' gastroscopie is de kans op slecht endoscopisch zicht (en dus een snelle vervolg gastroscopie) kleiner gezien de langere tijd van nuchter zijn, resulterend in minder retentie en beter zicht. Dit leidt tot een effectievere endoscopische behandeling (indien nog nodig), met minder risico's en kosten als gevolg.

45 Kostenaspecten

Spoed gastroscopie buiten kantoortijden brengt hogere kosten met zich mee dan wanneer deze gastroscopie wordt gepland binnen kantoortijden. Dit komt mede door het inzetten van medisch personeel buiten kantoortijden, compensatieregelingen voor dit personeel en het gebruiken van apparatuur en ruimte, die tevens moeten worden gedesinfecteerd. Op

basis van de bevindingen, is uit kosten oogpunt het effectiever om de gastroscopie electief en dus binnen kantoortijden in te plannen, hierbij moet wel een tijdsbestek van < 24-48h worden gewaarborgd.

5 Gelijkheid ((health) equity/equitable)

- Het wel of niet verrichten van een spoed gastroscopie leidt mogelijk tot een verschil in gezondheidsgelijkheid. Uit onder andere de studie van Lau (2020) blijkt dat in een post-hoc analyse de resultaten van de gastroscopie buiten kantoortijden gelijk was aan die van de gastroscopie binnen kantoortijden, dit suggereert dat de kwaliteit van de scopie niet inferieur is als deze buiten kantoortijden wordt uitgevoerd. Echter eerdere studies (onder andere enkele systematische reviews) toonden aan dat patiënten die buiten kantoortijden werden opgenomen met een acute bovenste tractus digestivus bloeding een hogere mortaliteit hadden (Xia, 2017; Shih, 2018). In bredere zin komt dit overeen met enkele grote chirurgische studies waarbij er gekeken werd naar de uitkomsten van operaties, die werden verricht in de nacht of buiten kantoortijden. In een grote retrospectieve studie (> 200.000 inclusies) was er sprake van mogelijke hogere mortaliteit en morbiditeit bij deze 'nachtelijke' operaties (Althoff, 2021). Bij verdere (subgroep-) analyse konden geen duidelijke oorzaken worden aangetoond.
- 20 Gesuggereerd kan worden dat een kleiner behandelteam met minder mogelijkheden voor onder andere back-up (van een collega) bij ingewikkelde procedures, maar tevens ook vermoeidheid van het zorgpersoneel buiten kantoortijden een oorzaak zou kunnen zijn. .

Aanvaardbaarheid:

25 *Ethische aanvaardbaarheid*

- Er lijken geen ethische bezwaren te zijn voor het verrichten van een spoed gastroscopie versus een semi-spoed gastroscopie. Echter tot op heden kan geen definitief advies worden gegeven voor de beste timing van de gastroscopie bij hemodynamisch instabiele patiënten of patiënten met slokdarm- of maagvarices. Verder onderzoek hiernaar is nodig, echter er kunnen ethische dilemma's ontstaan bij het includeren van deze patiëntengroep in een arm met een afwachtend beleid ten aanzien van de gastroscopie.
- 30

- Tevens is het belangrijk om ook de inzet van medisch personeel tegen het licht te houden. Het inzetten van een medisch team buiten kantoortijden leidt tot schaarste van inzetbaarheid binnen kantoortijden (mede vanwege compensatie). Gezien de groeiende zorgkosten, zorgbehoefte door (dubbele) vergrijzing en tekort aan specialistisch zorgpersoneel in Nederland is het daarom van essentieel belang om de juiste zorg op het juiste tijdstip in te zetten. Gezien er geen grote mogelijke verschillen worden gevonden in de timing van de gastroscopie lijkt het gerechtvaardigd om de interventie zo mogelijk binnen kantoortijden te plannen.
- 35
- 40

Duurzaamheid

- Een spoed gastroscopie buiten kantoortijden is minder duurzaam dan een gastroscopie binnen kantoortijden. Denk hierbij aan de inzet van medisch personeel (extra reis naar ziekenhuis), apparatuur, gebruikt van de endoscopieruimte, en tevens extra desinfectie hiervan voor de volgende dag. Eerdere studies toonden al aan dat de endoscopie een grote impact heeft op de hoeveelheid medisch afval en CO2-uitstoot (Cunha, 2023). Een zorgvuldige afweging of een endoscopie buiten kantoortijden noodzakelijk is, is mede gezien de ernstige impact op de CO2-uitstoot essentieel.
- 45

50

Haalbaarheid

Een spoed gastroscopie en semi-spoed gastroscopie lijkt haalbaar, beide onderzoeken zijn standaard zorg in de dagelijkse praktijk. Europese richtlijnen adviseren de beschikbaarheid van een MDL-arts en ervaren verpleegkundige, om op ieder tijdstip (24/7) een (therapeutische) gastroscopie te verrichten (Gralnek, 2021).

5

Aanbevelingen

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

- Alle patiënten met de verdenking op een hoge tractus digestivus bloeding dienen adequaat gemonitord te worden op hemodynamische instabiliteit, indien er sprake is van instabiliteit dient er volume resuscitatie plaats te vinden, naast een eventuele transfusie en stollingscorrectie. Verder moet gestart worden met hoge dosis proton-pomp remmer. Een gastroscopie wordt geadviseerd voor alle patiënten met een klinisch relevante acute bovenste tractus bloeding.
- Er is geen evident verschil in mortaliteit, het aantal endoscopische behandelingen, persisterende bloeding, bloedtransfusies en opnameduur voor een gastroscopie < 6-12 uur versus een gastroscopie > 12 uur bij volwassen patiënten met een acute bovenste tractus digestivus bloeding. Daarnaast bleek dat voor patiënten met een hoog risico bloeding (GBS ≥ 12) er geen duidelijke verbetering in onder andere mortaliteit werd gezien wanneer de gastroscopie < 6 uur werd verricht. Op basis van onder andere risico's (meer actieve bloedingen waarvoor behandeling direct noodzakelijk), meer kans op slecht endoscopisch zicht, kosten (hogere kosten bij endoscopieën buiten kantoor tijd) en duurzaamheid (meer CO₂-uitstoot bij de organisatie van een endoscopie buiten kantoor tijd, minder personeel door compensatieregelingen) lijkt een gastroscopie <12 uur minder gerechtvaardigd dan een gastroscopie > 12 uur.

- In conclusie kan gesteld worden dat het sneller dan binnen 24 uur verrichten van de gastroscopie (< 6-12 uur) bij patiënten die hemodynamisch stabiel zijn of stabiliseren na resuscitatie niet leidt tot verbeterde uitkomstmaten en zou dus alleen overwogen hoeven worden als dit bijkomende (bijvoorbeeld logistieke) voordelen oplevert of als er een sterke verdenking op een varixbloeding is.

Eindoordeel:

Sterke aanbeveling voor (Doen)

35

Verricht een gastroscopie binnen 24 uur bij alle hemodynamisch stabiele patiënten* met een klinisch relevante tractus digestivus bloeding.

**na resuscitatie*

Verricht een gastroscopie binnen 12 uur bij patiënten met sterke verdenking op een varixbloeding. Zie hiervoor Module Varixbloedingen [\[hyperlink\]](#) en de bijbehorende flowchart [\[hyperlink\]](#).

Kennisvragen

- Tijdens de ontwikkeling van deze module is gebleken dat er binnen deze module nog te weinig bewijs is voor de onderbouwing van de aanbeveling en dus kennisvragen bestaan. De werkgroep meent dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk.

Kennisvraag:

1. Wat is de aanbevolen timing van gastroscopie bij patiënten met een acute bovenste tractus digestivus bloeding die hemodynamisch instabiel zijn?
2. Is er een verschil in mortaliteit, opname duur, endoscopische behandeling bij patiënten die een gastroscopie < 12 uur of < 24 uur ondergaan en zijn er subgroepen van patiënten te benoemen?

Toelichting:

- 1 en 2. Dit zijn relevante vragen aangezien in de studies die zijn meegenomen in de search geen patiënten waren geïnccludeerd die hemodynamisch instabiel waren of maar een zeer kleine groep (patiënten met een bloeding uit varices) betroffen. Bij deze groep patiënten zou je kunnen verwachten dat het effect van langduriger zuurremming of vasopressieve medicatie wellicht voordelig is en dat na stabilisatie gewacht kan worden om de effecten van deze medicatie optimaal te benutten.
2. Het verder uitsplitsen van de timing van een gastroscopie is momenteel nog niet adequaat in grote gerandomiseerde studies uiteengezet, mede door de grote heterogeniteit in studies met onder andere verschillende definities voor tijdstip van gastroscopie (vanaf opname, vanaf SEH-intake, vanaf gastro-enterologische consultatie), verschillen in comorbiditeit, verschillen in leeftijd, verschillen in ernst van bloeding enzovoort. Wellicht zijn er bepaalde subgroepen van patiënten, bijvoorbeeld op basis van risico stratificatie, die baat hebben bij een scopie < 12uur of wellicht pas later; < 12- 24 uur of zelfs tussen 24 en 48 uur.

Literatuur

- Althoff FC, Wachtendorf LJ, Rostin P, Santer P, Schaefer MS, Xu X, Grabitz SD, Chitilian H, Houle TT, Brat GA, Akeju O, Eikermann M. Effects of night surgery on postoperative mortality and morbidity: a multicentre cohort study. *BMJ Qual Saf.* 2021 Aug;30(8):678-688. doi: 10.1136/bmjqs-2020-011684. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33028658.
- Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ, Laine L, Sung J, Tse F, Leontiadis GI, Abraham NS, Calvet X, Chan FKL, Douketis J, Enns R, Gralnek IM, Jairath V, Jensen D, Lau J, Lip GYH, Loffroy R, Maluf-Filho F, Meltzer AC, Reddy N, Saltzman JR, Marshall JK, Bardou M. Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Guideline Recommendations From the International Consensus Group. *Ann Intern Med.* 2019 Dec 3;171(11):805-822. doi: 10.7326/M19-1795. Epub 2019 Oct 22. PMID: 31634917; PMCID: PMC7233308.
- Bjorkman, D. J. and Zaman, A. and Fennerty, M. B. and Lieberman, D. and DiSario, J. A. and Guest-Warnick, G. Urgent vs. elective endoscopy for acute non-variceal upper-GI bleeding: An effectiveness study. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2004; 60 (1) :1-8.
- Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet.* 2000 Oct 14;356(9238):1318-21. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02816-6. PMID: 11073021.ref Cooper 1998 PMID: 9544587.
- Cooper GS, Chak A, Connors AF Jr, Harper DL, Rosenthal GE. The effectiveness of early endoscopy for upper gastrointestinal hemorrhage: a community-based analysis. *Med Care.* 1998 Apr;36(4):462-74. doi: 10.1097/00005650-199804000-00003. PMID: 9544587. Laursen GIE 2017, PMID: 27623102.
- Cunha Neves JA, Roseira J, Queirós P, Sousa HT, Pellino G, Cunha MF. Targeted intervention to achieve waste reduction in gastrointestinal endoscopy. *Gut.* 2023 Feb;72(2):306-313. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327005. Epub 2022 Aug 19. PMID: 35985798.
- Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, Camus M, Lau J, Lanis A, Laursen SB, Radaelli F, Papanikolaou IS, Cúrdia Gonçalves T, Dinis-Ribeiro M, Awadie H, Braun G, de Groot N, Udd M, Sanchez-Yague A, Neeman Z, van Hooft JE. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European

- Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2021. *Endoscopy*. 2021 Mar;53(3):300-332. doi: 10.1055/a-1369-5274. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33567467.
- 5 Guo CLT, Wong SH, Lau LHS, Lui RNS, Mak JWY, Tang RSY, Yip TCF, Wu WKK, Wong GLH, Chan FKL, Lau JYW, Sung JY. Timing of endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: a territory-wide cohort study. *Gut*. 2022 Aug;71(8):1544-1550. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323054. Epub 2021 Sep 21. PMID: 34548338; PMCID: PMC9279843.
- 10 Lau, James Y. W. and Yu, Yuanyuan and Tang, Raymond S. Y. and Chan, Heyson C. H. and Yip, Hon-Chi and Chan, Shannon M. and Luk, Sally W. Y. and Wong, Sunny H. and Lau, Louis H. S. and Lui, Rashid N. and Chan, Ting T. and Mak, Joyce W. Y. and Chan, Francis K. L. and Sung, Joseph J. Y. Timing of Endoscopy for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *The New England journal of medicine*. 2020; 382 (14) :1299-1308.
- 15 Laursen SB, Leontiadis GI, Stanley AJ, Møller MH, Hansen JM, Schaffalitzky de Muckadell OB. Relationship between timing of endoscopy and mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a nationwide cohort study. *Gastrointest Endosc*. 2017 May;85(5):936-944.e3. doi: 10.1016/j.gie.2016.08.049. Epub 2016 Sep 10. PMID: 27623102. Ref Guo, *Gut* 2022, PMID: 34548338.
- 20 Merola E, Michielan A, de Pretis G. Optimal timing of endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med*. 2021 Aug;16(5):1331-1340. doi: 10.1007/s11739-020-02563-1. Epub 2021 Jan 2. PMID: 33570742.
- 25 Shih PC, Liu SJ, Li ST, Chiu AC, Wang PC, Liu LY. Weekend effect in upper gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ*. 2018 Jan 12;6:e4248. doi: 10.7717/peerj.4248. PMID: 29340247; PMCID: PMC5768163.
- 30 Xia XF, Chiu PWY, Tsoi KKF, Chan FKL, Sung JY, Lau JYW. The effect of off-hours hospital admission on mortality and clinical outcomes for patients with upper gastrointestinal hemorrhage: A systematic review and meta-analysis of 20 cohorts. *United European Gastroenterol J*. 2018 Apr;6(3):367-381. doi: 10.1177/2050640617732651. Epub 2017 Sep 14. PMID: 29774150; PMCID: PMC5949970.

Bijlagen bij submodule Timing van gastroscopie

Implementatietabel

Vraag	Antwoord: Kruis aan en licht toe/ beschrijf	Toelichting keuze:
I1. Wat was het onderliggende probleem om deze uitgangsvraag uit te werken?	☐ Ongewenste praktijkvariatie	
	☐ Nieuwe evidentie	
	☒ Anders	<i>Patiënten met een relevante tractus digestivus bloeding moeten een gastroscopie ondergaan. De vraag/ het onderliggende probleem is wanneer (binnen welk tijdsbestek) deze gastroscopie zou moet gebeuren.</i>
I2. Maak een inschatting over hoeveel patiënten het ongeveer gaat waar de aanbeveling betrekking op heeft?	☐ < 1000	
	☐ < 5000	
	☒ 5000-40.000	
	☐ > 40.000	
I3. Is de aanbeveling onderdeel van een bredere set interventies of verwant aan andere richtlijnen of modules? Zo ja, hoe verhoudt zij zich daartoe en moet hiermee rekening worden gehouden bij de implementatie, of kan de aanbeveling als losstaand worden beschouwd?	☐ Ja	
	☒ Nee, dit betreft een losse aanbeveling, die niet deel uitmaken van een set van interventies.	
I4. Belemmeringen en kansen op verschillende niveaus voor landelijke toepassing van de aanbeveling:	Belemmerende factoren	Bevorderende factoren/ kansen
Richtlijn/ klinisch traject (innovatie)	Geen	<i>Het verrichten van een gastroscopie binnen 24 tot 24 uur is in principe goed haalbaar.</i>
Zorgverleners (artsen en verpleegkundigen)	<i>Artsen denken nog wel eens: hoe eerder de gastroscopie hoe beter.</i>	<i>Niet meer buiten kantoor tijden direct een gastroscopie doen.</i>
Patiënt/ cliënt (naasten)	Geen	Geen
Sociale context	Geen	Geen

Organisatorische context		<i>Alleen bij logistieke voordelen direct een gastroscopie verrichten, anders hoeft dit niet direct en kan er gewacht worden (tot maximaal 24u later).</i>	<i>Doordat er niet direct (buiten kantoortijden) een gastroscopie hoeft te worden verricht is er mogelijk meer scopie-/ verpleegkundige-/arts capaciteit (geen compensatietijden etc). Zie ook aanbevelingen.</i>
Financiële en juridische context		Geen	Geen
15. A) Welke personen/partijen zijn van belang bij het toepassen van de aanbeveling in de praktijk? (kruis aan) B) Wat is er nodig van deze personen/partijen om de aanbeveling in de praktijk te kunnen brengen? Denk aan aanpassingen in gedrag, werkwijzen, beleid, samenwerking of andere randvoorwaarden.		A	B
	☒	Patiënt/ cliënt (naaste)	
	☒	Professional	
		Beroepsvereniging, nl	
	☒	Ziekenhuis (raad van bestuur/UMCNL (voorheen NFU)/NVZ)	
	☒	Zorgverzekeraars/ NZa	
		Zorginstituut [duiding nodig]	
		Toelichting	<i>Patiënt, dokter, ziekenhuis en verzekeraars zijn erbij gebaat als de capaciteit van medisch personeel zo groot mogelijk is en de kosten worden beperkt. Door bovenstaande aanbeveling is het vaak niet noodzakelijk om buiten kantoortijden een gastroscopie te verrichten waardoor de capaciteit van het personeel niet wordt beperkt en de kosten niet verder stijgen.</i>
16. Binnen welk tijdsbestek moet de aanbeveling zijn geïmplementeerd?	☒	< 1 jaar	
		binnen 2-3 jaar	
17. Conclusie: is er extra actie en/of ondersteuning nodig voor implementatie van de aanbeveling? De reguliere implementatieroutes (publicatie en disseminatie via officiële kanalen, opname in professionele standaarden, scholing en nascholing, gebruik van bestaande ICT systemen, audits en visitaties) van de richtlijnmodule alleen is onvoldoende.		Ja	
	☒	Nee	

18. Plaatsing op de Landelijke Implementatieagenda Medisch Specialistische zorg is gewenst. Het gaat om zorg die (grotendeels) wordt uitgevoerd binnen de ziekenhuismuren. Succesvolle implementatie vraagt om actieve betrokkenheid en samenwerking van meerdere relevante partijen binnen de zorgpraktijk.		Ja *	
	x	Nee	

Risk of Bias tables

Study reference (first author, publication year)	Was the allocation sequence adequately generated?	Was the allocation adequately concealed?	Blinding: Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented? Were patients blinded? Were healthcare providers blinded? Were data collectors blinded? Were outcome assessors blinded? Were data analysts blinded?	Was loss to follow-up (missing outcome data) infrequent?	Are reports of the study free of selective outcome reporting?	Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias?	Overall risk of bias If applicable/necessary, per outcome measure
	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	LOW Some concerns HIGH
Bjorkman, 2004	Probably yes; Reason: Randomization was accomplished through block randomization	Definitely yes; Treatment was concealed before randomization by use of a	Probably no; Reason: Although an investigator endoscopist (blinding unknown) performed the intervention, subsequent management	Probably yes; Reason: Not explicitly reported, but no missing's stated.	Probably no; Reason: Re-bleeding and performance of endoscopic treatment was	Definitely no Reason: Study is early terminated as difference in outcomes between groups was much smaller than	Mortality: High due to early termination Incidence of blood transfusions: High due to early termination due and to lack of blinding.

	according to investigational site.	sequential opaque envelope.	decisions were made by the attending physician. Endoscopy can be performed in the emergency department. Therefore, the attending physician and patient are probably aware or timing of intervention.		not explicitly reported	anticipated in the initial power calculation. Over 7000 patients would be needed to confirm a true difference, so study results were not expected to be altered. Intention to treat analysis performed	Length of hospital stay: High due to early termination and lack of blinding.
Lau, 2020	Definitely yes; Reason: "the admitting resident then logged on to a Webbased randomization program, which generated the randomization number and assigned treatment."	Definitely yes; Reason: "randomly assigned patients in a 1:1 ratio using a computer-generated sequence"	Probably no; Reason: Unable to blind patients. No blinding stated regarding other care givers.	Definitely yes; Reason: "The authors vouch for the accuracy and completeness of the data and for the fidelity of the trial to the protocol" and "We did not have any missing data from our dataset"	Definitely yes Reason: All outcomes mention in de results section were reported.	Probably no Reason: Intention to treat analysis performed. Not all patients received the intervention according to randomization. This counted for more patients in the control group compared to patients in the intervention group.	Mortality: Some concerns as not all patients were treated conform randomization Endoscopic treatment performed during endoscopy: Some concerns as not all patients were treated conform randomization and due to lack of blinding Re-bleeding or further bleeding: Some concerns as not all patients were treated conform randomization. Incidence of blood transfusion: Some concerns as not all patients were treated conform randomization and due to lack of blinding Length of hospital stay: Some concerns as not all

							patients were treated conform randomization and due to lack of blinding
--	--	--	--	--	--	--	---

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Adamsen, S. and Bendix, J. and Kallehave, F. and Moesgaard, F. and Nilsson, T. and Wille-Jørgensen, P. Clinical practice and evidence in endoscopic treatment of bleeding peptic gastroduodenal ulcer. <i>Scandinavian Journal of Gastroenterology</i> . 2007; 42 (3) :318-323	Narrative review
Aziz, M. and Dasari, C. S. and Zafar, Y. and Fatima, R. and Haghbin, H. and Alyousif, Z. A. and Lee-Smith, W. and Perisetti, A. and Nawras, A. and Garg, S. and Inamdar, S. and Tharian, B. Does timing of endoscopy affect outcomes in patients with upper gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. <i>European Journal of Gastroenterology and Hepatology</i> . 2021; 33 (8) :1055-1062	Systematic review: no RCTs included
Bai, L. and Jiang, W. and Cheng, R. and Dang, Y. and Min, L. and Zhang, S. Does Early Endoscopy Affect the Clinical Outcomes of Patients with Acute Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding? A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Gut and Liver</i> . 2023; 17 (4) :566-580	Systematic review: More than half of the included studies could not be included in the current study. Relevant studies are included individually.
Bilder, H. G. and Soccini, C. and Lasa, J. S. and Zubiaurre, I. Impact of time to esophagogastroduodenoscopy in patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. <i>Revista de Gastroenterologia de Mexico</i> . 2022; 87 (3) :320-329	Systematic review: More than half of the included studies could not be included in the current study. Relevant studies are included individually.
Chaudhary S, Stanley AJ. Optimal timing of endoscopy in patients with acute upper gastrointestinal bleeding. <i>Best Pract Res Clin Gastroenterol</i> . 2019 Oct-Dec;42-43:101618. doi: 10.1016/j.bpg.2019.05.005. Epub 2019 Jun 3. PMID: 31785731.	Narrative review
Ejtehad, F. and Sivandzadeh, G. R. and Hormati, A. and Ahmadpour, S. and Niknam, R. and Modares, M. P. Timing of emergency endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: A literature review. <i>Middle East Journal of Digestive Diseases</i> . 2021; 13 (3) :177-185	Narrative review
Kouanda, A. M. and Somsouk, M. and Sewell, J. L. and Day, L. W. Urgent colonoscopy in patients with lower GI bleeding: a systematic review and meta-analysis. <i>Gastrointestinal Endoscopy</i> . 2017; 86 (1) :107-117.e1	Wrong P
Merola, E. and Michielan, A. and de Pretis, G. Optimal timing of endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. <i>Internal and emergency medicine</i> . 2021; 16 (5) :1331-1340	Systematic review: More than half of the included studies could not be included in the current study. Relevant studies are included individually.
Tarar, Zahid Ijaz and Zafar, Muhammad Usman and Farooq, Umer and Ghous, Ghulam and Shoukat, Hafiz Muhammad Hassan and Kuwajima, Vanessa Does Performing Endoscopy Sooner Have an Impact on Outcomes in Patients With Acute Nonvariceal Upper Gastrointestinal Hemorrhage? A Systematic Review. <i>Cureus</i> . 2021; 13 (7) :e16092	Narrative review
Yadav, P. K. and Liu, Z. J. Endoscopic management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. <i>HealthMED</i> . 2012; 6 (10) :3519-3531	Narrative review
Ballesteros Amozurrutia, M. A. Endoscopy in non-variceal upper gastrointestinal bleeding. <i>Revista de gastroenterología de México</i> . 2005; 70 :48-62	Narrative review
Chung, Chen-Shuan and Chen, Chieh-Chang and Chen, Kuan-Chih and Fang, Yu-Jen and Hsu, Wen-Feng and Chen, Yen-Nien and Tseng, Wei-Chuang and Lin, Cheng-Kuan and Lee, Tzong-Hsi and Wang, Hsiu-Po and Wu, Yen-Wen Randomized controlled trial of early endoscopy for upper gastrointestinal bleeding in acute coronary syndrome patients. <i>Scientific reports</i> . 2022; 12 (1) :5798	Wrong I en C (I= early endoscopy within 24 hours C = only PPI's or endoscopy within 2 weeks)
Cooper, G. S. and Kou, T. D. and Wong, R. C. K. Use and impact of early endoscopy in elderly patients with peptic ulcer hemorrhage: a population-based analysis. <i>Gastrointestinal Endoscopy</i> . 2009; 70 (2) :229-235	Wrong study type (observational population based study; surrogate markers of timing/database

	codes, early endoscopy within 1 day/ 24 hours)
Green, Bryan T. and Rockey, Don C. and Portwood, G. and Tarnasky, Paul R. and Guarisco, Steve and Branch, Malcolm S. and Leung, Joseph and Jowell, Paul Urgent colonoscopy for evaluation and management of acute lower gastrointestinal hemorrhage: a randomized controlled trial. The American journal of gastroenterology. 2005; 100 (11) :2395-2402	Wrong P (lower GI bleeding)
Jairath, V. and Kahan, B. C. and Logan, R. F. A. and Hearnshaw, S. A. and Dore, C. J. and Travis, S. P. L. and Murphy, M. F. and Palmer, K. R. Outcomes following acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in relation to time to endoscopy: results from a nationwide study. Endoscopy. 2012; 44 (8) :723-730	Wrong study type (audit)
Laine, Loren and Shah, Abbid Randomized trial of urgent vs. elective colonoscopy in patients hospitalized with lower GI bleeding. The American journal of gastroenterology. 2010; 105 (12) :2636-2642	Wrong P (lower GI bleeding)
Lau, J. Y. W. Management of acute upper gastrointestinal bleeding: Urgent versus early endoscopy. Digestive Endoscopy. 2022; 34 (2) :260-264	Review of the NEJM RCT by Lau 2020
Schacher, G. M. and Lesbros-Pantoflickova, D. and Ortner, M. A. and Wasserfallen, J. B. and Blum, A. L. and Dorta, G. Is early endoscopy in the emergency room beneficial in patients with bleeding peptic ulcer? A "fortuitously controlled" study. Endoscopy. 2005; 37 (4) :324-328	Wrong study design (observational retrospective research)
Strate, L. L. Editorial: Urgent colonoscopy in lower gi bleeding: Not so fast. American Journal of Gastroenterology. 2010; 105 (12) :2643-2645	Narrative review
Tsoi, K. K. F. and Ma, T. K. W. and Sung, J. J. Y. Endoscopy for upper gastrointestinal bleeding: How urgent is it?. Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. 2009; 6 (8) :463-469	Narrative review
Vanstone, M. G. and Krewulak, K. and Taneja, S. and Swinton, M. and Fiest, K. and Burns, K. E. A. and Debigare, S. and Dionne, J. C. and Guyatt, G. and Marshall, J. C. and Muscedere, J. G. and Deane, A. M. and Finfer, S. and Myburgh, J. A. and Gouskos, A. and Rochwerf, B. and Ball, I. and Mele, T. and Niven, D. J. and English, S. W. and Verhovsek, M. and Cook, D. J. Patient-important upper gastrointestinal bleeding in the ICU: A mixed-methods study of patient and family perspectives. Journal of Critical Care. 2024; 81 :154761	Does not fit PICO

Literature search strategy

Embase.com – 29 mei 2024

No.	Query	Results
#1	'upper gastrointestinal bleeding'/exp OR 'peptic ulcer bleeding'/exp OR ((upper NEAR/3 (gastrointestinal OR 'gastro intestinal' OR gi OR digestive) NEAR/3 (bleeding* OR haemorrhag* OR hemorrhag* OR blood*)):ti,ab,kw) OR (('peptic ulcer' NEAR/3 (bleeding* OR haemorrhag* OR hemorrhag* OR blood*)):ti,ab,kw) OR ugi:ti,ab,kw	27086
#2	'gastroscopy'/exp OR 'endoscopy'/exp OR 'gastrosco*:ti,ab,kw OR 'endoscop*:ti,ab,kw	1014907
#3	#1 AND #2	13494
#4	#3 AND [2000-2024]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	6456
#5	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*:ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR syntheses*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR syntheses*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta syntes*':ti,ab	1032561

#6	'randomized controlled trial'/exp OR random*.ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR (((('non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw	2204043
#7	#4 AND #5 – SR's	373
#8	#4 AND #6 NOT #7 – RCT's	472
#9	#7 OR #8	845

Ovid/Medline – 29 mei 2024

#	Searches	Results
1	Peptic Ulcer Hemorrhage/ or (exp Gastrointestinal Hemorrhage/ and (exp Upper Gastrointestinal Tract/ or upper.ti,ab,kf.)) or ((upper adj3 (gastrointestinal or gastro intestinal or gi or digestive) adj3 (bleeding* or haemorrhag* or hemorrhag* or blood*)) or (peptic ulcer adj3 (bleeding* or haemorrhag* or hemorrhag* or blood*)) or ugib).ti,ab,kf.	23028
2	exp Endoscopy/ or exp Gastroscopy/ or 'gastrosco*'.ti,ab,kf. or 'endoscop*'.ti,ab,kf.	549465
3	1 and 2	9593
4	limit 3 to yr="2000 -Current"	6187
5	4 not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)	5859
6	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or syntheses*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or syntheses*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	749806
7	exp randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or random*.ti,ab. or rct?.ti,ab. or ((pragmatic or practical) adj "clinical trial*").ti,ab,kf. or ((non-inferiority or noninferiority or superiority or equivalence) adj3 trial*).ti,ab,kf.	1719289
8	5 and 6 – SR's	246
9	(5 and 7) not 8 – RCT's	431
10	8 or 9	677

Sub-module Procedurele sedatie en analgesie

In huidige internationale richtlijnen van ASGE, ESGE-ESGENA, AOMRC en DGVS wordt geen expliciete uitspraak gedaan over sedatie bij spoedendoscopieën. Potentiele voordelen van sedatie zijn het vergroten van de kans op succesvolle hemostase bij een gesedeerde patiënt versus de risico's van de sedatie bij diezelfde vitaal bedreigde patiënt. Het al dan wel of niet sederen bij een spoedendoscopie is een keuze op individuele patiënt basis met inachtneming van alle risicofactoren. In de huidige Nederlandse richtlijn [Sedatie en analgesie bij volwassenen](#) wordt wel expliciet aanbevolen om laagdrempelig ondersteuning te vragen van een bekwame collega, zoals een anesthesist, zeker bij ASA III-IV patiënten.

Zie de richtlijn [Sedatie en analgesie bij volwassenen](#) voor aanbevelingen rondom sedatie bij acute procedures.

Sub-module Endoscopische behandeling van ulcusbloedingen (overgenomen uit de richtlijn 2017)

5 Uitgangsvraag

Wat is de aanbevolen strategie voor het behandelen van ulcusbloedingen van de maag en het duodenum?

Achtergrond

- 10 Een van de belangrijkste classificatiesystemen om het risico op een bloeding, nabloeding en mortaliteit in te schatten is de zgn Forrest classificatie (Forrest, 1974). Op basis van deze endoscopische karakteristieken kan er onderscheid worden gemaakt in patiënten met een hoog (Forrest Ia, IIa, and IIb), medium (Forrest Ib en IIc) of laag risico (Forrest III). De kans op een nabloeding bij een patiënten met een hoog risico varieert tussen de 10-30% (Jensen, 15 2016). Andere risicofactoren voor het falen van behandeling zijn de grootte van het ulcus (>2cm), de grootte van het zichtbare bloedvat (>2mm), de posterieure zijde van het duodenum en langs de kleine curvatuur (Wong, 2002; Camus, 2016; Lolle, 2016). Er is dus ruimte voor verbetering van de endoscopische behandeling van patiënten met een bloeding uit een peptisch ulcus.

20

Zoeken en selecteren

Voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag is gebruikgemaakt van de NVMDL richtlijn Bloedingen tractus digestivus uit 2017.

25 Overwegingen

Een meta-analyse uit 1992 heeft aangetoond dat endoscopische therapie van ulcera met hoog-risico stigmata (Forrest I en II; bijlage 3) verbetering van de prognose van de patiënt geeft met reductie van het aantal recidief bloedingen en mortaliteit (Cook, 1992). Er zijn verschillende modaliteiten die gebruikt kunnen worden; namelijk adrenaline injectie, thermocoagulatie, hemoclip-applicatie en de meest recente ontwikkeling is de hemospray (Barkun, 2009).

30

- Endoscopische behandeling is geïndiceerd bij Forrest-klassen Ia, Ib, IIa en IIb.
- Monotherapie met adrenaline-injectie lokaal wordt niet aanbevolen. Adrenaline-injectietherapie moet bij voorkeur worden gebruikt in combinatie met een andere modaliteit, zoals gold probe of hemoclipapplicatie (Vergara, 2014).
- Op basis van literatuur tot dusver beschikbaar, is ons advies om bij een ulcus met adherent stolsel (Forrest IIb) het stolsel te verwijderen en het onderliggende ulcus te behandelen als bovenstaand (Kahi, 2005; Jensen, 2002).
- Hemostatisch poeder (o.a. Endoclot, Hemospray, Nextpowder, etc.) kan worden overwogen bij bovenste tractus digestivus bloedingen die moeilijk endoscopisch op een andere manier te behandelen zijn, of als rescue therapie om eventuele radiologische interventie of chirurgie te voorkomen (Sung, 2011; Smith, 2014; Masci, 2014). Bij ongeveer 90% van de patiënten die werden behandeld methemostatisch poeder werd hemostase bereikt. Echter, deze resultaten zijn gevonden in nog erg kleine studiepopulaties en niet gerandomiseerd vergeleken met andere endoscopische hemostase technieken (Barkun, 2013).

35

40

45

Aanbevelingen

Endoscopische behandeling van de hoge tractus digestivus bloeding is afhankelijk van de etiologie; er is echter geen ruimte voor adrenaline monotherapie.

Bij een ulcus met adherent stolsel (Forrest IIb) dient deze te worden verwijderd en het onderliggende ulcus te worden behandeld.
Forrest IIc en III ulcera behoeven geen interventie.

Kennisvragen

Binnen deze module zijn geen kennisvragen geformuleerd.

5 Literatuur

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 Apr;69(4):786-99. doi: 10.1016/j.gie.2008.05.031. Epub 2009 Jan 18. PMID: 19152905.

10 Barkun AN, Moosavi S, Martel M. Topical hemostatic agents: a systematic review with particular emphasis on endoscopic application in GI bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2013 May;77(5):692-700. doi: 10.1016/j.gie.2013.01.020. PMID: 23582528.

15 Camus M, Jensen DM, Kovacs TO, Jensen ME, Markovic D, Gornbein J. Independent risk factors of 30-day outcomes in 1264 patients with peptic ulcer bleeding in the USA: large ulcers do worse. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 May;43(10):1080-9. doi: 10.1111/apt.13591. Epub 2016 Mar 22. PMID: 27000531; PMCID: PMC4837138.

Cook DJ, Guyatt GH, Salena BJ, Laine LA. Endoscopic therapy for acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 1992 Jan;102(1):139-48. doi: 10.1016/0016-5085(92)91793-4. PMID: 1530782.

20 Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet.* 1974 Aug 17;2(7877):394-7. doi: 10.1016/s0140-6736(74)91770-x. PMID: 4136718.

Jensen DM, Kovacs TO, Jutabha R, Machicado GA, Gralnek IM, Savides TJ, Smith J, Jensen ME, Alofaituli G, Gornbein J. Randomized trial of medical or endoscopic therapy to prevent recurrent ulcer hemorrhage in patients with adherent clots. *Gastroenterology.* 2002 Aug;123(2):407-13. doi: 10.1053/gast.2002.34782. PMID: 12145792.

25 Jensen DM, Ohning GV, Kovacs TO, Ghassemi KA, Jutabha R, Dulai GS, Machicado GA. Doppler endoscopic probe as a guide to risk stratification and definitive hemostasis of peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2016 Jan;83(1):129-36. doi: 10.1016/j.gie.2015.07.012. Epub 2015 Aug 28. PMID: 26318834; PMCID: PMC4691549.

30 Kahi CJ, Jensen DM, Sung JJ, Bleau BL, Jung HK, Eckert G, Imperiale TF. Endoscopic therapy versus medical therapy for bleeding peptic ulcer with adherent clot: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2005 Sep;129(3):855-62. doi: 10.1053/j.gastro.2005.06.070. Erratum in: *Gastroenterology.* 2006 Sep;131(3):980-1. PMID: 16143125.

35 Lolle I, Møller MH, Rosenstock SJ. Association between ulcer site and outcome in complicated peptic ulcer disease: a Danish nationwide cohort study. *Scand J Gastroenterol.* 2016 Oct;51(10):1165-71. doi: 10.1080/00365521.2016.1190398. Epub 2016 Jun 1. PMID: 27248208.

40 Masci E, Arena M, Morandi E, Viaggi P, Mangiavillano B. Upper gastrointestinal active bleeding ulcers: review of literature on the results of endoscopic techniques and our experience with Hemospray. *Scand J Gastroenterol.* 2014 Nov;49(11):1290-5. doi: 10.3109/00365521.2014.946080. Epub 2014 Sep 2. PMID: 25180549.

45 Smith LA, Stanley AJ, Bergman JJ, Kiesslich R, Hoffman A, Tjwa ET, Kuipers EJ, von Holstein CS, Oberg S, Brullet E, Schmidt PN, Iqbal T, Mangiavillano B, Masci E, Prat F, Morris AJ. Hemospray application in nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: results of the Survey to Evaluate the Application of Hemospray in the Luminal Tract. *J Clin Gastroenterol.* 2014 Nov-Dec;48(10):e89-92. doi: 10.1097/MCG.000000000000054. PMID: 24326829.

Sung JJ, Luo D, Wu JC, Ching JY, Chan FK, Lau JY, Mack S, Ducharme R, Okolo P, Canto M, Kalloo A, Giday SA. Early clinical experience of the safety and effectiveness of Hemospray in

achieving hemostasis in patients with acute peptic ulcer bleeding. *Endoscopy*. 2011 Apr;43(4):291-5. doi: 10.1055/s-0030-1256311. Epub 2011 Mar 31. PMID: 21455870.

- 5 Vergara M, Bennett C, Calvet X, Gisbert JP. Epinephrine injection versus epinephrine injection and a second endoscopic method in high-risk bleeding ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 13;2014(10):CD005584. doi: 10.1002/14651858.CD005584.pub3. PMID: 25308912; PMCID: PMC10714126.

- 10 Wong SK, Yu LM, Lau JY, Lam YH, Chan AC, Ng EK, Sung JJ, Chung SC. Prediction of therapeutic failure after adrenaline injection plus heater probe treatment in patients with bleeding peptic ulcer. *Gut*. 2002 Mar;50(3):322-5. doi: 10.1136/gut.50.3.322. PMID: 11839708; PMCID: PMC1773129.

Submodule Behandeling met over-the-scope clips

Uitgangsvraag

- 5 Wat is de plaats van *over-the-scope clips* (OTSC) bij de behandeling van ulcusbloedingen van de maag en het duodenum?

Introduction (English)

- 10 Bleeding from a gastric and duodenal ulcer is preferably treated endoscopically. To effectively stop an ulcer bleeding, treatment is recommended by means of adrenaline in combination with (thermo)coagulation therapy or adrenaline with a so-called hemoclip.
- 15 Endoscopic hemostasis is initially successful in approximately 90% of patients, but recurrence of hemorrhage occurs in approximately 10% (Lau, 2013). The technical success of hemoclip placement to effectively seal a visible vessel depends largely on the presence of fibrosis. If there is no or little fibrosis, a hemoclip is very successful in sealing a vessel. However, in an area with extensive fibrosis (such as in ulceration >2 cm) a hemoclip is not useful due to the fact that not enough tissue can be mobilized into both limbs for effective sealing off the vessel.
- 20 The technical success of coagulation depends on the size of the visible vessel. An animal study showed thermal methods are only effective on vessels up to 2 mm in external diameter (Johnston, 1987). This prompted investigators to develop and so-called over the scope clip (OTSC). Over-the-scope clips (OTSCs) were initially developed for closure of gastrointestinal perforations or leaks but are increasingly used for hemostasis. We
- 25 performed a systematic literature search to identify studies evaluating the effectiveness and safety of OTSC placement in gastric and duodenal ulcer bleeding.

Search and select

- 30 A systematic review of the literature was performed to answer the following question: *What are the favorable and unfavorable effects of OTCS, compared to standard endoscopic treatment, on failure of initial endoscopic hemostatic treatment, all-cause mortality <30 days, complications of OTSC placement, and blood transfusions in adult patients with gastric or duodenal peptic ulcer bleeding?*

Table 1. PICO

Patients	Adult patients with upper GI bleeding due to peptic ulcer disease (gastric or duodenal ulcer bleeding; Forest Ia, Ib, IIa)
Intervention	Over the scope clip (OTSC) treatment
Control	Standard endoscopic treatment
Outcomes	Failure- of initial endoscopic hemostatic treatment, all-cause mortality <30 days, complications of OTSC placement (intestinal perforation rate), blood transfusions (mean transfused RBC units)
Other selection criteria	Study design: systematic reviews (SR's) of randomized controlled trials (RCT's), RCT's Articles in English

Relevant outcome measures

The guideline panel considered failure of endoscopic hemostatic treatment (failure to control bleeding) as a **critical** outcome measure for decision making; and intestinal

perforation rate, blood transfusion (mean number of RBC units) and all-cause mortality <30 days as **important** outcome measures for decision making.

The guideline panel defined the outcome measure "failure of endoscopic hemostatic treatment (failure to control bleeding)" as a composite endpoint comprising two components: (1) failure of initial treatment, meaning uncontrolled or ongoing bleeding during the first endoscopic attempt, and (2) rebleeding within 30 days following initially successful endoscopic hemostasis. This composite outcome was chosen to maximize the inclusion of relevant studies, given the variability in how outcomes were reported across the literature.

A priori, the guideline panel did not define the other outcome measures listed above but used the definitions provided in the studies.

- The guideline panel defined the following minimal clinically important differences per outcome measure:
1. Failure of endoscopic hemostatic treatment/ failure to control bleeding: 15%-20%; RR < 0.80 or >1.25.
 2. Intestinal perforation rate: risk difference (RD) ≥ 2%
 3. All-cause mortality <30 days: RD ≥ 5%
 4. Blood transfusions (number of transfused RBC units): ≥ 30% reduction compared to control group, or mean difference (MD) ≥ 2 units.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from the 1st of January 2004 until the 29th of May 2024. The detailed search strategy is listed under the tab 'Literature search strategy'. The systematic literature search resulted in 60 hits. 17 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 12 studies were excluded (see the exclusion table under the tab 'Evidence tabellen'), and 5 studies were included.

Summary of literature

Description of studies

Five RCT's (Jensen, 2021; Meier, 2022; Lau, 2023; Chan, 2023; Soriani, 2024) reporting outcomes of interest within 30 days of initial hemostatic treatment were included in the analysis of literature. All RCT's compared primary OTSC treatment with standard endoscopic treatment (hemoclips or thermal methods, with or without an epinephrine injection) for severe non-variceal upper gastro-intestinal (GI) bleeding (NVUGIB). Most patients had bleeding from gastric or duodenal peptic ulcers, and a smaller percentage had bleeding due to Dieulafoy's lesions and other upper GI lesions. Chan (2023) specifically investigated a subgroup of patients with peptic ulcers ≥15 mm.

Important study characteristics and results are summarized in **Table 2**. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables (under the tab 'Evidencetabellen').

Table 2. Characteristics of the included studies

Author, year	Study characteristics	Participants (Intervention/ Control)	Comparison	Follow-up	Outcome measures (Intervention/ Control)	Risk of bias (per outcome measure)*
Jensen, 2021	<u>Study design</u> double-blind randomized controlled trial <u>Setting and country:</u> 2 academic medical centers (Ronald Reagan UCLA and Veterans Administration West Los Angeles Medical Centers), USA <u>Inclusion criteria</u> - adults with severe NVUGIB by clinical parameters (hypotension, shock, syncope, tachycardia, melena, hematemesis, and/or hematochezia), laboratory evidence (hemoglobin Hgb $\leq$ 9 grams; or Hgb decrease of $\geq$ 2 grams from baseline), and 1 or more units RBC transfusion. - NVUGI lesion on endoscopy - EGD (DU, GU, anastomotic ulcer or Dieulafoy's lesion) with SRH including major SRH and lesser stigmata - Life expectancy of at least 30 days as determined by their ICU attending. <u>Exclusion criteria:</u> - Active GI or other malignancy with survival expected < 30 days - American Society of Anesthesiology (ASA) score of $\geq$ 5 - Shock, unresponsive to vasoactive drugs and/transfusion of $\geq$ 6 units RBC's	<u>N at baseline</u> Intervention: 25 Control: 28 <u>Age, years</u> [mean, SD] 67.6 $\pm$ 16.5 / 66.5 $\pm$ 14.8 <u>Sex, male</u> [n, %] 19 (76) / 24 (85.7) <u>Peptic ulcer disease</u> [n] <u>Gastric ulcer</u> 9 / 10 <u>Duodenal ulcer</u> 13/ 11 <u>Anastomotic ulcer</u> 1/ 4 <u>Mean ulcer size, mm</u> [mean, SD] 11.4 $\pm$ 6.0 / 12.4 $\pm$ 6.4 <u>Ulcers $\geq$ 15 mm</u> [n, %] 11 (48)/ 11 (44) <u>Dieulafoy's lesion</u> [n] 2/ 3 <u>Patients with rebleeding within 30 days</u> [n (%)] (Intervention/ Control) Total: 1 out of 17 (5.9)/ 8 out of 23 (34.8)	Pre-injection of epinephrine prior to randomization <u>Intervention</u> OTSC treatment: diagnostic sized panendoscope with an OTSC 11/3a was used to find the lesion, center and deploy OTSC over the SRH. <u>Control</u> standard treatment: through-the-endoscope hemoclips or MPEC	30 days	<u>failure of endoscopic hemostatic treatment (failure to control bleeding)</u> [n, %] NA/ NA <u>Re-bleeding rate (over 30 days)</u> [n, %] 1/25 (4%)/ 8/28 (28.6%) <u>Complications – intestinal perforation</u> n.a/ n.a. <u>All-cause mortality <30 days</u> [n, %] 0 (0)/ 0 (0) <u>Number of RBC units</u> [mean, SD] 0.04 $\pm$ 0.2/ 0.68 $\pm$ 1.56	LOW (for all outcome measures)

	- Severe coagulopathy - Absolute contraindication to urgent EGD - Stricture of the esophagus, stomach, or pylorus - Cirrhosis of the liver with a history of recent GI bleeding from varices; recent band ligation with possible bleeding post banding ulcers; or recent bleeding from a nasopharyngeal (ENT) source, a Mallory Weiss tear, or portal hypertensive gastropathy - Recent UGI bleeding from a diffuse lesion	<u>Forrest classification</u> (Intervention/ Control) Forrest Ia (active arterial bleeding), [n (%)] 0 out of 2 (0) / 3 out of 7 (42.9) Forrest IIa (non-bleeding visible vessel) [n (%)] 1 out of 12 (8.3) / 3 out of 12 (25) Forrest IIb (adherent clot) [n (%)] 0 out of 3 (0) / 2 out of 4 (50)				
Meier, 2022	<u>Study design:</u> Prospective, multicenter, open-label, randomized controlled trial <u>Setting and country:</u> 13 academic referral centers, Germany <u>Inclusion criteria:</u> endoscopic evidence of acute NVUGIB with high risk of rebleeding (complete Rockall Score ≥ 7), age ≥ 18 years <u>Exclusion criteria:</u> variceal bleeding, tumour bleeding, endoscopic pretreatment of NVUGIB within last 4 weeks, obvious requirement of surgical therapy (eg, perforated ulcer), pregnancy or breast feeding	<u>N at baseline</u> Intervention: 48 Control: 52 <u>Age, years</u> [median, range] 78 (42–92) / 79 (51–96) <u>Sex, male</u> [n, %] 33 (68.8) / 37 (71.2) <u>Peptic ulcer disease</u> [n, %] 42 (87.5) / 42 (80.7) - o <u>Gastric ulcer</u> NA/NA - o <u>Duodenal ulcer</u> NA/NA - o <u>Anastomotic ulcer</u> 3 (6.2) / 3 (5.8) <u>Mean ulcer size</u> [mean, SD] NA/NA <u>Ulcers ≥ 15 mm</u> [n, %] NA/NA	<u>Intervention</u> OTSC treatment: the endoscope was equipped with the OTSC (11mm or 12 mm), before OTSC application the lesion was mobilized into the applicator cap using suction or tissue retraction; injection of diluted epinephrine before clip was allowed but not mandatory <u>Control</u> Standard treatment: at least two hemoclips or hemostasis with a thermal method + injection of diluted epinephrine (choice of volume and timing, before or after	30 days	<u>Success rate</u> [n, %] Intervention: 44 (91.7) Control: 38 (73.1) p=0.019 <u>Failure of initial treatment</u> [n, %] Intervention: 4/48 (8.3) Control: 14/ 52 (26.9) <u>Re-bleeding rate (over 30 days)†</u> [n, %] (“further bleeding”) 6 (12.5) / 14 (26.9); p=0.084 - o <u>Persistent bleeding</u> [n %] 0 (0) / 6 (11.5); p=0.027 - o <u>Recurrent bleeding</u> [n, %] 4 (8.3) / 8 (15.4) p= 0.777 - o <u>Late rebleeding</u> [n, %] 2 (4.2) / 0 (0) <u>All-cause mortality <30 days</u> [n, %] 3 (6.3) / 4 (7.7); p=1.000	Some concerns due to open label design (for all outcome measures, except mortality)

		<u>Dieulafoy's lesion</u> [n] 2 (4.2) / 3 (5.8) <u>Forrest classification</u> [n, %] (Intervention/ Control) Forrest Ia (spurting) 6 (12.5) / 9 (17.3) Forrest Ib (oozing) 24 (50.0) / 23 (44.2) Forrest IIa (visible vessel)+evidence of bleeding 17 (35.4) / 16 (30.8)	clip application, was left to the endoscopist)		<u>Number of RBC units</u> : mean not reported <u>Complications – intestinal perforation</u> [n, %] NA/NA	
Lau, 2023	<u>Study design</u> Multicenter, open-label randomized controlled trial <u>Setting and country</u> University teaching hospitals in Hong Kong, China, and Australia. <u>Inclusion criteria:</u> - acute upper gastrointestinal bleeding (melena, hematemesis, or decrease in hemoglobin level with or without hypotension); - endoscopic criteria: active bleeding (pulsatile or Forrest Ia bleeding, oozing from a visible vessel, or Forrest Ib bleeding) or a non-bleeding visible vessel (Forrest IIa lesion; to unveil a vessel prior to randomization clots overlying bleeding lesions were irrigated or elevated) <u>Exclusion criteria:</u> esophagogastric varices, pregnant or lactating women, moribund patients not	<u>N at baseline</u> Intervention: 93 Control: 97 <u>Age, years</u> [mean, SD] 62.4 ± 18.9 / 64.1 ± 17.2 <u>Sex, male</u> [n, %] 74 (79.6) / 75 (77.3) <u>Peptic ulcer disease</u> [n, %] 86 (92.5) / 87 (89.7) <u>Gastric ulcer</u> [n] 31 / 28 <u>Duodenal ulcer</u> [n] 51 / 54 <u>Anastomotic ulcer</u> [n] 4 / 5 <u>Mean ulcer size, mm</u> [mean, SD] 11.0 ± 6.1 / 10.3 ± 7.7 <u>Ulcers ≥ 15 mm</u> [n, %] NA/ NA	<u>Intervention</u> OTSC treatment <u>Control</u> Standard treatment: combined epinephrine injection and thermocoagulation or hemoclips (n=51); or hemoclips alone (n=26); or thermocoagulation alone (n=12); or combined injection, clips, and thermocoagulation (n=4); or hemostatic forceps (n=2); or epinephrine injection alone (n=1)	30 days	<u>Failure rate:</u> 1.1% (1 of 93) in the OTSC group 6.2% (6 of 97) in the standard group <u>'Further bleeding' rate (including failures of primary hemostasis)</u> [n, %] 3 (3.2) / 14 (14.6) <u>Re-bleeding rate (after initial hemostasis, over 30 days)</u> [n, %] 2 (2.2) / 8 (8.8) <u>All-cause mortality <30 days</u> [n, %] 2 (2.2) / 4 (4.1) <u>Number of RBC units</u> [mean, SD] 2.9 ± 3.1 / 3.0 ± 2.0 <u>Complications – intestinal perforation</u> [n, %] NA/ NA	Some concerns due to open-label design (for all outcome measures, except mortality)

	considered for active treatment; lesions with endoscopic appearance or positions considered not favorable for OTSC placement	<u>Dieulafoy's lesion</u> [n, %] 4 (4.3) / 4 (4.1) <u>Forrest classification</u> [n, %] (Intervention/ Control) Forrest Ia 1 out of 10 (10) / 2 out of 5 (40) Forrest Ib 0 out of 22 (0) / 2 out of 30 (6.7) Forrest IIa 2 out of 58 (3.4) / 9 out of 56 (16.1)				
Chan, 2023	<u>Study design</u> Multicenter, international, open-label randomized controlled trial <u>Setting and country</u> 5 university medical centers and hospitals in Hong Kong, China, Taiwan, Thailand <u>Inclusion criteria:</u> adult patients (≥18 y.o.) with actively bleeding peptic ulcers (Forrest Ia and Ib), ulcers with a non-bleeding visible vessel or Forrest IIa ulcer with a size of ≥15 mm <u>Exclusion criteria:</u> age < 18 years, peptic ulcer with concomitant perforation, tumour bleeding, variceal bleeding, stricture of the oesophagus, stomach or pylorus that could not be dilated to allow passage of a 11 mm endoscope or an 11 mm OTSC; patients who are pregnant or lactating;	<u>N at baseline</u> Intervention: 50 Control: 50 <u>Age</u> [mean, SD] 72.41 ± 13.81/ 70.74 ± 10.77 <u>Sex, male</u> [n, %] 34 (68)/ 33 (66) <u>Peptic ulcer disease</u> [n] ○ <u>Gastric ulcer</u> 19/ 24 ○ <u>Duodenal ulcer</u> 31/ 26 <u>Mean ulcer size, cm</u> [mean, SD] 1.81 ± 0.45 / 2.03 ± 0.74 <u>Ulcers ≥ 15 mm</u> [n] 50/ 50 <u>Forrest classification</u> [n, %] (Intervention/ Control) Forrest Ia	<u>Intervention</u> OTSC treatment: application of the OTSC; pretreatment with diluted epinephrine solution injection and use of an anchor device were optional <u>Control</u> Standard endoscopic treatment: an injection with diluted epinephrine solution with the application of standard clips or the use of a contact thermal coagulation technique (heater probe 25 J four continuous pulses per station) All patients were treated with PPI infusion for 72	30 days	<u>Success rate</u> , [n, %]: 46 (92) / 48 (96) <u>Failure rate**</u> : Intervention: 4/50 Control: 2/50 <u>Re-bleeding rate (over 30 days)</u> [n, %] Intervention: 5 (10%) Control: 9 (18%) p=0.23 <u>All-cause mortality <30 days</u> , [n, %] 2 (4)/ 4 (8), p=0.68 <u>Number of RBC units</u> [mean, SD] 3.13 ± 3.64/ 2.90 ± 4.07; p=0.31 <u>Complications – intestinal perforation</u> [n, %] NA/ NA	Some concerns due to open label design (for all outcome measures, except mortality)

	and moribund patients or patients with terminal malignancy or end-stage non-malignant conditions, in whom life expectancy is less than 30 days	3 out of 50 / 2 out of 50 Forrest Ib 8 out of 50 / 8 out of 50 Forrest IIa 39 out of 50 / 40 out of 50	hours after endoscopic hemostasis. Oral PPI was prescribed for 6–8 weeks after the procedure.			
Soriani, 2024	<u>Study design</u> Multicenter, international, parallel, open-label randomized controlled trial <u>Setting and country</u> five European centers (nonacademic and academic, four in Italy and one in Spain) <u>Inclusion criteria:</u> age ≥18 years, clinically suspected acute (<24) NVUGIB, Forrest Ia, Ib, IIa or IIb bleeding, peptic ulcer disease, American Society of Anaesthesiologists (ASA) score I–IV before endoscopy, ability to give informed consent. <u>Exclusion criteria:</u> age <18 years, ASA score V, and pregnancy or breastfeeding.	<u>N at baseline</u> Intervention: 61 Control: 51 <u>Age, years</u> [median, range] 76 (19–93) / 75 (46–95) <u>Sex, male</u> [n, %] 44 (72.1) / 33 (64.7) <u>Peptic ulcer disease</u> [n, %] <u>Gastric ulcer</u> 17 (27.9) / 11 (21.6) <u>Duodenal ulcer</u> 44 (72.1) / 40 (78.4) <u>Mean ulcer size, mm</u> [median, range] 12 (5–40) / 12 (3–40) <u>Ulcers ≥ 15 mm</u> [n, %] NA/ NA <u>Ulcers <20 mm</u> [n, %] 48 (78.7) / 37 (72.6) <u>Ulcers ≥ 20 mm</u> [n, %] 13 (21.3) / 14 (27.4) <u>Forrest classification</u>, [n, %] (Intervention/ Control) Forrest Ia (spurting)	<u>Intervention</u> OTSC treatment: OTSC type 10/6a, 10/6 t, 11/6a, 11/6 t, 12/6a, and 12/6t (choice of endoscopist) <u>Control</u> Standard endoscopic treatment: Through the scope clip (TTC), according to the ESGE guideline; Forrest Ia and Ib - TTS clip and diluted epinephrine injection; Forrest IIa, IIb - TTS clip with or without diluted epinephrine injection. After endoscopic hemostasis patients were treated according to the ESGE guidelines.	30 days	<u>Success rate</u>, [n, %]: 60 (98.4) / 40 (78.4) P=0.001 RR 1.25 (95% CI: 1.08 - 1.45) P = 0.003 <u>Failure**</u> Intervention: 1/61 Control: 11/51 <u>Re-bleeding rate (over 30 days)</u> [n, %] 1 (1.6) / 2 (3.9) RR 0.42 (95% CI: 0.04 - 4.53) P = 0.47 <u>All-cause mortality <30 days</u>, [n, %] 1 (1.6) / 4 (7.8) P = 0.18 <u>Number of RBC units: mean not reported</u> <u>Complications</u> (related to endoscopic treatment) [n, %] 0/ 0 Intestinal perforation: n.a./ n.a.	Some concerns due to open label design (for all outcome measures, except mortality)

		3 (4.9) / 0 (0) Forrest Ib (oozing) 13 (21.3) / 12 (23.5) Forrest IIa (visible vessel) 37 (60.7) / 32 (62.8) Forrest IIb (adherent clot) 8 (13.1) / 7 (13.7)				
--	--	---	--	--	--	--

*For further details, see risk of bias table in the appendix.

**Complications related to further bleeding and requiring escalation of medical care were: 1 CVA, 1 CHF, 1 aspiration pneumonia and 1 bleeding ischemic ulcers after angiographic embolization (Jensen, 2021).

***Success rate calculated from the reported failure rate in the study by Lau, 2023.

‡Cumulative 30-day rate of persistent and recurrent bleeding and late rebleeding (Meier, 2022).

#For the present analysis we assumed a 100% success rate for the study of Jensen (2021).

CVA, cerebral vascular accident (or stroke). CHF, congestive heart failure. NVUGIB, non-variceal upper gastro-intestinal bleeding. MPEC, multipolar electrocoagulation. SRH, stigmata of recent hemorrhage. Major SRH: active spurting or pulsatile arterial bleeding, non-bleeding visible vessel -NBVV, or adherent clot .Lesser SRH: oozing bleeding without clot or visible vessel or a flat spot with arterial blood flow underneath, detected by DEP

5

Results

Failure of initial endoscopic hemostatic treatment (*critical outcome*)

Five studies provided data for the composite endpoint ‘failure of initial endoscopic hemostatic treatment’ and ‘re-bleeding within 30 days’ (Meier, 2022; Lau, 2023; Chan, 2023; Soriani, 2024). The definitions of these outcome measure per study are provided in **Table 3** and **Table 4**.

Table 3. Definitions of ‘failure of the first endoscopic hemostatic treatment’ per study

Author, year	Definitions
Jensen, 2021	Failure was not reported (“All patients with active bleeding or oozing had hemorrhage controlled”)
Meier, 2022	Failure = total number of procedures – number of successful endoscopic hemostatic procedures. Successful procedure: as absence of persistent bleeding after the assigned endoscopic therapy. Persistent bleeding: present bleeding at the conclusion of index endoscopy.
Lau, 2023	Failure to control bleeding: persistent or active bleeding after attempted application of assigned endoscopic treatment during the first endoscopy.
Chan, 2023	The failure of initial hemostatic treatment: persistent bleeding despite application of therapy in the randomized arm with the need for additional endoscopic therapy.
Soriani, 2024	Successful initial hemostasis: absence of bleeding after at least 1 minute of observation, verified using the timer on the endoscopy screen, after the effective application of the assigned endoscopic therapy.

10

Table 4. Definitions of re-bleeding per study

Author, year	Definitions
Jensen, 2021	“Further bleeding” (all bullet points below were required): ○ Bleeding from the index lesion within 30 days; ○ clinical parameters (hypotension, shock, syncope, tachycardia, melena, hematemesis, and/or hematochezia); ○ laboratory evidence (hemoglobin Hgb $\leq$ 9 grams; or Hgb decrease of $\geq$ 2 grams from baseline); ○ 1 or more units RBC transfusion.
Meier, 2022	“Further bleeding”: - cumulative 30-day rate of outcome measures ‘persistent bleeding’ + ‘recurrent bleeding’ + ‘late rebleeding’, which were defined as follows: ○ <u>Persistent bleeding</u>: bleeding present at the conclusion of index endoscopy (when active bleeding does not stop despite study intervention or when a nonbleeding lesion develops active bleeding during the index endoscopy and is not controlled with the study therapy); ○ <u>Recurrent bleeding</u>: endoscopic evidence of active bleeding (Forrest Ia or Ib) or new evidence of fresh blood/clots within 7 days after primary successful endoscopic hemostasis; ○ <u>Late rebleeding</u>: recurrent bleeding at day 8–30 - endoscopic evidence of active bleeding (Forrest Ia or Ib) or new evidence of fresh blood/clots after primary successful endoscopic hemostasis.
Lau, 2023	“Further bleeding”: - a composite of outcomes ‘failure to control bleeding’ after assigned endoscopic treatment and ‘recurrent bleeding’ within 30 days: ○ ‘Failure to control bleeding’ during 1st endoscopy: persistent or active bleeding after attempted application of assigned endoscopic treatment; ○ ‘Recurrent bleeding’ after initial hemostasis: fresh hematemesis, fresh melena or hematochezia with hemodynamic instability (systolic blood pressure <90 mm Hg, heart rate >110 beats/min), and/or decrease in hemoglobin level greater than 20 g/L in 24 hours after transfusion to around 80 g/L + endoscopic confirmation showing fresh blood in the gastroduodenal tract and active bleeding from a previously treated lesion.
Chan, 2023	“Rebleeding within 30 days”: ○ fresh haematemesis, fresh melena, haematochezia, signs of hypovolaemic shock (systolic blood pressure of <90 mm Hg and pulse rate of >110 beats/min), or a drop in haemoglobin of ≥ 2 g/dL per 24 hours despite adequate transfusion;

	confirmed by an immediate endoscopy showing fresh blood in the stomach or active bleeding from a previously seen ulcer.
Soriani, 2024	“Thirty-day rebleeding”: newly onset clinical and/or laboratory signs of acute upper GI bleeding with endoscopic evidence of active bleeding from the previously treated peptic ulcer within 30 days after successful initial hemostasis.

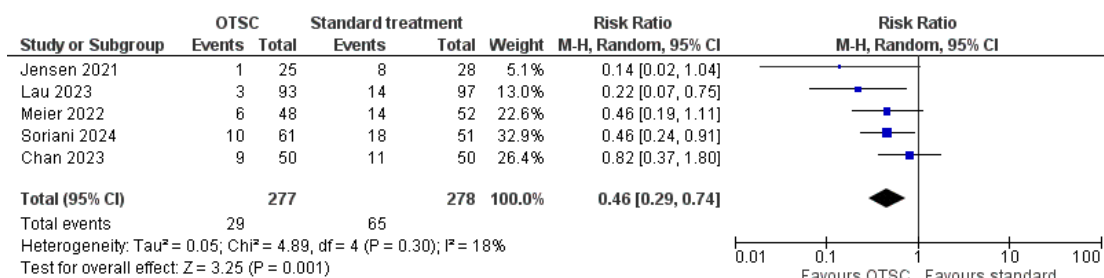
The numbers for the composite outcome measure per study are provided in Table 5.

Table 5. Composite endpoint: failure of endoscopic hemostatic treatment

Author, year	Trial arms	Failure to control bleeding during the first attempt	Re-bleeding within 30 days from initial successful endoscopic treatment	Failure of endoscopic hemostatic treatment
Jensen 2021				
	OTSC	0/25 (0)	1/25 (4.0%)	1/25 (4.0%)
	Standard	0/28 (0)	8/28 (28.6%)	8/28 (28.6%)
Meier 2022				
	OTSC	4/48 (8.3%)	2/48 (4.2%)	6/48 (12.5%)
	Standard	14/52 (26.9%)	0/52 (0%)	14/52 (26.9%)
Lau 2023				
	OTSC	1/ 93 (1.1%)	2/93 (2.2%)	3/93 (3.2%)
	Standard	6/ 97 (6.2%)	8/97 (8.8%)	14/97 (14.4%)
Chan 2023				
	OTSC	4/50 (8%)	5/50 (10%)	9/50 (18%)
	Standard	2/50 (4%)	9/50 (18%)	11/50 (22%)
Soriani 2024				
	OTSC	1/61 (1.6%)	(1* + 8**)/ 61 (14.8%)	10/ 61 (16.4%)
	Standard	11/51 (21.6%)	(2* + 5**)/ 51 (13.7%)	18/ 51 (35.3%)

- 5 *numbers for UGIB with endoscopic evidence of active bleeding from the previously treated peptic ulcer within 30 days after successful initial hemostasis.
 **numbers for UGIB with clinical signs but with no endoscopic evidence of rebleeding within 30 days: OTSC 8 (14.8%), TTC 5 (13.7%)

- 10 A meta-analysis for the composite endpoint ‘failure of endoscopic hemostatic treatment/failure to control bleeding’ is shown in **Figure 1**. The risk ratio was RR 0.46 (95% confidence interval (CI): 0.29, 0.74).



- 15 **Figure 1. Forest plot of failure to control bleeding/failure of endoscopic hemostatic treatment: OTSC versus standard treatment**

Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity; CI: confidence interval

All-cause mortality <30 days (important outcome)

- 20 Five studies reported 30-day mortality (Jensen, 2021; Meier, 2022; Lau, 2023; Chan, 2023; Soriani, 2024). A meta-analysis is shown in **Figure 2**. The risk difference (RD) for the outcome measure ‘all-cause mortality < 30 days’ was -0.02 (95% CI: -0.06 to 0.01).

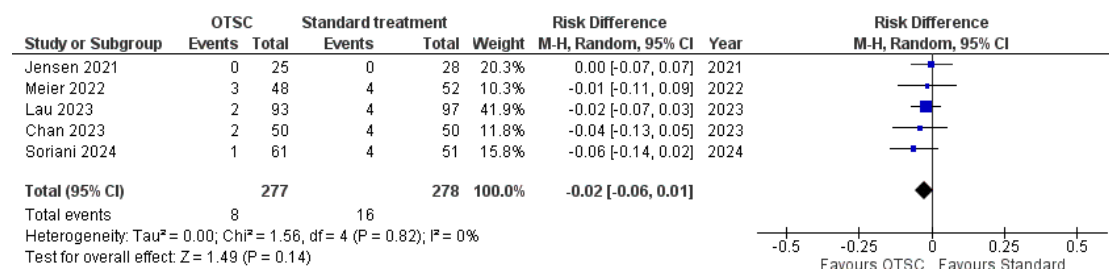


Figure 2. All-cause mortality < 30 days: OTSC versus standard treatment

Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I^2 : statistical heterogeneity; CI: confidence interval

5 Blood transfusion: number of RBC units (important outcome)

Three studies reported the mean number of transfused RBC units (Jensen, 2021; Meier, 2022; Lau, 2023; Chan, 2023). A meta-analysis was performed (**Figure 3**). The mean difference in RBC units was -0.38 (95% CI: -0.82 to 0.06).

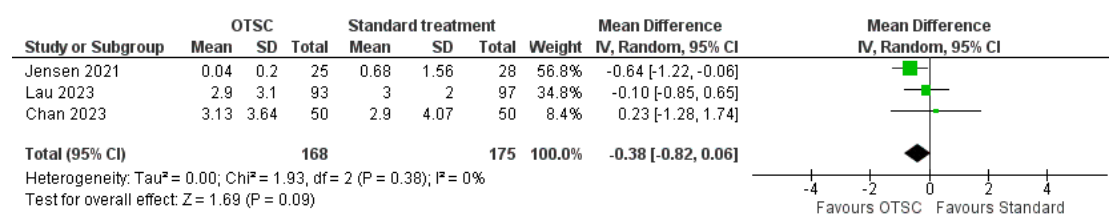


Figure 3. Mean number of transfused RBC units: OTSC versus standard treatment

Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I^2 : statistical heterogeneity; CI: confidence interval

Complications - intestinal perforation (important outcome)

- 15 Meier (2022), Lau (2023), Jensen (2021), Soriani (2024) and Chan (2023) did not report on the outcome measure 'intestinal perforation' as a complication of endoscopic treatment. In the study by Soriani (2024) no complications related to endoscopic treatment occurred in either of the trial arms.

Summary of Findings

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the evidence (Quality of evidence)	Conclusions
		Standard treatment	OTSC		
Failure to control bleeding/ failure of initial endoscopic hemostatic treatment (critical)	Relative risk: RR 0.46 (CI 95%: 0.29; 0.74) Based on data from 555 participants in 5 studies Follow-up 30 days	234 per 1000	108 per 1000	Moderate Due to serious risk of bias ¹	Using OTCS probably decreases the rate of failure to control bleeding/failure of initial endoscopic hemostatic treatment, when compared with standard endoscopic treatment in patients with NVUGIB. <i>(Jensen 2021, Meier 2022, Lau 2023, Chan 2023, Soriani, 2024)</i>
		Difference: 126 fewer per 1000 (CI 95%: 166 fewer - 61 fewer)			
All-cause mortality <30 days (important)	Risk difference: -0.02 (CI 95% -0.06; 0.01) Based on data from 555 participants in 5 studies Follow-up 30 days	57 per 1000	29 per 1000	Moderate Due to serious risk of bias ¹	Using OTCS probably decreases all-cause mortality <30 days, when compared with standard endoscopic treatment in patients with NVUGIB. <i>(Jensen 2021, Meier 2022, Lau 2023, Chan 2023, Soriani, 2024)</i>
		Difference: 28 fewer per 1000			
Blood transfusion: number of RBC units (important)	Measured by: Mean (units) Based on data from 343 participants in 3 studies Follow-up 30 days	(Mean) Difference: MD -0.38 lower (CI 95%: -0.82 lower - 0.06 higher)		Low Due to serious risk of bias ¹ , due to serious inconsistency ²	Using OTSC may have little to no effect on the number of transfused RBC units, when compared wiht standard endoscopic treatment in patients with NVUGIB. <i>(Jensen 2021, Lau 2023, Chan 2023)</i>
Intestinal perforation rate (important)	-	-		No GRADE	No conclusions could be drawn about the effect of OTCS on the rate of intestinal perforation, compared with standard endoscopic treatment in patients with NVUGIB, because of the absence of data.

¹ **Due to serious risk of bias.** Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias.

² **Due to serious inconsistency.** The direction of the effect is not consistent between the included studies.

5 NVUGIB, non-variceal upper gastro-intestinal bleeding. OTSC, over the scope clip.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Er is een systematische literatuuranalyse uitgevoerd naar de effecten van het plaatsen van een *over the scope clip* (OTSC) vergeleken met de standaard endoscopische behandeling van ulcusbloedingen. Er werden vijf gerandomiseerde studies gevonden die aan de inclusiecriteria voldeden.

Het plaatsen van een OTSC is minstens even effectief, zo niet effectiever dan de standaard endoscopische behandeling van patienten met een ulcusbloeding. Op de belangrijkste uitkomstmaten namelijk het onder controle brengen van de bloeding is de OTSC met een relatief risico van 0.46 (0.29 – 0.74) significant beter dan de standaard behandeling.

Hierbij moet worden opgemerkt dat de effectiviteit van de standaardarmen varieert tussen de 14- 35%. Op zichzelf is dit vergelijkbaar met andere studies, maar de studie waarbij de standaardarm het slechts presteerde weegt wel het zwaarste mee in de gepoolde resultaten.

De systematic review is de zogenaamde “STING” studie door Schmidt (2018) betrof patienten met een recidief bloeding veroorzaakt door een peptisch ulcus. Patienten werden gerandomiseerd tussen behandeling met een OTSC en standaardbehandeling. Het primaire eindpunt was verdere bloeding. In de groep van patienten die werden behandeld met een OTSC had 15.2% een recidief bloeding; in de standaardbehandeling was dit 58% ($p = 0.001$).

Het is belangrijk om te realiseren dat de studies gedaan zijn door endoscopisten die zeer bedreven zijn in het behandelen van upper GI bloedingen en het plaatsen van OTSC. Het plaatsen van een OTSC heeft ook een aantal potentiële nadelen/beperkingen. Ten eerste de endoscoop moet teruggetrokken uit de patient om het device op de tip van de scoop te installeren. Ten tweede, het endoscopisch zicht wordt enigszins verminderd doordat de cap (met clip) ongeveer 10mm uitsteekt. Ten derde, soms is het device lastig te introduceren met name langs de bovenste slokdarmsfincter. Ten vierde, op bepaalde plekken is het positioneren van de clip lastig door een tangetieele positie. Verder is het belangrijk om te realiseren dat er slechts één kans is om de clip goed te positioneren, mocht de clip niet accuraat zijn geplaatst, dan is het endoscopisch oplossen van de bloeding zeer lastig of zelfs onmogelijk.

Desalniettemin, OTSC is een effectieve behandeling van ulcus bloedingen die zeker overwogen dient te worden in situaties waarbij we weten dat standaard behandelingsmodaliteiten minder effectief zijn. Dit zijn met name ulceraties groter dan 2 cm (meer ernstige fibrose) en een zichtbaar bloedvat groter dan 2mm. In de behandeling van recidief bloedingen is een OTSC effectiever gebleken dan de standaardbehandeling.

Kwaliteit van bewijs

De overall kwaliteit van bewijs is redelijk. Dit betekent dat we redelijk zeker zijn over het gevonden geschatte effect van de cruciale uitkomstmaten.

Er is afgewaardeerd vanwege:

- Risk of Bias: methodologische beperkingen van de geïncludeerde studies (o.a. gebrek aan blinding).
- Inconsistentie (bij belangrijke uitkomstmaten): inconsistentie van de resultaten.

Het plaatsen van een OTSC heeft waarschijnlijk een klinisch relevant effect op de uitkomstmaat ‘falen om controle over de bloeding te krijgen’ (samengesteld eindpunt).

Met betrekking tot belangrijke uitkomstmaten, het plaatsen van een OTSC heeft waarschijnlijk een klinisch relevant effect op mortaliteit (belangrijke uitkomstmaat), vergeleken met de

standaardbehandeling. Voor de belangrijke uitkomstmaat 'bloedtransfusie' (het verschil in het aantal getransfundeerde units rode bloedcellen) is er mogelijk een klein tot geen verschil tussen het plaatsen van een OTSC en standaardbehandeling. Er konden geen conclusies getrokken worden over het effect van het plaatsen van een OTSC vergeleken met standaardbehandeling op de belangrijke uitkomstmaat 'incidentie van intestinale perforaties', omdat deze uitkomstmaat niet is gerapporteerd in de studies.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

Er zijn geen studies die onderzoek hebben gedaan naar patient-reported outcomes.

Aangenomen kan worden dat de belangrijkste waarde voor een patient het stoppen van de bloeding is, met een zo laag mogelijke kans op een nieuwe bloeding.

Een potentieel nadeel kan zijn dat je als patient meer last hebt van postoperatieve pijn in de keel (scoop met 2x passeren en de scoop diameter wordt groter door het device op de tip van de scoop), daar staat tegenover dat je bij het gebruik van de OTSC minder kans hebt op een hernieuwde gastroscopie of aanvullende radiologische interventie.

Kostenaspecten

De interventie levert meer kosten ten opzichte van de controlebehandeling. Momenteel liggen de materiele kosten van een OTSC in Nederland op ongeveer 600 euro per OTSC. De kosten voor het gebruik van een coagulatie probe is ongeveer 250 euro; en de prijs van een enkele hemoclip zit tussen de 70-80 euro. Ondanks dat de materiele kosten voor het gebruik van een OTSC hoger liggen, zijn de kosten op ziekenhuisniveau lager als de OTSC wordt ingezet bij een recidief bloeding (Kuellmer, 2019).

Er is een studie naar de kosteneffectiviteit van het gebruik van OTSC bij een recidief ulcusbloeding. Deze studie is een zijstudie van de zogenaamde "STING" studie (Schmidt, 2018). Dit is een studie waarbij patienten met een recidief bloeding veroorzaakt door een peptisch ulcer werden gerandomiseerd tussen behandeling met een OTSC en standaardbehandeling. Het primaire eindpunt was verdere bloeding. Van de patienten die werden behandeld met een OTSC had 15.2% een recidief bloeding; in de standaardbehandeling was dit 58%. Dit significante verschil in het stoppen van de bloeding heeft uiteraard ook impact op de later gepubliceerde kosteneffectiviteitsstudie. Destijds (2019) waren de materiele kosten van de OTSC-behandeling vergelijkbaar met die van de standaardbehandeling, maar de overall kosten van de behandeling met een OTSC (incl. ziekenhuisopname, bloedtransfusies en reïnterventies) lag significant lager in vergelijking tot de standaardbehandeling.

Gelijkheid ((health) equity)

De gelijkheid in behandeling betreft voornamelijk de beschikbaarheid van MDL-artsen die ervaring hebben met het gebruik van OTSC. Er is een kleine groep artsen die ervaring heeft met het plaatsen van dergelijke clips, met name ook door het gebruik van zogenaamde *endoscopic full thickness resection devices* die uitgaan van een vergelijkbaar principe. Echter, de grootste groep artsen heeft geen of zeer beperkte ervaring met het plaatsen van een OTSC. Hierdoor is de beschikbaarheid/ervaring in Nederland beperkt.

De richtlijncommissie is dan ook van mening dat er meer artsen getraind moeten worden voor het gebruik van deze clips. Anderzijds speelt ook ervaring van artsen een rol; hierbij is het de vraag of je een vaardigheid voldoende in de vingers hebt als je dit 1-2x per jaar doet.

Vaak komen de bloedingen voor in de dienst. Derhalve is het wenselijk dat het grootste deel van de artsen bekwaam is in het plaatsen van een dergelijke clip.

Aanvaardbaarheid

Ethische aanvaardbaarheid

De interventie lijkt aanvaardbaar voor de betrokkenen.

5 *Duurzaamheid*

Bij de interventie spelen de duurzaamheidsaspecten mogelijk een rol.

Het gebruik van OTSC kan duurzamer dan standaardbehandeling zijn door de vermindering van hoeveelheid verpakkingsmateriaal, kortere ziekenhuisopname, lagere personele inzet en afname van reisbewegingen naar het ziekenhuis.

10

Haalbaarheid

Het plaatsen van OTSC in Nederland is haalbaar. Nu verschillende studies hebben aangetoond dat het een effectieve manier is om een ulcusbloeding te stoppen is het zaak dat meer MDL-artsen getraind worden in het gebruik hiervan. Er is een leercurve voor het succesvol plaatsen van een OTSC en technische expertise is noodzakelijk om de clip te installeren. Bij de OTSC is het zo dat er slechts één kans is om het goed te doen: mocht de clip niet accuraat zijn geplaatst dan is het endoscopisch oplossen van de bloeding zeer lastig of zelfs onmogelijk (Chan, 2022).

15

20

In Nederland ontbreekt het aan een hands-on training voor de endoscopische behandeling van tractus digestivus bloedingen, bijv. een bloedingsworkshop op jaarlijkse basis (zoals in het VK). Met name het gebruik van de OTSC is belangrijk om te trainen om de implementatie van de aanbeveling te bevorderen.

Daarnaast moet de meerprijs van het plaatsen van een OTSC worden meegenomen in de DBC.

25

Aanbeveling

Rationale van aanbeveling-1: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Naast de standaardbehandeling van ulcusbloedingen met thermocoagulatie of hemoclips +/- adrenaline, is het gebruik van een OTSC een effectieve en veilige behandeloptie gebleken. Bij het overwegen om OTSC in te zetten, is het aan te bevelen om daarvoor een training te hebben gevolgd zowel voor endoscopist als verpleegkundige teamleden.

30

Eindoordeel:

Zwakke aanbeveling voor (Doen)

35

Overweeg bij patiënten met actief bloedverlies uit een ulcus, waarbij er sprake is van een groot uitgeponst ulcus (>2 cm) of met een zichtbaar bloedvat groter dan 2 mm, primaire behandeling met een over-the-scope clip.

Rationale van aanbeveling-2: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Indien eerdere standaardbehandeling (thermocoagulatie of hemoclips) heeft gefaald om de bloeding te stelpen, wordt bij een nieuwe endoscopische interventie het aangeraden om een OTSC te plaatsen. Op basis van gegevens van een prospectief gerandomiseerde studie is de kans op het stelpen van een recidief bloeding met een OTSC circa 85% en bij het gebruik van standaard behandeling circa 42%.

40

Eindoordeel:

Sterke aanbeveling voor (Doen)

45

Plaats bij patiënten met een recidief bloeding uit een ulcus (waarbij standaardbehandeling heeft gefaald) bij voorkeur een over-the-scope clip, indien technisch haalbaar.

Kennisvragen

Tijdens de ontwikkeling van deze module is systematisch naar onderzoeken gezocht die de zoekvraag kunnen beantwoorden. Door gebruik te maken van een systematische literatuuranalyse met beoordeling van de bewijskracht is duidelijk geworden dat er binnen deze module nog kennisvragen bestaan.

De werkgroep meent dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk.

Kennisvragen:

- Wat is de kosteneffectiviteit van OTSC-plaatsing bij een primaire ulcusbloeding?
- Inzetbaarheid van OTSC bij andere etiologieën van tractus-digestivusbloedingen: Kan de OTSC ook worden ingezet bij andere oorzaken van bloedingen in het maag-darmkanaal dan een ulcusbloeding?

Toelichting:

De beschikbare gerandomiseerde studies naar de effectiviteit van de OTSC zijn gedaan in een ziekenhuis met zeer ervaren endoscopisten. De vraag is of deze resultaten in de algemene praktijk ook haalbaar zijn als de OTSC wordt ingezet als primaire behandeling. Daarnaast lijkt er mogelijk een bredere indicatie voor de inzet van een OTSC, bijv. bij andere etiologieën dan alleen een ulcusbloeding.

Literatuur

- Chan S, Pittayanon R, Wang HP, Chen JH, Teoh AY, Kuo YT, Tang RS, Yip HC, Ng SKK, Wong S, Mak JWY, Chan H, Lau L, Lui RN, Wong M, Rerknimitr R, Ng EK, Chiu PWY. Use of over-the-scope clip (OTSC) versus standard therapy for the prevention of rebleeding in large peptic ulcers (size ≥ 1.5 cm): an open-labelled, multicentre international randomised controlled trial. *Gut*. 2023 Apr;72(4):638-643. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327007. Epub 2022 Oct 28. PMID: 36307177; PMCID: PMC10086285.
- Jensen DM, Kovacs T, Ghassemi KA, Kaneshiro M, Gornbein J. Randomized Controlled Trial of Over-the-Scope Clip as Initial Treatment of Severe Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 Nov;19(11):2315-2323.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2020.08.046. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32828873; PMCID: PMC7895857.
- Johnston JH, Jensen DM, Auth D. Experimental comparison of endoscopic yttrium-aluminum-garnet laser, electrosurgery, and heater probe for canine gut arterial coagulation. Importance of compression and avoidance of erosion. *Gastroenterology*. 1987 May;92(5 Pt 1):1101-8. doi: 10.1016/s0016-5085(87)91065-1. PMID: 3493938.
- Kuellermer A, Behn J, Meier B, Wannhoff A, Bettinger D, Thimme R, Caca K, Schmidt A. Over-the-scope clips are cost-effective in recurrent peptic ulcer bleeding. *United European Gastroenterol J*. 2019 Nov;7(9):1226-1233. doi: 10.1177/2050640619871754. Epub 2019 Sep 25. PMID: 31700635; PMCID: PMC6826528.
- Lau JY, Barkun A, Fan DM, Kuipers EJ, Yang YS, Chan FK. Challenges in the management of acute peptic ulcer bleeding. *Lancet*. 2013 Jun 8;381(9882):2033-43. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60596-6. PMID: 23746903.
- Lau JYW, Li R, Tan CH, Sun XJ, Song HJ, Li L, Ji F, Wang BJ, Shi DT, Leung WK, Hartley I, Moss A, Yu KYY, Suen BY, Li P, Chan FKL. Comparison of Over-the-Scope Clips to Standard Endoscopic Treatment as the Initial Treatment in Patients With Bleeding From a

Nonvariceal Upper Gastrointestinal Cause : A Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med.* 2023 Apr;176(4):455-462. doi: 10.7326/M22-1783. Epub 2023 Mar 7. PMID: 36877964.

- 5 Meier B, Wannhoff A, Denzer U, Stathopoulos P, Schumacher B, Albers D, Hoffmeister A, Feisthammel J, Walter B, Meining A, Wedi E, Zachäus M, Pickartz T, Küllmer A, Schmidt A, Caca K. Over-the-scope-clips versus standard treatment in high-risk patients with acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a randomised controlled trial (STING-2). *Gut.* 2022 Jul;71(7):1251-1258. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325300. Epub 2022 Mar 23. PMID: 35321938.
- 10 Schmidt A, Gölder S, Goetz M, Meining A, Lau J, von Delius S, Escher M, Hoffmann A, Wiest R, Messmann H, Kratt T, Walter B, Bettinger D, Caca K. Over-the-Scope Clips Are More Effective Than Standard Endoscopic Therapy for Patients With Recurrent Bleeding of Peptic Ulcers. *Gastroenterology.* 2018 Sep;155(3):674-686.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2018.05.037. Epub 2018 May 24. PMID: 29803838.
- 15 Soriani P, Biancheri P, Bonura GF, Gabbani T, Rodriguez de Santiago E, Dioscoridi L, Andrisani G, Luigiano C, Deiana S, Rainer J, Del Buono M, Amendolara R, Marino M, Hassan C, Repici A, Manno M. Over-the-scope clip as first-line treatment of peptic ulcer bleeding: a multicenter randomized controlled trial (TOP Study). *Endoscopy.* 2024 Sep;56(9):665-673. doi: 10.1055/a-2303-4824. Epub 2024 Apr 10. PMID: 38599622.

20

Bijlagen bij submodule Over the scope clips (OTSC) bij ulcusbloedingen

Implementatietabel

Vraag	Antwoord: <i>Kruis aan en licht toe/ beschrijf</i>	Toelichting keuze:
I1. Wat was het onderliggende probleem om deze uitgangsvraag uit te werken?	☐ Ongewenste praktijkvariatie	
	☒ Nieuwe evidentie	<i>Er is nieuwe evidentie rondom het gebruik van OTSC bij ulcusbloedingen waaruit blijkt dat deze effectief is als eerstelijns behandeling bij ulcusbloedingen</i>
	☐ Anders	
I2. Maak een inschatting over hoeveel patiënten het ongeveer gaat waar de aanbeveling betrekking op heeft?	☐ < 1000	
	☐ < 5000	
	☐ 5000-40.000	
	☒ > 40.000	Uit een Nederlandse publicatie is de incidentie van een ernstige hoge tractus digestivus bloeding ongeveer 260 per 100.000 personen per jaar. Omgerekend gaat dit om circa 45.000 mensen elk jaar Nederland. Bedene A, van Dorp ELA, Rosendaal FR, Dahan A, Lijfering WM. Risk of drug-related upper gastrointestinal bleeding in the total population of the Netherlands: a time-trend analysis. <i>BMJ Open Gastroenterology</i>. 2022;9:e000733. https://doi.org/10.1136/bmjgast-2021-000733
I3. Is de aanbeveling onderdeel van een bredere set interventies of verwant aan andere richtlijnen of modules? Zo ja, hoe verhoudt zij zich daartoe en moet hiermee rekening worden gehouden bij de	☐ Ja	
	☒ Nee	

implementatie, of kan de aanbeveling als losstaand worden beschouwd?		Een hoge tractus digestivus bloeding kan op verschillende manieren worden behandeld. Een nieuwe methode om een dergelijke bloeding te behandelen is met een “over the scope clip”. Dit is een enkelvoudige interventie en behoort niet tot een set van interventies	
I4. Belemmeringen en kansen op verschillende niveaus voor landelijke toepassing van de aanbeveling:		Belemmerende factoren	Bevorderende factoren/ kansen
Richtlijn/ klinisch traject (innovatie)	x	<i>Onbekendheid met de richtlijn/ interventie</i>	<i>Disseminatie en aandacht voor de richtlijn door o.a. tijdens de DDD een expert-geleide sessie met hands-on training</i>
Zorgverleners (artsen en verpleegkundigen)	x	<i>MDL-artsen en endoscopie verpleegkundigen moeten vaardig zijn in het opbouwen en plaatsen van OTSC; gebrek aan training en ervaring met het plaatsen van OTSC</i>	<i>een hands-on training voor de endoscopische behandeling van tractus digestivus bloedingen, inclusief het gebruik van OTSC (bijv. op jaarlijkse basis, tijdens DDD, etc.) kan de implementatie versnellen</i>
Patiënt/ cliënt (naasten)			
Sociale context			
Organisatorische context		<i>Beperkte beschikbaarheid van OTSC in kleinere ziekenhuizen; gebrek aan kennis en ervaring met de OTSC in kleinere ziekenhuizen</i>	<i>Streven naar beschikbaarheid in elk ziekenhuis in Nederland dat patiënten behandelt met een acuut ernstige hoge tractus digestivus bloeding</i>
Financiële en juridische context		<i>onbekendheid over de kosten verbonden aan het plaatsen van OTSC bij primaire ulcusbloedingen; hoge aanschafkosten van OTSC t.o.v. standaard hemostatische middelen</i> <i>de training van MDL-artsen in het plaatsen van OTSC kan extra kosten met zich meebrengen</i>	<i>de kosten op ziekenhuisniveau zijn lager dan standaardbehandeling, als de OTSC wordt ingezet bij een recidief ulcusbloeding;</i> <i>het gebruik van OTSC kan duurzamer zijn dan standaardbehandeling door de vermindering van hoeveelheid verpakkingsmateriaal, kortere ziekenhuisopname, lagere personele inzet en afname van reisbewegingen naar het ziekenhuis, waardoor kosten kunnen worden bespaard</i>
		A	B

15. A) Welke personen/partijen zijn van belang bij het toepassen van de aanbeveling in de praktijk? (kruis aan) B) Wat is er nodig van deze personen/partijen om de aanbeveling in de praktijk te kunnen brengen? Denk aan aanpassingen in gedrag, werkwijzen, beleid, samenwerking of andere randvoorwaarden.		Patiënt/ cliënt (naaste)	
	x	Professional	<i>MDL-arsten scholen in het plaatsen van OTSC</i>
		Beroepsvereniging, nl	
	x	Ziekenhuis (raad van bestuur/UMCNL (voorheen NFU)/NVZ)	<i>Investeren in duurdere OTSC en faciliteren training</i>
	x	Zorgverzekeraars/ NZa	<i>Nieuwe verrichtingen code (DBC lijkt niet nodig)</i>
		Zorginstituut [duiding nodig]	
		Anders	
16. Binnen welk tijdsbestek moet de aanbeveling zijn geïmplementeerd?		< 1 jaar	
	x	binnen 2-3 jaar	<i>opzetten cursus management upper GI bloedingen Trainen van ~ 500 MDL artsen in Nederland en verpleegkundigen</i>
17. Conclusie: is er extra actie en/of ondersteuning nodig voor implementatie van de aanbeveling? <i>De reguliere implementatieroutes (publicatie en disseminatie via officiële kanalen, opname in professionele standaarden, scholing en nascholing, gebruik van bestaande ICT systemen, audits en visitaties) van de richtlijnmodule alleen is onvoldoende.</i>	x	Ja	<i>Opzetten van een hands-on trainingsmodule ernstige bovenste tractus digestivus bloeding</i> <i>Verrichtingen code registratie (hiermee kan achteraf worden vastgesteld hoe vaak OTSC is toegepast en kan worden gekoppeld aan uitkomst)</i>
		Nee	
18. Plaatsing op de Landelijke Implementatieagenda Medisch Specialistische zorg is gewenst. Het gaat om zorg die (grotendeels) wordt uitgevoerd binnen de ziekenhuismuren. Succesvolle implementatie vraagt om actieve betrokkenheid en samenwerking van meerdere relevante partijen binnen de zorgpraktijk.	x	Ja *	<i>Implementatie van de OTSC in de MDL praktijk verdient het opgenomen te worden in de landelijke implementatie richtlijn.</i> <i>Het betreft een relatief eenvoudige interventie die de kwaliteit van zorg omtrent patienten met een bovenste tractusbloeding verbetert en potentieel een kostenbesparing oplevert.</i>
		Nee	

*Deze aanbeveling komt mogelijk in aanmerking voor plaatsing op de Landelijke Implementatieagenda van het programma Zorg Evaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG), waarin alle betrokken partijen in de medisch-specialistische zorg samenwerken aan de implementatie van bewezen beste zorg. De Federatie levert namens het veld goed onderbouwde aanbevelingen aan, die zijn getoetst op de behoefte aan een implementatie-impuls. De onderwerpen op de Implementatieagenda zijn onderdeel van landelijke zorginkoopafspraken tussen zorgverzekeraars en zorgaanbieders. Voor de beoordeling van aanbevelingen uit richtlijnen wordt gebruikgemaakt van de implementatietabel. Op basis hiervan kunnen we de andere partijen goed informeren en gezamenlijk besluiten of plaatsing op de Implementatieagenda passend is.

Risk of Bias tables

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials; based on Cochrane risk of bias tool and suggestions by the CLARITY Group at McMaster University)

Research question: What are the (un)favourable effects of OTSC compared to standard endoscopic treatment in patients with NVUGIB?

Study reference (first author, publication year)	Was the allocation sequence adequately generated?	Was the allocation adequately concealed?	Blinding: Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented? Were patients blinded? Were healthcare providers blinded? Were data collectors blinded? Were outcome assessors blinded? Were data analysts blinded?	Was loss to follow-up (missing outcome data) infrequent?	Are reports of the study free of selective outcome reporting?	Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias?	Overall risk of bias If applicable/necessary, per outcome measure
	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	LOW Some concerns HIGH
Jensen, 2021	Definitely yes	Definitely yes	Probably yes	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	LOW (all outcomes)

	Reason: allocation sequence was computer generated by biostatistician	Reason: sealed opaque envelopes were opened during urgent endoscopy	Reason: Patients, managing primary care and ICU teams, outcome assessors were blinded (blinding of data collectors and analysts not reported)	Reason: there was no loss to follow-up.	Reason: all relevant outcomes were reported	Reason: No other problems noted	
Meier, 2022	Definitely yes Reason: allocation sequence was computer generated; randomisation was done in blocks by 4 and stratified per centre	Definitely yes Reason: sealed envelopes were used and opened during endoscopy	Definitely no Reason: open-label trial (patients, all participating study members, data recording and analysts were not blinded).	Definitely yes Reason: there was no loss to follow-up	Definitely yes Reason: all relevant outcomes were reported	Definitely yes Reason: No other problems noted	Some concerns (all outcomes) Reason: open-label design, however hard outcomes
Lau, 2023	Definitely yes Reason: computer generated sequence, stratified in blocks of 4 and 10 in different centers	Definitely yes Reason: sealed envelopes were used and opened during endoscopy	Definitely no Reason: ward physicians were not blind to the assigned treatment, blinding of data collectors and outcome assessors was not described	Definitely yes Reason: loss to follow-up was infrequent and reasons were well described	Definitely yes Reason: all relevant outcomes were reported	Definitely yes Reason: No other problems noted	Some concerns (all outcomes) Reason: open-label design, however hard outcomes
Chan, 2023	Definitely yes Patients were randomised with an online randomisation form by a computer-generated random sequence in blocks of 10.	Probably no Reason: allocation concealment was not performed/ not described in the article (method of hemostasis was performed according to randomisation during endoscopy)	Definitely no Reason: open-label trial (endoscopists were not blinded); blinding of data collectors and outcome assessors was not described	Definitely yes Reason: there was no loss to follow-up	Definitely yes Reason: all relevant outcomes were reported	Definitely yes Reason: No other problems noted	Some concerns (all outcomes) Reason: open-label design, however hard outcomes
Soriani, 2024	Definitely yes	Probably no	Definitely no	Definitely yes	Definitely yes	Definitely yes	Some concerns (all outcomes)

	Reason: Patients were randomised by means of computer-generated random numerical series in blocks with lists of 20 numbers per center, randomization lists were distributed in every center	Reason: allocation concealment is not described	Reason: patients and treating physicians or endoscopists were not blinded; blinding of data collectors and outcome assessors was not described	Reason: there was no loss to follow-up	Reason: all relevant outcomes were reported	Reason: No other problems noted	Reason: open-label design, however hard outcomes
--	---	---	--	--	---	---------------------------------	--

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Faggen, A. E. and Kamal, F. and Lee-Smith, W. and Khan, M. A. and Sharma, S. and Acharya, A. and Ahmed, Z. and Farooq, U. and Bayudan, A. and McLean, R. and Avila, P. and Dai, S. -C and Munroe, C. A. and Kouanda, A. Correction to: Over-the-Scope Clips Versus Standard Endoscopic Treatment for First Line Therapy of Non-variceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Systematic Review and Meta-Analysis (Digestive Diseases and Sciences, (2023), 68, 6, (2518-2530), 10.1007/s10620-023-07888-3). Digestive Diseases and Sciences. 2024; 69 (1) :311-313	wrong study type (correction for article by Faggen)
Shung, D. L. and Laine, L. Review article: Upper gastrointestinal bleeding – review of current evidence and implications for management. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2024; 59 (9) :1062-1081	wrong study type (narrative review)
Giri, S. and Harindranath, S. and Kozyk, M. and Kale, A. and Jearth, V. and Sundaram, S. Efficacy of Over-the-Scope Clips Compared to Standard Therapy for Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding-A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. Journal of Digestive Endoscopy. 2023; 14 (3) :135-143	another more complete and recent meta-analysis available (Faggen 2023)
Chan, S. and Pittayanon, R. and Wang, H. P. and Chen, J. H. and Teoh, A. Y. B. and Kuo, Y. T. and Tang, R. S. Y. and Yip, H. C. and Ng, S. K. K. and Wong, S. and Mak, J. W. Y. and Chan, H. and Lau, L. and Lui, R. N. and Wong, M. and Rerknimitr, R. and Ng, E. K. and Chiu, P. W. Y. Use of over-the-scope clip (OTSC) versus standard therapy for the prevention of rebleeding in large peptic ulcers (size ≥ 1.5 cm): an open-labelled, multicentre international randomised controlled trial. Gut. 2023; 72 (4) :638-643	duplicate
Bapaye, J. and Chandan, S. and Naing, L. Y. and Shehadah, A. and Deliwala, S. and Bhalla, V. and Chathuranga, D. and Okolo, P. I. Safety and efficacy of over-the-scope clips versus standard therapy for high-risk nonvariceal upper GI bleeding: systematic review and meta-analysis. Gastrointestinal Endoscopy. 2022; 96 (5) :712-720.e7	another more complete and recent meta-analysis available (Faggen 2023)
Laine, L. and Barkun, A. N. and Saltzman, J. R. and Martel, M. and Leontiadis, G. I. ACG Clinical Guideline: Upper Gastrointestinal and Ulcer Bleeding. American Journal of Gastroenterology. 2021; 116 (5) :899-917	guideline
Kuellmer, A. and Mangold, T. and Bettinger, D. and Maruschke, L. and Wannhoff, A. and Caca, K. and Wedi, E. and Hosseini, A. S. A. and Kleemann, T. and Schulz, T. and Jung, C. and Thimme, R. and Schmidt, A. Over-the-scope clip versus transcatheter arterial embolization for refractory peptic ulcer bleeding—A propensity score matched analysis. United European Gastroenterology Journal. 2021; 9 (9) :1048-1056	wrong comparison
Chandrasekar, V. T. and Desai, M. and Aziz, M. and Patel, H. K. and Gorrepati, V. S. and Jegadeesan, R. and Rai, T. and Sathyamurthy, A. and Murino, A. and Hassan, C. and Repici, A. and Sharma, P. Efficacy and safety of over-the-scope clips for gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. Endoscopy. 2019; 51 (10) :941-949	absolute values of success and rebleeding rates with OTSCs but they did not report a comparison with standard therapy (STD)
Zhong C, Tan S, Ren Y, Lü M, Peng Y, Fu X, Tang X. Clinical outcomes of over-the-scope-clip system for the treatment of acute upper non-variceal gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. BMC Gastroenterol. 2019 Dec 23;19(1):225. doi: 10.1186/s12876-019-1144-4. PMID: 31870315; PMCID: PMC6929512.	absolute values of success (clinical and technical) rates with OTSCs but they did not report a comparison with standard therapy (STD)
Kuellmer, A. and Behn, J. and Meier, B. and Wannhoff, A. and Bettinger, D. and Thimme, R. and Caca, K. and Schmidt, A. Over-the-scope clips are cost-effective in recurrent peptic ulcer bleeding. United European Gastroenterology Journal. 2019; 7 (9) :1226-1233	Wrong outcome
Faggen, A. E. and Kamal, F. and Lee-Smith, W. and Khan, M. A. and Sharma, S. and Acharya, A. and Ahmed, Z. and Farooq, U. and Bayudan, A. and McLean, R. and Avila, P. and Dai, S. C. and Munroe, C. A. and Kouanda, A. Over-the-Scope Clips Versus Standard Endoscopic Treatment for First Line Therapy of Non-variceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Systematic Review and Meta-Analysis. Digestive Diseases and Sciences. 2023; 68 (6) :2518-2530	Does not fit inclusion criteria for meta-analysis
Schmidt, A. and Gölder, S. and Goetz, M. and Meining, A. and Lau, J. and von Delius, S. and Escher, M. and Hoffmann, A. and Wiest, R. and Messmann, H.	Wrong population sub-group

and Kratt, T. and Walter, B. and Bettinger, D. and Caca, K. Over-the-Scope Clips Are More Effective Than Standard Endoscopic Therapy for Patients With Recurrent Bleeding of Peptic Ulcers. Gastroenterology. 2018; 155 (3) :674-686.e6	
---	--

Literature search strategy

Embase.com - 29 mei 2024

No.	Query	Results
#1	'upper gastrointestinal bleeding'/exp OR 'peptic ulcer bleeding'/exp OR 'peptic ulcer'/exp OR ((upper NEAR/3 (gastrointestinal OR 'gastro intestinal' OR gi OR digestive) NEAR/3 (bleeding* OR haemorrhag* OR hemorrhag* OR blood*)):ti,ab,kw) OR ugib:ti,ab,kw OR ulcer*:ti,ab,kw OR ulcus*:ti,ab,kw	437914
#2	'over the scope clip'/exp OR 'otsc':ti,ab,kw OR 'over the scope clip*':ti,ab,kw	2362
#3	#1 AND #2	453
#4	#3 AND [2000-2024]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	195
#5	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	1032561
#6	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	4041815
#7	#4 AND #5 – SR's	20
#8	#4 AND #6 NOT #7 – RCT's	31
#9	#7 OR #8	51

5 Ovid/Medline - 29 mei 2024

#	Searches	Results
1	Peptic Ulcer Hemorrhage/ or (exp Gastrointestinal Hemorrhage/ and (exp Upper Gastrointestinal Tract/ or upper.ti,ab,kf.)) or ((upper adj3 (gastrointestinal or gastro intestinal or gi or digestive) adj3 (bleeding* or haemorrhag* or hemorrhag* or blood*)) or ugib).ti,ab,kf. or ulcer*.ti,ab,kf. or ulcus*.ti,ab,kf.	263451
2	('otsc' or 'over the scope clip*').ti,ab,kf.	891
3	1 and 2	163
4	limit 3 to yr="2000 -Current"	163
5	4 not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)	148
6	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)):ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)):ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)):ti. or	749806

	((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or database*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	
7	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	2732248
8	5 and 6 – SR's	8
9	(5 and 7) not 8 – RCT's	20
10	8 or 9	28

Submodule Transcatheter arteriële embolisatie

Uitgangsvraag

5 Wat is de plaats van transcatheter arteriële embolisatie bij een recidief bloeding na initiële endoscopische behandeling van een ulcusbloeding?

Introduction (English)

10 In case of suspected ulcer bleeding, early gastroscopy is indicated. The success rate for achieving endoscopic hemostasis is high, between 75 and 92% (Spiegel, 2003; Zed, 2001; Lau, 1999; Lau 2013). If the patient starts bleeding again (re-bleeding), repeated endoscopic therapy is often attempted. The alternatives are a radiological intervention (transcatheter arterial embolization) or surgery. Surgery is now considered the last resort, because radiological techniques improved in recent years and are readily available. Introduction of the over-the-scope clips (OTSCs) as primary or secondary endoscopic treatment option, as described in module OTSC [\[hyperlink\]](#), will further impact the sequence of different treatment modalities.

15 We performed a systematic literature search to identify studies evaluating radiological intervention versus repeated endoscopic therapy after unsuccessful initial endoscopic treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. Furthermore, we updated the flowchart for the treatment algorithm of upper non-variceal gastrointestinal bleeding, based on the 2017 Dutch guideline 'Gastro-intestinal bleeding'.

Search and select

25 A systematic review of the literature was performed to answer the following question: *What are the favorable and unfavorable effects of transcatheter arterial embolization including coiling, compared to repeated endoscopic treatment in patients with recurrent upper non-variceal gastro-intestinal bleeding after initial endoscopic treatment?*

Table 1. PICO

Patients	adult patients with a re-bleeding after initial endoscopic treatment for non-variceal upper gastrointestinal bleeding
Intervention	transcatheter arterial embolization, including coiling
Control	repeated endoscopic hemostatic treatment
Outcomes	clinical success rate, re-intervention rate (after repeated endoscopic treatment or embolization), surgery rate, re-bleeding rate, blood transfusion rate, mortality, duration of hospital stay, duration of ICU stay
Other selection criteria	Study design: • systematic reviews (literature search in at least two databases, detailed search strategy with a search date, in- and exclusion criteria, exclusion table, risk of bias assessment and results of individual studies available) • randomized controlled trials • comparative observational studies Language: English Literature search from 01-01-2010

30

Relevant outcome measures

The guideline panel considered mortality, re-bleeding and clinical success rate as **critical** outcome measures for decision making; and re-intervention, surgery, blood transfusion

length of hospital stay, length of ICU stay as **important** outcome measures for decision making.

5 A priori, the guideline panel did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The guideline panel defined the following thresholds as a minimal clinically important difference per outcome measure:

- 10 1. mortality: risk difference (RD) ≥ 0.05 (5%);
2. re-bleeding: risk difference (RD) ≥ 0.20 (20%);
3. clinical success: risk difference (RD) ≥ 0.25 (25%);
4. re-intervention: risk difference (RD) ≥ 0.25 (25%);
5. surgery: risk difference (RD) ≥ 0.25 (25%);
6. blood transfusion: risk difference (RD) ≥ 0.25 (25%);
- 15 7. length of hospital stay: mean difference (MD) ≥ 1 day;
8. length of ICU stay: mean difference (MD) ≥ 1 day.

Search and select (Methods)

20 A systematic literature search was performed by a medical information specialist using the following bibliographic databases: Embase.com and Ovid/Medline. Both databases were searched from 01-01-2010 to 10-12-2024 for systematic reviews, RCTs and observational studies. Systematic searches were completed using a combination of controlled vocabulary/subject headings (e.g., Emtree-terms, MeSH) wherever they were available and natural language keywords. The overall search strategy was derived from three primary

25 search concepts: (1) ulcer bleeding; (2) failed gastroscopy/ endoscopy; (3) coiling/ embolization. The detailed search strategy is listed under the tab 'Literature search strategy'. Duplicates were removed using EndNote software. After deduplication a total of 514 records were imported for title/abstract screening.

30 Initially, 9 studies were selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 9 studies were excluded (see the exclusion table under the tab 'Evidence tabellen'), and 0 studies were included.

Summary of literature

35 No summary of literature available, because no studies fulfilled the inclusion criteria.

Summary of Findings

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Conclusions
		Transcatheter arterial embolization (TAE) or coiling	Repeated endoscopic treatment		
Mortality (crucial)	-	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No conclusions could be drawn regarding the effect of TAE/ coiling on mortality, compared with repeated endoscopic treatment in adult patients with a re-bleeding after initial endoscopic treatment for NVUGIB, because of the absence of data.
Re-bleeding rate (crucial)	-	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No conclusions could be drawn regarding the effect of TAE/ coiling on re-bleeding, compared with repeated endoscopic treatment in adult patients with a re-bleeding after initial endoscopic treatment for NVUGIB, because of the absence of data.
Clinical success rate (crucial)	-	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No conclusions could be drawn regarding the clinical success rate of TAE/ coiling, compared with repeated endoscopic treatment in adult patients with a re-bleeding after initial endoscopic treatment for NVUGIB, because of the absence of data.
Re-intervention (important)	-	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No conclusions could be drawn regarding the re-intervention rate after TAE/coiling, compared with repeated endoscopic treatment in adult patients with a re-bleeding after initial endoscopic treatment for NVUGIB, because of the absence of data.
Surgery (important)	-	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No conclusions could be drawn regarding the effect of TAE/ coiling on surgery rate, compared with repeated endoscopic treatment in adult patients with a re-bleeding after initial endoscopic treatment for NVUGIB, because of the absence of data.
Blood transfusion (important)	-	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No conclusions could be drawn regarding the effect of TAE/ coiling on blood transfusion, compared with repeated endoscopic treatment in adult patients with a re-bleeding after initial endoscopic treatment for NVUGIB, because of the absence of data.
Length of ICU stay (important)	-	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No conclusions could be drawn regarding the effect of TAE/ coiling on length of ICU stay, compared with repeated endoscopic treatment in adult patients with a

				re-bleeding after initial endoscopic treatment for NVUGIB, because of the absence of data.
Length of hospital stay (important)	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No conclusions could be drawn regarding the effect of TAE/ coiling on length of hospital stay, compared with repeated endoscopic treatment in adult patients with a re-bleeding after initial endoscopic treatment for NVUGIB, because of the absence of data.

NVUGIB, non-variceal upper gastrointestinal bleeding

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NL)

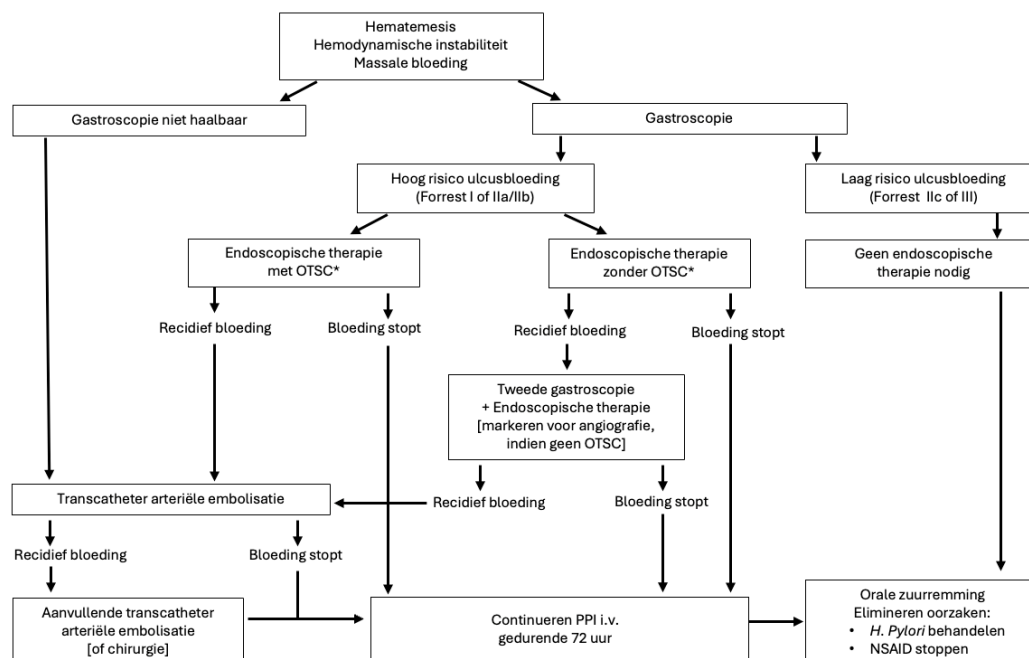
Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Een systematische review is uitgevoerd om het effect te vergelijken tussen een herhaalde endoscopische behandeling of radiologische transcatheter arteriële embolisatie (hierna kortweg embolisatie genoemd) bij een recidief bloeding bij patiënten met een endoscopisch behandelde bloeding van de bovenste tractus digestivus. Er werden geen studies gevonden die aan de PICO criteria voldeden. Daarom kunnen geen conclusies getrokken worden over het effect van embolisatie na het falen van de eerste endoscopische behandeling vergeleken met een herhaalde endoscopische behandeling.

Op basis van deze PICO-criteria is er geen reden om de radiologische behandeling van een ulcusbloeding na een niet succesvolle initiële gastroscopie te prefereren boven een 2^e gastroscopie. Het behandelalgoritme voor ulcusbloedingen zoals beschreven in de 2017 NVMDL richtlijn Bloedingen tractus digestivus (bijlage 4 van deze richtlijn) hoeft op dat punt niet aangepast te worden. Echter, de implementatie van de OTSC zoals beschreven in module OTSC [[hyperlink](#)] heeft wel consequenties voor het algoritme. Indien bij initiële gastroscopie gekozen wordt voor een OTSC en deze blijkt niet succesvol, dan zijn er bij een 2^e gastroscopie geen definitieve endoscopische hemostatische opties meer (de OTSC zit immers over het wondbed) en wordt geadviseerd direct te kiezen voor embolisatie (meestal middels coils). Indien de 1^e en eventueel 2^e gastroscopie niet succesvol blijken is het van belang dat er een radiopake markering geplaatst is ter hoogte van de bleedingsfocus. Dit kan een niet succesvolle OTSC of hemoclip betreffen (zie Figuur 1. Stroomschema Algoritme voor de behandeling van ulcusbloedingen [[hyperlink](#)]).

Algoritme voor de behandeling van ulcusbloedingen

Bij presentatie met verdenking hoge tractus digestivus bloeding start PPI i.v.



Afkortingen: OTSC, over-the-scope clip; NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drug; PPI: proton pump inhibitor, protonpompremer; i.v.: intraveneus.

*Zie module 'Behandeling met over-the-scope clips'.

Figuur 1. Stroomschema Algoritme voor de behandeling van ulcusbloedingen

Afkortingen: OTSC, over-the-scope clip; NSAID's: non-steroidal anti-inflammatory drugs; PPI: proton pump inhibitors, protonpompremers; i.v.: intraveneus.

*Zie module 'Behandeling met over-the-scope clips' [[hyperlink](#)]

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

Indien bij de initiële gastroscopie een OTSC wordt geplaatst welke niet succesvol blijkt, dan zal de patiënt direct een embolisatie ondergaan, in plaats van een tweede gastroscopie. De nadelen van embolisatie betreffen non-target embolisatie (migratie van bijvoorbeeld een coil) of klinisch-relevante ischemie. Een niet te stoppen gastro-intestinale bloeding daarentegen is een levensbedreigende situatie, die medische behandeling vergt. Het stroomschema (Figuur 1; [hyperlink](#)) is gemaakt met als uitgangswaarde de kans op het stoppen van de bloeding zo groot mogelijk te maken.

10 Kostenaspecten

Binnen het voorgestelde algoritme voor de behandeling van ulcusbloedingen is het niet mogelijk om de totale kosten exact te berekenen.

Een potentieel voordeel van het gebruik van OTSC binnen het algoritme is een vermindering van het aantal endoscopische interventies en een mogelijke verkorting van de opnameduur, hetgeen kan leiden tot een reductie van zorgkosten. Ook kan succesvolle primaire hemostase herhaalde endoscopieën, aanvullende interventies en intensieve zorg voorkomen.

Daartegenover staan nadelen in de vorm van hogere directe kosten van de OTSC-set en van alternatieve interventies zoals embolisatie. Tevens brengen herhaalde endoscopieën, inclusief materiaal- en personeelskosten, aanvullende uitgaven met zich mee. Indien hemostase niet direct wordt bereikt, kan dit resulteren in extra ligdagen en in sommige gevallen opname op de intensive care, wat de totale zorgkosten verder verhoogt. Zie ook de overwegingen rondom de kosten in de module OTSC [hyperlink](#).

25 Gelijkheid ((health) equity/equitable)

De interventie leidt niet tot een mogelijke afname van gezondheidsgelijkheid.

Aanvaardbaarheid

De interventie lijkt aanvaardbaar voor de betrokkenen. Er zijn geen ethische bezwaren.

30

Duurzaamheid

Bij de interventie spelen de duurzaamheidsaspecten mogelijk een rol. Embolisatie is een techniek waarbij relatief veel materiaal wordt gebruikt en röntgen contrast. Aangezien deze ingrepen vaak met spoed in de dienst plaatsvinden, zijn er ook extra reisbewegingen van de radioloog en röntgenlaboranten. Zie ook de module OTSC [hyperlink](#).

35

Haalbaarheid

De interventie lijkt haalbaar. De meeste ziekenhuizen hebben een 24/7 endoscopie achterwacht en hiermee de beschikking over spoed endoscopieën. De overige ziekenhuizen hebben afspraken met een verwijscentrum waar ze in de dienst patiënten naar kunnen verwijzen. Niet in elk ziekenhuis is een interventieradioloog op afroep beschikbaar. Ook hiervoor geldt dat er in deze ziekenhuizen vaste afspraken zijn waar ze patiënten naar toe kunnen verwijzen die in aanmerking komen voor een transcatheter embolisatie.

40

45 **Aanbevelingen**

Rationale van aanbeveling-1: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Op basis van de beschikbare literatuur concludeert de werkgroep dat er geen algemene uitspraak kan worden gedaan of bij een recidief bloeding na een endoscopisch behandeld bloedingsfocus in de bovenste tractus digestivus, direct overgegaan moet worden tot embolisatie of dat een tweede gastroscopie moet worden gepoogd. Voor preventieve embolisatie na een succesvolle initiële gastroscopie lijkt geen plaats (Lau, 2019).

50

Eindoordeel:

Sterke aanbeveling tegen (Niet doen)

Verricht geen preventieve embolisatie na een succesvolle initiële endoscopische hemostase bij patiënten met een acute bovenste tractus digestivus bloeding.

5

Rationale van aanbeveling-2: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Indien er bij de eerste gastroscopie een OTSC is geplaatst, is aanvullende endoscopische behandeling niet mogelijk en zal er bij een recidief bloeding een embolisatie plaats moeten vinden. Indien er bij de eerste gastroscopie geen OTSC is geplaatst, adviseren we een tweede gastroscopie (tenzij de scopist in het verslag van de initiële gastroscopie heeft aangegeven dat er technisch gezien geen endoscopische opties zijn), zo mogelijk met OTSC. Bij een recidief bloeding na de 2^e gastroscopie, is de kans op definitieve hemostase middels embolisatie groter en zal over het algemeen hiertoe over worden gegaan.

15

Eindoordeel:

Sterke aanbeveling voor (Doen)

Verricht bij een recidief bovenste tractus digestivus bloeding een tweede gastroscopie tenzij er al een over-the-scope clip (OTSC) geplaatst is.

Verricht een embolisatie bij een recidief bloeding met een OTSC *in situ* of na de tweede gastroscopie.

Plaats laagdrempelig een hemoclip ter markering (indien OTSC niet is geplaatst) ten behoeve van een eventuele embolisatie.

20

Zie het stroomschema 'Algoritme voor de behandeling van ulcusbloedingen' [[hyperlink](#)].

Kennisvragen

Tijdens de ontwikkeling van deze module is gebleken dat er binnen deze module nog te weinig bewijs is voor de onderbouwing van de aanbeveling en dus kennisvragen bestaan. De werkgroep meent dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk.

25

Kennisvraag:

Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van transkatheter arteriële embolisatie in vergelijking met herhaalde endoscopische behandeling bij patiënten met recidiverende bovenste niet-variceuze gastro-intestinale bloeding na een initiële endoscopische behandeling?

30

Toelichting: Geen.

Literatuur

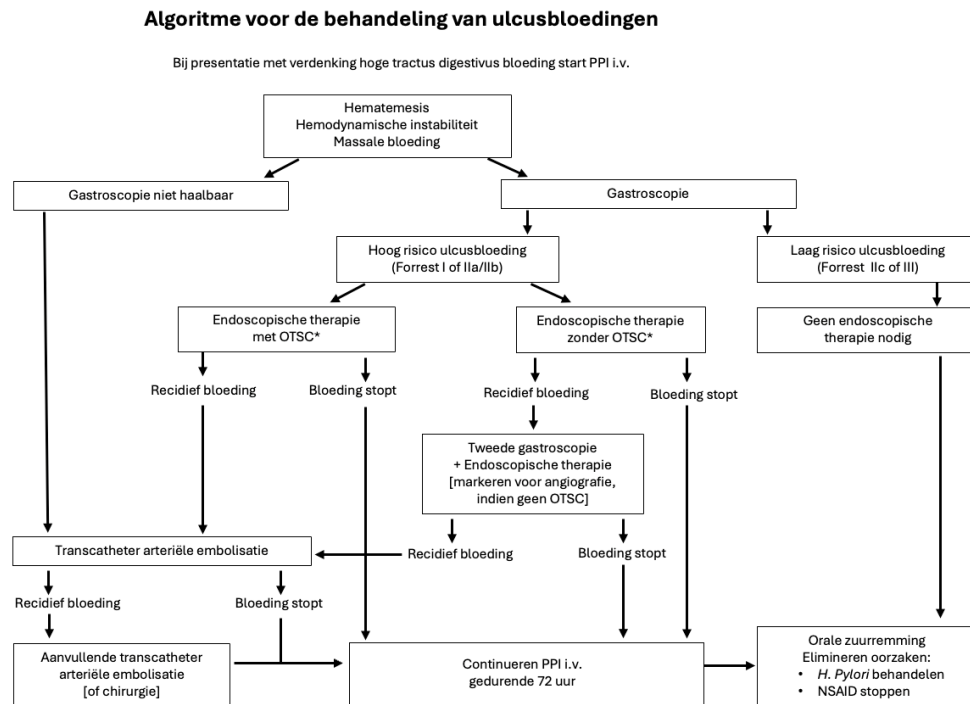
- Lau JY, Barkun A, Fan DM, Kuipers EJ, Yang YS, Chan FK. Challenges in the management of acute peptic ulcer bleeding. *Lancet*. 2013 Jun 8;381(9882):2033-43. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60596-6. PMID: 23746903.
- 5 Lau JY, Sung JJ, Lam YH, et al. Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcers. *N Engl J Med* 1999;340:751-6.
- Lau JYW, Pittayanon R, Wong KT, Pinjaroen N, Chiu PWY, Rerknimitr R, Holster IL, Kuipers EJ, Wu KC, Au KWL, Chan FKL, Sung JJY. Prophylactic angiographic embolisation after endoscopic control of bleeding to high-risk peptic ulcers: a randomised controlled trial. *Gut*. 2019 May;68(5):796-803. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316074. Epub 2018 May 25. PMID: 29802172.
- 10 Spiegel BM, Ofman JJ, Woods K, et al. Minimizing recurrent peptic ulcer hemorrhage after endoscopic hemostasis: the cost-effectiveness of competing strategies. *Am J Gastroenterol* 2003;98:86-97.
- 15 Zed PJ, Loewen PS, Slavik RS, et al. Meta-analysis of proton pump inhibitors in treatment of bleeding peptic ulcers. *Ann Pharmacother* 2001;35:1528-34.

Bijlagen bij module Transcatheter arteriële embolisatie

Implementatietabel

De werkgroep verwijst naar de implementatietabel bij de module OTSC [[hyperlink](#)]. De overige interventies zijn onderdeel van standaard zorg.

Stroomschema 'Algoritme voor de behandeling van ulcusbloedingen'



Afkortingen: OTSC, over-the-scope clip; NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drug; PPI: proton pump inhibitor, protonpompremmers; i.v.: intraveneus.
*Zie module 'Behandeling met over-the-scope clips'.

- 10 Afkortingen: OTSC, over-the-scope clip; NSAID's: non-steroidal anti-inflammatory drugs; PPI: proton pump inhibitors, protonpompremmers; i.v.: intraveneus.
*Zie de module 'Behandeling met over-the-scope clips'

Evidence tables

- 15 N.v.t.

Risk of Bias tables

N.v.t.

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Ephraim Joseph, K. and Devane, A. M. and Abrams, G. A. Patient and endoscopic characteristics and clinical outcomes in subjects with non-variceal GI bleeding referred for transarterial embolization: a single-center experience. Abdominal Radiology. 2022; 47 (11) :3883-3891	no comparison (descriptive study - only patients undergoing embolization included)
Jairath, V. and Kahan, B. C. and Logan, R. F. A. and Hearnshaw, S. A. and Dore, C. J. and Travis, S. P. L. and Murphy, M. F. and Palmer, K. R. National audit of the use of surgery and radiological embolization after failed endoscopic haemostasis for non-variceal upper gastrointestinal bleeding. British Journal of Surgery. 2012; 99 (12) :1672-1680	wrong comparison (descriptive study - patients undergoing endoscopic treatment alone after further bleeding and patients undergoing endoscopic treatment and embolisation after further bleeding described)

Katano, T. and Mizoshita, T. and Senoo, K. and Sobue, S. and Takada, H. and Sakamoto, T. and Mochiduki, H. and Ozeki, T. and Kato, A. and Matsunami, K. and Ito, K. and Joh, T. The efficacy of transcatheter arterial embolization as the first-choice treatment after failure of endoscopic hemostasis and endoscopic treatment resistance factors. Digestive Endoscopy. 2012; 24 (5) :364-369	wrong comparison (embolization is only if initial bleeding cannot be stopped with endoscopic treatment, of if second and third endoscopic treatment are not succesvol after re-bleeding; descriptive study comparing patient characteristics between succesful and unsuccessful endoscopic treatment)
Khazi, Z. M. and Marjara, J. and Nance, M. and Ghouri, Y. and Hammoud, G. and Davis, R. and Bhat, A. Gastroduodenal artery embolization for peptic ulcer hemorrhage refractory to endoscopic intervention: A single-center experience. Journal of Clinical Imaging Science. 2022; 12 :31	no comparison (prognostic factor study - only patients undergoing embolization after failed endoscopy included)
Kim, S. Y. and Kim, S. J. and Lee, A. and Yoon, K. and Park, J. Y. and Lee, J. Y. and Park, J. M. Clinical Outcomes of Transcatheter Arterial Embolization after Failed Endoscopic Intervention for Acute Non-Variceal Bleeding Associated with Benign Upper Gastrointestinal Diseases. Korean Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research. 2023; 23 (1) :52-62	no comparison (prognostic factor study - only patients undergoing angiography after endoscopy and re-bleeding included)
Lee, Han Hee and Park, Jae Myung and Chun, Ho Jong and Oh, Jung Suk and Ahn, Hyo Jun and Choi, Myung-Gyu Transcatheter arterial embolization for endoscopically unmanageable non-variceal upper gastrointestinal bleeding. Scandinavian journal of gastroenterology. 2015; 50 (7) :809-815	no comparison (prognostic factor study - only patients undergoing angiography for possible embolization included)
Spiliopoulos, Stavros and Inchingolo, Riccardo and Lucatelli, Pierleone and Iezzi, Roberto and Diamantopoulos, Athanasios and Posa, Alessandro and Barry, Bryan and Ricci, Carmelo and Cini, Marco and Konstantos, Chrysostomos and Palialexis, Konstantinos and Reppas, Lazaros and Trikola, Artemis and Nardella, Michele and Adam, Andreas and Brountzos, Elias Transcatheter Arterial Embolization for Bleeding Peptic Ulcers: A Multicenter Study. Cardiovascular and interventional radiology. 2018; 41 (9) :1333-1339	no comparison (descriptive study - only patients undergoing embolization included)
Wang, Huay-Min and Tsai, Wei-Lun and Yu, Hsien-Chung and Chan, Hoi-Hung and Chen, Wen-Chi and Lin, Kung-Hung and Tsai, Tzung-Jiun and Kao, Sung-Shuo and Sun, Wei-Chih and Hsu, Ping- I. Improvement of Short-Term Outcomes for High-Risk Bleeding Peptic Ulcers With Addition of Argon Plasma Coagulation Following Endoscopic Injection Therapy: A Randomized Controlled Trial. Medicine. 2015; 94 (32) :e1343	wrong comparison (endoscopic treatment by additional argon plasma coagulation with distilled water injection vs. distilled water injection alone)
Zetner, D. and Rasmussen, I. R. and Frykman, C. P. and Jensen, L. R. and Jensen, R. J. and Posselt-Møller, E. and Taudorf, M. and Penninga, L. Risk factors for rebleeding and mortality following prophylactic transarterial embolization for patients with high-risk peptic ulcer bleeding: a single-center retrospective cohort study. Surgical Endoscopy. 2024; 38 (4) :2010-2018	no comparison (prognostic factor study - only patients undergoing embolization after endoscopy and re-bleeding included)

Literature search strategy

Embase.com - 10 december 2024

No.	Query	Results
#1	'gastrointestinal hemorrhage'/exp OR 'upper gastrointestinal bleeding'/exp OR 'peptic ulcer bleeding'/exp OR 'non variceal upper gastrointestinal bleeding'/exp OR 'duodenal ulcer bleeding'/exp OR (('bleeding'/exp OR 'rebleeding'/exp OR 'recurrent bleeding'/exp) AND ('ulcer'/de OR 'digestive system ulcer'/exp OR 'peptic ulcer'/exp)) OR (((duodenum OR duodenal OR gastro-duodenal OR gastroduodenal OR stomach OR gastri* OR epigastri* OR pub OR gastrointestinal OR 'gastro intestinal' OR gi OR digestive) NEAR/3 (bleeding* OR haemorrhag* OR hemorrhag* OR blood* OR 're-bleed*' OR rebleed*)):ti,ab,kw) OR (((ulcer* OR ulcus*) NEAR/7 (bleeding* OR haemorrhag* OR hemorrhag* OR blood* OR 're-bleed*' OR rebleed*)):ti,ab,kw) OR ugib:ti,ab,kw OR nvugib:ti,ab,kw	195274

#2	('gastroscopy'/exp OR 'endoscopy'/exp) AND failed:ti,ab,kw OR failing*:ti,ab,kw OR failure:ti,ab,kw OR unsuccessful*:ti,ab,kw OR ineffective*:ti,ab,kw OR 'in effective*:ti,ab,kw OR 'not effective*:ti,ab,kw OR 'no effective*:ti,ab,kw OR 'non effective*:ti,ab,kw OR (((fail* OR futile OR ineffectual* OR unachieved OR unaccomplished OR deficient* OR 'not effective*')) NEAR/3 (gastrosco* OR endosco*)):ti,ab,kw)	1634575
#3	'artificial embolization'/exp OR 'coil embolization'/exp OR 'embolization coil'/exp OR 'radioembolization'/exp OR 'arterial embolization'/exp OR 'angiography'/exp OR 'coiling'/exp OR 'interventional radiology'/exp OR ((interventional* NEAR/3 (radiograph* OR radiolog*)):ti,ab,kw) OR 'embolisat*:ti,ab,kw OR 'embolizat*:ti,ab,kw OR 'embolotherap*:ti,ab,kw OR 'radioembolisat*:ti,ab,kw OR 'radioembolizat*:ti,ab,kw OR 'angiograph*:ti,ab,kw OR coil*:ti,ab,kw	821810
#4	#1 AND #2 AND #3	2424
#5	#4 AND [2010-2025]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	1010
#6	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*:ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*:ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*:ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*:ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*:ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta syntes*:ti,ab	1084135
#7	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	4160878
#8	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	8534328
#9	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*:ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*:ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*:ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*:ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*:ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*:ti,ab,kw OR	15607914

	cross?ectional*.ti,ab,kw OR multicent*.ti,ab,kw OR 'multi-cent*.ti,ab,kw OR consecutive*.ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*.ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*.ti,ab,kw OR 'odds ratio*.ab OR 'relative odds'.ab OR 'risk ratio*.ab OR 'relative risk*.ab OR 'rate ratio'.ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (('or' OR 'rr') NEAR/6 ci:ab)))	
#10	#5 AND #6 - SR	48
#11	#5 AND #7 NOT #10 - RCT	95
#12	#5 AND (#8 OR #9) NOT (#10 OR #11) – Observationeel	354
#13	#10 OR #11 OR #12 - Totaal	497

Ovid/Medline - 10 december 2024

#	Searches	Results
1	exp Gastrointestinal Hemorrhage/ or exp Peptic Ulcer Hemorrhage/ or (exp Peptic Ulcer/ and Hemorrhage/) or ((duodenum or duodenal or gastro duodenal or gastroduodenal or stomach or gastri* or epigastri* or pub or gastrointestinal or gastro intestinal or gi or digestive) adj3 (bleeding* or haemorrhag* or hemorrhag* or blood* or re bleed* or rebleed*)).ti,ab,kf. or ((ulcer* or ulcus*) adj7 (bleeding* or haemorrhag* or hemorrhag* or blood* or re bleed* or rebleed*)).ti,ab,kf. or ugib.ti,ab,kf. or nvugib.ti,ab,kf.	88290
2	((exp Endoscopy/ or exp GastroscoPy/) and (failed or failure or failing* or unsuccessful* or ineffective* or in effective* or no* effective*).ti,ab,kf.) or ((fail* or ineffective* or futile or ineffectual* or unachieved or unaccomplished or deficient* or unsuccessful* or in effective* or no* effective*) adj3 (gastroscoPy* or endoscoPy*).ti,ab,kf.	26036
3	exp Embolization, Therapeutic/ or exp Angiography/ or exp Radiology, Interventional/ or (interventional* adj3 (radiograph* or radiolog*).ti,ab,kf. or 'embolisat*.ti,ab,kf. or 'embolizat*.ti,ab,kf. or 'embolotherap*.ti,ab,kf. or 'radioembolisat*.ti,ab,kf. or 'radioembolizat*.ti,ab,kf. or 'angiograph*.ti,ab,kf. or coil*.ti,ab,kf.	512241
4	1 and 2 and 3	366
5	limit 4 to yr="2010 -Current"	228
6	5 not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)	228
7	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or ("data extraction" or "data source") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or syntheses*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or syntheses*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasyntheses* or meta-syntheses*).ti,ab,kf.	794836
8	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	2815346
9	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	4901984
10	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or	5853571

	nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*))).ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk' or aor or arr or rrr).ab. or ("OR" or "RR") adj6 CI).ab.))	
11	6 and 7 - SR	15
12	(6 and 8) not 11 - RCT	13
13	(6 and (9 or 10)) not (11 or 12) – Observationeel	67
14	11 or 12 or 13 - Totaal	95

Module Varixbloedingen

Voor pre-endoscopische behandeling bij varixbloedingen verwijst de werkgroep naar modules Resuscitatie [\[hyperlink\]](#) en Transfusiebeleid [\[hyperlink\]](#).

5

Submodule Transjugulaire Intrahepatische Portosystemische Shunt (TIPS) - behandeling

Uitgangsvraag

- 5 Wat is de plaats van pre-emptieve (“early”) transjugulaire intrahepatische portosystemische shunt (TIPS) bij oesophagus- en maagvarixbloedingen?

Introduction (English)

10 The current standard of care for acute oesophageal variceal hemorrhage involves a multimodal approach comprising restrictive blood transfusion, administration of vasoactive agents, prophylactic antibiotics, and endoscopic intervention (either rubber band ligation or N-butyl-2-cyanoacrylate (e.g., Histoacryl) injection). In cases where endoscopic therapy fails to achieve hemostasis, additional measures such as placement of a Sengstaken–Blakemore tube or Linton–Nachlas (both limited to a maximum duration of 24–36 hours), insertion of an oesophageal stent, or performance of a transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS; referred to as “salvage TIPS”) may be employed. Despite successful initial management, 15 rebleeding occurs in approximately 10 - 20% of patients within five days. In the event of early rebleeding (<5 days), TIPS remains a viable option (“rescue TIPS”). Flowchart 1 [\[hyperlink\]](#) summarizes the evidence-based recommendations for the management of acute variceal bleeding as outlined by Baveno VII (de Franchis, 2022) and the European Society of 20 Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines (Gralnek, 2022).

A variceal hemorrhage represents a severe complication of clinically significant portal hypertension, and despite effective endoscopic management, reduction of portal pressure remains a cornerstone of therapy to prevent recurrent bleeding. Treatment of portal 25 hypertension is further associated with improved survival in patients with liver cirrhosis. To mitigate the risk of rebleeding following successful standard endoscopic therapy, a pre-emptive transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS), or “early TIPS,” may be considered, ideally within 72 hours of the initial intervention, as evidence suggests that early TIPS placement can significantly improve survival outcomes. The principal clinical challenge, 30 however, lies in accurately identifying which patients are most suitable candidates for pre-emptive TIPS. Uncertainty persists regarding its efficacy in high-risk individuals with advanced liver disease, in whom the balance between therapeutic benefit and potential harm remains difficult to determine. Moreover, the role of pre-emptive TIPS in the context of the distinct pathophysiological and clinical characteristics of oesophageal versus gastric 35 variceal bleeding warrants further investigation.

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following questions:

- 40 1. *What are the favourable and unfavourable effects of pre-emptive transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) after a successful initial endoscopic treatment, compared to no TIPS in adults with an acute oesophageal variceal bleeding?*
2. *What are the favourable and unfavourable effects of pre-emptive TIPS, compared to no TIPS in adults with an acute gastric variceal bleeding?*

45 **Table 1. PICO 1**

Patients	adults with an acute oesophageal variceal bleeding for which they received successful endoscopic treatment
Intervention	covered transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) within 3 days or maximum 5 days after successful endoscopic treatment (“early TIPS”/ “pre-emptive TIPS”)

Control	no TIPS/ standard endoscopic treatment (e.g. variceal (rubber) band ligation)/ standard treatment
Outcomes	mortality, rebleeding, complications (hepatic encephalopathy)
Other selection criteria	study design: systematic reviews and randomized controlled trials

Table 2. PICO 2

Patients	adults with an acute gastric variceal bleeding
Intervention	pre-emptive (“early”) covered TIPS
Control	standard treatment (e.g. cyanoacrylate injection, HistoAcryl glue injection, (rubber) band ligation)
Outcomes	mortality, rebleeding, complications of TIPS (hepatic encephalopathy)
Other selection criteria	study design: systematic reviews and randomized controlled trials

Relevant outcome measures

- 5 The guideline panel considered mortality and rebleeding as **critical** outcome measures for decision making; and complications (hepatic encephalopathy) as an **important** outcome measure for decision making.

- 10 A priori, the guideline panel did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The guideline panel defined the following thresholds as a minimal clinically (patient) important difference per outcome measure:

- 15
- mortality: risk difference (RD) ≥ 0.05 (5%);
 - rebleeding: RD ≥ 0.20 (20%);
 - complications - hepatic encephalopathy: RD ≥ 0.10 (10%).

Search and select (Methods)

- 20 A systematic literature search was performed by a medical information specialist using the following bibliographic databases: Embase.com and Ovid/Medline. Both databases were searched from 01-01-2010 to 15-10-2024 for systematic reviews and RCTs investigating the use of TIPS in patients with oesophageal and gastric varices bleeding. Duplicates were removed using EndNote software. After deduplication a total of 758 records were imported for title/abstract screening. Initially, 88 studies were selected based on title and abstract
- 25 screening by two independent reviewers. After reading the full text, four RCT’s investigating early covered TIPS in patients with an oesophageal variceal bleeding and two RCT’s in patients with an acute gastric variceal bleeding were included. Another RCT in patients with gastric variceal bleeding published after the search date (Cervoni, 2025) was also included, because it was in preparation at the time of the search and was used as a key article for the
- 30 search terms. See the table of excluded studies under the tab ‘Evidence tabellen’.

Summary of literature

Description of studies – oesophageal variceal bleeding

- 35 A total of four studies were included in the analysis of the literature (Garcia-Pagan, 2010; Lv, 2019; Dunne, 2020; Wang, 2023). All studies were open-label randomised-controlled trials, comparing early TIPS with standard endoscopic treatment for oesophageal varices bleeding.

Garcia-Pagan (2010) was a European multicentre RCT in adult patients (18-75 y.o.) with liver cirrhosis and acute oesophageal variceal bleeding. Patients had Child-Pugh class C disease or they had class B disease but with active bleeding at diagnostic endoscopy. Patients with a Child-Pugh score of 13 points according to the Child-Pugh classification, bleeding from gastric or ectopic varices, total portal-vein thrombosis were excluded from the study. The control arm was standard (endoscopic and pharmacological) treatment. In the intervention arm, patients received TIPS within 72 hrs of the diagnostic endoscopy.

The primary outcome was treatment failure, consisting of failure to control acute bleeding and failure to prevent rebleeding within 1 year of enrolment (one severe rebleeding episode or 2 less severe rebleeding episodes with TIPS as a rescue therapy). Mortality was assessed at 6 weeks and 1 year; rebleeding was assessed at day 5 and at 6 weeks, and from 6 weeks to 1 year.

Lv (2019) was a single-centre, open-label RCT, investigating early covered TIPS versus standard endoscopic treatment and was conducted in China. Patients (18-75 y.o.) had advanced liver cirrhosis (Child-Pugh class B or C) and acute oesophageal variceal bleeding. Patients were initially treated with EBL and pharmacological agents and were randomised to TIPS within 72 hrs or continuation of standard treatment (endoscopy + vasoactive drugs and propranolol with TIPS as rescue therapy). Patients with isolated gastric or ectopic varices bleeding were excluded. The primary endpoint was transplantation-free survival during a follow-up of 1 year.

Dunne (2020) conducted an open-label, parallel-group, randomised control trial at two UK centres, Royal Infirmary of Edinburgh and Glasgow Royal Infirmary. Patients (18-75 y.o.) with liver cirrhosis presenting with acute oesophageal variceal bleeding and subsequent haemostasis following treatment with vasoactive drugs and endoscopic band ligation were considered for inclusion in the trial. Exclusion criteria Child-Pugh score < 8 and > 13, inability to control bleeding at index endoscopy, previous porto-systemic shunt or TIPSS, previous pharmacotherapy and endoscopic band ligation, bleeding from isolated gastric or ectopic varices, known portal vein thrombosis, pregnancy, active cancer including hepatocellular carcinoma and recurrent hospital admissions with encephalopathy. The primary outcome was survival at one year. Secondary outcomes included survival at six weeks; rates of early rebleeding (within six weeks) and late rebleeding (between six weeks and one year); and the development of hepatic encephalopathy.

Wang (2023) was open-label single-center RCT in West China Hospital of Sichuan, comparing TIPS and EVL plus propranolol for preventing variceal rebleeding in participants with cirrhosis. Participants (18-75 y.o.) with cirrhosis, a previous episode of oesophageal variceal bleeding in the past 28 days, and a Child-Pugh score of 7–13 were considered eligible for inclusion in this study. The exclusion criteria were noncirrhotic portal hypertension, previous second prophylaxis treatment, previous TIPS or surgical shunt placement, a history of overt HE, the presence of fundal gastric or ectopic varices, portal vein thrombosis, total bilirubin level of 51.3 µmol/L or higher, advanced malignancy, end-stage renal disease under renal replacement therapy, severe cardiopulmonary disease and pregnancy. The primary outcome was the incidence of recurrent variceal rebleeding, while the secondary endpoints included mortality, hepatic encephalopathy, adverse events and TIPS dysfunction.

Important study characteristics and results are summarized in table 3. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables (under the tab 'Evidence tabellen').

Description of studies – gastric variceal bleeding

Three studies were included in the analysis of the literature (Escorsell, 2023; Li, 2025; Cervoni, 2025). Both were open-label randomised RCT's.

5 **Escorsell (2023)** was a multicentre RCT conducted in Spain in patients (>18 y.o.) with liver cirrhosis and an acute bleeding from isolated gastric varices type 1 (IGV1) and/or gastro-oesophageal varices type 2 (GOV2). Exclusion criteria were not mentioned. Patients were randomised to receive either standard care (cyanoacrylate injection and vasoactive drugs) or pre-emptive TIPS with or without collateral obliteration, according to the results of
10 immediate post-TIPS portography. Both groups received initial treatment with vasoactive drugs and endoscopic cyanoacrylate injection. The main endpoint was rebleeding-free survival at 1 year (or until the last available control subject). Secondary endpoints included survival at 6 weeks, overall survival and incidence of rebleeding. The trial did not reach required sample size due to problems with enrolment (calculated sample size was 30
15 patients in each group).

Li (2025) was a single-centre randomised RCT conducted in China. Patients (>18 y.o.) with acute bleeding from IGV1 or a history of gastric variceal bleeding in the last 3 months were randomised to receive endoscopic clipping with cyanoacrylate injection (EC-CYA) or pre-
20 emptive TIPS. In the TIPS group, gastric variceal embolization was performed during portal vein angiography, if considerable dilatation and tortuosity were detected in the left gastric vein, short gastric veins and/or posterior gastric vein. The primary endpoints were gastric variceal re-bleeding and technical success. Secondary endpoints included cumulative nonbleeding rates, cumulative survival rates, postoperative mortality, bleeding rates from
25 other causes, ectopic embolism and hepatic encephalopathy.

Cervoni (2025) was an open-label, multicentre, parallel-group RCT conducted at 17 tertiary centers in France (GAVAPROSEC trial). Patients with liver cirrhosis (>18 y.o.) and acute fundal variceal bleeding (excluding type 1 gastro-oesophageal varices), who achieved initial
30 haemostasis with endoscopic glue injection and vasoactive therapy, and remained stable for at least 12 h, were randomly assigned to receive either a covered p-TIPS within 72 h or to continue with on-demand glue obliteration sessions combined with non-selective β -blockers. Vasoactive drugs (octreotide, somatostatin, or terlipressin) were given according to local practice for 3–5 days and were discontinued after TIPS placement.

35 In the glue obliteration group, 20 (37%) patients required TIPS, 19 as a rescue treatment for variceal re-bleeding and one for portal vein thrombosis, after a median of 25 days (IQR 6–73). Among these 20 patients, 12 TIPS procedures were performed within the first 6 weeks following the initial bleeding event. The primary composite endpoint was all-cause mortality or clinically significant rebleeding within 1 year. Secondary endpoints were incidence of
40 rebleeding, overall survival, and incidence of liver-related death at days 42, 90, 180, and 365; incidence of each cirrhosis-related complication (including hepatic encephalopathy); further decompensation during follow-up; type and frequency of TIPS-related complications; technical failures with TIPS and glue injection; type and frequency of glue injection-related
45 complications; total number of packed red blood cell (RBC) units required; change of MELD score at day 180; and number of days of hospitalisation during follow-up.

Important study characteristics and results are summarized in table 4. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables (under the tab 'Evidence tabellen').
50

Table 3. Characteristics of included studies: oesophageal variceal bleeding

Study	Participants	Comparison	Follow-up	Risk of bias (per outcome measure)*
Garcia-Pagan, 2010	<u>N at baseline</u> Intervention: 32 Control: 31 <u>Age (mean, SD)</u> Intervention: 52 ± 10 Control: 49 ± 6 <u>Sex, male (n)</u> Intervention: 21 Control: 23 <u>Child-Pugh (n)</u> <u>Class B</u> Intervention: 16 Control: 16 <u>Class C</u> Intervention: 16 Control: 15 <u>Cause of liver cirrhosis (n)</u> <u>Alcohol</u> Intervention: 22 Control: 20 <u>HCV</u> Intervention: 4 Control: 5 <u>Other</u> Intervention: 6 Control: 6	Intervention: early TIPS within 72 hrs after the initial endoscopy, or when possible within the first 24 hrs; e-PTFE-covered stents were dilated to 8 mm and 10 mm if portal-pressure gradient did not decrease to below 12 mm Hg. If TIPS was dysfunctional, a new stent or angiography was performed. Control: combination of endoscopic treatment (elective EBL at day 7-14 after initial endoscopic treatment, scheduled to repeat each 10-14 days until eradication of varices was achieved), vasoactive drugs, prophylactic antibiotics *endoscopic treatment = endoscopic band ligation (EBL) or endoscopic injection sclerotherapy (EIS) *vasoactive drugs= terlipressin, somatostatin or octreotide *at day 5 a beta-blocker was started	1 month, 3 months, and every 3 months thereafter, up to 24 months, liver transplantation, death or end of study	Low (all outcomes)

	<u>Endoscopic treatment for index bleeding</u> <u>Band ligation</u> Intervention: 21 Control: 26 <u>Injection sclerotherapy</u> Intervention: 11 Control: 5			
Lv, 2019	<u>N at baseline</u> Intervention: 84 Control: 45 <u>Age (mean, SD)</u> Intervention: 50.7 ± 11.6 Control: 50.9 ± 10.4 <u>Sex, male (n)</u> Intervention: 53 (63%) Control: 34 (76%) <u>Child-Pugh (n)</u> <u>Class B</u> Intervention: 65 Control: 35 <u>Class C (<=13 points)</u> Intervention: 19 Control: 10 <u>Cause of liver cirrhosis (n)</u> <u>Alcohol</u> Intervention: 2	Intervention: early TIPS (within the first 72 hrs) with covered stents after initial EBL/sclerotherapy Control: initial EBL + vasoactive drugs, continuation of endoscopic therapy sessions within 7-14 days after initial EBL and every 14 days thereafter until eradication of varices; monitoring endoscopy each 6 months after eradication of varices and repeat endoscopic treatment as needed	Follow-up visits were scheduled at 1 month, 3 months, 6 months and every 6 months thereafter, until death, liver transplantation, for a maximum of 2 years or 1 year after the inclusion of the last patient	Low (all outcomes)

	Control: 4 <u>HCV+HBV</u> Intervention: 65 Control: 38 <u>Other</u> Intervention: 17 Control: 3 Endoscopic treatment for index bleeding <u>Band ligation</u> Intervention: 80 Control: 42 <u>Injection sclerotherapy</u> Intervention: 4 Control: 3			
Dunne, 2020	<u>N at baseline</u> Intervention: 29 Control: 29 <u>Age (mean, SD)</u> Intervention: 53 ± 10 Control: 48 ± 12 <u>Sex, male (n)</u> Intervention: 20 Control: 19 <u>Child-Pugh (n)</u> <u>Class B</u> Intervention: 13 Control: 12 <u>Class C</u>	Intervention: early TIPS: within 72 hrs after initial endoscopy Control: initial endoscopic band ligation (within 12 hrs of presentation) + continued endoscopic band ligation sessions ± pharmacotherapy at 2-4 weekly intervals until variceal eradication, and then repeat endoscopy in 3-, then 6-monthly intervals	Follow-up visits were scheduled at 6 weeks, 6 months and 1 year	Low (all outcomes)

	Intervention: 16 Control: 17 <u>Cause of liver cirrhosis (n)</u> <u>Alcohol</u> Intervention: 28 Control: 26 <u>HCV</u> Intervention: 0 Control: 1 <u>Other:</u> Intervention: 1 Control: 2 Endoscopic treatment for index bleeding <u>Band ligation</u> Intervention: 29 Control: 29 <u>Injection sclerotherapy</u> Intervention: 0 Control: 0			
Wang, 2023	<u>N at baseline</u> Intervention: 50 Control: 50 <u>Age (median, IQR)</u> Intervention: 49 (43-56) Control: 54 (45-60) <u>Sex, male (n)</u>	Intervention: early TIPS after initial endoscopic therapy (EBL) Control: Initial EBL + propranolol, continued EBL sessions every 4 weeks until eradication of varices, then endoscopic surveillance every 3-6 months and EBL if necessary	Follow-up visits were scheduled every 6 months until death, liver transplantation or loss to follow-up	Low (all outcomes)

	Intervention: 32 Control: 29 <u>Child-Pugh (n)</u> <u>Class B</u> Intervention: 43 Control: 44 <u>Class C</u> Intervention: 7 Control: 6 <u>Cause of liver</u> <u>cirrhosis (n)</u> <u>Alcohol</u> Intervention: 4 Control: 7 <u>HCV+HBV</u> Intervention: 38 Control: 32 <u>Other</u> Intervention: 8 Control: 11 Endoscopic treatment for index bleeding <u>Band ligation</u> Intervention: 50 Control: 50 <u>Injection</u> <u>sclerotherapy</u> Intervention: 0 Control: 0			
--	---	--	--	--

*For further details, see risk of bias table in the appendix.

Table 4. Characteristics of included studies - gastric variceal bleeding

Study	Participants	Comparison	Follow-up	Risk of bias (per outcome measure)*
Escorsell, 2023	<u>N at baseline</u> Intervention: 10 Control: 11 <u>Age (mean, SD)</u> Intervention: 59 ± 12 Control: 67 ± 7 <u>Sex, male (n)</u> Intervention: 6 Control: 10 <u>Child-Pugh (n)</u> <u>Class A</u> Intervention: 3 Control: 5 <u>Class B/C</u> Intervention: 6 Control: 7 <u>Cause of liver cirrhosis (n)</u> <u>Alcohol</u> Intervention: 3 Control: 3 <u>HCV</u> Intervention: 1 Control: 6 <u>Other</u> Intervention: 5	Intervention: pre-emptive covered TIPS placed from day 1 to day 5 after admission, with or without collateral embolization, after initial therapy using vasoactive drugs + endoscopic variceal obturation with tissue adhesive Control: standard of care (cyanoacrylate injection) and vasoactive drugs (somatostatin or terlipressin followed by propranolol or carvedilol at discharge) Note1: 3 patients did not receive cyanoacrylate injection because TIPS was performed in the first 24 hrs after admission; in 1 patient collateral vessels were embolised without concomitant TIPS (the patient was still included in the analysis in the TIPS-group); 1 patient randomised to TIPS died before TIPS could be performed because of a massive bleeding; 4 patients received collateral embolisation in addition to TIPS (1 due to a final portal pressure gradient (PPG) >12mmHg; 3 because of post-TIPS portography showing persistent filling of large collaterals).	Follow-up: mean follow-up was 14 months in both groups; outcomes were reported at 6 weeks and over the full length of follow-up or until the last available control;	HIGH (all outcomes)

	Control: 3			
Li 2025	<u>N at baseline</u> Intervention: 80 Control: 76 <u>Age (mean, SD)</u> Intervention: 54.9 ± 12.0 Control: 57.3 ± 11.2 <u>Sex, male (n)</u> Intervention: 55 Control: 45 <u>Child-Pugh (n)</u> <u>Class A:</u> Intervention: 28 Control: 37 <u>Class B</u> Intervention: 47 Control: 37 <u>Class C</u> Intervention: 5 Control: 2 <u>Cause of liver cirrhosis (n)</u> <u>Alcohol</u> Intervention: 4 Control: 6 <u>HCV+HBV</u> Intervention: 63 Control: 54 <u>Other</u> Intervention: 13 Control: 16	Intervention: pre-emptive TIPS Control: endoscopic clipping with cyanoacrylate injection (EC-CYA), vasoactive drugs	Follow-up: the mean duration of follow up was 39.4 months in the TIPS group and 29.3 months in the control group; visits occurred 1, 3 and 6 months after randomisation, and continued every 6 months or upon clinical indications of recurrent portal hypertension, until death or 6 months after the final patients was enrolled.	Low (all outcomes)

	<u>Form of gastric varices (F2/F3)</u> Intervention: 29/51 Control: 31/45			
Cervoni 2025	<u>N at baseline</u> Intervention: 47 Control: 54 <u>Age (mean, SD)</u> Intervention: 57.7 ± 10.7 Control: 58.6 ± 8.8 <u>Sex, male (n)</u> Intervention: 40 (85%) Control: 41 (76%) <u>Child-Pugh (n)</u> <u>Class A:</u> Intervention: 11 (23%) Control: 6 (11%) <u>Class B</u> Intervention: 23 (49%) Control: 31 (58%) <u>Class C</u> Intervention: 13 (28%) Control: 16 (30%)	Intervention: pre-emptive TIPS within 72 hrs Control: endoscopic glue injection, vasoactive drugs	Follow-up: median follow-up was 365 days (IQR 195–365); visits were scheduled at 7 days after the initial glue injection or at hospital discharge, and at 42 ± 7, 90 ± 14, 180 ± 14, and 365 ± 14 days after initial glue injection in both groups;	Low (all outcomes)

	<u>Cause of liver cirrhosis (n)</u> <u>Alcohol</u> Intervention: 44 (94%) Control: 47 (87%) <u>Other</u> Intervention: 3 Control: 7 <u>Form of gastric varices (F2/F3)</u> Intervention: n.a. Control: n.a.			
--	--	--	--	--

*For further details, see risk of bias table in the appendix

Results

Oesophageal variceal bleeding

Mortality (critical outcome)

All four included RCTs reported mortality rates. A meta-analysis was performed (**Figure 1**).

- 5 The pooled RD was -0.13 (95%CI: -0.22; -0.05). This difference was clinically significant.

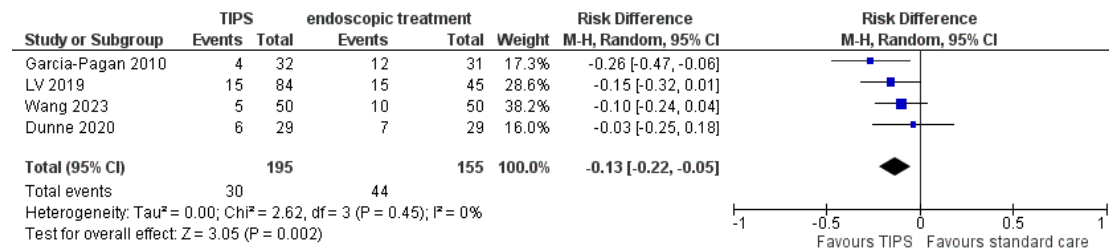
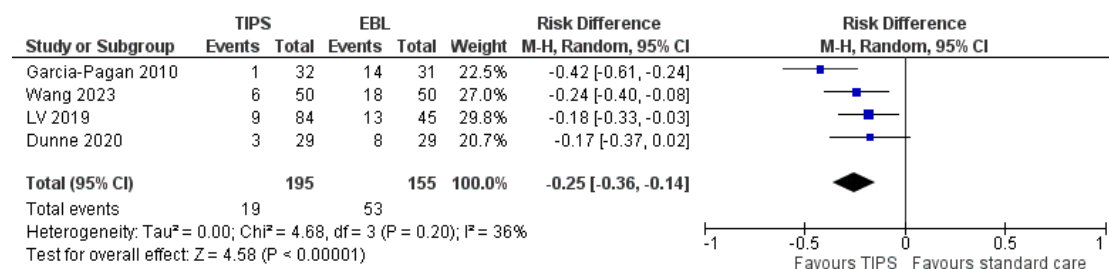


Figure 1. Forest plot of mortality - TIPS vs. standard endoscopic treatment for oesophageal variceal bleeding

- 10 **Re-bleeding (critical outcome)**

All four included RCTs reported variceal re-bleeding rates. A meta-analysis was performed (**Figure 2**). The pooled RD was -0.25 (95%CI -0.36; -0.14). This difference was clinically significant.

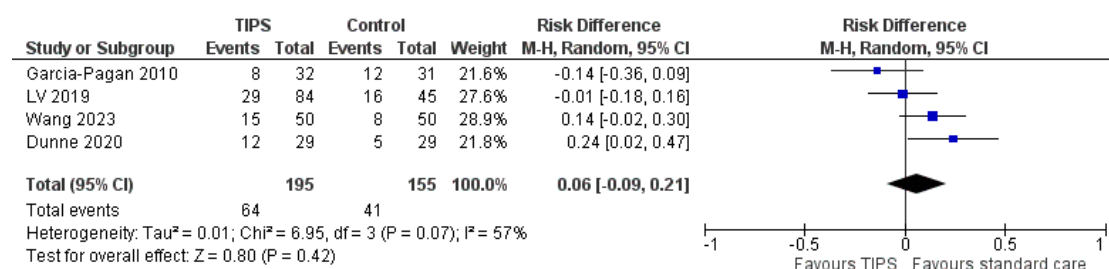


- 15

Figure 2. Forest plot of variceal re-bleeding at total follow-up - TIPS vs. standard endoscopic treatment for oesophageal variceal bleeding

Hepatic encephalopathy (important outcome)

- 20 All four included RCTs reported rates of hepatic encephalopathy. A meta-analysis was performed (**Figure 3**). The pooled RD was 0.06 (95%CI -0.09; 0.21). This difference was not clinically significant.



- 25

Figure 3. Forest plot of hepatic encephalopathy - TIPS vs. standard endoscopic treatment for oesophageal variceal bleeding

Gastric variceal bleeding

Mortality (critical outcome)

- 30 All three included studies reported mortality. A meta-analysis was performed (**Figure 4**), using the number of deaths as reported for at least 365 days of follow-up. The pooled RD was -0.05 (95% CI -0.13; 0.04)).

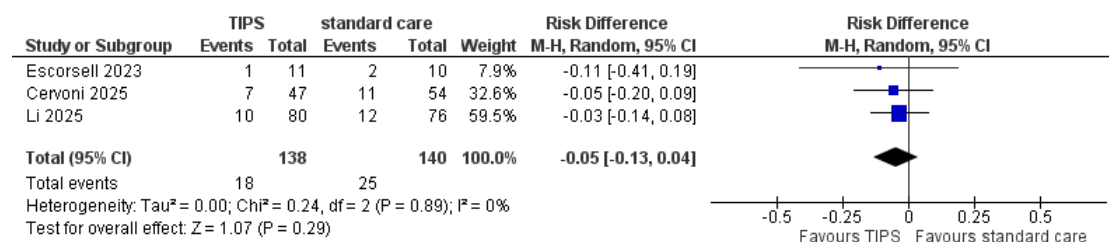


Figure 4. Forest plot of mortality - TIPS for gastric variceal bleeding vs. standard endoscopic treatment

Rebleeding (critical outcome)

- 5 All three studies reported variceal rebleeding. The definitions of the outcome per study are presented in **Table 5**.

A meta-analysis was performed (**Figure 5**), using data as reported for 365 days of follow-up in the included studies. The pooled RD was -0.21 (95%CI: -0.44; 0.03).

10

Table 5. Definition of the outcome 'gastric variceal re-bleeding' in the included studies

Author, year	Definition
Escorsell, 2023	not provided in the article
Li, 2025	- recurrent hematemesis or melena, drop in hemoglobin ≥ 3 g/dL, or clinical signs of hypovolemic shock; - failure to prevent rebleeding = a single episode of rebleeding from portal hypertensive sources after day 5
Cervoni, 2025	- recurrent melena or haematemesis, regardless of origin, resulting in hospital admission, blood transfusion, or a 3 g/dL drop in haemoglobin (as defined by the Baveno criteria) - reported by day 42, by day 90, by day 180, by day 365

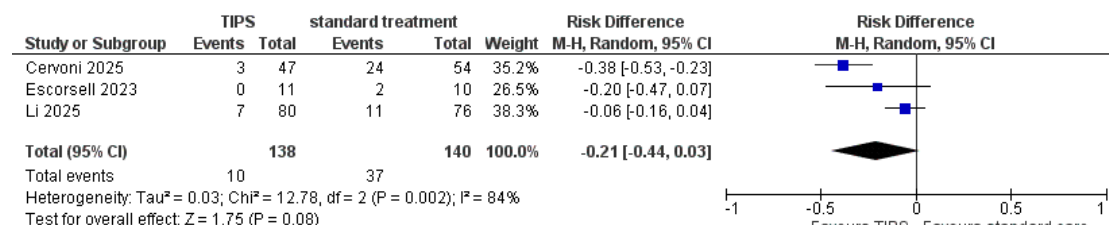


Figure 5. Forest plot of variceal re-bleeding - TIPS for gastric variceal bleeding vs. standard endoscopic treatment

15

Complications – hepatic encephalopathy (important outcome)

All three studies reported the incidence of hepatic encephalopathy. A meta-analysis was performed (**Figure 6**). The pooled risk difference for hepatic encephalopathy was RD 0.07 (95%CI -0.10; 0.25). This difference was not

20

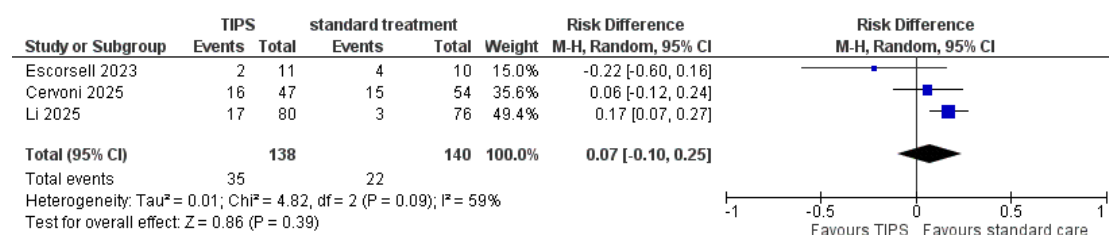


Figure 6. Forrest plot of hepatic encephalopathy - TIPS for gastric variceal bleeding vs. standard endoscopic treatment

25

Summary of Findings

Oesophageal variceal bleeding

Outcome*	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the evidence (Quality of evidence)	Summary
		Standard care	TIPS		
Mortality	Risk difference: -0.13 (CI 95% -0.22; -0.05) Based on data from 350 participants in 4 studies ¹	284 per 1000 Difference: 130 fewer per 1000	154 per 1000	Moderate Due to serious imprecision ²	The use of pre-emptive TIPS probably decreases mortality, compared to standard endoscopic treatment in adult patients with oesophageal variceal bleeding. (Garcia-Pagan, 2010; Lv, 2019, Dunne 2020, Wang, 2023)
Variceal re-bleeding	Risk difference: -0.25 (CI 95% -0.36; -0.14) Based on data from 350 participants in 4 studies ¹	342 per 1000 Difference: 245 fewer per 1000	97 per 1000	Moderate Due to serious imprecision ²	The use of pre-emptive TIPS probably decreases the incidence of variceal rebleeding, compared to standard endoscopic treatment in adult patients with oesophageal variceal bleeding. (Garcia-Pagan, 2010; Lv, 2019, Dunne 2020, Wang, 2023)
Hepatic encephalopathy	Risk difference: 0.06 (CI 95% -0.09; 0.21) Based on data from 350 participants in 4 studies ¹	265 per 1000 Difference: 63 more per 1000	328 per 1000	Very low Due to serious imprecision ² ; Due to very serious inconsistency ³	The evidence is very uncertain about the effect of pre-emptive TIPS on the incidence of hepatic encephalopathy, compared to standard endoscopic treatment in adult patients with oesophageal variceal bleeding. (Garcia-Pagan, 2010; Lv, 2019, Dunne 2020, Wang, 2023)

1. Systematic review with included studies: Garcia-Pagan 2010, Lv 2019, Wang 2023, Dunne 2020.

2. **Imprecision: serious.** Due to 95% CI's of the effect estimate overlapping the threshold(s) of clinical significance.

3. **Inconsistency: serious.** The direction of the effect is not consistent between the included studies.

*Outcomes as presented for total follow-up in the included studies.

5

Gastric variceal bleeding

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the evidence	Summary
		standard endoscopic treatment	TIPS		
Mortality	Risk difference: -0.05 (CI 95% -0.13 - 0.04) Based on data from 278 participants in 3 studies ¹	178 per 1000	130 per 1000 Difference: 48 fewer per 1000	Low Due to serious risk of bias ² , Due to serious imprecision ³	The use of TIPS may decrease mortality, compared to standard endoscopic treatment in adult patients with an acute gastric variceal bleeding. (Escorcel 2023; Li, 2025; Cervoni 2025)
Rebleeding	Risk difference: -0.21 (CI 95% -0.44 - 0.03) Based on data from 278 participants in 3 studies ¹	264 per 1000	72 per 1000 Difference: 192 fewer per 1000	Low Due to serious risk of bias ² , Due to serious imprecision ³	The use of TIPS may decrease the incidence of variceal rebleeding, compared to standard endoscopic treatment in adult patients with an acute gastric variceal bleeding. (Escorcel 2023; Li, 2025; Cervoni 2025)
Hepatic encephalopathy	Risk difference: 0.07 (CI 95% -0.1 - 0.25) Based on data from 278 participants in 3 studies ¹	157 per 1000	253 per 1000 Difference: 96 more per 1000	Very low Due to serious risk of bias ² , Due to serious imprecision ³ , Due to serious inconsistency ⁴	The evidence is very uncertain about the effect of TIPS on the incidence of hepatic encephalopathy, compared to standard endoscopic treatment in adult patients with an acute gastric variceal bleeding. (Escorcel 2023; Li, 2025; Cervoni 2025)

1. Systematic review with included studies: Escorsell 2023, Cervoni 2025, Li 2025.

2. **Risk of Bias: serious.** Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias; 3. **Imprecision: serious** due to 95% CI's of point estimate crossing the thresholds of clinical significance. **Inconsistency: serious.** The direction of the effect is not consistent between the included studies, the magnitude of statistical heterogeneity was high, with I²: 59%

5

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Er is een systematische zoekactie uitgevoerd naar de effecten van pre-emptieve transjugulaire intrahepatische portosystemische shunt (TIPS) geplaatst binnen 3 (en maximaal 5 dagen) na de succesvolle initiële behandeling vergeleken met standaardbehandeling bij patiënten met oesophagus- en maagvarixbloedingen.

Er werden vier gerandomiseerde onderzoeken over oesophagus varixbloedingen gevonden die aan de inclusiecriteria voldeden. Bij alle vier studies werden patiënten geïncludeerd met Child-Pugh score B7 tot en met Child-Pugh score C12.

Er werden drie gerandomiseerde onderzoeken over maagvarixbloedingen gevonden die aan de inclusiecriteria voldeden. Bij deze studies werden patiënten geïncludeerd met Child-Pugh score A6 tot en met Child-Pugh score C12.

- Het plaatsen van pre-emptieve TIPS bij patiënten met oesophagusvarixbloedingen heeft waarschijnlijk een klinisch relevant effect op de mortaliteit (cruciale uitkomstmaat) en incidentie van recidief bloedingen (cruciale uitkomstmaat), vergeleken met standaardbehandeling (GRADE redelijk).
- Het plaatsen van pre-emptieve TIPS bij maagvarixbloedingen kan mogelijk een effect hebben op de cruciale uitkomstmaten 'mortaliteit' en 'recidief bloedingen' (GRADE laag).
- Voor de belangrijke uitkomstmaat 'hepatische encefalopathie' bij oesophagus- en maagvarixbloedingen konden geen eenduidige conclusies worden getrokken, omdat het bewijs erg onzeker is (GRADE zeer laag).

Kwaliteit van bewijs

De overall kwaliteit van bewijs voor pre-emptieve TIPS bij oesophagusvarixbloeding is redelijk. Dit betekent dat we redelijk zeker zijn over het gevonden geschatte effect van de interventie op de cruciale uitkomstmaten.

Er is afgewaardeerd vanwege:

- Imprecisie: onnauwkeurigheid, omdat het betrouwbaarheidsinterval de grens van klinische relevantie overschrijdt.

De overall kwaliteit van bewijs voor de gevonden effecten van pre-emptieve TIPS bij maagvarixbloeding is laag. Dit betekent dat we onzeker zijn over het gevonden geschatte effect van interventie op de cruciale uitkomstmaten.

Er is afgewaardeerd vanwege ernstige:

- Risk of Bias: methodologische beperkingen van de studies.
- Imprecisie: onnauwkeurigheid, omdat het betrouwbaarheidsinterval de grens van klinische relevantie overschrijdt.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

De transjugulaire intrahepatische portosystemische shunt (TIPS) leidt tot een effectieve reductie van de portale druk en vormt daarmee een definitieve interventie voor het onderliggende probleem van een varixbloeding. Deze procedure vermindert niet alleen het risico op recidiefbloedingen en andere complicaties van portale hypertensie, maar kan tevens bijdragen aan een verlenging van de overleving bij patiënten met levercirrose. Het is aannemelijk dat patiënten de potentiële voordelen van TIPS zullen afwegen tegen de mogelijke nadelige effecten van deze behandeling.

Kostenaspecten

- In een Nederlandse gerandomiseerde studie naar electieve TIPS (uitgevoerd >5 dagen na succesvolle endoscopische behandeling van een varixbloeding) uit 2016 (Holster, 2016) werd een kostenanalyse verricht (Harki, 2016). De totale kosten per patiënt, inclusief
- 5 ziekenhuisopname, behandelingen en beeldvormende diagnostiek, bedroegen €27.415 voor de TIPS-groep en €16.762 voor de groep die uitsluitend endoscopische therapie ontving, berekend op prijsniveau 2014. De follow-upperiode bedroeg twee jaar. Op basis van deze gegevens lijkt het aannemelijk dat de kosten in de eerste twee jaar na een varixbloeding hoger
- 10 zijn bij toepassing van TIPS. Voor de langere termijn, waarbij rekening moet worden gehouden met een mogelijk verlengde overleving en het uitblijven van recidiefbloedingen, kan op grond van de beschikbare data echter geen definitieve conclusie worden getrokken.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

- Gezondheidsgelijkheid kan worden aangenomen, omdat er geen overtuigende redenen
- 15 bestaan om dit te betwisten.

Aanvaardbaarheid

Ethische aanvaardbaarheid

- Een varixbloeding bij een patiënt met portale hypertensie als gevolg van actief alcoholmisbruik
- 20 kan een complex ethisch dilemma oproepen. Enerzijds vormt TIPS een bewezen en potentieel levensreddende interventie bij refractaire varixbloedingen. Anderzijds bestaat er in de klinische praktijk soms terughoudendheid om TIPS toe te passen bij patiënten met alcohol-gerelateerde leverziekte, omdat alcoholisme vaak wordt beschouwd als een zelf-geïnduceerde aandoening en omdat men vreest voor recidiverend schadelijk alcoholgebruik na de ingreep.
- 25 Bovendien is er een zekere kans dat portale hypertensie en daarmee ook het risico op recidiverende bloedingen vermindert bij duurzaam staken van alcoholgebruik. In dat licht kan de meerwaarde van TIPS relatief afnemen, hetgeen de afweging tussen onmiddellijke interventie en het stimuleren van abstinentie verder complex maakt. Een verantwoorde benadering vereist daarom een zorgvuldige afweging tussen het recht van de patiënt op
- 30 optimale behandeling, de verantwoordelijkheid van de arts om schade te voorkomen, en de bredere discussie over autonomie, verantwoordelijkheid en stigma in de context van verslavingsgeneeskunde.

Duurzaamheid

- 35 Er lijken geen duidelijke verschillen in duurzaamheid tussen beide interventies.

Haalbaarheid

- Hoewel internationale richtlijnen (EASL, AASLD, ESGE) pre-emptieve TIPS aanbevelen bij hoog-risicopatiënten met oesofagusvarixbloeding, blijkt uit meerdere studies dat deze interventie
- 40 slechts in 6-7% van de geïndiceerde gevallen wordt toegepast (Baiges et al., Dig Dis Sci 2025). De lage implementatiegraad is moeilijk te verklaren, aangezien twijfel over het overlevingsvoordeel en angst voor post-TIPS hepatische encefalopathie niet wetenschappelijk onderbouwd zijn. Mogelijk speelt de beperkte beschikbaarheid van TIPS buiten academische centra een rol, hoewel alle Nederlandse academische ziekenhuizen deze behandeling
- 45 aanbieden of samenwerkingsafspraken hebben. Een vergelijkbare vertraging werd aanvankelijk gezien bij de introductie van tissue plasminogeen activator (tPA) bij acute cerebrale ischemie, maar dit werd door toenemende aandacht en bewustwording uiteindelijk overwonnen.

50

Aanbevelingen

Rationale van aanbeveling-1: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Op basis van de beschikbare literatuur concludeert de werkgroep dat het uitvoeren van een transjugulaire intrahepatische portosystemische shunt (TIPS) binnen 72 uur na een succesvol behandelde oesofagusvarixbloeding – de zogenoemde pre-emptieve TIPS – een duidelijk klinisch voordeel biedt voor een geselecteerde patiëntengroep. Dit voordeel geldt met name voor patiënten met levercirrose in Child-Pugh score B (score 7–9) en Child-Pugh score C (score 10–12). Dit advies ligt ook in lijn met de bestaande richtlijnen van BAVENO, AASLD en ESGE (de Franchis, 2022; Kaplan, 2024; Gralnek, 2022).

Voor patiënten met een Child-Pugh score A is het bewijs voor de effectiviteit van pre-emptieve TIPS zeer beperkt. Alleen in een Nederlandse gerandomiseerde studie naar electieve TIPS, zonder de tijdslimiet van 72 uur (Holster, 2016), werden patiënten met Child-Pugh score A geïnccludeerd. In deze subgroep werd, ook wanneer TIPS binnen 72 uur werd verricht, wel een significante reductie in recidiefbloeding gezien, maar geen verbetering in mortaliteit.

De werkgroep adviseert daarom om bij patiënten met Child-Pugh score A een pre-emptieve TIPS uitsluitend op individuele basis te overwegen, waarbij de potentiële voordelen zorgvuldig moeten worden afgewogen tegen de risico's. De werkgroep concludeert dat het beschikbare bewijs onvoldoende is om een verhoogd risico op hepatische encefalopathie na TIPS te bevestigen. In de huidige literatuur is bovendien onduidelijk in welke mate profylaxe met lactulose gestandaardiseerd is toegepast, hetgeen de interpretatie van de resultaten bemoeilijkt. Daarnaast dient rekening te worden gehouden met het toenemende gebruik van rifaximine in de behandeling van post-TIPS hepatische encefalopathie. Dit middel, dat in recente studies effectiever lijkt dan lactulose (Bureau, 2021), is pas relatief kort breed beschikbaar voor deze indicatie. Momenteel loopt een Nederlandse gerandomiseerde studie naar de effectiviteit van rifaximine in de preventie van post-TIPS hepatische encefalopathie ([NCT04073290](#); EudraCT 2018-004323-37).

Eindoordeel:

Sterke aanbeveling voor (Doen)

Verricht pre-emptieve TIPS (binnen 72 uur) bij patiënten (Child-Pugh score B7 tot Child - Pugh score C12) met een succesvol behandelde oesophagusvarixbloeding.

Overweeg pre-emptieve TIPS uitsluitend op individuele basis bij patiënten met Child-Pugh score A.

Rationale van aanbeveling-2: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Tot voor kort werd weinig onderscheid gemaakt tussen bloedingen uit oesofagus- en maagvarices, hoewel deze entiteiten duidelijke pathofysiologische verschillen vertonen. Oesofagusvarices ontstaan vrijwel uitsluitend als gevolg van portale hypertensie, al dan niet gerelateerd aan levercirrose, terwijl maagvarices daarnaast kunnen voorkomen bij vena-portatrombose of pancreas-gerelateerde aandoeningen, zoals pancreatitis. Tevens verschillen beide varixtypen in bloedstroomsnelheid en veneuze drainagepatronen. Op basis van drie recente publicaties acht de werkgroep het bewijs voldoende om te adviseren een TIPS-procedure binnen 72 uur na succesvolle endoscopische behandeling te verrichten bij patiënten met levercirrose en een maagvarixbloeding. Dit advies geldt voor dezelfde patiëntencategorie als bij oesofagusvarixbloedingen, inclusief patiënten met Child-Pughscore A.

- Voor maagvarixbloedingen met een andere etiologie dan portale hypertensie bij cirrose kan de werkgroep geen aanbeveling formuleren. In dergelijke gevallen dient de behandelstrategie individueel te worden bepaald, waarbij zowel aanvullende endoscopische opties, zoals EUS-geleide coil-embolisatie, als niet-endoscopische interventies, waaronder retrograde transveneuze obliteratie door interventieradiologie (AASLD-richtlijn; Kaplan, 2024), in overweging moeten worden genomen.

Eindoordeel:

- 10 Sterke aanbeveling voor (Doen)

Verricht pre-emptieve TIPS (binnen 72 uur) bij patiënten (Child-Pugh score A6 tot Child-Pugh score C12) met een succesvol behandelde maagvarixbloeding.

Rationale van aanbeveling-3: weging van argumenten voor en tegen de interventies

- 15 Patiënten met een ernstig gedecompenseerde leverfunctie, gekarakteriseerd door een Child-Pugh score C (13–15) en/of een MELD-score ≥ 30 , hebben een zeer ongunstige prognose. Bij het optreden van een varixbloeding is het risico op verdere klinische achteruitgang en het ontwikkelen van *acute-on-chronic liver failure* (ACLF) aanzienlijk. Een gestoorde lactaatklaring (>30 mmol/l) vormt hierbij een belangrijke biomarker voor slechte uitkomst. Gezien de slechte algehele prognose en het feit dat deze patiëntengroep in de beschikbare studies systematisch werd geëxcludeerd, adviseert de werkgroep om deze
- 20 patiënten niet in aanmerking te laten komen voor pre-emptieve TIPS na succesvolle behandeling van een oesofagus- of maagvarixbloeding. Een uitzondering geldt voor patiënten met Child-Pugh score C13–15, een MELD-score ≥ 30 en/of een lactaatwaarde >30 mmol/l die reeds op de wachtlijst voor levertransplantatie staan. In dergelijke gevallen dient
- 25 in overleg met het transplantatiecentrum zorgvuldig te worden afgewogen of pre-emptieve TIPS alsnog geïndiceerd is.

Eindoordeel:

- 30 Sterke aanbeveling tegen (Niet doen)

Verricht geen pre-emptieve TIPS (binnen 72 uur) bij patiënten met Child-Pugh score C >12 met een succesvol behandelde oesophagus- en/of maagvarixbloeding (met uitzondering van patiënten op de wachtlijst levertransplantatie).

Zie Flowchart 1 [hyperlink] en Flowchart 2 [hyperlink] voor het behandelalgoritme bij varixbloedingen.

Kennisvragen

- 35 Zie research agenda BAVENO VII 2022 en AASLD Practice guidance 2024 (met name focus op mogelijkheden van retrograde transveneuze obliteratie).

Literatuur

- 40 Bureau C, Thabut D, Jezequel C, Archambeaud I, D'Alteroche L, Dharancy S, Borentain P, Oberti F, Plessier A, De Ledingham V, Ganne-Carrié N, Carbonell N, Rousseau V, Sommet A, Péron JM, Vinel JP. The Use of Rifaximin in the Prevention of Overt Hepatic Encephalopathy After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt : A Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med.* 2021 May;174(5):633-640. doi: 10.7326/M20-0202. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33524293.

- Cervoni JP, Weil D, Desmarests M, Lannes A, D'Alteroche L, Bouzbib C, Larrue H, Lemaitre E, Faure S, Latournerie M, Jézéquel C, Billioud C, Carbonell N, Saliba F, Tanné F, Hiriart JB, Olivier-Hourmand I, Nguyen Khac E, Archambeaud I, Hilleret MN, Oberti F, Elkrief L, Meunier L, Gerster T, Rode A, Bardou-Jacquet E, Robic MA, Ozenne V, Sacleux SC, Reboux N, Chermak F, Calame P, Borentain P, Thevenot T, Di Martino V, Thabut D, Louvet A, Rudler M, Bureau C; le Club Francophone pour l'Etude de l'Hypertension Portale, and the GAVAPROSEC study group. Pre-emptive TIPS for gastric variceal bleeding in patients with cirrhosis (GAVAPROSEC): an open-label randomised clinical trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2025 Aug;10(8):726-733. doi: 10.1016/S2468-1253(25)00156-6. Epub 2025 Jun 12. PMID: 40517780.
- de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022 Apr;76(4):959-974. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.022. Epub 2021 Dec 30. Erratum in: *J Hepatol*. 2022 Jul;77(1):271. doi: 10.1016/j.jhep.2022.03.024. PMID: 35120736; PMCID: PMC11090185.
- Dunne, P. D. J. and Sinha, R. and Stanley, A. J. and Lachlan, N. and Ireland, H. and Shams, A. and Kasthuri, R. and Forrest, E. H. and Hayes, P. C. Randomised clinical trial: standard of care versus early-transjugular intrahepatic porto-systemic shunt (TIPSS) in patients with cirrhosis and oesophageal variceal bleeding. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2020; 52 (1) :98-106.
- Escorsell, A. and Garcia-Pagán, J. C. and Alvarado-Tapia, E. and Aracil, C. and Masnou, H. and Villanueva, C. and Bosch, J. Pre-emptive TIPS for the treatment of bleeding from gastric fundal varices: Results of a randomised controlled trial. *JHEP Reports*. 2023; 5 (6) :100717.
- García-Pagán, J. C. and Caca, K. and Bureau, C. and Laleman, W. and Appenrodt, B. and Luca, A. and Abraldes, J. G. and Nevens, F. and Vinel, J. P. and Mössner, J. and Bosch, J. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *New England Journal of Medicine*. 2010; 362 (25) :2370-2379.
- Gralnek IM, Bisschops R, Matharoo M, Rutter M, Veitch A, Meier P, Beilenhoff U, Hassan C, Dinis-Ribeiro M, Messmann H. Guidance for the implementation of a safety checklist for gastrointestinal endoscopic procedures: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates (ESGENA) Position Statement. *Endoscopy*. 2022 Feb;54(2):206-210. doi: 10.1055/a-1695-3244. Epub 2021 Dec 14. PMID: 34905797.
- Holster, I. L. and Tjwa, E. T. T. L. and Moelker, A. and Wils, A. and Hansen, B. E. and Vermeijden, J. R. and Scholten, P. and van Hoek, B. and Nicolai, J. J. and Kuipers, E. J. and Pattynama, P. M. T. and van Buuren, H. R. Covered transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy+ β -blocker for prevention of variceal rebleeding. *Hepatology*. 2016; 63 (2) :581-589.
- Jihan Harki, I. Lisanne Holster, Suzanne Polinder, Adriaan Moelker, Henk R. van Buuren, Ernst J. Kuipers, Eric T. Tjwa, Tu1661 Cost Effectiveness of Covered Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) Versus Endoscopic Treatment for Secondary Prevention of Gastro-Oesophageal Variceal Bleeding, *Gastroenterology*, Volume 150, Issue 4, Supplement 1, 2016, Page S1160, ISSN 0016-5085, [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(16\)33918-X](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(16)33918-X) (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001650851633918X>).
- Kaplan, David E.1,,2; Ripoll, Cristina3; Thiele, Maja4; Fortune, Brett E.5; Simonetto, Douglas A.6; Garcia-Tsao, Guadalupe7; Bosch, Jaime8,,9. AASLD Practice Guidance on risk stratification and management of portal hypertension and varices in cirrhosis. *Hepatology* 79(5):p 1180-1211, May 2024. | DOI: 10.1097/HEP.0000000000000647.

- Li J, Chen Z, Kuai Y, Zhang F, Li H, Kong D. Endoscopic clipping combined with cyanoacrylate injection vs. transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the treatment of isolated gastric variceal bleeding: Randomized controlled trial. *Dig Endosc.* 2025 Mar;37(3):275-284. doi: 10.1111/den.14916. Epub 2024 Sep 10. PMID: 39253829.
- 5 Lv, Y. and Yang, Z. and Liu, L. and Li, K. and He, C. and Wang, Z. and Bai, W. and Guo, W. and Yu, T. and Yuan, X. and Zhang, H. and Xie, H. and Yao, L. and Wang, J. and Li, T. and Wang, Q. and Chen, H. and Wang, E. and Xia, D. and Luo, B. and Li, X. and Yuan, J. and Han, N. and Zhu, Y. and Niu, J. and Cai, H. and Xia, J. and Yin, Z. and Wu, K. and Fan, D. and Han, G. Early TIPS with covered stents versus standard treatment for acute
- 10 variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a randomised controlled trial. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology.* 2019; 4 (8) :587-598.
NCT04073290; EudraCT 2018-004323-37: Prevention of Post-TIPS Hepatic Encephalopathy by Administration of Rifaximin and Lactulose (PEARL):
<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04073290>.
- 15 Wang, X. and Liu, G. and Wu, J. and Xiao, X. and Yan, Y. and Guo, Y. and Yang, J. and Li, X. and He, Y. and Yang, L. and Luo, X. Small-Diameter Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt versus Endoscopic Variceal Ligation Plus Propranolol for Variceal Rebleeding in Advanced Cirrhosis. *Radiology.* 2023; 308 (2) :e223201.

Bijlagen bij module TIPS bij varixbloedingen

Implementatietabel

Pre-emptieve TIPS bij maag- en oesophagusvarixbloedingen

Vraag	Antwoord: <i>Kruis aan en licht toe/ beschrijf</i>	Toelichting keuze:
I1. Wat was het onderliggende probleem om deze uitgangsvraag uit te werken?		Ongewenste praktijkvariatie
	x	Nieuwe evidentie <i>Pre-emptieve TIPS is effectief bij patiënten met Child-Pugh score B7 tot C12 met een succesvol behandelde oesophagusvarixbloeding; pre-emptieve TIPS is effectief bij patiënten met Child-Pugh score A6 tot C12 met een succesvol behandelde maagvarixbloeding</i>
		Anders
I2. Maak een inschatting over hoeveel patiënten het ongeveer gaat waar de aanbeveling betrekking op heeft?	x	< 1000
		< 5000
		5000-40.000
		> 40.000
I3. Is de aanbeveling onderdeel van een bredere set interventies of verwant aan andere richtlijnen of modules? Zo ja, hoe verhoudt zij zich daartoe en moet hiermee rekening worden gehouden bij de implementatie, of kan de aanbeveling als losstaand worden beschouwd?		Ja
	x	Nee
I4. Belemmeringen en kansen op verschillende niveaus voor landelijke toepassing van de aanbeveling:		Belemmerende factoren Bevorderende factoren/ kansen
Richtlijn/ klinisch traject (innovatie)		
Zorgverleners (artsen en verpleegkundigen)	x	<i>Eventueel een gebrek aan ervarin in het plaatsen van TIPS</i> <i>Scholingsmogelijkheden en trainingsprogramma's kunnen implementatie versnellen</i>

Patiënt/ cliënt (naasten)			
Sociale context			
Organisatorische context			
Financiële en juridische context			
15. A) Welke personen/partijen zijn van belang bij het toepassen van de aanbeveling in de praktijk? (kruis aan) B) Wat is er nodig van deze personen/partijen om de aanbeveling in de praktijk te kunnen brengen? Denk aan aanpassingen in gedrag, werkwijzen, beleid, samenwerking of andere randvoorwaarden.		A	B
		Patiënt/ cliënt (naaste)	
	x	Professional	<i>Interventieradiologen en MDL-artsen scholen in protocollen voor het plaatsen van TIPS bij varixbloedingen</i>
	x	Beroepsvereniging	<i>Disseminatie en aandacht voor de richtlijn; scholingsmogelijkheden en trainingsprogramma's voor professionals</i>
		Ziekenhuis (raad van bestuur/UMCNL (voorheen NFU)/NVZ)	
		Zorgverzekeraars/ NZa	
		Zorginstituut [duiding nodig]	
		Anders	
16. Binnen welk tijdsbestek moet de aanbeveling zijn geïmplementeerd?	x	< 1 jaar	
		binnen 2-3 jaar	
17. Conclusie: is er extra actie en/of ondersteuning nodig voor implementatie van de aanbeveling?		Ja	
	x	Nee	

De reguliere implementatieroutes (publicatie en disseminatie via officiële kanalen, opname in professionele standaarden, scholing en nascholing, gebruik van bestaande ICT systemen, audits en visitaties) van de richtlijnmodule alleen is onvoldoende.			
I8. Plaatsing op de Landelijke Implementatieagenda Medisch Specialistische zorg is gewenst. Het gaat om zorg die (grotendeels) wordt uitgevoerd binnen de ziekenhuismuren. Succesvolle implementatie vraagt om actieve betrokkenheid en samenwerking van meerdere relevante partijen binnen de zorgpraktijk.		Ja *	
	x	Nee	

*Deze aanbeveling komt mogelijk in aanmerking voor plaatsing op de Landelijke Implementatieagenda van het programma Zorg Evaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG), waarin alle betrokken partijen in de medisch-specialistische zorg samenwerken aan de implementatie van bewezen beste zorg. De Federatie levert namens het veld goed onderbouwde aanbevelingen aan, die zijn getoetst op de behoefte aan een implementatie-impuls. De onderwerpen op de Implementatieagenda zijn onderdeel van landelijke zorginkoopafspraken tussen zorgverzekeraars en zorgaanbieders. Voor de beoordeling van aanbevelingen uit richtlijnen wordt gebruikgemaakt van de implementatietabel. Op basis hiervan kunnen we de andere partijen goed informeren en gezamenlijk besluiten of plaatsing op de Implementatieagenda passend is.

5

Risk of Bias tables for intervention studies (randomized controlled trials; based on Cochrane risk of bias tool and suggestions by the CLARITY Group at McMaster University)

10 Risk of bias table 1

Research question: Which patients should receive a transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) after successful standard treatment of acute oesophageal variceal bleeding to prevent recurrence?

Study reference (first author, publication year)	Was the allocation sequence adequately generated?	Was the allocation adequately concealed?	Blinding: Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented? Were patients blinded? Were healthcare providers blinded? Were data collectors blinded? Were outcome assessors blinded?	Was loss to follow-up (missing outcome data) infrequent?	Are reports of the study free of selective outcome reporting?	Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias?	Overall risk of bias If applicable/necessary, per outcome measure

	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Were data analysts blinded? Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	LOW Some concerns HIGH
Garcia-Pagan, 2010	Definitely yes Reason: the randomisation sequence was generated by computer with a concealed block size of four	Definitely yes Reason: opaque, sealed envelopes were used and opened by an independent researcher	Definitely no Reason: open-label design due to the nature of the intervention	Probably yes Reason: loss to follow-up in both groups was infrequent	Definitely yes Reason: all relevant outcomes were reported	Definitely yes Reason: No other problems noted	LOW (mortality, re-bleeding, complications, length of hospital stay)
Lv, 2019	Definitely yes Reason: web-based randomisation system	Probably yes Reason: not enough information in the article	Probably no Reason: open-label design due to the nature of the intervention; allocation was concealed to outcome assessors and investigators analysing data	Probably yes Reason: loss to follow-up in both groups was infrequent	Definitely yes Reason: all relevant outcomes were reported	Definitely yes Reason: No other problems noted	LOW (mortality, re-bleeding, complications, length of hospital stay)
Dunne, 2020	Definitely yes Reason: web-based randomisation service	Probably yes Reason: not enough information in the article	Definitely no Reason: open-label design due to the nature of the intervention	Probably yes Reason: loss to follow-up in both groups was infrequent	Definitely yes Reason: all relevant outcomes were reported	Probably yes Reason: study did not reach the calculated needed number of patients per arm	LOW (mortality, re-bleeding, complications, length of hospital stay)
Wang, 2023	Definitely yes Reason: computer-generated	Definitely yes Reason: sealed opaque envelopes were used	Definitely no Reason: open-label design due to the nature of the intervention	Probably yes Reason: loss to follow-up in	Definitely yes Reason: all relevant	Probably yes Reason: in the control arm 3 patients switched to TIPS due to variceal rebleeding,	LOW (mortality, complications, length of hospital stay)

	randomisation scheme			both groups was infrequent	outcomes were reported	in the intervention group 1 patient switched to EVL because of failure of TIPS revision; different type of stents were used at the beginning of the trial (Fluency vs dedicated TIPS stent)	Some concerns (re-bleeding)
--	----------------------	--	--	----------------------------	------------------------	---	-----------------------------

Randomization: generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.

Allocation concealment: refers to the protection (blinding) of the randomization process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomization (performed at a site remote from trial location). Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomization procedures or open allocation schedules.

Blinding: neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments, but this should not affect the risk of bias judgement. Blinding of those assessing and collecting outcomes prevents that the knowledge of patient assignment influences the process of outcome assessment or data collection (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is usually not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary. Finally, data analysts should be blinded to patient assignment to prevent that knowledge of patient assignment influences data analysis.

Lost to follow-up: If the percentage of patients lost to follow-up or the percentage of missing outcome data is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up or missing outcome data differ between treatment groups, bias is likely unless the proportion of missing outcomes compared with observed event risk is not enough to have an important impact on the intervention effect estimate or appropriate imputation methods have been used.

Selective outcome reporting: Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available (in publication or trial registry), then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.

Other biases: Problems may include: a potential source of bias related to the specific study design used (e.g. lead-time bias or survivor bias); trial stopped early due to some data-dependent process (including formal stopping rules); relevant baseline imbalance between intervention groups; claims of fraudulent behavior; deviations from intention-to-treat (ITT) analysis; (the role of the) funding body (see also downgrading due to industry funding <https://kennisinstituut.viadesk.com/do/document?id=1607796-646f63756d656e74>). Note: The principles of an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.

Overall judgement of risk of bias per study and per outcome measure, including predicted direction of bias (e.g. favors experimental, or favors comparator). Note: the decision to downgrade the certainty of the evidence for a particular outcome measure is taken based on the body of evidence, i.e. considering potential bias and its impact on the certainty of the evidence in all included studies reporting on the outcome.

Risk of Bias table 2

Research questions: What are the (un)favorable effects of covered transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in adult patients with gastric variceal bleeding, compared to standard treatment?

Study reference (first author, publication year)	Was the allocation sequence adequately generated?	Was the allocation adequately concealed?	Blinding: Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented? Were patients blinded? Were healthcare providers blinded? Were data collectors blinded? Were outcome assessors blinded? Were data analysts blinded?	Was loss to follow-up (missing outcome data) infrequent?	Are reports of the study free of selective outcome reporting?	Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias?	Overall risk of bias If applicable/necessary, per outcome measure
	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	LOW Some concerns HIGH
Escorsell, 2023	Probably yes Reason: not enough information; randomisation was centralized and performed by phone provided by IP on 24/7 basis	Not enough information	Definitely no Reason: open-label design due to the nature of the intervention	Probably yes Reason: loss to follow-up in both groups was infrequent	Probably yes Reason: pre-defined outcomes were reported, however overall survival and rebleeding (for the full length of follow-up) were reported as one outcome	Probably no Reason: The trial did not reach predefined sample size	HIGH (all outcomes)

Li, 2025	Definitely yes Reason: treatment group assignments were randomly generated by online software	Definitely yes Reason: sealed opaque envelopes were used	Definitely no Reason: open-label design due to the nature of the intervention	Probably yes Reason: loss to follow-up in both groups was infrequent	Definitely yes Reason: all relevant outcomes were reported	Definitely yes Reason: No other problems noted	LOW (mortality, re-bleeding, complications, length of hospital stay)
Cervoni, 2025	Definitely yes Reason: randomisation was performed centrally in blocks of four, in a 1:1 ratio, stratified by enrolment centre; with a centralised interactive web response system (CleanWeb, Telemedicine Technologies, Boulogne-Billancourt, France)	Probably yes Reason: not enough information in the main article	Definitely no Reason: open-label design due to the nature of the intervention; outcome assessors were not masked to treatment group assignment	Probably yes Reason: loss to follow-up in both groups was infrequent	Definitely yes Reason: all relevant outcomes were reported	Definitely yes Reason: no other problems noted. Note: analysis was performed in modified intention-to-treat (mITT) population, which excluded patients who were randomly assigned by error and those who withdrew consent; eight patients received TIPS after the 72-h window (seven at day 4 and one at day 7) and were excluded from the per-protocol population;	LOW (mortality, re-bleeding, complications (hepatic encephalopathy), length of hospital stay)

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Abuelazm, M. T. and Cheema, H. A. and Jafar, U. and Awad, A. K. and Atef, M. and Abdalshafy, H. and Alashwah, M. and Shahid, A. and Awan, R. U. and Afifi, A. M. and Jalal, P. K. and Aziz, H. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt with or without variceal embolization to prevent variceal rebleeding: an updated meta-analysis. Expert Review of Gastroenterology and Hepatology. 2023; 17 (7) :741-751	wrong comparison (efficacy and safety of TIPS with variceal embolization versus TIPS alone to prevent variceal rebleeding)
Aggeletopoulou, I. and Konstantakis, C. and Manolakopoulos, S. and Triantos, C. Role of band ligation for secondary prophylaxis of variceal bleeding. World Journal of Gastroenterology. 2018; 24 (26) :2902-2914	narrative review
Berengy, M. S. and Abd El-Hamid Hassan, E. M. and Ibrahim, A. H. and Mohamed, E. F. Safety and efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic shunts vs endoscopic band ligation plus propranolol in patients with cirrhosis with portal vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. 2024; 28 (3) :316-326	wrong P
Biswas S, Vaishnav M, Gamanagatti S, Swaroop S, Arora U, Aggarwal A, Elhence A, Gunjan D, Kedia S, Mahapatra SJ, Mishra AK, Shalimar. Endoscopic Glue Injection vs Glue Plus BRTO or TIPSS for Preventing Gastric Variceal Bleeding: A Randomized Controlled Trial. Clin Gastroenterol Hepatol. 2025 May;23(6):954-964.e10. doi: 10.1016/j.cgh.2024.06.023. Epub 2024 Jul 4. PMID: 38969074.	wrong comparison (TIPS+EIS-CYA vs EIS-CYA)
Bittencourt, P. L. and Farias, A. Q. and Strauss, E. and De Mattos, A. A. and Ribeiro, A. V. S. and Brandão, A. B. D. M. and Lyra, A. and Cavalcanti, A. R. and Dominici, A. and Terra, C. and Marroni, C. A. and Tovo, C. V. and Crespo, D. and Parise, E. R. and Marinho, F. and Carrilho, F. J. and Souto, F. J. D. and Cotrim, H. and Coelho, H. S. and Paes, I. and Galizzi, J. and Soares, J. S. and Silva, L. and Lyra, L. G. and Costa, M. A. and Herman, P. and Mascarenhas, R. and Paraná, R. Variceal bleeding: Consensus meeting report from the Brazilian Society of Hepatology. Arquivos de Gastroenterologia. 2010; 47 (2) :202-213	consensus paper
Boike, J. R. and Thornburg, B. G. and Asrani, S. K. and Fallon, M. B. and Fortune, B. E. and Izzy, M. J. and Verna, E. C. and Abraldes, J. G. and Allegretti, A. S. and Bajaj, J. S. and Biggins, S. W. and Darcy, M. D. and Farr, M. A. and Farsad, K. and Garcia-Tsao, G. and Hall, S. A. and Jadlowiec, C. C. and Krowka, M. J. and Laberge, J. and Lee, E. W. and Mulligan, D. C. and Nadim, M. K. and Northup, P. G. and Salem, R. and Shatzel, J. J. and Shaw, C. J. and Simonetto, D. A. and Susman, J. and Kolli, K. P. and VanWagner, L. B. North American Practice-Based Recommendations for Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts in Portal Hypertension. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2022; 20 (8) :1636-1662.e36	guideline
Bucsics, Theresa and Schoder, Maria and Goeschl, Nicolas and Schwabl, Philipp and Mandorfer, Mattias and Diermayr, Magdalena and Feldner, Maria and Riedl, Florian and Bauer, David and Angermayr, Bernhard and Cejna, Manfred and Ferlitsch, Arnulf and Sieghart, Wolfgang and Trauner, Michael and Peck-Radosavljevic, Markus and Karner, Josef and Karnel, Franz and Reiberger, Thomas Re-bleeding rates and survival after early transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in clinical practice. Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. 2017; 49 (12) :1360-1367	retrospective observational study
Chen, Y. and Ma, X. and Zhang, X. and Luo, J. and An, L. and Zhang, Y. and Chang, X. and Dong, Z. and Zhang, W. and Kong, H. and Zhao, J. and Ding, H. and Liu, F. and Yang, Y. Prevention of variceal rebleeding in cirrhotic patients with advanced hepatocellular	wrong I

carcinoma receiving molecularly targeted therapy: a randomized pilot study of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic plus β -blocker. <i>Hepatology International</i> . 2022; 16 (6) :1379-1389	
Corbett, C. and Murphy, N. and Olliff, S. and Mangat, K. S. and Tripathi, D. A case-control study of transjugular intrahepatic portosystemic stent shunts for patients admitted to intensive care following variceal bleeding. <i>European Journal of Gastroenterology and Hepatology</i> . 2013; 25 (3) :344-351	wrong study design; observational study
Dunne, P. and Finkel, J. and Khan, F. and Lachlan, N. and Patch, D. and Tripathi, D. and Stanley, A. and Hayes, P. Effect of time to pre-emptive transjugular intrahepatic portosystemic shunt on patient outcome, a UK multicentre cohort study. <i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics</i> . 2023; 57 (2) :237-244	observational study
Edelson, J. and Basso, J. E. and Rockey, D. C. Updated strategies in the management of acute variceal haemorrhage. <i>Current Opinion in Gastroenterology</i> . 2021; 37 (3) :167-172	narrative review
Garcia-Pagán, J. C. and Di Pascoli, M. and Caca, K. and Laleman, W. and Bureau, C. and Appenrodt, B. and Luca, A. and Zipprich, A. and Abalde, J. G. and Nevens, F. and Vinel, J. P. and Sauerbruch, T. and Bosch, J. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: Results of a post-RCT surveillance study. <i>Journal of Hepatology</i> . 2013; 58 (1) :45-50	wrong study design; observational study
Ginès, P. and Angeli, P. and Lenz, K. and Møller, S. and Moore, K. and Moreau, R. and Merkel, C. and Larsen, H. R. and Bernardi, M. and Garcia-Tsao, G. and Hayes, P. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. <i>Journal of Hepatology</i> . 2010; 53 (3) :397-417	guideline
Giri, Suprabhat and Jearth, Vaneet and Seth, Vishal and Darak, Harish and Sundaram, Sridhar Comparison of efficacy and safety of endoscopic and radiological interventions for gastric varices: A systematic review and network meta-analysis. <i>Clinical and experimental hepatology</i> . 2023; 9 (1) :57-70	wrong I en C
Harman, D. J. and McCorry, R. B. and Jacob, R. P. and Lim, T. R. and O'Neill, R. and Ryder, S. D. and James, M. W. and Aithal, G. P. and Guha, I. N. Economic modelling of early transjugular intrahepatic portosystemic shunt insertion for acute variceal haemorrhage. <i>European Journal of Gastroenterology and Hepatology</i> . 2013; 25 (2) :201-207	past niet bij de pico
Helzberg, J. H. and Henson, J. B. and Muir, A. J. Recent updates in preemptive transjugular intrahepatic portosystemic shunt for acute variceal bleeding. <i>Clinical Liver Disease</i> . 2022; 20 (3) :97-101	narrative review
Hernández-Gea, V. and Procopet, B. and Giráldez, Á and Amitrano, L. and Villanueva, C. and Thabut, D. and Ibañez-Samaniego, L. and Silva-Junior, G. and Martinez, J. and Genescà, J. and Bureau, C. and Trebicka, J. and Llop, E. and Laleman, W. and Palazon, J. M. and Castellote, J. and Rodrigues, S. and Glud, L. L. and Noronha Ferreira, C. and Barcelo, R. and Cañete, N. and Rodríguez, M. and Ferlitsch, A. and Mundi, J. L. and Gronbaek, H. and Hernández-Guerra, M. and Sassatelli, R. and Dell'Era, A. and Senzolo, M. and Abalde, J. G. and Romero-Gómez, M. and Zipprich, A. and Casas, M. and Masnou, H. and Primignani, M. and Krag, A. and Nevens, F. and Calleja, J. L. and Jansen, C. and Robic, M. A. and Conejo, I. and Catalina, M. V. and Albillos, A. and Rudler, M. and Alvarado, E. and Guardascione, M. A. and Tantau, M. and Bosch, J. and Torres, F. and Garcia-Pagán, J. C. Preemptive-TIPS Improves Outcome in High-Risk Variceal Bleeding: An Observational Study. <i>Hepatology</i> . 2019; 69 (1) :282-293	observational study
Jing, L. and Zhang, Q. and Chang, Z. and Liu, H. and Shi, X. and Li, X. and Wang, J. and Mo, Y. and Zhang, X. and Ma, L. and Li, Z. and Zhang, C. Nonsurgical Secondary Prophylaxis of Esophageal Variceal	wrong P: study participants are cirrhotic patients who had only one

Bleeding in Cirrhotic Patients: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Journal of Clinical Gastroenterology. 2021; 55 (2) :159-168	previous episode of variceal hemorrhage; NMA, search up to 2019
Lv Y, Bai W, Zhu X, Xue H, Zhao J, Zhuge Y, Sun J, Zhang C, Ding P, Jiang Z, Zhu X, Ren W, Li Y, Zhang K, Zhang W, Li K, Wang Z, Luo B, Li X, Yang Z, Wang Q, Guo W, Xia D, Yang C, Pan Y, Yin Z, Fan D, Han G. CLIF-C AD score predicts survival benefit from pre-emptive TIPS in individuals with Child-Pugh B cirrhosis and acute variceal bleeding. JHEP Rep. 2022 Oct 28;4(12):100621. doi: 10.1016/j.jhepr.2022.100621. PMID: 36439638; PMCID: PMC9685385.	observational study/ prediction model study
Lv, Yong and Zuo, Luo and Zhu, Xuan and Zhao, Jianbo and Xue, Hui and Jiang, Zaibo and Zhuge, Yuzheng and Zhang, Chunqing and Sun, Junhui and Ding, Pengxu and Ren, Weixin and Li, Yingchun and Zhang, Kewei and Zhang, Wenguang and He, Chuangye and Zhong, Jiawei and Peng, Qifeng and Ma, Fuquan and Luo, Junyang and Zhang, Ming and Wang, Guangchuan and Sun, Minhuang and Dong, Junjiao and Bai, Wei and Guo, Wengang and Wang, Qiuhe and Yuan, Xulong and Wang, Zhengyu and Yu, Tianlei and Luo, Bohan and Li, Xiaomei and Yuan, Jie and Han, Na and Zhu, Ying and Niu, Jing and Li, Kai and Yin, Zhanxin and Nie, Yongzhan and Fan, Daiming and Han, Guohong Identifying optimal candidates for early TIPS among patients with cirrhosis and acute variceal bleeding: a multicentre observational study. Gut. 2019; 68 (7) :1297-1310	observational study
Miao, Z. and Lu, J. and Yan, J. and Lu, L. and Ye, B. and Gu, M. Comparison of Therapies for Secondary Prophylaxis of Esophageal Variceal Bleeding in Cirrhosis: A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Clinical Therapeutics. 2020; 42 (7) :1246-1275.e3	NMA secondary prophylaxis
Mohan, Babu P. and Chandan, Saurabh and Khan, Shahab R. and Kotagiri, Rajesh and Kassab, Lena L. and Olaiya, Babatunde and Ponnada, Suresh and Ofosu, Andrew and Adler, Douglas G. Self-expanding metal stents versus TIPS in treatment of refractory bleeding esophageal varices: a systematic review and meta-analysis. Endoscopy international open. 2020; 8 (3) :E291-E300	wrong comparison
Ni, J. B. and Xiang, X. X. and Wu, W. and Chen, S. Y. and Zhang, F. and Zhang, M. and Peng, C. Y. and Xiao, J. Q. and Zhuge, Y. Z. and Zhang, C. Q. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients treated with a balloon tamponade for variceal hemorrhage without response to high doses of vasoactive drugs: A real-world multicenter retrospective study. Journal of Digestive Diseases. 2021; 22 (5) :236-245	observational study
Plaz Torres, Maria Corina and Best, Lawrence Mj and Freeman, Suzanne C. and Roberts, Danielle and Cooper, Nicola J. and Sutton, Alex J. and Roccarina, Davide and Benmassaoud, Amine and Iogna Prat, Laura and Williams, Norman R. and Csenar, Mario and Fritche, Dominic and Begum, Tanjia and Arunan, Sivapatham and Tapp, Maxine and Milne, Elisabeth Jane and Pavlov, Chavdar S. and Davidson, Brian R. and Tsochatzis, Emmanuel and Gurusamy, Kurinchi Selvan Secondary prevention of variceal bleeding in adults with previous oesophageal variceal bleeding due to decompensated liver cirrhosis: a network meta-analysis. The Cochrane database of systematic reviews. 2021; 3 :CD013122	wrong P: secondary prevention of variceal bleeding in adults with previous oesophageal variceal bleeding due to decompensated liver cirrhosis
Sarin, S. K. and Kumar, A. and Angus, P. W. and Baijal, S. S. and Baik, S. K. and Bayraktar, Y. and Chawla, Y. K. and Choudhuri, G. and Chung, J. W. and De Franchis, R. and De Silva, H. J. and Garg, H. and Garg, P. K. and Helmy, A. and Hou, M. C. and Jafri, W. and Jia, J. D. and Lau, G. K. and Li, C. Z. and Lui, H. F. and Maruyama, H. and Pandey, C. M. and Puri, A. S. and Rerknimitr, R. and Sahni, P. and Saraya, A. and Sharma, B. C. and Sharma, P. and Shiha, G. and Sollano, J. D. and Wu, J. and Xu, R. Y. and Yachha, S. K. and Zhang, C. Diagnosis and management of acute variceal bleeding: Asian	consensus paper

Pacific Association for study of the Liver recommendations. Hepatology International. 2011; 5 (2) :607-624	
Singh, S. P. and Wadhawan, M. and Acharya, S. K. and Bopanna, S. and Madan, K. and Sahoo, M. K. and Bhat, N. and Misra, S. P. and Duseja, A. and Mukund, A. and Anand, A. C. and Goel, A. and Satyaprakash, B. S. and Varghese, J. and Panigrahi, M. K. and Tandan, M. and Mohapatra, M. K. and Puri, P. and Rathi, P. M. and Wadhwa, R. P. and Taneja, S. and Thomas, V. and Bhatia, V. Management of portal hypertensive upper gastrointestinal bleeding: Report of the Coorg Consensus workshop of the Indian Society of Gastroenterology Task Force on Upper Gastrointestinal Bleeding. Indian Journal of Gastroenterology. 2021; 40 (5) :519-540	consensus paper
Thabut, D. and Pauwels, A. and Carbonell, N. and Remy, A. J. and Nahon, P. and Causse, X. and Cervoni, J. P. and Cadranel, J. F. and Archambeaud, I. and Bramli, S. and Ehrhard, F. and Ah-Soune, P. and Rostain, F. and Pariente, A. and Vergniol, J. and Dupuychaffray, J. P. and Pelletier, A. L. and Skinazi, F. and Guillygomarc'h, A. and Vitte, R. L. and Henrion, J. and Combet, S. and Rudler, M. and Bureau, C. and Amathieu, R. and Archambeaud, I. and de Hayes, C. D. and Aziz, K. and Barraud, H. and Bellaïche, G. and Bernard, P. O. and Bour, B. and Boussarah, F. Z. and Buscail, L. and Chageanu-Derrode, K. and Dadamessi, I. and David, M. and Dao, T. and Dewaele, F. and Dib, N. and Donato, L. and Doumet, S. and Eccocharde, M. and Elriz, K. and Faure, S. and Gillet, A. L. and Guivarch, P. and Jouannaud, V. and Lamare, L. and Bricquie, Y. L. and Leroy, V. and Lousteau-ratti, V. and Louvet, A. and Macaigne, G. and De Montigny, S. and Khac, E. N. and Ozenne, V. and Payen, J. L. and Pélaquier, A. and Perarnau, J. M. and Plessier, A. and Pofelski, D. J. and Riachi, G. and Seyrig, J. A. and Saliba, F. and Sogni, P. Cirrhotic patients with portal hypertension-related bleeding and an indication for early-TIPS: A large multicentre audit with real-life results. Journal of Hepatology. 2018; 68 (1) :73-81	observational study
Thabut, D. and Rudler, M. and Lebrec, D. Early TIPS with covered stents in high-risk patients with cirrhosis presenting with variceal bleeding: Are we ready to dive into the deep end of the pool?. Journal of Hepatology. 2011; 55 (5) :1148-1149	commentary
Tripathi D, Patch D, Mehrzad H, Yu D, Aspinall RJ, Armstrong MJ, Stanley A, Ireland H, Travis S, Hayes P, Lomax M, Roslund N, Lam E, Slinn G, Jowett S, Moakes C, Maher A, Brettell E, Sehmi S; REACT-AVB trial collaborative group. Study protocol for a Randomised controlled trial of EARly transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in Acute Variceal Bleeding (REACT-AVB trial). BMJ Open Gastroenterol. 2024 Mar 22;11(1):e001314. doi: 10.1136/bmjgast-2023-001314. PMID: 38519049; PMCID: PMC10966777.	study protocol
Wang, Z. Y. and Han, G. H. An excerpt from the 2023 AASLD practice guidelines: TIPS, variceal embolization, and retrograde transvenous embolization for the treatment of variceal hemorrhage. Zhonghua gan zang bing za zhi = Zhonghua ganzangbing zazhi = Chinese journal of hepatology. 2023; 31 (10) :1030-1034	consensus paper
Wang, Z. W. and Liu, J. C. and Zhao, F. and Zhang, W. G. and Duan, X. H. and Chen, P. F. and Yang, S. F. and Li, H. W. and Chen, F. W. and Shi, H. S. and Ren, J. Z. Comparison of the Effects of TIPS versus BROTO on Bleeding Gastric Varices: A Meta-Analysis. Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2020; 2020 :5143013	wrong coparison
Weichselbaum, L. and Lepida, A. and Marot, A. and Trépo, E. and Moreno, C. and Deltenre, P. Salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis and refractory variceal bleeding: A systematic review with meta-analysis. United European Gastroenterology Journal. 2022; 10 (8) :874-887	meta-analysis, includes only observational studies = case series (also before 2000)
Xia Y, Tie J, Wang G, Zhuge Y, Wu H, Zhu X, Xue H, Xu J, Zhang F, Zhao L, Huang G, Zhang M, Wei B, Li P, Wang Z, Wu W, Chen C, Yang S, Han Y, Tang C, Zhang C. Small Transjugular Intrahepatic	observational study

Portosystemic Shunt Plus Variceal Embolization for Gastric Varices: A Multicenter Cohort Study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2025 May;23(6):965-977.e20. doi: 10.1016/j.cgh.2024.04.037. Epub 2024 May 16. PMID: 38759828.	
Yiadam, E. B. and Akhtar, T. S. and Abbas, S. and Abbasi, D. S. and Khan, A. Prevalence, causes and management of gastric varices – a literature review. Gastroenterologie a Hepatologie. 2024; 78 (3) :247-258	narrative review
Zhang, Xiaowu and Tsao, Jiaywei and Tie, Jun and Xue, Hui and Zhao, Jian-Bo and Li, Jian-Jun and Fang, Zhu-Ting and Guo, Wu-Hua and Li, Xiao Emergent Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Creation for Acute Gastric Variceal Bleeding in Patients with Hepatocellular Carcinoma. Journal of vascular and interventional radiology : JVIR. 2022; 33 (6) :702-706	retrospective observational study
Zhu, J. and Xia, Y. and Liu, X. and Zhang, C. Preventing variceal rebleeding in cirrhotic patients with portal vein thrombosis: A systematic review and meta-analysis. Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia). 2024; 39 (4) :642-648	includes retrospective observational studies
CCI clinical practice guidelines: management of TIPS for portal hypertension (2019 edition). Zhonghua gan zang bing za zhi = Zhonghua ganzangbing zazhi = Chinese journal of hepatology. 2019; 27 (8) :582-593	guideline
Alqadi, Murad M. and Chadha, Sakshum and Patel, Shovik S. and Chen, Yi-Fan and Gaba, Ron C. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Creation for Treatment of Gastric Varices: Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Clinical Outcomes. Cardiovascular and interventional radiology. 2021; 44 (8) :1231-1239	more recent meta-analysis available
Bai, Ming and Qi, Xing-Shun and Yang, Zhi-Ping and Wu, Kai-Chun and Fan, Dai-Ming and Han, Guo-Hong EVS vs TIPS shunt for gastric variceal bleeding in patients with cirrhosis: A meta-analysis. World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics. 2014; 5 (2) :97-104	meta-analysis, does not include more recent studies
Bureau, C. and Thabut, D. and Oberti, F. and Dharancy, S. and Carbonell, N. and Bouvier, A. and Mathurin, P. and Otal, P. and Cabarro, P. and Péron, J. M. and Vinel, J. P. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts With Covered Stents Increase Transplant-Free Survival of Patients With Cirrhosis and Recurrent Ascites. Gastroenterology. 2017; 152 (1) :157-163	past niet bij de pico
Corbett, C. and Murphy, N. and Olliff, S. and Mangat, K. S. and Tripathi, D. A case-control study of transjugular intrahepatic portosystemic stent shunts for patients admitted to intensive care following variceal bleeding. European Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2013; 25 (3) :344-351	
Deltenre, P. and Trépo, E. and Rudler, M. and Monescillo, A. and Fraga, M. and Denys, A. and Doerig, C. and Fournier, N. and Moreno, C. and Moradpour, D. and Bureau, C. and Thabut, D. Early transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients with acute variceal bleeding: A systematic review and meta-analysis of controlled trials. European Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2015; 27 (9) :e1-e9	more recent meta-analysis available
García-Pagán, J. C. and Di Pascoli, M. and Caca, K. and Laleman, W. and Bureau, C. and Appenrodt, B. and Luca, A. and Zipprich, A. and Abalde, J. G. and Nevens, F. and Vinel, J. P. and Sauerbruch, T. and Bosch, J. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: Results of a post-RCT surveillance study. Journal of Hepatology. 2013; 58 (1) :45-50	retrospective observational study
Giri, Suprabhat and Jearth, Vaneet and Seth, Vishal and Darak, Harish and Sundaram, Sridhar Comparison of efficacy and safety of endoscopic and radiological interventions for gastric varices: A systematic review and network meta-analysis. Clinical and experimental hepatology. 2023; 9 (1) :57-70	NMA, includes observational studies; compares all endoscopic treatments between each other + TIPS, mixed population - gastric and esophageal; also included conference abstracts

Halabi, S. A. and Sawas, T. and Sadat, B. and Jandali, A. and Halabi, H. A. and Halabi, F. A. and Kapoor, B. and Carey, W. D. Early TIPS versus endoscopic therapy for secondary prophylaxis after management of acute esophageal variceal bleeding in cirrhotic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)</i> . 2016; 31 (9) :1519-1526	more recent meta-analysis available
He, F. L. and Qi, R. Z. and Zhang, Y. N. and Zhang, K. and Zhu-Ge, Y. Z. and Wang, M. and Wang, Y. and Jia, J. D. and Liu, F. Q. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt and splenectomy are more effective than endoscopic therapy for recurrent variceal bleeding in patients with idiopathic noncirrhotic portal hypertension. <i>World Journal of Clinical Cases</i> . 2020; 8 (10) :1871-1877	wrong comparison
Holster, I. L. and Tjwa, E. T. L. and Moelker, A. and Wils, A. and Hansen, B. E. and Vermeijden, J. R. and Scholten, P. and van Hoek, B. and Nicolai, J. J. and Kuipers, E. J. and Pattynama, P. M. T. and van Buuren, H. R. Covered transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy+ β -blocker for prevention of variceal rebleeding. <i>Hepatology</i> . 2016; 63 (2) :581-589	wrong P (also Child-Pugh A class) and I (not only early TIPS)
Huang, Y. and Wang, X. and Li, X. and Sun, S. and Xie, Y. and Yin, X. Comparative efficacy of early TIPS, Non-early TIPS, and Standard treatment in patients with cirrhosis and acute variceal bleeding: a network meta-analysis. <i>International journal of surgery (London, England)</i> . 2024; 110 (2) :1149-1158	past niet bij de pico (wrong P): combined analysis of duodenal and gastric varices
Hussain, I. and Wong, Y. J. and Lohan, R. and Lin, S. and Kumar, R. Does preemptive transjugular intrahepatic portosystemic shunt improve survival after acute variceal bleeding? Systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis of randomized trials. <i>Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)</i> . 2022; 37 (3) :455-463	more recent IPD meta-analysis of the same trials available
Kim, M. Y. and Um, S. H. and Baik, S. K. and Seo, Y. S. and Park, S. Y. and Lee, J. I. and Lee, J. W. and Cheon, G. J. and Sohn, J. H. and Kim, T. Y. and Lim, Y. S. and Kim, T. H. and Lee, T. H. and Park, S. J. and Park, S. H. and Kim, J. D. and Han, S. Y. and Choi, C. S. and Cho, E. Y. and Kim, D. J. and Hwang, J. S. and Jang, B. K. and Lee, J. S. and Kim, S. G. and Kim, Y. S. and Kwon, S. Y. and Choe, W. H. and Lee, C. H. and Kim, B. S. and Jang, J. Y. and Jeong, S. W. and Kim, B. H. and Shim, J. J. and Cho, Y. K. and Koh, M. S. and Lee, H. W. Clinical features and outcomes of gastric variceal bleeding: retrospective Korean multicenter data. <i>Clinical and molecular hepatology</i> . 2013; 19 (1) :36-44	retrospective observational study: incidence rates of initial hemostasis failure, rebleeding, and mortality within 5 days and 6 weeks of the index bleed were evaluated
Kong, Y. and Shi, L. Comparison of the effectiveness of 11 mainstay treatments for secondary prophylaxis of variceal bleeding in patients with cirrhosis: A network meta-analysis. <i>Experimental and Therapeutic Medicine</i> . 2020; 19 (6) :3479-3496	wrong comparison
Kouli, K. and Bruntzos, E. N. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: Results of a post-RCT surveillance study. <i>Annals of Gastroenterology</i> . 2013; 26 (2) :180-181	commentary
Li, Shuang and Zhang, Chao and Lin, Lu-Lu and Wang, Qi and Zuo, Hong-Xia and Zhan, Ai-Ling and Luo, Jie and Niu, Yu-Ming and Zhong, Guo-Qing Early-TIPS Versus Current Standard Therapy for Acute Variceal Bleeding in Cirrhosis Patients: A Systemic Review With Meta-analysis. <i>Frontiers in pharmacology</i> . 2020; 11 :603	more recent meta-analysis of the same studies available (also includes observational studies)
Lin, Lu-Lu and Du, Shi-Ming and Fu, Yan and Gu, Hui-Yun and Wang, Lei and Jian, Zhi-Yuan and Shen, Xian-Feng and Luo, Jie and Zhang, Chao Combination therapy versus pharmacotherapy, endoscopic variceal ligation, or the transjugular intrahepatic portosystemic shunt alone in the secondary prevention of esophageal variceal bleeding: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Oncotarget</i> . 2017; 8 (34) :57399-57408	more recent meta-analysis available

Luo, X. and Wang, Z. and Tsao, J. and Zhou, B. and Zhang, H. and Li, X. Advanced cirrhosis combined with portal vein thrombosis: A randomized trial of TIPS versus endoscopic band ligation plus propranolol for the prevention of recurrent esophageal variceal bleeding. <i>Radiology</i> . 2015; 276 (1) :286-293	wrong P: pt with liver cirrhosis and portal vein thrombosis
Lv, Y. and Qi, X. and He, C. and Wang, Z. and Yin, Z. and Niu, J. and Guo, W. and Bai, W. and Zhang, H. and Xie, H. and Yao, L. and Wang, J. and Li, T. and Wang, Q. and Chen, H. and Liu, H. and Wang, E. and Xia, D. and Luo, B. and Li, X. and Yuan, J. and Han, N. and Zhu, Y. and Xia, J. and Cai, H. and Yang, Z. and Wu, K. and Fan, D. and Han, G. Covered TIPS versus endoscopic band ligation plus propranolol for the prevention of variceal rebleeding in cirrhotic patients with portal vein thrombosis: A randomised controlled trial. <i>Gut</i> . 2018; 67 (12) :2156-2168	wrong population
Miao, Z. and Lu, J. and Yan, J. and Lu, L. and Ye, B. and Gu, M. Comparison of Therapies for Secondary Prophylaxis of Esophageal Variceal Bleeding in Cirrhosis: A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Clinical Therapeutics</i> . 2020; 42 (7) :1246-1275.e3	wrong comparison
Mohan, Babu P. and Chandan, Saurabh and Khan, Shahab R. and Kotagiri, Rajesh and Kassab, Lena L. and Olaiya, Babatunde and Ponnada, Suresh and Ofosu, Andrew and Adler, Douglas G. Self-expanding metal stents versus TIPS in treatment of refractory bleeding esophageal varices: a systematic review and meta-analysis. <i>Endoscopy international open</i> . 2020; 8 (3) :E291-E300	wrong comparison
Nicoara-Farcau, Oana and Han, Guohong and Rudler, Marika and Angrisani, Debora and Monescillo, Alberto and Torres, Ferran and Casanovas, Georgina and Bosch, Jaime and Lv, Yong and Dunne, Philip D. J. and Hayes, Peter C. and Thabut, Dominique and Fan, Daiming and Hernandez-Gea, Virginia and Garcia-Pagan, Juan C. Pre-emptive TIPS in high-risk acute variceal bleeding. An updated and revised individual patient data meta-analysis. <i>Hepatology (Baltimore, Md.)</i> . 2024; 79 (3) :624-635	literature search tot 2022, includes observational studies, update of the previous IPD by the same author including 1 new RCT (Dunne)
Nicoara-Farcau, Oana and Han, Guohong and Rudler, Marika and Angrisani, Debora and Monescillo, Alberto and Torres, Ferran and Casanovas, Georgina and Bosch, Jaime and Lv, Yong and Thabut, Dominique and Fan, Daiming and Hernandez-Gea, Virginia and Garcia-Pagan, Juan Carlos Effects of Early Placement of Transjugular Portosystemic Shunts in Patients With High-Risk Acute Variceal Bleeding: a Meta-analysis of Individual Patient Data. <i>Gastroenterology</i> . 2021; 160 (1) :193-205.e10	more recent meta-analysis available
Niekamp, Andrew and Kuban, Joshua D. and Lee, Stephen R. and Yevich, Steven and Metwalli, Zeyad and McCarthy, Colin J. and Huang, Steven Y. and Sheth, Sunil A. and Sheth, Rahul A. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts Reduce Variceal Bleeding and Improve Survival in Patients with Cirrhosis: A Population-Based Analysis. <i>Journal of vascular and interventional radiology : JVIR</i> . 2020; 31 (9) :1382-1391.e2	wrong study design
Orloff, M. J. and Hye, R. J. and Wheeler, H. O. and Isenberg, J. I. and Haynes, K. S. and Vaida, F. and Girard, B. and Orloff, K. J. Randomized trials of endoscopic therapy and transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus portacaval shunt for emergency and elective treatment of bleeding gastric varices in cirrhosis. <i>Surgery (United States)</i> . 2015; 157 (6) :1028-1045	wrong comparison (vs portacaval shunt)
Orloff, M. J. and Vaida, F. and Haynes, K. S. and Hye, R. J. and Isenberg, J. I. and Jinich-Brook, H. Randomized Controlled Trial of Emergency Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Versus Emergency Portacaval Shunt Treatment of Acute Bleeding Esophageal Varices in Cirrhosis. <i>Journal of Gastrointestinal Surgery</i> . 2012; 16 (11) :2094-2111	wrong comparison: Emergency Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Versus Emergency Portacaval Shunt
Paleti, S. and Nutalapati, V. and Fathallah, J. and Jeepalyam, S. and Rustagi, T. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration (BRTO) versus transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS)	wrong intervention

for treatment of gastric varices because of portal hypertension: A systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Gastroenterology. 2020; 54 (7) :655-660	
Qi, X. and Tian, Y. and Wei, Z. and Zhao, H. and Han, G. and Guo, X. Covered TIPS for secondary prophylaxis of variceal bleeding in liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine (United States). 2016; 95 (50) :e5680	more recent meta-analysis available
Qi, X. and He, C. and Guo, W. and Yin, Z. and Wang, J. and Wang, Z. and Niu, J. and Bai, M. and Yang, Z. and Fan, D. and Han, G. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with variceal bleeding in liver cirrhosis: Outcomes and predictors in a prospective cohort study. Liver International. 2016; 36 (5) :667	wrong study design: prospective observational study
Qi, X. and Jia, J. and Bai, M. and Guo, X. and Su, C. and García-Pagán, J. C. and Han, G. and Fan, D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for acute variceal bleeding. Journal of Clinical Gastroenterology. 2015; 49 (6) :495-505	newer meta-analysis available
Qi, X. and Liu, L. and Bai, M. and Chen, H. and Wang, J. and Yang, Z. and Han, G. and Fan, D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in combination with or without variceal embolization for the prevention of variceal rebleeding: A meta-analysis. Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia). 2014; 29 (4) :688-696	newer meta-analysis available
Qi, X. and Han, G. and He, C. and Yin, Z. and Zhang, H. and Wang, J. and Xia, J. and Cai, H. and Yang, Z. and Bai, M. and Wu, K. and Fan, D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt may be superior to conservative therapy for variceal rebleeding in cirrhotic patients with non-tumoral portal vein thrombosis: A hypothesis. Medical Science Monitor. 2012; 18 (8) :HY37-HY41	opinion paper
Roberts, Danielle and Best, Lawrence Mj and Freeman, Suzanne C. and Sutton, Alex J. and Cooper, Nicola J. and Arunan, Sivapatham and Begum, Tanjia and Williams, Norman R. and Walshaw, Dana and Milne, Elisabeth Jane and Tapp, Maxine and Csenar, Mario and Pavlov, Chavdar S. and Davidson, Brian R. and Tsochatzis, Emmanuel and Gurusamy, Kurinchi Selvan Treatment for bleeding oesophageal varices in people with decompensated liver cirrhosis: a network meta-analysis. The Cochrane database of systematic reviews. 2021; 4 :CD013155	wrong comparison
Rudler, M. and Cluzel, P. and Corvec, T. L. and Benosman, H. and Rousseau, G. and Poynard, T. and Thabut, D. Early-TIPSS placement prevents rebleeding in high-risk patients with variceal bleeding, without improving survival. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2014; 40 (9) :1074-1080	wrong study design: observational study
Sabri, Saher S. and Abi-Jaoudeh, Nadine and Swee, Warren and Saad, Wael E. and Turba, Ulku C. and Caldwell, Stephen H. and Angle, John F. and Matsumoto, Alan H. Short-term rebleeding rates for isolated gastric varices managed by transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus balloon-occluded retrograde transvenous obliteration. Journal of vascular and interventional radiology : JVIR. 2014; 25 (3) :355-361	wrong comparison: TIPS vs Balloon-Occluded Retrograde Transvenous Obliteration
Simonetti, R. G. and Perricone, G. and Robbins, H. L. and Battula, N. R. and Weickert, M. O. and Sutton, R. and Khan, S. Portosystemic shunts versus endoscopic intervention with or without medical treatment for prevention of rebleeding in people with cirrhosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020; 2020 (10) :CD000553	wrong interventions and comparison
Tang, S. W. and Zhao, X. J. and Wang, Z. M. and Hou, W. W. and Chen, J. and Wang, C. and Wu, Z. L. The treatment of cirrhosis esophageal variceal bleeding: A meta-analysis of TIPS versus EBL. Journal of Interventional Radiology (China). 2016; 25 (9) :761-765	article in Chinese
Trebicka, J. and Gu, W. and Ibáñez-Samaniego, L. and Hernández-Gea, V. and Pitarch, C. and Garcia, E. and Procopet, B. and Giraldez, Á and Amitrano, L. and Villanueva, C. and Thabut, D. and Silva-	wrong comparison

Junior, G. and Martinez, J. and Genescà, J. and Bureau, C. and Llop, E. and Laleman, W. and Palazon, J. M. and Castellote, J. and Rodrigues, S. and Gluud, L. and Ferreira, C. N. and Barcelo, R. and Cañete, N. and Rodríguez, M. and Ferlitsch, A. and Mundi, J. L. and Gronbaek, H. and Hernández-Guerra, M. and Sassatelli, R. and Dell'Era, A. and Senzolo, M. and Abraldes, J. G. and Romero-Gómez, M. and Zipprich, A. and Casas, M. and Masnou, H. and Primignani, M. and Weiss, E. and Catalina, M. V. and Erasmus, H. P. and Uschner, F. E. and Schulz, M. and Brol, M. J. and Praktijn, M. and Chang, J. and Krag, A. and Nevens, F. and Calleja, J. L. and Robic, M. A. and Conejo, I. and Albillos, A. and Rudler, M. and Alvarado, E. and Guardascione, M. A. and Tantau, M. and Bosch, J. and Torres, F. and Pavesi, M. and Garcia-Pagán, J. C. and Jansen, C. and Bañares, R. Rebleeding and mortality risk are increased by ACLF but reduced by pre-emptive TIPS. <i>Journal of Hepatology</i> . 2020; 73 (5) :1082-1091	
Wang, Z. W. and Liu, J. C. and Zhao, F. and Zhang, W. G. and Duan, X. H. and Chen, P. F. and Yang, S. F. and Li, H. W. and Chen, F. W. and Shi, H. S. and Ren, J. Z. Comparison of the Effects of TIPS versus BRTO on Bleeding Gastric Varices: A Meta-Analysis. <i>Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology</i> . 2020; 2020 :5143013	wrong interventions and comparison
Wang, Yun-Bing and Zhang, Jian-Ying and Gong, Jian-Ping and Zhang, Fan and Zhao, Yong Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration versus transjugular intrahepatic portosystemic shunt for treatment of gastric varices due to portal hypertension: A meta-analysis. <i>Journal of gastroenterology and hepatology</i> . 2016; 31 (4) :727-733	wrong comparison: Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration vs tips; gastric varices
Yao, Q. and Chen, W. and Yan, C. and Yu, J. and Jiang, T. and Cao, H. Efficacy and Safety of Treatments for Patients With Portal Hypertension and Cirrhosis: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis. <i>Frontiers in Medicine</i> . 2021; 8 :712918	wrong comparison
Zhang, Hu and Zhang, Hui and Li, Hui and Zhang, Heng and Zheng, Dan and Sun, Chen-Ming and Wu, Jie TIPS versus endoscopic therapy for variceal rebleeding in cirrhosis: A meta-analysis update. <i>Journal of Huazhong University of Science and Technology. Medical sciences = Hua zhong ke ji da xue xue bao. Yi xue Ying De wen ban = Huazhong keji daxue xuebao. Yixue Yingdewen ban</i> . 2017; 37 (4) :475-485	more recent meta-analysis available
Zhang, M. and Wang, G. and Zhao, L. and Wu, Z. and Zhang, W. and Zhang, C. Second prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with a high HVPG. <i>Scandinavian Journal of Gastroenterology</i> . 2016; 51 (12) :1502-1506	
Zhou, Guang-Peng and Jiang, Yi-Zhou and Sun, Li-Ying and Zhu, Zhi-Jun Early transjugular intrahepatic portosystemic shunt for acute variceal bleeding: a systematic review and meta-analysis. <i>European radiology</i> . 2021; 31 (7) :5390-5399	more recent meta-analysis of the same studies available
Zhou, Guang-Peng and Sun, Li-Ying and Wei, Lin and Qu, Wei and Zeng, Zhi-Gui and Liu, Ying and Jiang, Yi-Zhou and Zhu, Zhi-Jun Comparison between portosystemic shunts and endoscopic therapy for prevention of variceal re-bleeding: a systematic review and meta-analysis. <i>Chinese medical journal</i> . 2019; 132 (9) :1087-1099	more recent meta-analysis available

Literature search strategy

Embase.com - 15 oktober 2024

No.	Query	Results
#1	'acute variceal bleeding'/exp OR 'variceal bleeding'/exp OR 'variceal rebleeding'/exp OR 'variceal hemorrhage'/exp OR 'acute variceal hemorrhage'/exp OR (((variceal OR varix) NEAR/3 (bleed* OR rebleed* OR hemorrhage* OR haemorrhage*)):ti,ab,kw)	15676
#2	'esophagus varices'/exp OR 'esophagus varices bleeding'/exp OR (((esophag* OR oesophag*) NEAR/3 (varic* OR varix)):ti,ab,kw)	29452

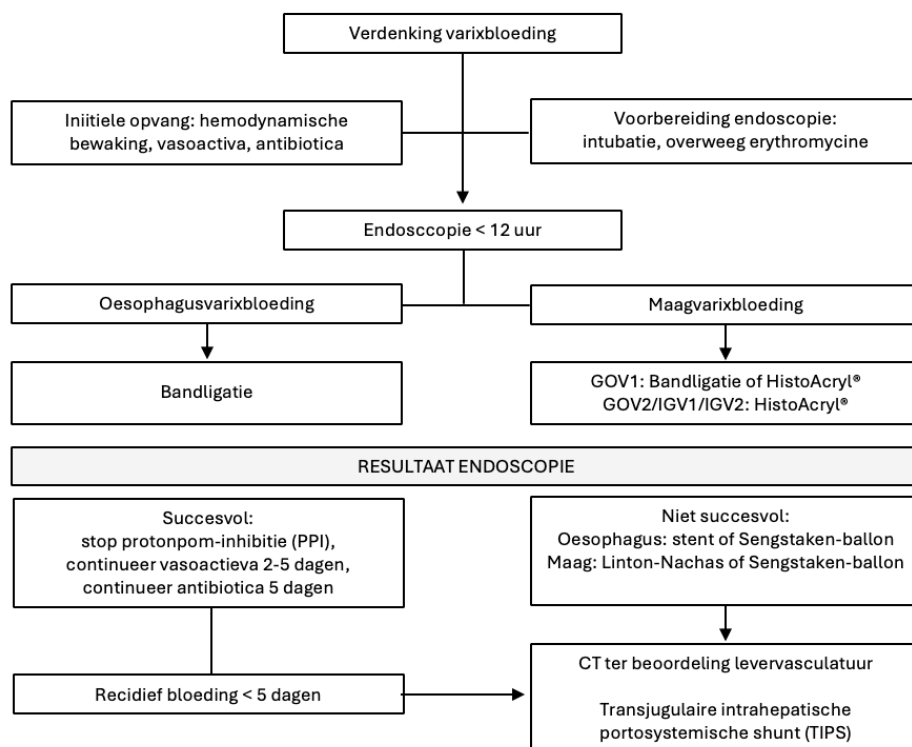
#3	'liver cirrhosis'/exp OR 'portal hypertension'/exp OR ((porta* NEAR/3 (hypertension* OR congestion*)):ti,ab,kw) OR 'cirrhosis':ti,ab,kw	282475
#4	'stomach varices'/exp OR 'gastric variceal bleeding'/exp OR 'stomach varices bleeding'/exp OR (((gastric* OR stomach*) NEAR/3 (varic* OR varix)):ti,ab,kw) OR igv1:ti,ab,kw OR 'igv 1':ti,ab,kw OR igvi:ti,ab,kw OR 'igv i':ti,ab,kw OR igv2:ti,ab,kw OR 'igv 2':ti,ab,kw OR igvii:ti,ab,kw OR 'igv ii':ti,ab,kw	7202
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	295231
#6	'transjugular intrahepatic portosystemic shunt'/exp OR ((transjugular* NEAR/3 (intrahepatic* OR 'intra hepatic*') NEAR/3 (shunt* OR stent*)):ti,ab,kw) OR ((transjugular* NEAR/3 (portosystemic* OR portasystemic* OR 'porto systemic*' OR 'porta systemic*' OR portacaval OR portal) NEAR/3 (shunt* OR stent*)):ti,ab,kw) OR tips:ti,ab,kw OR tipss:ti,ab,kw OR 'ptips':ti,ab,kw OR 'ptipss':ti,ab,kw	54998
#7	#5 AND #6	8712
#8	#7 AND [2010-2025]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	3483
#9	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR syntheses*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR syntheses*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta syntes*':ti,ab	1070189
#10	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	4125187
#11	#8 AND #9 - SR	287
#12	#8 AND #10 NOT #11 - RCT	374
#13	#11 OR #12 - Totaal	661

Ovid/Medline - 15 oktober 2024

#	Searches	Results
1	Gastrointestinal Hemorrhage/ or exp "Esophageal and Gastric Varices"/ or ((variceal or varix) adj3 (bleed* or rebleed* or hemorrhage* or haemorrhage*)):ti,ab,kf. or ((esophag* or oesophag*) adj3 (varic* or varix)):ti,ab,kf. or ((gastric* or stomach*) adj3 (varic* or varix)):ti,ab,kf. or igv1:ti,ab,kf. or igv 1:ti,ab,kf. or igvi:ti,ab,kf. or igv i:ti,ab,kf. or igv2:ti,ab,kf. or igv 2:ti,ab,kf. or igvii:ti,ab,kf. or igv ii:ti,ab,kf.	58022
2	exp Liver Cirrhosis/ or exp Hypertension, Portal/ or (porta* adj3 (hypertension* or congestion*)):ti,ab,kf. or cirrhosis:ti,ab,kf.	179296
3	1 or 2	216205
4	exp Portasystemic Shunt, Transjugular Intrahepatic/ or (transjugular* adj3 (intrahepatic* or intra hepatic*) adj3 (shunt* or stent*)):ti,ab,kf. or (transjugular* adj3 (portosystemic* or portasystemic* or porto systemic* or porta systemic* or portacaval or portal) adj3 (shunt* or stent*)):ti,ab,kf. or tips:ti,ab,kf. or tipss:ti,ab,kf. or ptips:ti,ab,kf. or ptipss:ti,ab,kf.	43108
5	3 and 4	4484
6	limit 5 to yr="2010 -Current"	2697
7	6 not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)	2429
8	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)):ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*)	782189

	adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	
9	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	2791351
10	7 and 8 - SR	182
11	(7 and 9) not 10 - RCT	212
12	10 or 11 - Totaal	394

Stroomschema 1. Endoscopische behandeling van varixbloedingen

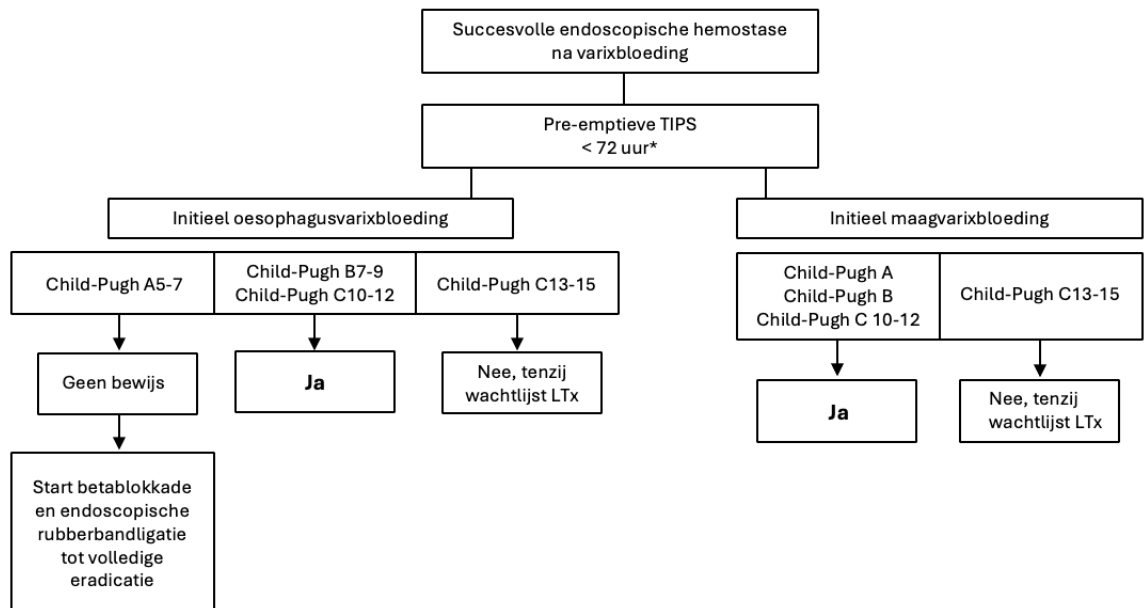


5

10

15

Stroomschema 2. TIPS bij maag- en oesophagusvarixbloedingen



*binnen 72 uur na de gastroscopie

Module Behandeling van angiodysplasieën

Uitgangsvraag

- 5 Welke (farmacologische) behandeling heeft de voorkeur bij patiënten met recidiverend bloedverlies of herhaalde significante anemie ten gevolge van dunne darm angiodysplasieën?

Introduction (English)

- 10 Patients with persistent anemia due to recurrent bleeding from angiodysplasias are often treated with multiple rounds of endoscopic coagulation. However, many patients do not respond sufficiently to this treatment, prompting the consideration of pharmaceutical options such as thalidomide and octreotide. This is primarily because, until now, there was no high-quality evidence supporting either treatment. However, two newly published randomized studies (one on thalidomide and one on octreotide) may potentially shift this approach.
- 15

Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following questions:

- 20 1. *What are the favorable and unfavorable effects of adjunct treatment with somatostatin analogs (octreotide, lanreotide or pasireotide), compared with standard of care alone (including repeated endoscopies, iron infusion and blood transfusions) in patients with recurrent gastrointestinal bleeding and/or significant anemia due to small-intestinal angiodysplasia?*
- 25 2. *What is the safety and efficacy of thalidomide compared with placebo in patients with recurrent gastrointestinal bleeding and/or significant anemia due to small-intestinal angiodysplasia?*

Table 1. PICO 1

Patients	Adult patients with recurrent gastrointestinal bleeding and/or significant anemia due to GI angiodysplasia
Intervention	Somatostatin analogs (octreotide, lanreotide, pasireotide) as add-on to standard of care
Control	Standard of care alone (including repeated endoscopic treatment, iron infusion and blood transfusions)
Outcomes	Blood transfusion requirements, number of bleeding episodes, side effects, quality of life
Other selection criteria	Study design: systematic reviews and randomized controlled trials

30 Table 2. PICO 2

Patients	Adult patients with recurrent gastrointestinal bleeding and/or significant anemia due to GI angiodysplasia
Intervention	Thalidomide
Control	Placebo
Outcomes	Blood transfusion requirements, number of bleeding episodes, side effects, quality of life
Other selection criteria	Study design: systematic reviews and randomized controlled trials

Relevant outcome measures

Octreotide

- 5 The guideline panel considered blood transfusion requirements (mean difference in the number of transfusion units (RBC + parenteral iron) between study groups) and the number of bleeding episodes as **critical** outcome measures for decision making; and treatment response (50% reduction in transfusion units compared with baseline), side effects (drug-related AEs: proportion of patients that experienced ≥ 1 AEs; and SAEs), and quality of life as **important** outcome measures for decision making.

10 *Thalidomide*

- The guideline panel considered blood transfusion requirements (number of blood transfusions and median difference for change in transfusion units/ volume of red blood cells) and (mean difference in) number of bleeding episodes as **critical** outcome measures for decision making; and side effects (any drug-related AEs and SAEs) and quality of life as **important** outcome measures for decision making.
- 15

A priori, the guideline panel did not define the outcome measures listed above but used the definitions provided in the studies.

- 20 The guideline panel defined the following minimal clinically (patient) important differences per outcome measure:

1. Octreotide

- number of transfusion units (RBC + parenteral iron): 2 units or a 30% reduction in blood transfusions;
- 25 • number of bleeding episodes: 2 episodes or a 30% reduction in the number of bleeding episodes;
- proportion of patients that experienced ≥ 1 drug-related AEs: 40% with 10% drop-out rate (patients that had to stop treatment due to side effects);
- proportion of patients that experienced ≥ 1 drug-related SAEs: 10%;
- 30 • quality of life: mean difference in scores of 2.5/50 or 5/100.

2. Thalidomide

- number of blood transfusions and/or transfusion units: 2 units or a 30% reduction in blood transfusions;
- 35 • number of bleeding episodes: 2 episodes or a 30% reduction in the number of bleeding episodes;
- side effects (any drug-related AEs): 40% with a 10% drop-out rate;
- quality of life: mean difference in scores of 2.5/50 or 5/100.

40 Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from the 1st of January 2000 until the 9th of April 2024. The detailed search strategy is listed under the tab 'Literature search strategy'. The systematic literature search resulted in 526 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- 45 • systematic reviews (searched in at least two databases, detailed search strategy with search date, in- and exclusion criteria, exclusion table, risk of bias assessment and results of individual studies available) and RCTs;
 - studies fulfilling the PICO criteria;
 - full-text publication in English.
- 50

12 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 10 studies were excluded (see the exclusion table under the tab 'Evidence tabellen'), and 2 studies were included.

5 Summary of literature

Description of studies

Two randomized controlled trials (RCT) (Goltstein, 2024; Chen, 2023) were included in the analysis of the literature.

- 10 **Goltstein (2024)** conducted a multicenter, open-label, parallel-group RCT (OCEAN-trial) to compare octreotide in addition to standard of care with standard of care alone in patients with angiodysplasia-related gastrointestinal (GI) bleeding and significant anemia. 62 patients with angiodysplasias of the GI tract were enrolled in 17 hospitals in the Netherlands. Patients were randomized in 1:1 ratio to receive standard of care (including endoscopic treatment, parenteral iron infusions (500 mg) and red blood cell (RBC) transfusions (500 mL)) and octreotide (40-mg octreotide long-acting release intramuscular every 28 days) in addition to standard of care. Patients (aged 72 ± 11 years, 32 males) were followed for 52 months, with an additional screening and follow-up visit at week 60.
- 15
- 20 The primary outcome was the mean difference in the number of transfusion units (RBC + parenteral iron) between the octreotide and standard of care groups.

Definitions of secondary outcomes used in the trial:

- The mean difference in bleeding episodes was defined as each noncontiguous episode in which hospital care was sought for anemia.
 - Side effects: investigator-reported adverse events (AEs) were classified according to the standard World Health Organization Adverse Reaction Terminology; serious adverse events (SAEs) were reported as defined by the European Medicines Agency; patient-reported AEs were defined as the proportion of patients that experienced AE (as reported at weeks 4, 16, 28, and 52).
 - Quality of life was assessed by the 36-Item Short Form Health Survey (SF-36), which uses 8 subdomains to evaluate physical and mental health. Subdomain scores range from 0 (worst) to 100 (best). A score of 50 resembles the mean score of the general population. SF-36 was distributed at week 0 and 52. Mean questionnaire scores at week 52 were compared between the intervention and standard of care groups.
- 25
- 30
- 35

- Chen (2023)** conducted a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial to investigate the (long-term) efficacy and safety of thalidomide for the treatment of recurrent bleeding due to small-intestinal angiodysplasias. Patients with recurrent bleeding (at least 4 bleeding episodes during the previous year) due to GI angiodysplasia were recruited from 10 hospitals in China and were randomly assigned to thalidomide (oral daily dose of 100 mg or 50 mg) or placebo for 4 months. The follow-up was at least 1 year after the end of the 4-month treatment period. The trial was divided in 4 periods: the observation period (day -365 to day 0), the treatment period (day 1 to day 120), the first follow-up period (the 1-year period after the end of the treatment period during which all the patients were followed), and the second follow-up period. The second follow-up period was intended only for a subgroup of patients who had cessation of bleeding (during the first follow-up period. The second follow-up period began at the end of the first follow-up period and lasted until the recurrence of bleeding or the end of the trial. In total, 150 patients who had at least 4 episodes of GI bleeding during the observation period underwent randomization in 1:1:1 ratio to 3 groups: 100-mg oral thalidomide, 50-mg oral thalidomide and the placebo group.
- 40
- 45
- 50

The median age was 62.2 years (range, 26.0 to 69.6), and 89 patients (59.3%) were females. Angiodysplasia was mostly located in the small bowel, with a small number of patients also having lesions in the colon (see Table 2).

- 5 There were no adjustments for multiple comparisons in the analysis of primary and secondary outcomes; missing data were imputed.

- 10 The primary outcome was effective response, defined as a reduction of at least 50% in the number of bleeding episodes that occurred during the year after the end of thalidomide treatment as compared with the number that occurred during the year before treatment.

Definitions of secondary outcomes used in the trial:

- 15
- Blood transfusion: occurrence of a blood transfusion during the first follow-up period.
 - Side effects: adverse events (AEs) were defined and graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5.0 and the ICH E6 (R2) guideline; any AE caused by the study drug.

Important study characteristics and results are summarized in Table 2. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables (under the tab 'Evidencetabellen').

Table 2. Characteristics of included studies

Author, year	Study characteristics	Participants (number, age, other important characteristics)	Comparison	Follow-up	Outcome measures	Risk of bias (per outcome measure)*
Goltstein, 2024	<u>Study design</u> investigator-initiated, multi-center, open-label, randomized, parallel-group, superiority trial <u>Setting and country:</u> Radboud University Medical Center, Nijmegen, the Netherlands	<u>Inclusion criteria</u> Patients ≥18 years with transfusion-dependent anemia with endoscopically confirmed gastric, small- and large-intestinal angiodysplasias, who received at least 4 transfusion units or parenteral iron infusions, or both, in the year preceding randomization <u>Exclusion criteria</u> Liver cirrhosis Child-Pugh C or liver failure, uncontrolled diabetes mellitus, symptomatic cholecystolithiasis, pregnant or lactating women; hereditary haemorrhagic diseases, hematologic disorders on active treatment, other alternative causes of GI bleeding, presence of left ventricular assist devices, cancer under active treatment, life expectancy <1 year; use of drugs with antiangiogenic properties (i.e., thalidomide and bevacizumab) <u>N at baseline</u> Intervention: 31 Control: 31 <u>Age</u> [mean, SD] Intervention/ Control	<u>Intervention</u> 2 intramuscular long-acting octreotide (Sandostatin long-acting release [LAR] formulation; Novartis) injections of 20 mg (40 mg in total) every 28 days as an adjunct to standard of care <u>Control</u> standard of care (including endoscopic treatment, parenteral iron and RBC transfusions prescribed at the discretion of the treating physician, according to a standard of care protocol to manage anemia) Patients in both groups were allowed to receive concomitant care, including endoscopic application of APC, discontinuation of antithrombotics, and use of tranexamic acid.	52 weeks additional screening and follow-up visit at week 60	<u>*Blood transfusion requirements</u> mean difference in the number of transfusion units: 10.2 (95% CI, 2.4 - 18.1), P=0.012 <u>*bleeding episodes</u>, mean difference 3.2 (95% CI, - 0.2 - 6.6) <u>*side effects</u> <u>patient-reported AEs</u>, <u>total</u>, intervention/control, [n, %] 22/31 (71) / 21/31 (68) Difference 1/31 (3) <u>AEs, drug-related</u> intervention/control, [n, %] 20/22 (91) / 7/21 (33) <u>SAEs</u> [n] 1 acute cholangitis	Some concerns (patient reported side effects, AEs; patient-reported QoL) LOW (other outcomes)

		72.5 ± 9.9 / 71.8 ± 12.6 <u>Sex</u> [male, %] Intervention/ Control 15 (48) / 17 (55) <u>Associated comorbidities, total study population</u> [n, %] valvular heart disease 29 (47) diabetes mellitus 22 (35) chronic renal failure 10 (16) <u>Co-medications, total study population</u> [n, %] antithrombotics 49 (79) antiplatelets 28 (45) Anticoagulants 18 (29) <u>Locations of angiodysplasias, total study population</u> [n, %] small bowel 54 of 62 (87) colon 30 (48) stomach 17 (27)			1 hypoglycemic episode with loss of consciousness <u>*quality of life</u> - mean difference for physical component score (SF-36) 5.0 (95% CI, -0.4 to 10.4) - mean difference for mental component score (SF-36) 7.2 (95% CI, 1.0–13.4)	
Chen, 2023	Study design: multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial Setting and country:	<u>Inclusion criteria</u> Adult patients with recurrent GI bleeding who had small-intestinal angiodysplasia, as confirmed by capsule endoscopy or balloon-assisted enteroscopy (or both), and	<u>Intervention:</u> Oral thalidomide in 2 doses – 100 mg and 50 mg (four 25-mg tablets or two	<u>Trial timeline was divided in 4 periods:</u> *observation period (day –365 to day 0), *treatment	<u>*Blood transfusion requirements</u> blood transfusion during 1 year after stopping thalidomide vs placebo	HIGH (all outcomes)

	Renji Hospital, Shanghai, China	at least 4 episodes of recurrent bleeding during the previous year; women of childbearing potential were asked to use contraception <u>Exclusion criteria</u> liver cirrhosis, esophageal varices, severe cardiovascular or respiratory comorbidity, diabetes, renal failure, neuropathy, continuous use of NSAIDs, anticoagulants, antiplatelets, etc (full list in the study protocol) <u>N at baseline</u> Intervention: 100 mg n=51 50 mg n=49 Control (placebo) n=50 <u>Age</u> [median, IQR] Intervention (100 mg/ 50 mg)/ control: 61.9 (54.0–64.4) / 62.7 (56.1–64.7) / 62.7 (56.4–66.2) <u>Sex, female</u> [n, %] Intervention (100 mg/ 50 mg)/ control 29 (56.9) / 32 (65.3) / 28 (56.0) <u>Co-morbidities, [n, %] Intervention (100 mg/ 50 mg)/ control:</u>	25-mg tablets (50 mg total) plus two placebo tablets), <u>Control:</u> placebo (four placebo tablets) 1 tablet 4x per day during 120 days	period (day 1 to day 120), *first follow-up period (1-year after the end of treatment period), *second follow-up period (only for patients who had cessation of bleeding during the first follow-up period (for a subgroup of patients with cessation of bleeding)	100-mg thalidomide relative risk: RR 0.28 (95% CI, 0.15 - 0.54). 50-mg thalidomide RR 0.39 (95% CI, 0.23 - 0.68). <u>Number of transfusion units:</u> N/A for comparison intervention vs control * <u>Bleeding episodes</u> N/A for intervention vs control *<u>Side effects:</u> any AE caused by the study drug) [n %] 100-mg thalidomide 35 (68.6) 50-mg thalidomide 27 (55.1) Placebo 14 (28.0) (presented without P-values) *<u>Quality of life</u> N/A	
--	------------------------------------	---	--	---	---	--

		Coronary heart disease 2 (3.9)/ 2 (4.1)/2 (4.0) Hypertension 12 (23.5)/ 12 (24.5)/ 13 (26.0) Diabetes 3 (5.9)/ 2 (4.1)/ 3 (6.0) Asthma 0/ 1 (2.0)/ 0 <u>Small intestinal angiodysplasia + colonic lesions, [n, %] Intervention (100 mg/ 50 mg)/ control:</u> 3 (5.9)/ 3 (6.1)/ 5 (10.0)				
--	--	--	--	--	--	--

*For further details, see risk of bias table in the appendix.

APC, argon plasma coagulation. NA, not available.

Results

1. Octreotide

Blood transfusion requirements: the mean difference in number of transfusion units (RBC + parenteral iron) (critical outcome)

- 5 Goltstein (2024) found that patients receiving octreotide required a mean adjusted number of 11.0 (95% confidence interval (CI), 5.5 - 16.5) transfusion units during the study year, compared with 21.2 (95% CI, 15.7 - 26.7) transfusion units in the standard of care group.

The mean difference in the number of transfusion units was 10.2 (95% CI, 2.4 - 18.1).

- 10 Patients in the octreotide group required a mean adjusted number of 8.2 (95% CI, 3.2–13.2) RBC transfusions and 2.8 (95% CI, 1.3–4.3) iron infusions, compared with 16.8 (95% CI, 11.8–21.8) and 4.6 (95% CI, 3.1–6.0) in the standard of care group.

- 15 The mean difference for RBC transfusions was 8.6 (95% CI, 1.4–15.7) and for intravenous iron infusions it was 1.8 (95% CI, 0.3–3.9).

Number of bleeding episodes (critical outcome)

- 20 In the study by Goltstein (2024) patients in the octreotide group had 5.3 (95% CI 2.9–7.6) bleeding episodes during the study year, compared to 8.5 (95% CI, 6.1–10.8) bleeding episodes in the standard of care group. Adjusted mean difference for bleeding episodes was 3.2 (95% CI, - 0.2 - 6.6).

Side effects (AEs): proportion of patients who experienced ≥ 1 AEs (important outcome)

- 25 Goltstein (2024) found that total number of patients with at least 1 AE was 22 out of 31 (71%) patients in the octreotide group and 21 out of 31 (68%) patients in the standard of care group, difference of 1 out of 31 patients (3%).

Of the 22 patients with at least 1 AEs in the octreotide group 20 (91%) patients reported drug-related AEs, compared to 7 out of 21 (33 %) patients in the standard of care group.

- 30 Side effects (SAEs): number of patients who experienced SAEs (important outcome)
SAEs developed in 2 patients on octreotide (1 acute cholangitis and 1 hypoglycemic episode with loss of consciousness).

- 35 Quality of life (important outcome)

The study by Goltstein (2024) examined 8 domains of health by the SF-36 survey and found that the adjusted physical component summary scores were 41.5 (95% CI, 37.6–65.3) in the octreotide group vs. 36.5 (95% CI, 32.8–40.2)) in the standard of care group. The mean difference for physical component score (SF-36) was 5.0 (95% CI, -0.4 to 10.4).

- 40 The adjusted mental component summary scores were 49.1 (95% CI, 44.6–53.6) in the octreotide group vs. 41.9 (95% CI, 37.6–46.2) in the standard of care group. The mean difference for mental component score (SF-36) was 7.2 (95% CI, 1.0–13.4).

- 45 **2. Thalidomide**

Blood transfusion requirements: number of blood transfusions (during the first follow-up period) (critical outcome)

- 50 Chen (2023) investigated the occurrence of blood transfusions during the first follow-up period (1 year after finishing the 4-month treatment with thalidomide). The relative risk (RR) for receipt of a blood transfusion in the 100-mg thalidomide group vs placebo group was

0.28 (95% CI, 0.15 - 0.54). The RR for a blood transfusion in the 50-mg thalidomide group vs placebo group was 0.39 (95% CI, 0.23 - 0.68).

Blood transfusion requirements: median change in transfusion units/ volume of red blood cells (critical outcome)

5 The results for comparison thalidomide vs placebo for the outcome measure 'median change in transfusion units' were not presented in the study by Chen (2023). The comparison for this outcome measure was made between the observation period and the 1st follow-up period (pre- and post-treatment).

10 Number of bleeding episodes (critical outcome)

The results for a direct comparison between thalidomide vs. placebo for the outcome measure 'median bleeding episodes' were not presented in the study by Chen (2023). The comparison for the median change of bleeding episodes per study group is made between the observation period and the 1st follow-up period (see Evidence table for the definition of treatment periods).

Side effects: proportion of patients with any AE caused by the study drug (important outcome)

20 In the study by Chen (2023) the total number of any adverse events was 35 (68.6%) in the 100 mg- thalidomide group, 27 (55.1%) in the 50 mg- thalidomide group and 14 (28.0%) in the placebo group.

Quality of life (important outcome)

25 The outcome measure 'quality of life' was not reported in the study by Chen (2023).

Summary of Findings

Octreotide

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Conclusions
		standard of care	octreotide		
Blood transfusion requirements ¹ (critical)	Based on data from 62 participants in 1 study Follow up 52 weeks	21.2 (Mean)	11.0 (Mean)	Moderate Due to serious imprecision (only one study, few participants). ²	Use of octreotide in addition to standard of care likely decreases blood transfusion requirements when compared with standard of care alone in patients with GI bleeding and/or anemia due to GI angiodysplasias. (Goltstein, 2024)
		Difference: MD 10.2 fewer (CI 95% 2.4 fewer - 18.1 fewer)			
Bleeding episodes (critical) ³	Based on data from 62 participants in 1 study Follow up 52 weeks	8.5 (Mean)	5.3 (Mean)	Moderate Due to serious imprecision (only one study, few participants). ²	Use of octreotide in addition to standard of care likely decreases the number of bleeding episodes when compared with standard of care alone in patients with GI bleeding and/or anemia due to GI angiodysplasias. (Goltstein, 2024)
Proportion of patients who experienced ≥ 1 AEs ⁵ (important)	Based on data from 62 participants in 1 study Follow up 52 weeks	21 out of 31 (71%)	22 out of 31 (68%)	Low Due to serious imprecision, due to serious risk of bias. ^{2,4}	Use of octreotide in addition to standard of care may increase the number of patient-reported AEs when compared with standard of care alone in patients with GI bleeding and/or anemia due to GI angiodysplasias. (Goltstein, 2024)
		Difference: 1 out of 31 (3%)			
Number of patients with SAEs (important)	Based on data from 62 participants in 1 study Follow up 52 weeks	0 out of 31	2 out of 31	Low Due to serious imprecision, due to serious risk of bias. ^{2,4}	Use of octreotide in addition to standard of care may increase the number of SAEs when compared with standard of care alone in patients with GI bleeding and/or anemia due to GI angiodysplasias. (Goltstein, 2024)
		Difference: 2 out of 31 (6.5%)			
Quality of life (physical component summary scores) ⁶	Measured by: SF-36 Scale: from 0 to 100, normalized scores (higher	36.5 (Mean)	41.5 (Mean)	Low Due to serious imprecision, due to serious risk of bias ^{2,4}	Use of octreotide in addition to standard of care may increase the quality of life (physical component) compared with standard of care alone in patients with GI bleeding and/or anemia due to GI angiodysplasias.
		Difference: MD 5.0 higher			

(important)	scores indicating better QoL Based on data from 62 participants in 1 studies Follow up 52 weeks	(CI 95% 0.4 higher - 10.4 higher)			(Goltstein, 2024)
Quality of life (mental component summary scores) ⁶ (important)	Measured by: SF-36 Scale: 0 – 100, normalized scores (higher scores indicating better QoL) Based on data from 62 participants in 1 studies ¹⁴ Follow up 52 weeks	41.9 (Mean)	49.1 (Mean)	Low Due to serious imprecision, due to serious risk of bias ^{2,4}	Use of octreotide in addition to standard of care may increase the quality of life (mental component) compared with standard of care alone in patients with GI bleeding and/or anemia due to GI angiodysplasias. (Goltstein, 2024)
		Difference: MD 7.2 higher (CI 95% 1.0 lower - 13.4 higher)			

¹mean difference in the number of transfusion units (RBC transfusions per 500 mL or packed cell + intravenous iron infusions per 500 mg) between the octreotide and standard of care groups

²**Imprecision: serious.** Only data from one study, low number of patients.

³mean difference in bleeding episodes was defined as each noncontiguous episode in which hospital care was sought for anemia.

⁴**Risk of Bias: serious.** Inadequate (description of) concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias; **Imprecision: serious.** Only data from one study, low number of patients.

⁵patient-reported AEs were defined as the proportion of patients that experienced ≥1 AEs (as reported at weeks 4, 16, 28, and 52).

⁶quality of life was assessed by the 36-Item Short Form Health Survey (SF-36).

Thalidomide

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates			Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Conclusions
		placebo	thalidomide 50 mg	thalidomide 100 mg		
Blood transfusion requirements: number of blood transfusions (critical)	Relative risk 50 mg-group: 0.28 (95% CI 0.15 - 0.54) Relative risk 100 mg-group: 0.39 (95% CI 0.23 - 0.68) Based on data from 150 participants in 1 study Follow up 52 weeks	620 per 1000	174 per 1000	242 per 1000	Low ¹ Due to serious imprecision, due to serious risk of bias	Use of thalidomide may result in a decrease in blood transfusions when compared with placebo in patients with recurrent GI bleeding and/or anemia due to GI angiodysplasias. (Chen, 2023)
		Difference 50 mg-group: 446 fewer per 1000 (CI 95% 527 fewer — 285 fewer) Difference 100 mg-group: 378 fewer per 1000 (CI 95% 477 fewer — 198 fewer)				

Median change in transfusion units/ volume of red blood cells (critical)	-	-			No GRADE (no evidence was found)	No conclusions could be drawn regarding the effect of thalidomide on the median change in transfusion units/ volume of red blood cells when compared with placebo in patients with GI bleeding and/or anemia due to GI angiodysplasias, because of absence of data.
Bleeding episodes (critical)	-	-			No GRADE (no evidence was found)	No conclusions could be drawn regarding the effect of thalidomide on bleeding episodes when compared with placebo in patients with GI bleeding and/or anemia due to GI angiodysplasias, because of absence of data.
Proportion of patients with any AE (important)	Based on data from 150 participants in 1 study Follow up 52 weeks	14 out of 50 (28.0%)	27 out of 49 (55.1%)	35 out of 51 (68.6%)	Low ³ Due to serious imprecision, due to serious risk of bias	Use of thalidomide may result in an increase in (drug-related) adverse events when compared with placebo in patients with recurrent GI bleeding and/or anemia due to GI angiodysplasias. (Chen, 2023)
		Difference 50 mg group: 13 (26%) Difference 100 mg group: 21 (42%)				
Quality of life (important)	-	-			No GRADE (no evidence was found)	No conclusions could be drawn regarding the effect of thalidomide on quality of life when compared with placebo in patients with GI bleeding and/or anemia due to GI angiodysplasias, because of absence of data.

¹**Risk of Bias: serious.** Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias; **Imprecision: serious.** Low number of patients, Only data from one study;

²**Risk of Bias: serious.** Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias; **Imprecision: serious.** Low number of patients, Only data from one study;

³**Risk of Bias: serious.** Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias; **Imprecision: very serious.** Only data from one study, Low number of patients.

5

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NL)

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Er is een systematische zoekactie uitgevoerd naar de effecten van octreotide als add-on op de standaardbehandeling en thalidomide vergeleken met placebo bij patiënten met herhaalde gastro-intestinale bloedingen en/of significante anemie door angiodysplasieën. Er werden twee gerandomiseerde studies gevonden (één over octreotide en één over thalidomide) die aan de inclusiecriteria voldeden.

Goltstein (2024) voerde een multicenter, open-label, gerandomiseerde studie uit naar het effect van octreotide (Sandostatine intramusculair, 40 mg iedere 28 dagen gedurende 1 jaar) als aanvulling op standaardzorg bij patiënten met transfusie-afhankelijke anemie door angiodysplasieën. Octreotide leidde tot een significante vermindering van het aantal bloedtransfusies (gemiddeld verschil van 10.2 eenheden, 95% CI, 2.4-18.1; $P=0.012$), wat wijst op minder bloedverlies.

Een respons, gedefinieerd als een vermindering van $\geq 50\%$ in het aantal benodigde transfusies in vergelijking met het jaar vóór en na randomisatie, werd bereikt door 19 patiënten (61%) in de octreotide-arm, vergeleken met 6 patiënten (19%) in de controlegroep. Hoewel de studie suggereert dat octreotide effectief is in het verminderen van de transfusiebehoefte, waren er enkele zorgen over bijwerkingen. Patiënten in de interventiegroep rapporteerden meer geneesmiddel-gerelateerde bijwerkingen (65% in de interventiegroep vergeleken met 23% in de controlegroep). De bijwerkingen waren echter grotendeels mild en verdwenen vanzelf, en slechts 6% van de patiënten onderbrak de behandeling vanwege bijwerkingen.

De studie had echter een relatief kleine steekproefomvang en was niet dubbelblind, wat de kans op vertekening verhoogt. Daarom wordt de bewijskracht voor deze interventie als matig beschouwd, ondanks de veelbelovende resultaten.

Chen (2023) voerde een multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde studie uit naar het effect van thalidomide (50 mg tot 100 mg dagelijks gedurende 4 maanden) bij patiënten met recidiverende bloedingen door angiodysplasieën. In deze studie was het primaire eindpunt een effectieve respons, gedefinieerd als een afname van ten minste 50% in het aantal bloedingen tijdens het eerste jaar follow-up in vergelijking met het jaar vóór de behandeling. Dit eindpunt werd bereikt door 68,6% (35 van 51 patiënten) in de 100 mg thalidomide-groep, 51,0% (25 van 49 patiënten) in de 50 mg groep, en 16,0% (8 van 50 patiënten) in de placebogroep ($P<0.001$).

Wat betreft bloedtransfusies toonde de studie een mediane afname tijdens het eerste follow-upjaar in vergelijking met de observatieperiode van -2.0 eenheden (IQR, -3.5 tot -2.0) in de 100 mg groep, -3.0 eenheden (IQR, -6.0 tot -1.0) in de 50 mg groep, en 0 eenheden (IQR, -2.0 tot 1.0) in de placebogroep. Het is echter belangrijk op te merken dat het onbekend is hoeveel patiënten voorafgaand aan de behandeling transfusie-afhankelijk waren.

Thalidomide ging gepaard met aanzienlijke bijwerkingen, met name in de groep die 100 mg per dag ontving (68,6% rapporteerde bijwerkingen). De meest gerapporteerde bijwerkingen waren vermoeidheid, obstipatie en neuropathie, wat de tolerantie van de behandeling negatief kan beïnvloeden. Artsen moeten derhalve voorzichtig zijn bij het voorschrijven van thalidomide, omdat de kans op ernstige bijwerkingen afhankelijk is van de cumulatieve

dosering. De bewijskracht voor thalidomide wordt als laag beschouwd voor effectiviteit en veiligheid.

5 Octreotide heeft waarschijnlijk een klinisch relevant effect op het aantal van bloedtransfusies (cruciale uitkomstmaat) en het aantal bloedingen (cruciale uitkomstmaat) vergeleken met alleen standaardbehandeling. Voor de belangrijke uitkomstmaat 'bijwerkingen (aantal AE's en SAE's)' is er mogelijk geen klinisch relevant verschil tussen patiënten die wel of geen octreotide naast de standaardbehandeling hebben gebruikt. Voor de belangrijke uitkomstmaat 'kwaliteit van leven' is er mogelijk een klinisch relevant verschil
10 bij gebruik van octreotide.

Thalidomide heeft mogelijk een klinisch relevant effect op het aantal bloedtransfusies (cruciale uitkomstmaat). Er konden geen conclusies getrokken worden over het effect van thalidomide vergeleken met placebo op de overige cruciale uitkomstmaten (aantal
15 bloedingen; verschil in het aantal getransfundeerde units rode bloedcellen).

Thalidomide heeft mogelijk een klinisch relevant effect op de belangrijke uitkomstmaat 'aantal bijwerkingen (AE's)'. Er konden geen conclusies getrokken worden over het effect van thalidomide op de uitkomstmaat 'kwaliteit van leven'.
20

Kwaliteit van bewijs

De overall kwaliteit van bewijs voor octreotide als add-on op standaardbehandeling is redelijk. Dit betekent dat we redelijk zeker zijn over het gevonden geschatte effect van octreotide op de cruciale uitkomstmaten.
25

Er is afgewaardeerd vanwege:

- Risk of Bias: de studie was niet dubbelblind.
- Imprecisie: onnauwkeurigheid door een relatief kleine steekproefomvang.

30 De overall kwaliteit van bewijs voor thalidomide is laag. Dit betekent dat we onzeker zijn over het gevonden geschatte effect van thalidomide op de cruciale uitkomstmaten.

Er is afgewaardeerd vanwege:

- Risk of Bias: methodologische beperkingen van de studie (mogelijke selectiebias).
- Imprecisie: onnauwkeurigheid door een relatief kleine steekproefomvang.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)

Bij de keuze tussen octreotide en thalidomide moet zorgvuldig rekening worden gehouden met de voorkeuren van de patiënt, vooral wat betreft de duur van de behandeling en het
40 risico op bijwerkingen.

Octreotide wordt toegediend via dagelijkse subcutane injecties of maandelijks intramusculaire injecties, waarbij de maandelijks injecties de therapietrouw bevorderen, omdat deze door een verpleegkundige worden uitgevoerd. Echter, voor patiënten die de voorkeur geven aan orale medicatie is dit een nadeel. Zeldzame, maar ernstige bijwerkingen zoals cholangitis en hypoglykemie moeten worden besproken, evenals de kans op milde bijwerkingen zoals diarree en buikpijn, vooral aan het begin van de behandeling. Dit maakt octreotide geschikt voor patiënten die een stabiele, langdurige behandeling verkiezen, met de optie van maandelijks in plaats van dagelijks medicatiegebruik.
50

Thalidomide biedt het voordeel van orale toediening, maar het risico op ernstige bijwerkingen, zoals polyneuropathie, beperkt het langdurige gebruik. Vaak kan slechts één behandelcyclus van vier maanden worden gegeven, en er is een aanzienlijke kans op terugval na afloop (Laine, 2023). Bijwerkingen zoals vermoeidheid, obstipatie en neuropathie kunnen het welzijn van de patiënt aantasten.

Voor patiënten met een langere levensverwachting kan octreotide de voorkeur hebben vanwege de lagere kans op ernstige bijwerkingen en de betere therapietrouw. Voor patiënten die orale medicatie prefereren, kan thalidomide in eerste instantie aantrekkelijker lijken, mits ze goed geïnformeerd zijn over de potentiële risico's en het beperkte langdurige gebruik.

Kostenaspecten

De kosten van medicatie spelen een belangrijke rol in de keuze tussen octreotide en thalidomide. Thalidomide wordt oraal ingenomen, terwijl octreotide subcutaan (kortwerkend) of intramusculair (langwerkend) moet worden geïnjecteerd.

Langwerkende somatostatine-analogen, zoals octreotide, kosten ongeveer €800,- per 20 mg per 28 dagen, wat neerkomt op €25,- per dag. Voor 40 mg (eenmalige dosering octreotide) verdubbelen de kosten, aangezien er geen injecties van 40 mg beschikbaar zijn.

Kortwerkende, subcutane, somatostatine-analogen, evenals thalidomide, zijn aanzienlijk goedkoper en kosten beide ongeveer €15,- per dag. Deze prijs omvat niet de kosten van toediening, aangezien langwerkende octreotide intramusculair moet worden toegediend.

De kosteneffectiviteit van octreotide is nog niet in grote gerandomiseerde studies onderzocht. In de OCEAN-studie werd het gebruik van octreotide als relatief duur beoordeeld, vooral door de hogere dosering en intramusculaire toediening (Goltstein, 2024), hoewel hiervoor geen sterke onderbouwing werd gegeven. Omdat het zorgverbruik van transfusie-afhankelijke patiënten met angiodysplasieën vaak hoog is door frequente endoscopieën, SEH-bezoeken, ziekenhuisopnames en bloedtransfusies, kan een effectief geneesmiddel, ondanks de hogere medicatiekosten, toch kosteneffectief zijn. Dit wordt ondersteund door een retrospectieve studie bij transfusie-afhankelijke patiënten (Klímová, 2015), die aantoont dat de kosten tijdens behandeling met langwerkende octreotide met 61,5% daalden, waarbij zowel medicatiekosten als zorg-gerelateerde uitgaven werden meegenomen.

Langwerkende octreotide wordt vaak verkozen boven de kortwerkende variant vanwege betere therapietrouw en gebruiksgemak. Artsen zouden kunnen overwegen kosten te reduceren door de kortwerkende vorm voor te schrijven. Het is echter essentieel dat kosten worden afgewogen tegen therapietrouw en de klinische voordelen voor elke individuele patiënt.

De gemiddelde prijs van thalidomide 50 mg is € 24,94 per dag. De gemiddelde prijs per verpakking € 349,13 exclusief kosten gemaakt door de apotheek. Thalidomide wordt over het algemeen niet vergoed door de basiszorgverzekering, omdat het niet in het standaard Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) zit en het een duur specialistisch medicijn is, waardoor de patiënten zelf de kosten moeten betalen, tenzij er sprake is van zeer specifieke medische uitzonderingen of een aanvullende verzekering.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)

De noodzaak van intramusculaire injecties bij octreotide kan ongelijkheid veroorzaken, vooral voor patiënten met beperkte mobiliteit of voor wie toegang tot gespecialiseerde zorg minder haalbaar is, zoals ouderen of mensen in afgelegen gebieden. Het afhankelijk zijn van zorgverleners voor de toediening kan de toegankelijkheid beperken.

Thalidomide, als orale behandeling, is breder toegankelijk en gemakkelijker te gebruiken, wat vooral voordelig is in situaties waar minder intensieve medische ondersteuning beschikbaar is. Echter, de noodzaak voor intensieve monitoring vanwege het risico op ernstige bijwerkingen kan een belemmering vormen voor patiënten in gebieden met beperkte toegang tot specialistische zorg.

Daarentegen kan de afname van bloedverlies en anemie door beide behandelingen leiden tot minder vermoeidheid, wat de kwaliteit van leven verbetert en patiënten in staat stelt om actiever deel te nemen aan dagelijkse activiteiten en sociale participatie, wat essentieel kan zijn voor hun welzijn.

Aanvaardbaarheid

Ethische aanvaardbaarheid

Octreotide lijkt ethisch aanvaardbaar te zijn voor de betrokkenen, vooral omdat het minder frequent hoeft te worden toegediend en patiënten baat kunnen hebben bij de vermindering van bloedverlies en anemie. Er zijn geen ethische bezwaren tegen deze interventie, zolang patiënten goed worden geïnformeerd over de noodzaak van injecties en de mogelijke bijwerkingen.

Thalidomide kan ethisch aanvaardbaar zijn voor patiënten die de voorkeur geven aan orale medicatie, maar de hoge kans op ernstige bijwerkingen, zoals neuropathie, kan de ethische overwegingen compliceren, vooral als langdurige behandeling wordt overwogen. Het is essentieel dat patiënten volledig geïnformeerd zijn over de risico's, zodat zij een weloverwogen beslissing kunnen nemen. Bovendien mogen beide behandelingen, vooral thalidomide vanwege zijn teratogene effecten, niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Dit is echter meestal niet relevant voor de doelgroep van oudere patiënten met angiodysplasieën.

Duurzaamheid

Wat betreft duurzaamheid lijken beide behandelingen een beperkte milieu-impact te hebben, hoewel octreotide mogelijk meer verbruik van medische hulpmiddelen en extra reisebewegingen van de patiënt of zorgverleners met zich meebrengt door de maandelijkse injecties. Dit kan een lichte stijging in afvalproductie veroorzaken, in vergelijking met thalidomide, dat oraal wordt ingenomen en geen injectiehulpmiddelen vereist. Echter, deze verschillen in milieu-impact zijn waarschijnlijk gering, mede door de (gewenste) afname in aantal bloedtransfusies en de milieu-impact die deze met zich mee brengt (verbruik medische hulpmiddelen tijdens opname, vervoer etc). In termen van transport en productieprocessen lijken beide behandelingen vergelijkbaar, zonder dat er duidelijke duurzaamheidsvoordelen zijn voor de ene boven de andere interventie.

Haalbaarheid

Octreotide wordt regelmatig toegepast en is goed haalbaar in de praktijk. De maandelijkse injecties, die vaak in een klinische setting moeten worden toegediend, kunnen echter logistieke belemmeringen opleveren. Thalidomide is gebruiksvriendelijker omdat het oraal wordt ingenomen, maar vereist strikte monitoring vanwege ernstige bijwerkingen. Dit kan

een uitdaging vormen voor patiënten in gebieden met beperkte toegang tot specialistische zorg.

Aanbevelingen

5 Rationale van aanbeveling-1: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De behandeling met langwerkende octreotide (40 mg) heeft aangetoond het aantal benodigde bloedtransfusies significant te verminderen bij patiënten met angiodysplasieën die ondanks endoscopische behandeling (standaardbehandeling) nog steeds last hebben van transfusie-afhankelijke anemie. Hoewel de hogere kosten en de noodzaak van maandelijkse injecties als nadelen worden ervaren, zijn de bijwerkingen over het algemeen mild en zelflimiterend, met een laag percentage patiënten dat de behandeling moet staken. Bovendien biedt de maandelijkse toediening goede therapietrouw, wat het een praktische optie maakt voor veel patiënten.

- 15 Naast het gebruik van langwerkend octreotide in hoge dosering, zijn er ook pre-post design studies die kortwerkend octreotide of langwerkend octreotide in lagere doseringen (10, 20, 30 mg) hebben onderzocht (Goltstein, 2021). Deze studies suggereren dat de effectiviteit van deze behandelopties vergelijkbaar is, maar omdat het geen gerandomiseerde onderzoeken betreft, kunnen deze bevindingen niet als standaardbehandeling worden
- 20 aanbevolen. Artsen kunnen echter, afhankelijk van de patiëntomstandigheden, subcutane injecties of lagere doseringen overwegen.

- Het is nog niet duidelijk of octreotide op termijn gestopt of afgebouwd kan worden. Enkele studies suggereren dat octreotide bij een langdurig afgenomen transfusiebehoefte na enkele
- 25 maanden kan worden afgebouwd. Gezien het kostenperspectief en de bijwerkingen kan het voor artsen zinvol zijn om de dosering van octreotide bij goed klinisch resultaat te verlagen.

Eindoordeel:

Sterke aanbeveling voor (Doen))

30

Start de behandeling met octreotide (40 mg, intramusculair elke 28 dagen) bij patiënten met transfusie-afhankelijke anemie door angiodysplasieën, met inachtneming van de mogelijke milde bijwerkingen en de voorkeuren van de patiënt.

Probeer af te bouwen naar 20 mg octreotide (intramusculair elke 28 dagen) bij een langdurige afname van de transfusiebehoefte.

Bespreek met de patiënt de bijwerkingen van octreotide: pijn bij de injectieplaats (vooral bij intramusculaire injecties), risico op hypoglykemie, gastro-intestinale bijwerkingen (diarree, galstenen) en glucose-intolerantie.

Rationale van aanbeveling-2: weging van argumenten voor en tegen de interventies

- De behandeling met thalidomide (50 en 100 mg) heeft een significant effect op het verminderen van bloedingen bij patiënten met angiodysplasieën, vooral bij patiënten die
- 35 andere behandelingen niet goed verdragen of bij wie deze ineffectief zijn. Voor deze patiëntengroep, die ondanks endoscopische behandeling last houdt van transfusie-afhankelijke anemie, kan thalidomide overwogen worden. Echter, vanwege de aanzienlijke kans op ernstige bijwerkingen, met name neuropathie, moet het gebruik van thalidomide met voorzichtigheid worden overwogen. Hoewel huidig bewijs suggereert dat het effect van
- 40 100 mg mogelijk iets groter is, kan overwogen worden te starten met 50 mg gezien het doserings-afhankelijke effect van thalidomide op polyneuropathie.

Monitoring van neuropathie is essentieel en moet ten minste bestaan uit periodieke neurologische controles, inclusief looptests en controle van gevoel, om vroegtijdige tekenen van bijwerkingen te detecteren. Patiënten moeten goed geïnformeerd zijn over de risico's, en de behandeling moet worden beperkt tot één cyclus van vier maanden, tenzij herhaald gebruik strikt noodzakelijk is, aangezien niet duidelijk is of het effect op de transfusiebehoefte na stopzetting van thalidomide langdurig aanhoudt. Een tweede behandelcyclus vergroot het risico op doserings-afhankelijke bijwerkingen (polyneuropathie).

Eindoordeel:

Zwakke aanbeveling tegen (Niet doen)

Wees terughoudend met het gebruik van thalidomide en overweeg het enkel bij patiënten met recidiverende bloedingen door angiodysplasieën die niet reageren op octreotide, waarbij strikte monitoring op bijwerkingen vereist is.

Rationale van aanbeveling-3: weging van argumenten voor en tegen de interventies voor een subgroep vruchtbare patiënte

Zowel thalidomide als octreotide hebben implicaties voor vruchtbare patiënten, maar met verschillende veiligheidsprofielen. Thalidomide is een bekend teratogeen middel, wat strikte maatregelen vereist om zwangerschap te voorkomen. Octreotide heeft geen bekende teratogene effecten, maar er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik ervan tijdens de zwangerschap. Daarom moet bij beide middelen voorzichtigheid worden betracht, vooral bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

Eindoordeel:

Octreotide: zwakke aanbeveling voor (Doen) (met advies voor anticonceptie).

Thalidomide: sterke aanbeveling tegen (Niet doen) (voorkomen zwangerschap bij het gebruik van thalidomide (RMP, risicomanagementprogramma)).

Adviseer patiënten van vruchtbare leeftijd die worden behandeld met thalidomide of octreotide over passende maatregelen om zwangerschap te voorkomen.

Kennisvragen

Tijdens de ontwikkeling van deze module is systematisch naar onderzoeken gezocht die de zoekvraag kunnen beantwoorden. Door gebruik te maken van een systematische literatuuranalyse met beoordeling van de bewijskracht is duidelijk geworden dat er binnen deze module nog kennisvragen bestaan.

De werkgroep meent dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk.

Kennisvragen:

1. Wat is het risico op recidief bloedverlies bij patiënten met gastro-intestinale angiodysplasieën na het staken van een behandeling met octreotide na 6 maanden of één jaar?
2. Wat zijn de lange termijneffecten en -bijwerkingen van het gebruik van octreotide bij de behandeling van gastro-intestinale angiodysplasieën?

3. Hoe effectief en veilig is bevacizumab als behandeling voor het verminderen van het aantal bloedingsepisoden en de noodzaak voor bloedtransfusies bij patiënten met gastro-intestinale angiodysplasieën, en hoe verhoudt dit zich tot octreotide?
4. Wat is de kosteneffectiviteit van octreotide in de behandeling van gastro-intestinale angiodysplasieën bij patiënten met transfusie-afhankelijke anemie, vergeleken met de alternatieve behandeling bevacizumab?

Toelichting:

1. Dit is een belangrijke vraag omdat de behandeling met octreotide vaak langdurig is, maar het onduidelijk is of deze therapie na een bepaalde periode kan worden stopgezet zonder verhoogd risico op recidief bloedverlies. Een follow-upstudie kan inzicht geven in de vraag of een beperkte behandelduur net zo effectief is als langdurige therapie, en kan helpen bij het optimaliseren van behandelstrategieën om onnodige behandelingskosten te vermijden.
2. Octreotide wordt veelvuldig gebruikt, maar de langetermijneffecten en mogelijke chronische bijwerkingen zijn nog niet goed in kaart gebracht. Het is belangrijk om te weten of langdurig gebruik de effectiviteit doet verminderen of leidt tot significante bijwerkingen, zoals galstenen of andere complicaties. Een longitudinaal cohortonderzoek zou kunnen helpen bij het monitoren van bijwerkingen en het bepalen van de veiligheid op lange termijn.
3. De effectiviteit en veiligheid van bevacizumab voor deze indicatie is nog onvoldoende gedocumenteerd, en het vergelijken van deze behandeling met octreotide is cruciaal om te bepalen welke therapie het meeste voordeel biedt voor patiënten met gastro-intestinale angiodysplasieën. Een gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT) zou de beste manier zijn om deze vraag te beantwoorden, waarbij zowel de effectiviteit als de veiligheidsprofielen van beide behandelingen vergeleken worden.
4. Deze vraag is relevant omdat de kosteneffectiviteit van octreotide ten opzichte van de standaardbehandeling nog niet goed is onderzocht, terwijl het significante kosten en baten met zich meebrengt. Aangezien octreotide behandeling tenminste een jaar vereist, is het essentieel om te begrijpen of de kosten in verhouding staan tot de klinische voordelen. Een economische evaluatie, bij voorkeur in de vorm van een kosteneffectiviteitsanalyse (CEA), kan inzicht bieden in de beste behandelstrategie voor deze patiëntengroep.

Literatuur

- Becq A, Sidhu R, Goltstein LCMJ, Dray X. Recent advances in the treatment of refractory gastrointestinal angiodysplasia. United European Gastroenterol J. 2024 Oct;12(8):1128-1135. doi: 10.1002/ueg2.12648. Epub 2024 Sep 4. PMID:39229890; PMCID: PMC11485408.
- Chen H, Wu S, Tang M, Zhao R, Zhang Q, Dai Z, Gao Y, Yang S, Li Z, Du Y, Yang A, Zhong L, Lu L, Xu L, Shen X, Liu S, Zhong J, Li X, Lu H, Xiong H, Shen Y, Chen H, Gong S, Xue H, Ge Z. Thalidomide for Recurrent Bleeding Due to Small-Intestinal Angiodysplasia. N Engl J Med. 2023 Nov 2;389(18):1649-1659. doi: 10.1056/NEJMoa2303706. PMID: 37913505.
- Goltstein LCMJ, Grooteman KV, Bernts LHP, Scheffer RCH, Laheij RJF, Gilissen LPL, Schrauwen RWM, Talstra NC, Zuur AT, Braat H, Hadithi M, Brouwer JT, Nagengast WB, Oort FA, Tenthof van Noorden J, Kievit W, van Geenen EJM, Drenth JPH. Standard of Care Versus Octreotide in Angiodysplasia-Related Bleeding (the OCEAN Study): A Multicenter Randomized Controlled Trial. Gastroenterology. 2024 Apr;166(4):690-703. doi: 10.1053/j.gastro.2023.12.020. Epub 2023 Dec 28. PMID: 38158089.

- 5 Goltstein LCMJ, Grooteman KV, Rocco A, Holleran G, Frago S, Salgueiro PS, Aparicio T, Scaglione G, Chetcuti Zammit S, Prados-Manzano R, Benamouzig R, Nardone G, McNamara D, Benallaoua M, Michopoulos S, Sidhu R, Kievit W, Drenth JPH, van Geenen EJM. Effectiveness and predictors of response to somatostatin analogues in patients with gastrointestinal angiodysplasias: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021 Nov;6(11):922-932. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00262-4. Epub 2021 Sep 9. PMID:34508668.
- 10 Klímová K, Padilla-Suárez C, Giménez-Manzorro Á, Pajares-Díaz JA, Clemente-Ricote G, Hernando-Alonso A. Octreotide long-active release in the treatment of gastrointestinal bleeding due to vascular malformations: cost-effectiveness study. *Rev Esp Enferm Dig*. 2015;107(2):79–88.
- Laine L. Management of Bleeding Due to Small-Intestinal Angiodysplasias. *N Engl J Med*. 2023 Nov 2;389(18):1718-1720. doi: 10.1056/NEJMe2310338. PMID: 37913510.
- 15

Bijlagen bij submodule Recidiverend bloedverlies bij dunne darm angiodysplasieën

Implementatietabel

Vraag	Antwoord: <i>Kruis aan en licht toe/ beschrijf</i>	Toelichting keuze:
I1. Wat was het onderliggende probleem om deze uitgangsvraag uit te werken?	☐ Ongewenste praktijkvariatie	
	☒ Nieuwe evidentie	<i>Octreotide is effectief herhaalde bloedingen of significante anemie t.g.v. angiodysplasieën dunne darm; thalidomide is effectief, maar heeft doserings-afhankelijke bijwerkingen</i>
	☐ Anders	
I2. Maak een inschatting over hoeveel patiënten het ongeveer gaat waar de aanbeveling betrekking op heeft?	☒ < 1000	
	☐ < 5000	
	☐ 5000-40.000	
	☐ > 40.000	
I3. Is de aanbeveling onderdeel van een bredere set interventies of verwant aan andere richtlijnen of modules? Zo ja, hoe verhoudt zij zich daartoe en moet hiermee rekening worden gehouden bij de implementatie, of kan de aanbeveling als losstaand worden beschouwd?	☐ Ja	
	☒ Nee	
I4. Belemmeringen en kansen op verschillende niveaus voor landelijke toepassing van de aanbeveling:	Belemmerende factoren	Bevorderende factoren/ kansen
Richtlijn/ klinisch traject (innovatie)	☒ <i>Onzekerheid over lange-termijn uitkomsten van de behandeling met thalidomide</i>	
Zorgverleners (artsen en verpleegkundigen)		
Patiënt/ cliënt (naasten)	☒ <i>bijwerkingen van thalidomide</i>	<i>toegang tot een oraal geneesmiddel als parenterale toediening niet wenselijk is</i>

Sociale context			
Organisatorische context			
Financiële en juridische context	x	<i>relatief hoge kosten van octreotide en thalidomide, thalidomide wordt niet vergoed uit de basisverzekering</i>	<i>zorgverbruik van transfusie-afhankelijke patiënten met angiodysplasieën neemt mogelijk af</i>
15. A) Welke personen/partijen zijn van belang bij het toepassen van de aanbeveling in de praktijk? (kruis aan) B) Wat is er nodig van deze personen/partijen om de aanbeveling in de praktijk te kunnen brengen? Denk aan aanpassingen in gedrag, werkwijzen, beleid, samenwerking of andere randvoorwaarden.		A	B
		Patiënt/ cliënt (naaste)	
	x	Professional	
	x	Beroepsvereniging	<i>disseminatie van de richtlijn, scholing, faciliteren kennisdeling</i>
		Ziekenhuis (raad van bestuur/UMCNL (voorheen NFU)/NVZ)	
		Zorgverzekeraars/ NZa	
		Zorginstituut [duiding nodig]	
		Anders	
16. Binnen welk tijdsbestek moet de aanbeveling zijn geïmplementeerd?	x	< 1 jaar	
		binnen 2-3 jaar	
17. Conclusie: is er extra actie en/of ondersteuning nodig voor implementatie van de aanbeveling? <i>De reguliere implementatieroutes (publicatie en disseminatie via officiële kanalen, opname in professionele standaarden, scholing en nascholing, gebruik van bestaande ICT systemen, audits en visitaties) van de richtlijnmodule alleen is onvoldoende.</i>		Ja	
	x	Nee	
18. Plaatsing op de Landelijke Implementatieagenda Medisch Specialistische zorg is gewenst. Het gaat om zorg die (grotendeels) wordt uitgevoerd binnen de ziekenhuismuren. Succesvolle implementatie vraagt om actieve betrokkenheid en samenwerking van meerdere relevante partijen binnen de zorgpraktijk.		Ja *	
	x	Nee	<i>implementatie kan via reguliere kanalen plaatsvinden</i>

*Deze aanbeveling komt mogelijk in aanmerking voor plaatsing op de Landelijke Implementatieagenda van het programma Zorg Evaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG), waarin alle betrokken partijen in de medisch-specialistische zorg samenwerken aan de implementatie van bewezen beste zorg. De Federatie levert namens het veld goed onderbouwde aanbevelingen aan, die zijn getoetst op de behoefte aan een implementatie-impuls. De onderwerpen op de Implementatieagenda zijn onderdeel van landelijke zorginkoopafspraken tussen zorgverzekeraars en zorgaanbieders. Voor de beoordeling van aanbevelingen uit richtlijnen wordt gebruikgemaakt van de implementatietabel. Op basis hiervan kunnen we de andere partijen goed informeren en gezamenlijk besluiten of plaatsing op de Implementatieagenda passend is.

Risk of Bias tables

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials; based on Cochrane risk of bias tool and suggestions by the CLARITY Group at McMaster University)

Research question: What is the recommended pharmacological treatment for patients with recurrent GI bleeding and/or significant anaemia due to GI angiodysplasia?

Study reference (first author, publication year) 4	Was the allocation sequence adequately generated?	Was the allocation adequately concealed?	Blinding: Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented? Were patients blinded? Were healthcare providers blinded? Were data collectors blinded? Were outcome assessors blinded? Were data analysts blinded?	Was loss to follow-up (missing outcome data) infrequent?	Are reports of the study free of selective outcome reporting?	Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias?	Overall risk of bias If applicable/necessary, per outcome measure
	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	LOW Some concerns HIGH

Goltstein, 2024	Definitely yes Reason: a web-based patient randomization service was used.	No information Reason: allocation concealment was not reported in the article.	Definitely no Reason: Open-label trial (patients and health care providers were not blinded), outcome assessors were blinded, (blinding of data collectors and data analysts is not reported).	Definitely yes Reason: Loss to follow-up was infrequent in intervention and control group. Reasons of loss to follow-up were stated clearly.	Definitely yes Reason: All relevant outcomes were reported.	Definitely yes; Reason: No other problems noted.	Some concerns (side effects: patient-reported AEs; patient-reported quality of life) Reason: participants were aware of their allocation LOW (other outcomes)
Chen, 2023	Probably no Reason: no information in the article (from supplement: during screening period, each subject was given a unique screening number for identification; allocation of patients' screening numbers was compiled according to the order of subjects' ICF signature, date/time at each centre; random table was provided by unblinded statistician)	Definitely no Reason: allocation of screening numbers is compiled according to the order of subjects' ICF signature date/time in each center; random table provided by unblinded statistician, and unblinded personnel responsible for blinding study drugs.	Probably yes Reason: patients, investigational site personnel, sponsor team members involved in the conduct of the trial were blinded to the treatment each subject received (blinding of data collectors and analysts not reported)	Definitely yes Reason: Loss to follow-up was infrequent in intervention and control group. Reasons of loss to follow-up were stated clearly.	Definitely yes Reason: All relevant outcomes were reported.	Probably yes Reason: statistical analysis sub-optimal (no correction for multiple comparisons or confounders)	HIGH (all outcomes)

Randomization: generation of allocation sequences must be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.

Allocation concealment: refers to the protection (blinding) of the randomization process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomization (performed at a site remote from trial location). Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomization procedures or open allocation schedules.

Blinding: neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments, but this should not affect the risk of bias judgement. Blinding of those assessing and collecting outcomes prevents that the knowledge of patient assignment influences the process of outcome assessment or data collection (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment

5

is usually not necessary. If a study has “soft” (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary. Finally, data analysts should be blinded to patient assignment to prevent that knowledge of patient assignment influences data analysis.

Lost to follow-up: If the percentage of patients lost to follow-up or the percentage of missing outcome data is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up or missing outcome data differ between treatment groups, bias is likely unless the proportion of missing outcomes compared with observed event risk is not enough to have an important impact on the intervention effect estimate or appropriate imputation methods have been used.

Selective outcome reporting: Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available (in publication or trial registry), then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported. **Other biases:** Problems may include: a potential source of bias related to the specific study design used (e.g. lead-time bias or survivor bias); trial stopped early due to some data-dependent process (including formal stopping rules); relevant baseline imbalance between intervention groups; claims of fraudulent behavior; deviations from intention-to-treat (ITT) analysis; (the role of the) funding body (see also downgrading due to industry funding <https://kennisinstituut.viadesk.com/do/document?id=1607796-646f63756d656e74>). Note: The principles of an ITT analysis imply that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.

Overall judgement of risk of bias per study and per outcome measure, including predicted direction of bias (e.g. favors experimental, or favors comparator). Note: the decision to downgrade the certainty of the evidence for a particular outcome measure is taken based on the body of evidence, i.e. considering potential bias and its impact on the certainty of the evidence in all included studies reporting on the outcome.

Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Goltstein, L. C. M. J. and Grooteman, K. V. and Rocco, A. and Holleran, G. and Frago, S. and Salgueiro, P. S. and Aparicio, T. and Scaglione, G. and Chetcuti Zammit, S. and Prados-Manzano, R. and Benamouzig, R. and Nardone, G. and McNamara, D. and Benallaoua, M. and Michopoulos, S. and Sidhu, R. and Kievit, W. and Drenth, J. P. H. and van Geenen, E. J. M. Effectiveness and predictors of response to somatostatin analogues in patients with gastrointestinal angiodysplasias: a systematic review and individual patient data meta-analysis. The Lancet Gastroenterology and Hepatology. 2021; 6 (11) :922-932	wrong comparison
Jackson, C. S. and Gerson, L. B. Management of gastrointestinal angiodysplastic lesions (GIADs): A systematic review and meta-analysis. American Journal of Gastroenterology. 2014; 109 (4) :474-483	wrong comparison
Benamouzig R, Benallaoua M, Saurin JC, Boubaya M, Cellier C, Laugier R, Vincent M, Boustière C, Gincul R, Samaha E, Grandval P, Aparicio T, Airinei G, Bejou B, Bon C, Raynaud JJ, Levy V, Sautereau D. Efficacy and safety of pasireotide-LAR for the treatment of refractory bleeding due to gastrointestinal angiodysplasias: results of the ANGIOPAS multicenter phase II noncomparative prospective double-blinded randomized study. Therap Adv Gastroenterol. 2018 Feb 16;11:1756283X18756260. doi: 10.1177/1756283X18756260. PMID: 29479375; PMCID: PMC5818089.	wrong type of study
Chetcuti Zammit, S. and Sidhu, R. and Sanders, D. Refractory anaemia secondary to small bowel angioectasias -comparison between endotherapy alone versus combination with somatostatin analogues. Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. 2017; 26 (4) :369-374	does not fit the PICO (wrong comparison)
Gkolfakis, P. and Fostier, R. and Tziatzios, G. and Lazaridis, N. and Fernandez Y Viesca, M. and Facciorusso, A. and Despott, E. and Triantafyllou, K. and Devière, J. and Arvanitakis, M. Efficacy of pharmacologic treatment for treating gastrointestinal angiodysplasias-related bleeding: A systematic review and meta-analysis. European Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2022; 34 (10) :1021-1030	wrong comparison
Brown, C. and Subramanian, V. and Mel Wilcox, C. and Peter, S. Somatostatin analogues in the treatment of recurrent bleeding from gastrointestinal vascular malformations: An overview and systematic review of prospective observational studies. Digestive Diseases and Sciences. 2010; 55 (8) :2129-2134	wrong comparison
Del Cueto-Aguilera, Á N. and García-Compeán, D. and Jiménez-Rodríguez, A. R. and Borjas-Almaguer, O. D. and Wah-Suárez, M. I. and González-González, J. A. and Maldonado-Garza, H. J. Efficacy of octreotide in bleeding recurrence from small bowel angioectasia: A comparative study. Revista de Gastroenterología de Mexico. 2022; 87 (4) :411-419	wrong comparison
Small bowel angioectasia—The clinical and cost impact of different management strategies	Does not fit the PICO (wrong comparison)
Medical and Endoscopic Therapies for Angiodysplasia and Gastric Antral Vascular Ectasia: A Systematic Review	wrong publication type (narrative review)
Octreotide long-active release in the treatment of gastrointestinal bleeding due to vascular malformations: Cost-effectiveness study	Does not fit the pico

Literature search strategy

Embase.com – 9 april 2024

No.	Query	Results
#1	'angiodysplasia'/exp OR 'angioectasia'/exp OR 'telangiectasia'/exp OR 'arteriovenous malformation'/exp OR (((vascular* OR arteriovenous) NEAR/3 (malformation* OR anomal* OR dysplas* OR abnormalit*))):ti,ab,kw) OR angioectas*:ti,ab,kw OR angiodysgenes*:ti,ab,kw OR angiodysplas*:ti,ab,kw OR telangiectas*:ti,ab,kw OR teleangiectas*:ti,ab,kw	112164
#2	'thalidomide'/exp OR 'somatostatin derivative'/exp OR 'octreotide'/exp OR 'angiopeptin'/exp OR 'pasireotide'/exp OR 'bevacizumab'/exp OR 'beta thalidomide':ti,ab,kw OR 'cc 2001':ti,ab,kw OR 'cc2001':ti,ab,kw OR 'contergan':ti,ab,kw OR 'distaval':ti,ab,kw OR 'fpf 300':ti,ab,kw OR 'fpf300':ti,ab,kw OR 'isomin':ti,ab,kw OR 'k 17':ti,ab,kw OR 'kedavon':ti,ab,kw OR 'kevadon':ti,ab,kw OR 'neurosedine':ti,ab,kw OR 'neurosedine':ti,ab,kw OR 'nsc 66847':ti,ab,kw OR 'sedalis':ti,ab,kw OR 'shin naito':ti,ab,kw OR 'softenon':ti,ab,kw OR 'synovir':ti,ab,kw OR 'talimol':ti,ab,kw OR	188398

	'talizer':ti,ab,kw OR 'telagan':ti,ab,kw OR 'telargan':ti,ab,kw OR 'thado':ti,ab,kw OR 'thaled':ti,ab,kw OR 'thalidomid*':ti,ab,kw OR 'thalimodide':ti,ab,kw OR 'thalix':ti,ab,kw OR 'thalomid*':ti,ab,kw OR 'vp 02':ti,ab,kw OR 'vp02':ti,ab,kw OR 'somatostatin*':ti,ab,kw OR 'bynfezia':ti,ab,kw OR 'compound 201995':ti,ab,kw OR 'longastatin*':ti,ab,kw OR 'mycapssa':ti,ab,kw OR 'ocphyl':ti,ab,kw OR 'octrayne':ti,ab,kw OR 'octreotest':ti,ab,kw OR 'octreolin':ti,ab,kw OR 'octreoteva':ti,ab,kw OR 'octreotide':ti,ab,kw OR 'okrodin':ti,ab,kw OR 'okteva':ti,ab,kw OR 'olatuton':ti,ab,kw OR 'oncolar':ti,ab,kw OR 'pt 201':ti,ab,kw OR 'pt201':ti,ab,kw OR 'samilstin':ti,ab,kw OR 'sandostatin*':ti,ab,kw OR 'sandstatin*':ti,ab,kw OR 'siroctid':ti,ab,kw OR 'somatuline la':ti,ab,kw OR 'treoject':ti,ab,kw OR 'angiopeptin':ti,ab,kw OR 'ipstyl':ti,ab,kw OR 'lanreotide':ti,ab,kw OR 'somatulin*':ti,ab,kw OR 'somatulire':ti,ab,kw OR 'pasireotide':ti,ab,kw OR 'signifor':ti,ab,kw OR 'abevmy':ti,ab,kw OR 'ainex':ti,ab,kw OR 'altuzan':ti,ab,kw OR 'alymysys':ti,ab,kw OR 'ankeda':ti,ab,kw OR 'avastin':ti,ab,kw OR 'avegra':ti,ab,kw OR 'aybintio':ti,ab,kw OR 'bambevi':ti,ab,kw OR 'bevacizumab':ti,ab,kw OR 'bevagen':ti,ab,kw OR 'bevasat':ti,ab,kw OR 'bevax':ti,ab,kw OR 'boyounuo':ti,ab,kw OR 'bryxta':ti,ab,kw OR 'byvasda':ti,ab,kw OR 'cizumab':ti,ab,kw OR 'equidacent':ti,ab,kw OR 'hanbeitai':ti,ab,kw OR 'ipique':ti,ab,kw OR 'js 501':ti,ab,kw OR 'krabeva':ti,ab,kw OR 'kyomarc':ti,ab,kw OR 'lextemy':ti,ab,kw OR 'mabionveg':ti,ab,kw OR 'mvasi':ti,ab,kw OR 'onbevzi':ti,ab,kw OR 'oyavas':ti,ab,kw OR 'pusintin':ti,ab,kw OR 'stivant':ti,ab,kw OR 'vezgelma':ti,ab,kw OR 'versavo':ti,ab,kw OR 'zirabev':ti,ab,kw OR 'zybev':ti,ab,kw	
#3	#1 AND #2	1798
#4	#3 AND [2000-2024]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	1169
#5	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*:ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*:ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*:ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*:ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR syntheses*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR syntheses*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*:ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta syntes*:ti,ab	1017023
#6	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	4006854
#7	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	8161800
#8	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw)	14973997

	OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (score* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*:ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*:ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*:ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*:ab OR 'relative risk*:ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (('or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	
#9	#4 AND #5 – SR's	86
#10	#4 AND #6 NOT #9 – RCT's	170
#11	#4 AND (#7 OR #8) NOT (#9 OR #10) – Observationele studies	215
#12	#9 OR #10 OR #11	471

Ovid/Medline – 9 april 2024

#	Searches	Results
1	exp Angiodysplasia/ or exp Arteriovenous Malformations/ or exp Telangiectasis/ or ((vascular* or arteriovenous) adj3 (malformation* or anomal* or dysplas* or abnormalit*)):ti,ab,kf. or angioectas*:ti,ab,kf. or angiodysgenes*:ti,ab,kf. or angiodysplas*:ti,ab,kf. or telangiectas*:ti,ab,kf. or teleangiectas*:ti,ab,kf.	75944
2	exp Thalidomide/ or exp Somatostatin/ or exp Octreotide/ or exp Bevacizumab/ or 'beta thalidomide'.ti,ab,kf. or 'cc 2001'.ti,ab,kf. or 'cc2001'.ti,ab,kf. or 'contergan'.ti,ab,kf. or 'distaval'.ti,ab,kf. or 'fpf 300'.ti,ab,kf. or 'fpf300'.ti,ab,kf. or 'isomin'.ti,ab,kf. or 'k 17'.ti,ab,kf. or 'kedavon'.ti,ab,kf. or 'kevadon'.ti,ab,kf. or 'neurosedine'.ti,ab,kf. or 'neurosedine'.ti,ab,kf. or 'nsc 66847'.ti,ab,kf. or 'sedalis'.ti,ab,kf. or 'shin naito'.ti,ab,kf. or 'softenon'.ti,ab,kf. or 'synovir'.ti,ab,kf. or 'talimol'.ti,ab,kf. or 'talizer'.ti,ab,kf. or 'telagan'.ti,ab,kf. or 'telargan'.ti,ab,kf. or 'thado'.ti,ab,kf. or 'thaled'.ti,ab,kf. or 'thalidomid*'.ti,ab,kf. or 'thalimodide'.ti,ab,kf. or 'thalix'.ti,ab,kf. or 'thalomid*'.ti,ab,kf. or 'vp 02'.ti,ab,kf. or 'vp02'.ti,ab,kf. or 'somatostatin*'.ti,ab,kf. or 'bynfezia'.ti,ab,kf. or 'compound 201995'.ti,ab,kf. or 'longastatin*'.ti,ab,kf. or 'mycapssa'.ti,ab,kf. or 'ocphyl'.ti,ab,kf. or 'octrayne'.ti,ab,kf. or 'octreoanne'.ti,ab,kf. or 'octreolin'.ti,ab,kf. or 'octreoteva'.ti,ab,kf. or 'octreotide'.ti,ab,kf. or 'okrocin'.ti,ab,kf. or 'okteva'.ti,ab,kf. or 'olatuton'.ti,ab,kf. or 'oncolar'.ti,ab,kf. or 'pt 201'.ti,ab,kf. or 'pt201'.ti,ab,kf. or 'samilstin'.ti,ab,kf. or 'sandostatin*'.ti,ab,kf. or 'sandstatin*'.ti,ab,kf. or 'siroctid'.ti,ab,kf. or 'somatuline la'.ti,ab,kf. or 'treoject'.ti,ab,kf. or 'angiopeptin'.ti,ab,kf. or 'ipstyl'.ti,ab,kf. or 'lanreotide'.ti,ab,kf. or 'somatulin*'.ti,ab,kf. or 'somatulire'.ti,ab,kf. or 'pasireotide'.ti,ab,kf. or 'signifor'.ti,ab,kf. or 'abevmy'.ti,ab,kf. or 'ainex'.ti,ab,kf. or 'altuzan'.ti,ab,kf. or 'alymys'.ti,ab,kf. or 'ankeda'.ti,ab,kf. or 'avastin'.ti,ab,kf. or 'avegra'.ti,ab,kf. or 'aybintio'.ti,ab,kf. or 'bambevi'.ti,ab,kf. or 'bevacizumab'.ti,ab,kf. or 'bevagen'.ti,ab,kf. or 'bevasat'.ti,ab,kf. or 'bevax'.ti,ab,kf. or 'boyounuo'.ti,ab,kf. or 'bryxta'.ti,ab,kf. or 'byvasda'.ti,ab,kf. or 'cizumab'.ti,ab,kf. or 'equidacent'.ti,ab,kf. or 'hanbeitai'.ti,ab,kf. or 'ipique'.ti,ab,kf. or 'js 501'.ti,ab,kf. or 'krabeva'.ti,ab,kf. or 'kyomarc'.ti,ab,kf. or 'lextemy'.ti,ab,kf. or 'mabionveg'.ti,ab,kf. or 'mvasi'.ti,ab,kf. or 'onbevzi'.ti,ab,kf. or 'oyavas'.ti,ab,kf. or 'pusintin'.ti,ab,kf. or 'stivant'.ti,ab,kf. or 'vegzelma'.ti,ab,kf. or 'versavo'.ti,ab,kf. or 'zirabev'.ti,ab,kf. or 'zybev'.ti,ab,kf.	79412
3	1 and 2	686
4	limit 3 to yr="2000 -Current"	672
5	4 not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)	575
6	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)):ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)):ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or syntheses*)):ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or syntheses*)) and (search* or database* or data-base*)):ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	738253

7	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	2711220
8	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	4696480
9	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*))).ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or ("OR" or "RR") adj6 CI).ab.))	5662725
10	5 and 6 – SR's	33
11	(5 and 7) not 10 – RCT's	58
12	(5 and (8 or 9)) not (10 or 11) – Observationele studies	159
13	10 or 11 or 12	250

Module Onderste tractus digestivus bloedingen

Uitgangsvraag

Deze module omvat de volgende uitgangsvragen:

- 5 1. Hoe kan de ernst van de bloeding in de onderste tractus digestivus worden ingeschat?
2. Welke behandeling heeft de voorkeur bij hemodynamisch stabiele patiënten met acuut niet-iatrogeen rectaal bloedverlies: afwachtend beleid of colonoscopie?

10 Submodule Risicostratificatie

Uitgangsvraag

Hoe kan de ernst van de bloeding in de onderste tractus digestivus worden ingeschat?

15 Zoeken en selecteren

Deze overkoepelende overwegingen en aanbevelingen geven een overzicht van epidemiologie en schatting van de ernst van bloeding bij personen met onderste tractus digestivus bloeding. Voor de sub-module 'Beleid bij hemodynamisch stabiele patiënten met acuut rectaal bloedverlies' is een systematische literatuurzoekactie verricht, voor het algemene deel is gebruik gemaakt van bekende internationale literatuur en stukken van de richtlijn uit 2017. Voor adviezen bij lage tractus digestivus bloedingen die niet in deze module zijn opgenomen zie de internationale ESGE richtlijn (Triantafyllou, 2021).

Overwegingen

25 Begripsbepaling en epidemiologie

De term "onderste tractus digestivus bloeding" wordt gebruikt voor een bloeding uit een plek distaal van de valvula Bauhini (of ileocecale klep) t/m het rectum. De meest voorkomende etiologieën van bloedingen uit dit gebied worden opgesomd in Tabel 1.

30 Tabel 1. Etiologie van acute onderste tractus digestivus bloedingen

Benigne darmziekten
Diverticulose
Anorectale aandoeningen • hemorroïden • anale fissuren • solitair rectumulcus • rectumprolaps • radiatieproctitis • trauma
Vasculaire laesies • angiodysplasieën • hereditaire hemorragische teleangiëctasieën • Dieulafoy-laesie • colon- of rectumvarices
Colitis • inflammatoire darmziekten (colitis ulcerosa, m. Crohn) • ischemische colitis • infectieuze colitis • andere soorten colitis
Poliepen • adenoom • hamartoom
Maligne darmziekten • colorectaal carcinoom • anuscarcinoom

• metastasen/ invasieve laesies
iatrogeen
• na een endoscopische interventie (poliepectomie, EMR, ESD)
• na een operatie

EMR, endoscopic mucosal resection; ESD, endoscopic submucosal dissection

Divertikelbloedingen zijn de meest voorkomende bloedingen. Ongeveer 20% van de patiënten die moeten worden opgenomen met rectaal bloedverlies hebben een divertikelbloeding. Circa 60% van deze bloedingen kunnen als ernstig geclassificeerd worden (Oakland, 2017; Oakland, 2019). Hierbij wordt een ernstige bloeding gedefinieerd als een bloeding die langer dan 24 uur aanhoudt (of >2 bloedtransfusies of 20% daling van het hematocriet) of een recidief bloeding na 24 uur van stabiliteit (met meer dan 20% daling hematocriet of opnieuw bloedtransfusie of heropname binnen een week) (Strate, 2003).

Divertikelbloedingen ontstaan door het beschadigen van de vasa recta op de rand van de uitstulping of in de diepte van de uitstulping. Een ruptuur of erosie van de mucosale laag kan de onderliggende arteriole beschadigen wat vervolgens leidt tot een bloeding (Meyers, 1976). Een divertikelbloeding stopt in ongeveer 76-91% van de gevallen vanzelf (McGuire, 1994; Stollman, 1999), en de kans dat met een vroege colonoscopie de bloedingsfocus wordt geïdentificeerd is beperkt (15 - 42%) (Tsay, 2019). De reden voor deze beperkte opbrengst is dat vaak de bloeding al is gestopt en er vaak een groot aantal divertikels aanwezig is. De op een na meest voorkomende oorzaak voor bloedingen zijn proctologische oorzaken (fissuren, hemorroïden, rectale ulceraties).

Risicofactoren

Er zijn verschillende scoringssystemen gepubliceerd die de ernst van een lage tractus digestivus bloeding inschatten, bijvoorbeeld de NOBLADS score, de Strate score of de TYPICAL index (Aoki, 2016; Strate, 2005; Chung, 2022). Een meta-analyse naar deze scoringssystemen laat zien dat de Strate score het best is in het inschatten of er hemostase noodzakelijk is (Almaghrabi, 2022). De OAKLAND score is het meest accuraat in het voorspellen van een veilig ontslag naar huis, majeure bloeding en de noodzaak voor bloedtransfusie (Tabel 2).

Tabel 2. Oakland score: onderste tractus digestivus

Leeftijd (jaar)		Systolische bloeddruk (mmHg)	
40	0	50-89	5
40-69	1	90-119	4
70	2	120-129	3
Geslacht		130-159	2
Vrouw	0	160	0
Man	1	Hemoglobine (mmol/L)	
Eerdere opname i.v.m. lage TD bloeding		4.2	22
Nee	0	4.3 – 5.5	17
Ja	1	5.6 – 6.7	13
Hartslag		6.8 – 8.0	8
70	0	8.1 – 9.9	4
70-89	1	9.9	0
90-109	2	Rectaal toucher	
110	3	Geen bloed	0
		Bloed	1

*Adapted from Oakland et al. (2017); TD, tractus digestivus.

Op basis van deze score kunnen patiënten die zich presenteren met een Oakland score van <8 punten naar huis worden ontslagen, waarna een poliklinische colonoscopie kan worden ingepland indien noodzakelijk.

5 Aanbevelingen

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

10 Klinische beoordeling gaat boven een scoringssysteem zoals de Oakland score of Strate score. De risico-classificatie kan helpen met het inschatten welke patiënten het risico lopen op een gecompliceerd beloop. Gebruik eventueel de Oakland score, omdat deze gevalideerd en betrouwbaar is.

Eindoordeel:

Zwakke aanbeveling voor (Doen)

Schat de ernst van de onderste tractus digestivus bloeding in o.b.v. klinische, hemodynamische en laboratoriumparameters.

Overweeg het gebruik van de Oakland score voor triage van patiënten met acute onderste tractus digestivus bloeding:

- Bij patiënten met een Oakland score ≤ 8 is een opname niet geïndiceerd.
- Bij patiënten met een Oakland score > 8 is een opname ter observatie al dan niet met diagnostiek of interventie geïndiceerd.

15

Kennisvragen

Er zijn geen kennisvragen bij deze module geformuleerd.

Implementatietabel

20 Er is geen implementatietabel met belemmerende en bevorderende factoren voor de implementatie van de aanbevelingen bij deze module opgesteld. De disseminatie van de kennis in deze module verloopt via de standaard route.

Literatuur

- 25 Almaghrabi M, Gandhi M, Guizzetti L, Iansavichene A, Yan B, Wilson A, Oakland K, Jairath V, Sey M. Comparison of Risk Scores for Lower Gastrointestinal Bleeding: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2022 May 2;5(5):e2214253. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.14253. PMID: 35622365; PMCID: PMC9142877.
- 30 Aoki T, Yamada A, Nagata N, Niikura R, Hirata Y, Koike K. External validation of the NOBLADS score, a risk scoring system for severe acute lower gastrointestinal bleeding. PLoS One. 2018 Apr 26;13(4):e0196514. doi: 10.1371/journal.pone.0196514. PMID: 29698506; PMCID: PMC5919702.
- 35 Chung W, Rich H, Wands J. A Predictive Model for the Diagnostic and Therapeutic Yield of Colonoscopy Performed for Lower Gastrointestinal Bleeding. J Clin Gastroenterol. 2022 Feb 1;56(2):154-160. doi: 10.1097/MCG.0000000000001492. PMID: 33471488.
- Meyers MA, Alonso DR, Gray GF, Baer JW. Pathogenesis of bleeding colonic diverticulosis. Gastroenterology. 1976 Oct;71(4):577-83. PMID: 1085269. McGuire HH Jr. Bleeding colonic diverticula. A reappraisal of natural history and management. Ann Surg. 1994 Nov;220(5):653-6. doi: 10.1097/0000658-199411000-00008. PMID: 7979613; PMCID: PMC1234453.
- 40 Oakland K, Jairath V, Uberoi R, Guy R, Ayaru L, Mortensen N, Murphy MF, Collins GS. Derivation and validation of a novel risk score for safe discharge after acute lower gastrointestinal bleeding: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017

Sep;2(9):635-643. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30150-4. Epub 2017 Jun 23. PMID: 28651935.

Oakland K, Kahan BC, Guizzetti L, Martel M, Bryant RV, Brahmania M, Singh S, Nguyen NQ, Sey MSL, Barkun A, Jairath V. Development, Validation, and Comparative Assessment of an International Scoring System to Determine Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 May;17(6):1121-1129.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2018.09.039. Epub 2018 Sep 27. PMID: 30268566.

Strate LL, Syngal S. Timing of colonoscopy: impact on length of hospital stay in patients with acute lower intestinal bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2003 Feb;98(2):317-22. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07232.x. PMID: 12591048.

Strate LL, Saltzman JR, Ookubo R, Mutinga ML, Syngal S. Validation of a clinical prediction rule for severe acute lower intestinal bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2005 Aug;100(8):1821-7. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.41755.x. PMID: 16086720.

Stollman NH, Raskin JB. Diagnosis and management of diverticular disease of the colon in adults. Ad Hoc Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol*. 1999 Nov;94(11):3110-21. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01501.x. PMID: 10566700.

Triantafyllou K, Gkolfakis P, Gralnek IM, Oakland K, Manes G, Radaelli F, Awadie H, Camus Duboc M, Christodoulou D, Fedorov E, Guy RJ, Hollenbach M, Ibrahim M, Neeman Z, Regge D, Rodriguez de Santiago E, Tham TC, Thelin-Schmidt P, van Hooft JE. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2021 Aug;53(8):850-868. doi: 10.1055/a-1496-8969. Epub 2021 Jun 1. Erratum in: *Endoscopy*. 2021 Aug;53(8):C10. doi: 10.1055/a-1528-2092. PMID: 34062566.

Tsay C, Shung D, Stemmer Frumento K, Laine L. Early Colonoscopy Does Not Improve Outcomes of Patients With Lower Gastrointestinal Bleeding: Systematic Review of Randomized Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jul;18(8):1696-1703.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2019.11.061. Epub 2019 Dec 13. PMID: 31843595; PMCID: PMC7292779.

Submodule Colonoscopie bij acuut of ongoing rectal bloedverlies

Uitgangsvraag

5 Welke behandeling heeft de voorkeur bij hemodynamisch stabiele patiënten met acuut niet-iatrogeen rectaal bloedverlies: afwachtend beleid of colonoscopie?

Introduction (English)

10 Patients with ongoing rectal blood loss have an indication for a colonoscopy. However, the diagnostic yield of these colonoscopies is disappointing. Afterwards, a conservative management often leads to spontaneous resolution. So, most of the time these bleedings are self-limiting. The ASGE guideline suggests that patients who have had a recent colonoscopy within 12 months with an adequate bowel preparation and present with stable lower gastrointestinal bleeding (LGIB) can potentially be managed conservatively without performing a colonoscopy if their bleeding subsides while in the hospital (Sengupta, 2023).
15 Therefore, in this subsection we searched for the available evidence in literature supporting this guideline recommendation.

Search and select

20 A systematic review of the literature was performed to answer the following question:
What are the favorable and unfavorable effects of colonoscopy compared with expectant management (no colonoscopy) for adult hemodynamically stable patients with acute or ongoing non-iatrogenic rectal bleeding, who underwent a colonoscopy in the past 12 months?

25 **Table 1. PICO**

Patients	Adult hemodynamically stable patients with acute or ongoing non-iatrogenic rectal bleeding, who underwent a colonoscopy in the past 12 months
Intervention	Colonoscopy
Control	Expectant management (no colonoscopy)
Outcomes	Re-intervention rate, re-bleeding rate, persistent bleeding rate, blood transfusion requirements, mortality < 30 days after admission, identification of bleeding focus, length of hospital stay
Other selection criteria	Study design: systematic reviews, randomized controlled trials, comparative observational studies

Relevant outcome measures

30 The guideline panel considered re-intervention rate, re-bleeding rate, persistent bleeding and blood transfusion as **critical** outcome measures for decision making; and mortality, identification of bleeding focus, length of hospital stay as **important** outcome measures for decision making.

A priori, the guideline panel did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

35 The guideline panel did not define minimal clinically (patient)important difference.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from the 1st of January 2000 until the 27th of May 2024. The detailed search strategy is listed under the tab 'Literature search strategy'. The systematic literature

5 search resulted in 1.868 hits (210 SRs, 650 RCTs and 1.008 observational studies). Studies were selected based on the following criteria:

- systematic reviews (searched in at least two databases, detailed search strategy with search date, in- and exclusion criteria, exclusion table, risk of bias assessment and results of individual studies available), RCTs and comparative observational studies.

10 • studies fulfilling the PICO criteria.

- full-text publication in English.

Based on title and abstract screening none of the studies fulfilled the PICO criteria (1.868 studies were excluded and 0 studies were included).

15 **Summary of literature**

No studies were found that fulfilled the PICO criteria.

Summary of Findings

Outcome	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the Evidence (Quality of evidence)	Conclusions
		Colonoscopy	Expectant management		
Re-intervention rate (critical)	-	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No conclusions could be drawn regarding the effect of colonoscopy on re-intervention rate when compared with expectant management (no colonoscopy) in adult hemodynamically stable patients with acute or ongoing (non-iatrogenic) rectal bleeding, because of absence of data.
Re-bleeding rate (critical)	-	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No conclusions could be drawn regarding the effect of colonoscopy on re-bleeding rate when compared with expectant management (no colonoscopy) in adult hemodynamically stable patients with acute or ongoing (non-iatrogenic) rectal bleeding, because of absence of data.
Persistent bleeding rate (critical)	-	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No conclusions could be drawn regarding the effect of colonoscopy on persistent bleeding rate when compared with expectant management (no colonoscopy) in adult hemodynamically stable patients with acute or ongoing (non-iatrogenic) rectal bleeding, because of absence of data.
Blood transfusion (critical)	-	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No conclusions could be drawn regarding the effect of colonoscopy on blood transfusions when compared with expectant management (no colonoscopy) in adult hemodynamically stable patients with acute or ongoing (non-iatrogenic) rectal bleeding, because of absence of data.
Mortality (important)	-	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No conclusions could be drawn regarding the effect of colonoscopy on mortality rate when compared with expectant management (no colonoscopy) in adult hemodynamically stable patients with acute or ongoing (non-iatrogenic) rectal bleeding, because of absence of data.
Identification of bleeding focus (important)	-	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No conclusions could be drawn regarding the effect of colonoscopy on the identification of bleeding focus when compared with expectant management (no colonoscopy) in adult hemodynamically stable patients with acute or ongoing (non-iatrogenic) rectal bleeding, because of absence of data.
Length of hospital stay (important)	-	-	-	No GRADE (no evidence was found)	No conclusions could be drawn regarding the effect of colonoscopy on the length of hospital stay when compared with expectant management (no colonoscopy) in adult hemodynamically stable patients with acute or ongoing (non-iatrogenic) rectal bleeding, because of absence of data.

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling (NL)

Balans tussen gewenste en ongewenste effecten

Er is een systematische zoekactie verricht naar de gewenste en ongewenste effecten van colonoscopie vergeleken met afwachtend beleid bij volwassen hemodynamisch stabiele patiënten met acuut of persisterend niet iatrogeen rectaal bloedverlies. Op het moment van schrijven (2024) zijn geen studies naar voren gekomen die aan de zoek- en selectiecriteria voldoen en een antwoord kunnen geven op deze specifieke vraag. Vanwege het gebrek aan bewijs kunnen op basis van deze literatuurstudie geen conclusies getrokken worden over de effecten van colonoscopie versus afwachtend beleid (geen colonoscopie) op de gekozen uitkomstmaten. Er ligt hier dan ook een kennislacune.

Een studie van Oakland (2017) laat zien, ongeacht de oorzaak van het rectaal bloedverlies, dat slechts 30% van de opgenomen patiënten met rectaal bloedverlies een colonoscopie ondergaan, ondanks dat de richtlijn van *British Society of Gastroenterology* anders adviseert. Een van de redenen hiervoor zou kunnen zijn dat patiënten met bloedverlies en zonder hemodynamische instabiliteit, semi recentelijk een colonoscopie hebben ondergaan zonder significante bevindingen en bijv. divertikels of angiodysplasieën zijn beschreven. Of er wetenschappelijke onderbouwing kan worden gevonden om in deze subgroep van patiënten een afwachtend beleid te voeren en af te zien van een colonoscopie, is in deze module onderzocht.

Recentelijk zijn er een tweetal case-series beschreven waarbij de uitkomsten van een conservatief beleid zijn beschreven. In een beperkte Japanse studie ondergingen alle patiënten met een voorspeld ernstige bloeding een CT-angiografie (Doi, 2020). Bij hemodynamische stabiliteit (bloeddruk > 90 mmHg), ongeacht wel of geen contrast extravasatie op de CT-scan, werd een conservatief beleid gevoerd. In totaal werden er 142 patiënten geïncludeerd, waarbij er bij 137 patiënten een conservatief beleid werd gevoerd. De gemiddelde ligduur van patiënten was 11 dagen. Recidief bloeding trad op bij 1/3 deel van de patiënten en ze werden allemaal conservatief behandeld (zonder colonoscopie of CT-Angiografie).

Lipsey (2022) vergeleek in een retrospectief cohort van 344 patiënten met lage tractus digestivus bloeding (LGIB) de uitkomsten van een conservatief beleid (N= 81) in vergelijking tot een interventioneel beleid (N=263). Beide groepen werden met elkaar vergeleken na *propensity score matching* voor de bekende *confounders*. Er werd geen verschil gevonden in het percentage heropnames (~20%) of recidief bloeding (~13%) (Lipsey, 2022).

Op basis van deze twee studies kan er geen duidelijke aanbeveling worden gedaan, maar de resultaten tonen wel aan dat een deel van de patiënten die zich presenteren met een significante lage tractus digestivus bloeding conservatief kunnen worden behandeld, zonder een colonoscopie te moeten ondergaan.

Zoals eerder beschreven zijn er verschillende scoringssystemen om het risico op een gecompliceerd beloop in te schatten, echter geen van deze scores houdt er rekening mee of de patiënt eerder een colonoscopie heeft ondergaan. In principe wordt iedere patiënt geadviseerd een volledige colonoscopie te ondergaan om de oorzaak van de bloeding vast te stellen hetzij tijdens de opname, dan wel op een later moment in poliklinische setting.

Deze indicatie vervalt als er eerder een colonoscopie is verricht. Bij patiënten die eerder een colonoscopie hebben ondergaan is de te verwachten opbrengst van een colonoscopie laag.

Wat de exacte houdbaarheid van een eerdere colonoscopie is, hangt gedeeltelijk af van de bevindingen en de kwaliteit van de initiële colonoscopie. Indien er geen poliepen of colorectaal carcinoom (CRC) zijn gevonden en er een adequate *bowel preparation score* (BPPS) is gerapporteerd, dan wordt aangenomen dat een colonoscopie tot tien jaar geleden een beschermend effect op het hebben van CRC heeft (Heisser, 2022). De kans op een interval colorectaal carcinoom is 0.91% (Bretthauer, 2022). Dit rechtvaardigt in veel gevallen geen nieuwe colonoscopie.

Voor de behandeling van hemodynamisch instabiele verwijzen we naar de ESGE richtlijn (Triantafyllo, 2021). Hierin wordt geadviseerd een CT-angiografie te verrichten, gevolgd door embolisatie afhankelijk van de locatie van de bloeding.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun naasten/verzorgers)
Er is tot zover geen studie die de voorkeuren van patiënten, die opgenomen worden voor een lage tractus digestivus bloeding, heeft onderzocht rondom diagnostiek en behandeling. Voor een colonoscopie dient de darm voorbereid te worden, wat door veel mensen als zeer belastend wordt ervaren. Er is geen bewijs dat darmlavage de bloeding doet stoppen. Dit is wel soms een van de redenen waarom de patiënt op colonoscopie wordt voorbereid.

Het lijkt erop dat een conservatief beleid (zonder colonoscopie) niet leidt tot meer nabloedingen of langere ziekenhuis opnames.

De belasting van een CT-A lijkt voor een patiënt geringer dan voor een colonoscopie. Een CT-A heeft als voordeel dat een mogelijk oorzaak kan worden opgespoord, ook als er geen contrast extravasatie te zien is. Te denken valt aan de aanwezigheid van divertikels, dikkedarmkanker en ischemische colitis.

Kostenaspecten
Een colonoscopie kost in 2024 € 1.065,00 (OpenDisData, kijkoperatie screening BVO).

Bij afwachtend beleid worden kosten voor een colonoscopie uitgespaard. Hoe groot deze groep patiënten is die zich presenteert met een bloeding en een colonoscopie in het (recente) verleden heeft gehad is onduidelijk. Het is onbekend of het kiezen voor afwachtend beleid minder of meer kosten levert ten opzichte van colonoscopie.

Gelijkheid ((health) equity/equitable)
Een colonoscopie of een conservatieve behandeling van patiënten die zich presenteren met een lage tractus digestivus bloeding heeft geen invloed op gezondheidsgelijkheid. Een bloeding kan iedereen overkomen en is niet geassocieerd met klasse-ongelijkheid.

Aanvaardbaarheid
Ethische aanvaardbaarheid
Een colonoscopie of afwachtend beleid lijken beide aanvaardbare behandelingen van patiënten met een lage tractus digestivus bloeding. Een ethisch bezwaar kan zijn dat het onnodig inzetten van een colonoscopie bijdraagt aan de schaarste in de endoscopiecapaciteit. Een afwachtend beleid, zonder colonoscopie, kan positief bijdragen aan deze schaarste.

Duurzaamheid

Het afzien van coloscopie bespaart materialen zoals plastic, wegwerpmateriaal, clipjes, etc. Daarnaast, in tijden van schaarste van personeel en lange wachttijden zorgt afwachting van beleid ervoor dat andere patiënten eerder geholpen kunnen worden.

5 Haalbaarheid

In Groot-Brittannië ondergaat zeker 30% van de patiënten die zich presenteren met een lage tractus digestivus bloeding geen colonoscopie en wordt conservatief behandeld. In de praktijk wordt op basis van wensen en conditie van de patiënt een inschatting gemaakt of het verrichten van een colonoscopie wenselijk is en behandelconsequenties heeft.

10

Het is dus al iets wat in de praktijk gebeurt zonder dat hiervoor wetenschappelijke studies van hoge kwaliteit zijn gedaan.

Aanbeveling(en)

15 Rationale van aanbeveling-1: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De toegevoegde waarde van een colonoscopie in de diagnostiek en acute behandeling van een bloeding in de lage tractus digestivus is beperkt en in de meeste gevallen stopt de bloeding spontaan. De toegevoegde waarde van een colonoscopie dient per patiënt te worden afgewogen, waarbij de kliniek en de wens van patiënt bepalend zijn.

20

Een afwachting, conservatieve benadering (met of zonder CT-angiografie) heeft als voordeel dat het minder belastend is voor de patiënt. Het nadeel is dat de kans bestaat een endoscopische behandelbaar focus of een interval poliep of CRC te missen. Het voordeel van een colonoscopie is dat het duidelijk wordt waar de bloeding vandaan komt, maar in de meeste gevallen is de bloeding spontaan gestopt en is er geen duidelijk behandelbaar focus te zien. Het nadeel is dat het belastend is voor de patiënt en er risico is op complicaties.

25

Een patiënt met een lage tractus digestivus bloeding die spontaan is gestopt, en die minder dan vijf jaar geleden een colonoscopie (van voldoende kwaliteit) heeft ondergaan, rechtvaardigt in veel gevallen geen nieuwe colonoscopie. De termijn van vijf jaar is arbitrair bepaald. Indien een patiënt een eerdere colonoscopie zonder bevindingen heeft ondergaan, dan is het risico op een colorectaal carcinoom tot 12-15 jaar na de colonoscopie verlaagd in vergelijking tot een patiënt die nooit een colonoscopie heeft ondergaan (Lee, 2019; Ruco, 2024). Indien er bij een colonoscopie poliepen zijn gevonden, dan is dit beschermde effect van een colonoscopie circa zeven jaar (Løberg, 2014). Gebaseerd op de gegevens uit deze studies lijkt het gerechtvaardigd om een termijn van vijf jaar aan te houden, waarbij dit zelfs aan conservatieve kant is.

30

35

Op basis van deze rationale is de werkgroep van mening dat patiënten die zich presenteren met rectaal bloedverlies dat spontaan stopt, en er eerder een colonoscopie is verricht (in de afgelopen vijf jaar) er geen reden is deze te herhalen, aangezien de kans op het vinden van een oorzaak zeer klein is. Mocht er klinisch een reden zijn om te denken aan een dunne darm focus, dan kan een videocapsule-endoscopie (VCE) worden overwogen om een focus in de dunne darm uit te sluiten. Bij verdenking op een ischemische colitis heeft een CT-angiografie de voorkeur.

40

Eindoordeel:

Zwakke aanbeveling tegen (Niet doen)

Voer niet standaard een colonoscopie uit bij hemodynamisch stabiele patiënten met een bloeding in de onderste tractus digestivus die recent (<5 jaar) een colonoscopie hebben gehad.

Weeg de klinische consequenties af en neem hierbij ook het perspectief van de patiënt mee in de beslissing om al dan niet een colonoscopie te verrichten.

Rationale van aanbeveling-2: weging van argumenten voor en tegen de interventies

- De klinische context speelt een belangrijke rol bij de beslissing om al dan niet een colonoscopie te verrichten. Alternatieve diagnoses voor acuut bloedverlies uit de tractus digestivus zijn bijvoorbeeld darmischemie, ontstekingsziekten zoals colitis ulcerosa of M. Crohn of een proctologisch focus. Dit kunnen acute presentaties van rectaal bloedverlies zijn, waarbij bevindingen van een eerdere colonoscopie van minder belang zijn.

Eindoordeel: Zwakke aanbeveling voor (Doen)

Voer een colonoscopie uit bij een vermoeden op een andere bloedingsoorzaak dan een divertikelbloeding.

Kennisvragen

- Tijdens de ontwikkeling van deze module is systematisch naar onderzoeken gezocht die de zoekvraag kunnen beantwoorden. Door gebruik te maken van een systematische literatuuranalyse met beoordeling van de bewijskracht is duidelijk geworden dat er binnen deze module nog kennisvragen bestaan.

De werkgroep meent dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk.

Kennisvraag:

What are the favorable and unfavorable effects of colonoscopy compared with expectant management for adult hemodynamically stable patients with acute or ongoing rectal bleeding?

Toelichting: geen.

Literatuur

- Bretthauer M, Løberg M, Wieszczy P, Kalager M, Emilsson L, Garborg K, Rupinski M, Dekker E, Spaander M, Bugajski M, Holme Ø, Zauber AG, Pilonis ND, Mroz A, Kuipers EJ, Shi J, Hernán MA, Adami HO, Regula J, Hoff G, Kaminski MF; NordICC Study Group. Effect of Colonoscopy Screening on Risks of Colorectal Cancer and Related Death. N Engl J Med. 2022 Oct 27;387(17):1547-1556. doi: 10.1056/NEJMoa2208375. Epub 2022 Oct 9. PMID: 36214590.
- Doi H, Sasajima K, Takahashi M, Sato T, Ootsu I, Chinzei R. Effectiveness of Conservative Treatment without Early Colonoscopy in Patients with Colonic Diverticular Hemorrhage. Can J Gastroenterol Hepatol. 2020 Jan 14;2020:3283940. doi: 10.1155/2020/3283940. PMID: 32399458; PMCID: PMC7201635.
- Heisser T, Kretschmann J, Hagen B, Niedermaier T, Hoffmeister M, Brenner H. Prevalence of Colorectal Neoplasia 10 or More Years After a Negative Screening Colonoscopy in 120 000 Repeated Screening Colonoscopies. JAMA Intern Med. 2023 Mar 1;183(3):183-190. doi: 10.1001/jamainternmed.2022.6215. PMID: 36648785; PMCID: PMC9857826.

- Lee JK, Jensen CD, Levin TR, Zauber AG, Schottinger JE, Quinn VP, Udaltsova N, Zhao WK, Fireman BH, Quesenberry CP, Doubeni CA, Corley DA. Long-term Risk of Colorectal Cancer and Related Deaths After a Colonoscopy With Normal Findings. *JAMA Intern Med.* 2019 Feb 1;179(2):153-160. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.5565. PMID: 30556824; PMCID: PMC6439662.
- 5 Lipcsey M, Stein DJ, Moore M, Maheshwari R, Feuerstein JD. Intervention versus observation in patients presenting with lower gastrointestinal bleeding. *Techniques and Innovations in Gastrointestinal Endoscopy.* 2022, 24,2: 145-152. DOI: 10.1016/j.tige.2021.12.001.
- 10 Løberg M, Kalager M, Holme Ø, Hoff G, Adami HO, Bretthauer M. Long-term colorectal-cancer mortality after adenoma removal. *N Engl J Med.* 2014 Aug 28;371(9):799-807. doi: 10.1056/NEJMoa1315870. PMID: 25162886.
- Oakland K, Guy R, Uberoi R, Hogg R, Mortensen N, Murphy MF, Jairath V; UK Lower GI Bleeding Collaborative. Acute lower GI bleeding in the UK: patient characteristics, interventions and outcomes in the first nationwide audit. *Gut.* 2018 Apr;67(4):654-662. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313428. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28148540.
- 15 Ruco A, Moineddin R, Sutradhar R, Tinmouth J, Li Q, Rabeneck L, Del Giudice ME, Dubé C, Baxter NN. Duration of risk reduction in colorectal cancer incidence and mortality after a complete colonoscopy in Ontario, Canada: a population-based cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2024 Jul;9(7):601-608. doi: 10.1016/S2468-1253(24)00084-0. Epub 2024 May 16. PMID: 38761808.
- 20 Sengupta N, Feuerstein JD, Jairath V, Shergill AK, Strate LL, Wong RJ, Wan D. Management of Patients With Acute Lower Gastrointestinal Bleeding: An Updated ACG Guideline. *Am J Gastroenterol.* 2023 Feb 1;118(2):208-231. doi: 10.14309/ajg.0000000000002130. Epub 2022 Sep 21. PMID: 36735555.
- 25 Triantafyllou K, Gkolfakis P, Gralnek IM, Oakland K, Manes G, Radaelli F, Awadie H, Camus Duboc M, Christodoulou D, Fedorov E, Guy RJ, Hollenbach M, Ibrahim M, Neeman Z, Regge D, Rodriguez de Santiago E, Tham TC, Thelin-Schmidt P, van Hooft JE. Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2021 Aug;53(8):850-868. doi: 10.1055/a-1496-8969. Epub 2021 Jun 1. Erratum in: *Endoscopy.* 2021 Aug;53(8):C10. doi: 10.1055/a-1528-2092. PMID: 34062566.
- 30

Bijlagen bij submodule Colonoscopie bij acuut of ongoing rectaal bloedverlies

Implementatietabel

Vraag	Antwoord: <i>Kruis aan en licht toe/ beschrijf</i>	Toelichting keuze:
I1. Wat was het onderliggende probleem om deze uitgangsvraag uit te werken?	☐ Ongewenste praktijkvariatie	
	☐ Nieuwe evidentie	
	☒ Anders	<i>Patiënten met rectaal bloedverlies worden zeer laagdrempelig voorbereid voor een colonoscopie, terwijl de opbrengsten van dergelijke colonoscopie laag zijn</i>
I2. Maak een inschatting over hoeveel patiënten het ongeveer gaat waar de aanbeveling betrekking op heeft?	☐ < 1000	
	☒ < 5000	
	☐ 5000-40.000	
	☐ > 40.000	
I3. Is de aanbeveling onderdeel van een bredere set interventies of verwant aan andere richtlijnen of modules? Zo ja, hoe verhoudt zij zich daartoe en moet hiermee rekening worden gehouden bij de implementatie, of kan de aanbeveling als losstaand worden beschouwd?	☐ Ja	
	☒ Nee	
I4. Belemmeringen en kansen op verschillende niveaus voor landelijke toepassing van de aanbeveling:	Belemmerende factoren	Bevorderende factoren/ kansen
Richtlijn/ klinisch traject (innovatie)	<i>Onzekerheid over expectatief beleid t.o.v. colonoscopie i.v.m. kans om pathologie te missen; onzekerheid over lange-termijn patiënt-uitkomsten</i>	
Zorgverleners (artsen en verpleegkundigen)		<i>Disseminatie van de richtlijn kan implementatie versnellen</i>
Patiënt/ cliënt (naasten)		

Sociale context			
Organisatorische context			
Financiële en juridische context			
15. A) Welke personen/partijen zijn van belang bij het toepassen van de aanbeveling in de praktijk? (kruis aan) B) Wat is er nodig van deze personen/partijen om de aanbeveling in de praktijk te kunnen brengen? Denk aan aanpassingen in gedrag, werkwijzen, beleid, samenwerking of andere randvoorwaarden.		A	B
	x	Patiënt/ cliënt (naaste)	<i>Goede uitleg dat colonoscopie niet nodig is bij een eerdere (binnen 5 jaar) negatieve colonoscopie en dat afwachtend beleid volstaat</i>
	x	Professional	<i>Kennisnemen met de richtlijn</i>
	x	Beroepsvereniging, nl NVMDL	<i>De richtlijn onder de aandacht van de MDL-artsen brengen</i>
		Ziekenhuis (raad van bestuur/UMCNL (voorheen NFU)/NVZ)	
		Zorgverzekeraars/ NZa	
		Zorginstituut [duiding nodig]	
		Anders	
16. Binnen welk tijdsbestek moet de aanbeveling zijn geïmplementeerd?	x	< 1 jaar	
		binnen 2-3 jaar	
17. Conclusie: is er extra actie en/of ondersteuning nodig voor implementatie van de aanbeveling? <i>De reguliere implementatieroutes (publicatie en disseminatie via officiële kanalen, opname in professionele standaarden, scholing en nascholing, gebruik van bestaande ICT systemen, audits en visitaties) van de richtlijnmodule alleen is onvoldoende.</i>		Ja	
	x	Nee	
		Ja *	

18. Plaatsing op de Landelijke Implementatieagenda Medisch Specialistische zorg is gewenst. Het gaat om zorg die (grotendeels) wordt uitgevoerd binnen de ziekenhuismuren. Succesvolle implementatie vraagt om actieve betrokkenheid en samenwerking van meerdere relevante partijen binnen de zorgpraktijk.	x	Nee	
---	----------	-----	--

**Deze aanbeveling komt mogelijk in aanmerking voor plaatsing op de Landelijke Implementatieagenda van het programma Zorg Evaluatie & Gepast Gebruik (ZE&GG), waarin alle betrokken partijen in de medisch-specialistische zorg samenwerken aan de implementatie van bewezen beste zorg. De Federatie levert namens het veld goed onderbouwde aanbevelingen aan, die zijn getoetst op de behoefte aan een implementatie-impuls. De onderwerpen op de Implementatieagenda zijn onderdeel van landelijke zorginkoopafspraken tussen zorgverzekeraars en zorgaanbieders. Voor de beoordeling van aanbevelingen uit richtlijnen wordt gebruikgemaakt van de implementatietabel. Op basis hiervan kunnen we de andere partijen goed informeren en gezamenlijk besluiten of plaatsing op de Implementatieagenda passend is.*

5

Risk of Bias tables

N.v.t.

10

Table of excluded studies

N.v.t.

Literature search strategy

Embase.com - 27 mei 2024

No.	Query	Results
#1	'lower gastrointestinal bleeding'/exp OR 'rectum hemorrhage'/exp OR ((lower NEAR/3 (gastrointestinal OR gi OR digestive) NEAR/3 (bleeding* OR haemorrhag* OR hemorrhag* OR blood*)):ti,ab,kw) OR (((rectum OR rectal OR rectocolic) NEAR/3 (bleeding* OR haemorrhag* OR hemorrhag* OR blood*)):ti,ab,kw) OR lgib:ti,ab,kw OR proctorrhag*:ti,ab,kw OR rectorrhag*:ti,ab,kw	39616
#2	'conservative treatment'/exp OR 'active surveillance'/exp OR (((conservative OR observative) NEAR/2 (management OR treatment*)):ti,ab,kw) OR noninvasive:ti,ab,kw OR 'non invasive':ti,ab,kw OR expectative*:ti,ab,kw OR expectant*:ti,ab,kw OR 'watchful wait*':ti,ab,kw OR 'wait and see':ti,ab,kw OR 'wait & see':ti,ab,kw OR 'no treatment*':ti,ab,kw OR 'natural course*':ti,ab,kw OR observation*:ti,ab,kw OR 'no intervention*':ti,ab,kw OR 'active surveillance*':ti,ab,kw	2635416
#3	#1 AND #2	4661
#4	((management OR treatment* OR therap*) NEAR/8 ('lower gastro-intestinal bleeding' OR 'lower gastrointestinal bleeding' OR lgib)):ti,ab,kw	514
#5	#3 OR #4	5106
#6	#5 AND [2000-2024]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	2927
#7	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta syntes*':ti,ab	1031672
#8	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	4039521
#9	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	8246136
#10	'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity	15119734

	NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (((or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	
#11	#6 AND #7 – SR's	181
#12	#6 AND #8 NOT #11 – RCT's	586
#13	#6 AND (#9 OR #10) NOT (#11 OR #12) – Observationele studies	891
#14	#11 OR #12 OR #13	1658

Ovid/Medline - 27 mei 2024

#	Searches	Results
1	(exp Gastrointestinal Hemorrhage/ and (Lower Gastrointestinal Tract/ or exp Rectum/ or lower.ti,ab,kf. or rectum.ti,ab,kf. or rectal.ti,ab,kf.)) or ((lower adj3 (gastrointestinal or gi or digestive) adj3 (bleeding* or haemorrhag* or hemorrhag* or blood*)) or ((rectum or rectal or rectocolic) adj3 (bleeding* or haemorrhag* or hemorrhag* or blood*)) or lgib or proctorrhag* or rectorrhag*).ti,ab,kf.	13567
2	exp Conservative Treatment/ or exp Watchful Waiting/ or ((conservative or observative) adj2 (management or treatment*).ti,ab,kf. or noninvasive.ti,ab,kf. or non invasive.ti,ab,kf. or expectative*.ti,ab,kf. or expectant*.ti,ab,kf. or watchful wait*.ti,ab,kf. or "wait and see".ti,ab,kf. or wait & see.ti,ab,kf. or no treatment*.ti,ab,kf. or natural course*.ti,ab,kf. or observation*.ti,ab,kf. or no intervention.ti,ab,kf. or active surveillance.ti,ab,kf.	1451567
3	1 and 2	881
4	((management or treatment* or therap*) adj8 ('lower gastro-intestinal bleeding' or 'lower gastrointestinal bleeding' or lgib)).ti,ab,kf.	315
5	3 or 4	1168
6	limit 5 to yr="2000 -Current"	976
7	6 not (comment/ or editorial/ or letter/) not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/)	942
8	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or ((data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	748710
9	exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.	2730365
10	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	4734507
11	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled	5698228

	clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*))).ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or (("OR" or "RR") adj6 CI).ab.))	
12	7 and 8 – SR's	81
13	(7 and 9) not 12 – RCT's	133
14	(7 and (10 or 11)) not (12 or 13) – Observationele studies	397
15	12 or 13 or 14	612