

## Gastro-øsofageal variceblødning: forebyggelse og behandling

### Forfattere og korrespondance

Flemming Bendtsen  
Per Ejstrup  
Henning Grønbæk  
Aleksander Krag  
Flemming Tofteng  
Lise Hobolth (tovholder)

Korrespondance:  
Lise Hobolth  
overlæge PhD.  
Hvidovre Hospital  
Gastroenheden afsnit 439  
Kettegaard Alle 30  
2650 Hvidovre

### Status

Første udkast	23.06.2009
Korrigeret	13.07.2009
Revideret	04.09.2013
Revideret	11.01.2017
Revideret	19.09.2019

### Afgrænsning af emnet:

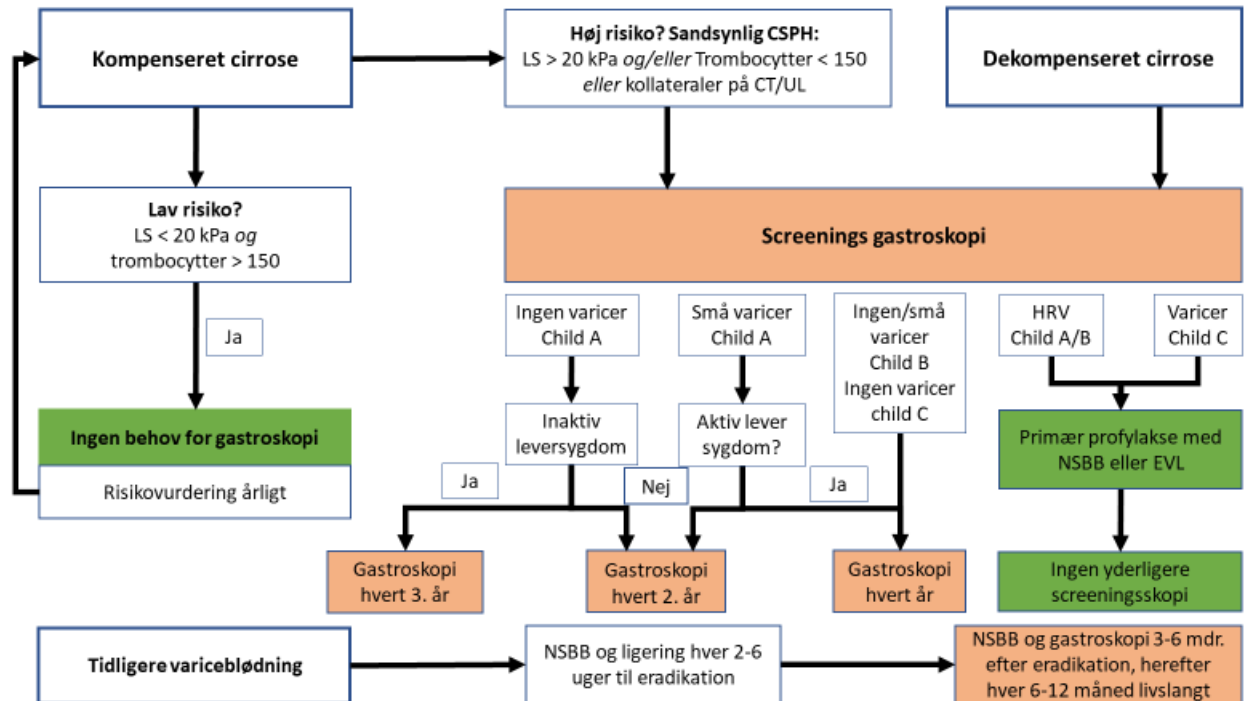
Denne vejledning omhandler primær og sekundær forebyggelse af blødning fra gastroøsofageale varicer ved portal hypertension, samt behandling af den akutte blødning. De 3 emner gennemgås hver for sig.

### Quick-guide

#### Primær profylakse

1. Kompenserede patienter med cirrose kan undgå screenings-gastroskopi hvis de ikke har tegn til signifikant portalhypertension, HVPG < 10 mmHg eller Fibroscan / TE < 20 kPa og trombocytal > 150.000/L (figur1)
2. Alle dekompenerede patienter med cirrose skal have foretaget screeningsendoskopi
3. Endoskopi intervallerne afhænger af om patienten er kompenseret eller dekompeneret og om der er aktiv lever skade (vedvarende alkoholforbrug, hepatitis B og C virus, adipositas) samt om der var små varicer ved indeks skopien.
4. Ved fund af højrisiko varicer (grad II-III varicer, små varicer hos patienter med Child Pugh C eller små varicer med red wale marking) startes primær profylakse med enten NSB (propranolol eller carvedilol, tabel 1.) eller ligering.
5. Når primær profylakse med NSBB er begyndt er screenings-skopier ikke længere nødvendig
6. Hvis der er tilgængelighed til levervene kateterisation (LVK) måles trykgradienten over leveren før og under NSBB. Dette kan gøres enten som akut effekt under LVK, hvor respons defineres som fald i HVPG på  $\geq 10$  % eller til under 12 mm Hg. Eller ved gentagen LVK, eksempelvis efter 4-ugers behandling, hvor respons defineres som fald på > 20 % eller til under 12 mm Hg. Ved non-respons skiftes til enten carvedilol eller ligering

Figur 1: Screening og overvågning af øsofagusvaricer

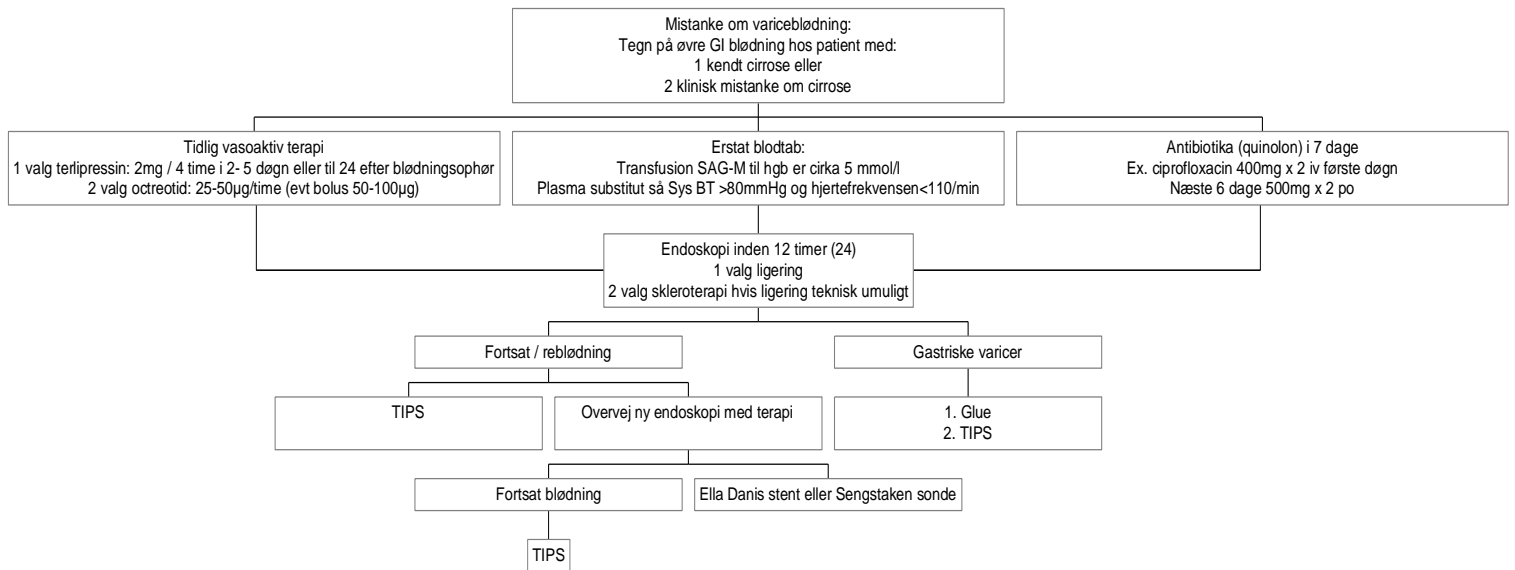


CSPH: klinisk signifikant portal hypertension, LS: lever stivhed, HRV: højrisiko varicer, EVL: endoskopisk varice ligering, NSBB: non selektiv betablokker  
 Adopteret fra (1) Jakab SS et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jan

### Ved aktiv blødning

1. Anlæggelse af 1-2 venflons mhp volumenkorrektion, senere med blodprodukter, stille mod en Hct på 35-40 (sv.t. Hb ca. 5.0 mmol/l). Frie luftveje sikres, ved encefalopati, evt intubation.
2. Vasoaktiv behandling (Terlipressin) startes tidligst muligt efter modtagelse af patient med mistænkt variceblødning.
3. Antibiotika gives (quinoloner); det første døgn intravenøst, herefter peroralt ialt 5-7 dage.
4. Endoskopi hurtigst muligt, afhængigt af sværhedsgrad af blødning (max 12 timer). I forbindelse med endoskopi udføres banding/ligering; ved svigt heraf kan sklerosering overvejes.
5. Ved fortsat blødning trods endoskopisk og farmakologisk behandling kan anvendes Ella-Danis stent eller Sengstaken sonde. Ella Danis stent bør foretrækkes. Henvielse til TIPS bør overvejes.
6. Ved manglende blødningskontrol overvejes fornyet endoskopisk behandling, samt henvielse til afdeling, der varetager TIPS.
7. Ved blødning fra gastriske varicer har endoskopisk injektion med vævslim effekt på blødning.
8. Child B patienter og Child C (score <14) med aktiv blødning ved endoskopi bør overvejes konfereret mhp TIPS.

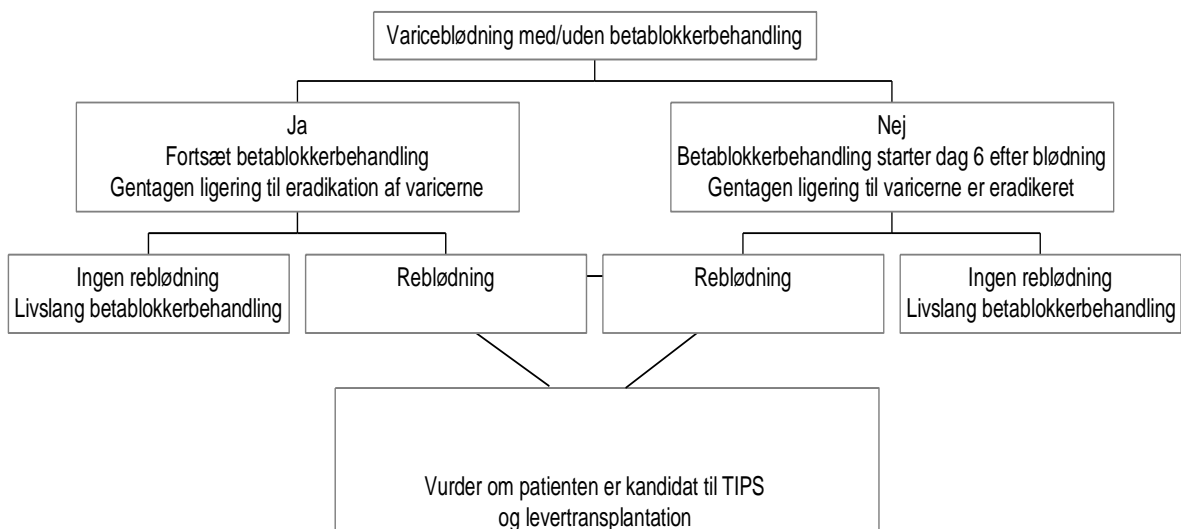
## Behandling af akut variceblødning



### Forebyggelse af reblødning

1. Den allerede opstartede endoskopiske ligation af varicer fortsættes med 10-14 dages intervaller til eradikation af varicer.
2. Behandling med non-selektiv betablokker opstartes så snart blødning er ophørt og patient stabiliseret (hyppigst dag 4-6).
3. Ved reblødning, optimer farmakologisk og endoskopisk behandling.
4. Ved svigt trods ovenstående henvis til TIPS, alternativt transplantation.

## Forebyggelse af reblødning



Tabel 1. Non-selektiv betablokker (NSBB); optitrering, bivirkninger og særlige forhold

	<b>Propranolol</b>	<b>Propal R</b>	<b>Carvedilol</b>
<b>Start dosis</b>	20-40 mg × 2	80 mg × 1	3,125 mg × 2
<b>Optitrering til:</b>	40-80 mg × 2	160 mg × 1	6,25 mg × 2
<b>Maks dosis:</b>	160 mg × 2	160 mg × 2	6,25 mg × 2
<b>Optitrerings interval</b>	1-2 uger		
<b>Behandlingsmål</b>	Pulsreduktion 25 % HVPg fald > 20 %		
<b>Opmærksomheds-grænser</b>	Minimum puls: 55/min Minimum systolisk blodtryk: 90 mmHg		
<b>Hypigste Bivirkninger</b>	Kolde ekstremiteter, ortostatisk hypotension, træthed, svimmelhed, depression, forstyrret nattesøvn, impotens.		
<b>Tjekliste ved besøg</b>	Indikation for NSBB EKG (forud for opstart), Puls, BT, Child Pugh score Ascites +/-, Væsketal Bivirkninger Mediceringennemgang/compliance Blødningsanamnese		
<b>Særlige forhold</b>			
<b>Refraktær ascites</b>	Max dosis 80 mg × 1	Max dosis 80 mg × 1	Må ikke anvendes
<b>Refraktær ascites + Na &lt; 130 og/eller sys. BT &lt; 90 mmHg eller tegn på AKI</b>	evt. dosisjustering NSBB		
<b>Spontan bakteriel peritonitis</b>	Overvej pausering / dosisreduktion til Max dosis 80 mg × 1	Overvej pausering /dosisreduktion til Max dosis 80 mg × 1	Må ikke anvendes
<b>AKI (acute kidney injury) HRS (hepatorenalt syndrom)</b>	Hvis behov for indlæggelse og Terlipressin behandling overvejes pausering, alternativ reduktion af NSBB dosis til max 80 mg		

## Indledning:

### **Baggrund**

Blødning fra gastroøsofageale varicer opstår som konsekvens af portal hypertension, hyppigst i Danmark ved cirrhosis hepatis. Standardiseringen i den understøttende behandling og nye terapeutiske regimer har inden for de seneste 25 år reduceret 6 ugers dødeligheden fra ca. 35-40% til ca. 15% (2).

Reduktionen i mortaliteten er sket samtidig med indførelse af medicin, der er i stand til at sænke portaltrykket (3,4), optimering af endoskopiske procedurer(5–7), antibiotika(8) og interventionelle radiologiske procedurer(9,10).

Det er af afgørende betydning, at den akutte behandling af variceblødning følges op af recidiv profylaktisk behandling, idet patienten uden behandling vil have en risiko for recidiv blødning indenfor det første år på op til 60%(11,12).

Screening for øsofagusvaricer er led i standard udredningen når signifikant portal hypertension mistænkes. Ved fund af høj-risiko varicer er behandling med nonselektive betablokkere eller ligering af varicerne i stand til signifikant at reducere risiko for blødning (13,14)

### **Definition**

#### **Præ-primær profylakse (overvågning):**

Rettet mod kompenserede patienter, der endnu ikke har varicer eller har små varicer uden blødningsstigmata.

#### **Primær profylakse:**

Rettet mod patienter med øsofagusvaricer grad II eller III (store varicer) uden tidligere blødning, samt patienter med øsofagusvaricer grad I (små varicer) som er Child Pugh C og/eller har red wale sign (pellucide varicer med rødlig aftegning).

#### **Sekundær profylakse:**

Rettet mod patienter, der har oplevet variceblødning

#### **Variceblødning:**

Gastroøsofageale varicer accepteres som blødningskilden når en venøs (ikke pulserende) blodstråle ses eller der er frisk blødning fra den gastroøsofageale overgang med samtidig tilstedeværelse af varicer. Ved fravær af aktiv blødning (op til 50% af tilfældene) antages gastroøsofageale varicer at være blødningsårsagen ved blødningstegn ("white nipple sign"), der oftest ses som et lille hvidt hævet område på varicen eller ved tilstedeværelse af mellemstore eller store varicer uden anden blødningskilde som årsag til hæmatemese/melaena.(15)

## Evidensniveau for kliniske rekommandationer

### **Primær profylakse**

Ved Fiboscanning/TE < 20 kPa og trombocytter > 150 kan screeningsgastroskopi undlades	<b>1b</b>
NSBB reducerer risiko for blødning samt død hos patienter med højrisiko varicer	<b>1a</b>
NSBB og ligering er ligeværdige som primær blødningsprofylakse	<b>1a</b>
Ved non-respons på propranolol under LVK (enten som akut test eller efter ca 4 ugers behandling) skiftes til ligering/carvedilol	<b>1a/2a</b>
Carvedilol er mere effektivt end propranolol til at reducere portal trykket, men der er ikke dokumenteret forskel på blødningsrisiko, hvorfor præparaterne er ligeværdige til primær profylakse	<b>1a/1b</b>

NSBB bør pauseres / dosisreduceres ved akut nyrepåvirkning, hepatorenalt syndrom og spontan bakteriel peritonit, men genoptages efter tilstanden er normaliseret	<b>2b</b>
--	-----------

### **Akut blødning**

Patienten følges med pulsoximetri, indlægges på sengeafsnit med mulighed for intensiv observation og der anlægges en, helst 2 venflons (14-18G) mhp. korrektion af hypovolæmi og indgift af blodprodukter	<b>2a</b>
Der kan anlægges nasogastrisk sonde mhp. aspiration	<b>2b</b>
Restriktiv transfusionspolitik med sikring af hæmatokrit på 25-30% (Hb ca. 5,0-5,5 mmol/l) bør foretrækkes for at reducere risiko for "rebound" øgning af portaltrykket med fornyet variceblødning til følge	<b>1b</b>
Vasoaktiv behandling med Terlipressin forbedrer blødningskontrol, reducerer risiko for re-blødning og dødeligheden.	<b>1a</b>
Tidlig endoskopi (indenfor 12 timer) med ligering eller sklerosering standser blødningen i 85-90% af tilfældene og øger overlevelsen.	<b>1a</b>

Primær endoskopisk behandling er ligering	<b>1b</b>
Tidlig antibiotisk behandling (varighed 5-7 dage) med quinoloner reducerer såvel dødelighed som risiko for re-blødning	<b>1a</b>
Ved farmakologisk og endoskopisk behandlingssvigt kan anlægges "Ella Danis stent". En sikrere procedure end Sengstaken sonde	<b>1b</b>
Ved endoskopisk og farmakologisk behandlingssvigt samt ukontrollabel blødning, hvor anlæggelse af Ella-Danis stent ikke beherskes, overvejes skleroterapi eller anlæggelse af Sengstakensonde som midlertidig foranstaltning (max. 24 timer) mhp. mere definitiv terapi.	<b>2a</b>
TIPS er indiceret hos patienter med blødning fra øsofagusvaricer, der ikke kan kontrolleres eller ved re-blødning trods behandling med såvel vasoaktiv terapi (Terlipressin) og endoskopisk behandling. TIPS bør overvejes tidligt hos højrisiko patienter (CHILD B og C patienter med aktiv blødning ved endoskopi)	<b>1c</b>
Ved manglende blødningskontrol trods adækvat vasoaktiv medicinsk behandling og endoskopisk behandling, skal pt. vurderes mhp. TIPS behandling.	<b>2b</b>

## Re-blødning

Endoskopisk behandling reducerer risikoen for fornyet blødning og bedrer overlevelsen.	<b>1a</b>
Endoskopisk behandling med ligering af varicer foretages med ca. 2 ugers interval til varicesvind	<b>1a</b>
Behandling med non-selektiv betablokker reducerer risiko for re-blødning og grænsesignifikant for død. Number Needed to Treat = 5 (reblødning)	<b>1a</b>
Ved re-blødning overvejes TIPS.	<b>2b</b>

### Litteratur søgningsmetode:

Elektronisk søgning blev foretaget på Cochrane biblioteket og pubmed første gang i 2009, gentaget ved revision i december 2016 og væsentlige nye publikationer gennemgået og nye relevante medtaget. I forbindelse med integrering af primær profylakse i den samlede guideline juni 2019 er der lavet en supplerende søgning. Der blev endvidere gennemgået referencelister fra en række oversigtsartikler og udenlandske guidelines. Søgestrategi:

1. The Cochrane Library og Cochrane Hepato-Biliary Group: Søgning på "Esophageal Varices" gav 12 resultater heraf 10 færdige reviews og 2 protokoller. Gennemgang af søgning på "cirrhosis" gav yderligere 6 reviews og 7 protokoller
2. Pubmed: Søgning på MeSH term "Esophageal and Gastric Varices"[Mesh] gav 12809 referencer. Ved limitering til metaanalyser fandtes 27 relevante som ikke var gengangere fra cochrane eller updates af disse. Ved limitering til randomiserede kontrollerede studier (RCT) fandtes 596 referencer, 227 omhandlende primær profylakse. Ved gennemgang af disse fandtes 191 relevante RCT. Ved søgning på "Portosystemic Shunt, Transjugular Intrahepatic"[Mesh] fandtes 50 referencer, heraf 18 relevante. Reference 243 –246 er guidelines herunder de amerikanske, engelske og ASGE's for endoskopi. De resterende i databasen er supplerende referencer som muligvis kan have interesse.

### Emneopdelt gennemgang :

#### Præprimær og primær profylakse

Levercirrose kan deles i 2 distinkte stadier, kompenseret og dekomponeret; stadier med hver sin kliniske præsentation og prognose. På sidste BAVENO VI konsensus mødet i 2015 (16) introduceredes begrebet cACLD (compensated Advanced Chronic Liver Disease) for at beskrive patienter med kompenseret levercirrose som i modsætning til den dekomponerede levercirrose patient, endnu ikke har oplevet en klinisk event med ascites, variceblødning eller hepatisk encefalopati (HE). Indenfor den velkompenserede gruppe afhænger risikoprofilen af sværhedsgraden af portal hypertension, hvor let portal hypertension defineres som HVPG imellem 5-10 mmHg, klinisk signifikant portal hypertension (CSPH), som HVPG > 10 mmHg; det er sidstnævnte der er i risiko for udvikling af varicer og variceblødning, og derudover ascites, HE og hepatocellulær carcinom (17)(18)(19). Screening for varicer er anbefalet for at identificere varicer med høj risiko for blødning, som kræver primær profylakse med non-selektive betablokkere (propranolol eller carvedilol) eller endoskopisk ligering.

### **Kompenseret cirrose:**

Patienter med velkompenseret cirrose har varicer i op til 30 %(20) hvorimod de er til stede hos op til 85 % hos dekompenerede cirrose pt. Hos den kompenserede pt. udvikler varicer sig med en rate på 7-8 %/år og de vokser fra små til store med 10-12 %/år.

Guldstandard til at differentiere mild fra CSPH er levervenekateterisation, hvor den postsinusoidale trykgradient over leveren måles ved hjælp af et ballonkateter, som det indkilede levervenetryk (opblæst ballon) minus det frie levervenetryk (HVPG)(21). Proceduren er invasiv, omkostningstung og ikke tilgængelig alle steder, hvor cirrose patienter behandles. Derfor har en række noninvasive test vundet indpas. Et lavt trombocytaltal kan indikere portalhypertension, men kan ikke stå alene. Leverens stivhed målt ved fibroscanning har vist sig effektiv til at diskriminere mellem patienter med og uden CSPH, med en cut-off værdi på > 20-25 kPa(22)(23). Ved kombinationen af trombocytaltal > 150.000/L og en fibroscanning med median værdi på < 20 kPa er sandsynligheden for behandlingskrævende varicer < 5 % hos velkompenserede cirrose patienter og screeningsendoskopi kan derfor undgås hos disse patienter(16)(20)(24)(25) Det anbefales at fibroscanning og måling af trombocytaltal gentages årligt, samt at der ved enhver form for dekomensation foretages screeningsgastroskopi.

Hvis levervenekateterisation er tilgængeligt måles HVPG før og under NSBB. Dette kan gøres enten som akut effekt, hvor respons defineres som fald i HVPG på  $\geq 10$  % eller til under 12 mm Hg. Eller ved gentagen levervenekateterisation, eksempelvis efter 4-ugers behandling, hvor respons defineres som fald på >20% eller til under 12 mm Hg. Ved non-respons skiftes til enten Carvedilol eller ligering

### **Dekompeneret cirrose:**

Da alle patienter med dekompeneret cirrose har CSPH, bør endoskopiscreening for behandlingskrævende varicer foretages årligt i denne population medmindre de allerede er i behandling med NSBB.

## **Fund ved screeningsendoskopian**

### **Ingen eller små varicer**

#### **Kompenseret cirrose:**

Patienter med mild portal hypertension har endnu ikke udviklet et hyperdynamisk kredsløb i modsætning til den dekompenerede patient med varicer og har derfor teoretisk ikke effekt af betablokade som variceforebyggelse (26). I en metaanalyse indeholdende 5 randomiserede studier fandt man at nonselektive betablokkere ikke forebyggede vækst af små til store varicer og der blev ikke fundet færre blødningsepisoder eller dødsfald i NSBB-gruppen sammenlignet med placebogruppen (27). NSBB anbefales således ikke til kompenserede patienter uden varicer eller med små varicer som variceprofylakse. Imidlertid har et nyligt randomiseret multicenter-studie fundet gunstig effekt af NSBB på udvikling af ascites, idet patienter med CSPH uden store varicer ved behandling med NSBB havde lavere risiko for udvikling af ascites end ved placebo(28).

Vedvarende leverskade dvs. aktivt alkoholforbrug, vedvarende Hepatitis B eller C virus i blodet eller comorbiditet med adipositas øger risiko for udvikling af signifikant portalhypertension og behandlingskrævende varicer (29)(30)(31)(32). Disse patienter bør endoskopiscreenes hyppigere end patienter uden disse risikofaktorer (figur1)

#### **Dekompeneret cirrose.**

Som ovenfor beskrevet skal alle patienter i denne gruppe gastroskoperes årligt hvis der ved screeningsendoskopian findes små eller ingen varicer. Non-selektive betablokkere opstartes i fald der findes højrisiko varicer (se nedenfor)

#### **Høj-risiko varicer:**

Når der ved screeningsskopian er fundet høj-risiko varicer, startes primær profylakse mod variceblødning. Høj-risiko varicer er defineret som



1. store varicer (grad II og III)
2. små varicer hos Child Pugh C patienter
3. små varicer med red wale marks (pellucide varicer med rødlig aftegning).

I 1980 kom den første rapport om den non-selektive betablokker, propranolols positive effekt på portaltrykket (33) og siden har flere studier bekræftet propranolols evne til at reducere blødningstilfælde og død(34)(35). En reduktion i HVPG på mindst 10 % fra udgangsværdien eller til mindre end 12 mmHg reducerer blødningsrisikoen signifikant og er derfor generelt accepteret som definitionen på respons på propranolol. Ca. 10-15 % har kontraindikationer til NSBB, som astma, DM og AV-blok. Derudover vil der være ca. 15 % der ikke tolerer NSBB grundet bivirkning (kolde ekstremiteter, ortostatisk hypotension, træthed, svimmelhed, depression, forstyrret nattesøvn, impotens). Endvidere har op mod 50% insufficient respons på propranolol (36)(37). Carvedilol er et adrenergt alfa-betablokkerende middel uden egenstimulerende (intrinsic) sympatomimetisk virkning, Det har de non-selektive betablokkeres effekter med reduktion i cardiac output og splanknisk vasokonstriktion, men derudover også en relaxerende virkning på den intrahepatiske modstand via alfa-1 receptorerne. Carvedilol giver større reduktion i portaltrykket sammenlignet med propranolol (38)(39)(EL 1a, RG A). Der foreligger en nylig metaanalyse hvor carvedilol viser sig lige så effektiv som propranolol til at forbygge blødning og reblødning, imidlertid er kvaliteten af de inkluderede studier lav med stor risiko for bias, og langtids høj kvalitetsstudier hvor de to præparater sammenlignes mangler fortsat (40). En særlig forsigtighed bør udvises ved NSBB til svært dekomenserede patienter (diuretika resistent ascites, HRS, AKI og SBP) med cirkulatorisk dysfunktion, da NSBB's nedsættelse af CO kan medføre reduktion i nyrenes perfusion og risiko for HRS til følge. Der er lavet flere studier med let divergerende udfald, men der synes bedst dokumentation for at anbefale reduktion i NSBB dosis hos disse patienter(41)(42)(43)(EL 4, RG C). Der indledes typisk med eksempelvis Propranolol 80 mg administreret i 2 doser, alternativt som protraheret præparat eller carvedilol 3.125 mg x 2. Dosis justeres med en uges interval. Hvis man ikke foretager måling af trykgradienten ved levervenekateterisation, er surrogat mål pulsreduktion på 25 %, dog ikke under 55/min. Systolisk BT skal være over eller lig 90 mmHg. (Se Tabel 1)

NSBB og liggering af varicerne har vist sig lige effektive som primær profylakse mod variceblødning hos patienter med højrisiko varicer(14)(EL 1a, RG A) NSBB har en række formodede gunstige virkninger ud over reduktionen i portal trykket og vil for de fleste være første valg, men valget af behandling må bero på lokal ekspertise, bivirkninger og patienternes præferencer.

Når NSBB behandling iværksættes er der ikke behov for yderligere endoskopi kontrol hos patienter der ikke har blødt.

### **Gastriske varicer**

Evidensen for primær profylakse mod variceblødning fra gastriske varicer/ fundusvaricer er sparsom og der kan på nuværende tidspunkt ikke gives klare rekommandationer.

### **Blødning fra gastrosofageale varicer**

#### **Patofysiologi**

Den direkte årsag til blødning fra gastrosofageale varicer er ukendt.

En nødvendig forudsætning for udvikling af blødning er tilstedeværelse af forhøjet tryk i vena portae og en trykgradient imellem portalkredsløbet og det systemiske kredsløb på over 12 mmHg.(11,12) Årsagen til den portale hypertension skyldes i Danmark hyppigst levercirrose, men kan ligeledes have præhepatisk årsag, eksempelvis ved portal venetrombose eller være posthepatisk ved eksempelvis den sjældne levervenetrombose.

Risikoen for udvikling af en blødningsepisode afhænger af størrelsen af øsofagusvaricer, karakteristika ved øsofagusvaricerne, såsom tilstedeværelse af cherry-red spots (varice på varice) og sværhedsgraden af leversygdom, eksempelvis klassificeret ved MELD eller Child-Pugh score.(44,45)

De prognostiske faktorer, der har betydning for forløbet af blødning fra gastrosofageale varicer omfatter, hvorvidt der er frisk blødning, om denne er sprøjtende ved endoskopi og sværhedsgraden af leversygdommen.(15,44)

### **Primær resuscitation**

Der sikres frie luftveje mhp. at forebygge aspiration, en hyppigt forekommende komplikation, der øger mortaliteten. En risiko der forstærkes ved endoskopisk procedure. Intubation bør overvejes på et tidligt stadium, specielt ved encefalopati og i forbindelse med ukontrolleret svær blødning.

Patienter bør monitoreres med pulsoximetri mhp. at supplere ilt ved behov, og der skal være mulighed for at foretage sugning af luftveje (Baveno concensus)(15).

Der anlægges min. en stor velfungerende venflon, så vidt muligt 2 mhp. hurtig volumenkorrektion, forebyggelse af hypovolæmi og administration af blodprodukter om nødvendigt.

Ringer acetat eller NaCl kan anvendes i den initiale fase(46).

Det er afgørende, at hypovolæmien korrigeres mhp. at forebygge senere nyresvigt. Dog bør der udvises forsigtighed med transfusion, idet overtransfusion øger risikoen for lungestase samt øger og forværrer blødningsepisoden. Der tilstræbes en hæmatokrit mellem 25-30% svarende til en Hb på ca. 5 mmol/l, dog afhængig af comorbiditet m.m(47).

Nasogastrisk sonde mhp. aspiration kan anvendes, men det er ikke dokumenteret, at den øger overlevelsen. Anvendelse af ballontamponade skal holdes på et minimum pga. den høje risiko for komplikationer som aspirationspneumoni, nekrose af øsofagus-mucosa og obstruktion af luftvejene.(15)

### **Vasoaktiv behandling**

Formålet med farmakologisk behandling er at reducere portaltrykket, som er tæt relateret til blodtrykket i øsofagusvaricerne. Rationalet bag dette er, at et højt portaltryk er associeret med en mere ugunstig prognose.

Vasoaktive stoffer er lette at administrere. De nedsætter blødningens alvorlighed med deraf reduceret transfusionsbehov, nedsætter risikoen for re-blødning og ydermere er der holdepunkter for at de letter den endoskopiske procedure(4,48). De er rimeligt sikre, og kræver ikke specialuddannet personale(19)(47). Behandling med Terlipressin startes så snart patienten er modtaget på hospital(20)(49). Virkningen af Terlipressin er betinget af en kombination af et fald i hjerteminut-volumen med deraf fald i splanknisk blodflow, samt en selektiv arterial splanknisk vasokonstriktion, hvorved portaltrykket reduceres med ca. 20 % efter en enkelt dosis. Effekten opnås indenfor 30 minutter og er stadig til stede efter 4 timer. Den samlede effekt på blødningen i kontrollerede studier er ca. 75-80 %, og metaanalyser viser, at der ses en signifikant reduktion i den samlede dødelighed over for placebo (relative risk (RR) 0,66 (CI 0,49-0,88))(3)(4).

Bivirkninger forbundet hermed relateres til vasokonstriktion(49), og der er beskrevet sjældne tilfælde af myokardieiskæmi, intestinalt infarkt og iskæmi af ekstremiteter(49). Behandlingen bør startes allerede ved mistanke om variceblødning. Initialdosis er 2 mg, herefter 1-2 mg hver 4. time de første 48 timer, derefter fortsat i op til 5 dage ved en lavere dosering 1 mg hver 4. time eller indtil 12-24 timer efter ophør af blødning(15). (EL 1a)

### **Forebyggelse og behandling af infektion.**

Bakteriel infektion er hyppig ved cirrose; op til 20 % af patienter med cirrose og gastrointestinal blødning har en bakteriel infektion ved hospitaliseringen og i alt 50-60 % udvikler samlet en infektion under indlæggelsen(50). Patienter med velbevaret leverfunktion (Child A) udvikler relativt sjældent betydende infektioner.

Tilstedeværelsen af bakterielle infektioner synes at være tæt relateret til prognosen ved variceblødning(51). Ydermere er bakterielle infektioner associeret med en højere risiko for reblødning.

Metaanalyser har vist, at antibiotisk profylakse reducerer mortalitet med ca. 9 %(8). Quinoloner har været valgt i de fleste af de studier der har vist gavnlig effekt(8). Der startes med eksempelvis Ciprofloxacin administreret intravenøst det første døgn, og så snart patienten kan overgå til peroralt indtag, skiftes til dette. Samlet antibiotisk behandling 5-7 dage. (EL 1a).

### **Endoskopisk behandling**

Tidlig endoskopi med påvisning af blødningskildens art (varice eller ikke-varice blødning), forøger mulighederne for at give specifik terapi farmakologisk og endoskopisk. Ved mistanke om variceblødning anbefales ligeledes endoskopi så hurtigt som muligt, altid maksimum tid indenfor 12 timer, for at sikre diagnosen og behandle varicerne (EL 1a)(15,50).

Ved mistanke om at øsofagusvaricer er blødningskilden udføres endoskopisk terapi. Ligering bør være førstevalgs behandling, da den synes bedre end skleroterapi til reduktion af re-blødning og reducerer mortaliteten med lavere risiko for efterfølgende komplikationer, eksempelvis striktur i øsofagus(5,52). 4 patienter skal behandles med ligering i stedet for skleroterapi for at undgå 1 re-blødning og 10 for at undgå 1

dødsfald(5,52). Ligaturene påsættes varicerne startende distalt i øsofagus, vanligvis 1-2 cm oven for den gastroøsofageale overgang. Herefter påsættes ligaturer mere proksimalt med ca. 2-3 cm's interval. (EL 1a)

Ved kraftig blødning kan ligering være teknisk udfordrende. Hvis ligering ikke er teknisk muligt i den akutte situation, kan man forsøge at opnå hæmostase ved skleroterapi med eksempelvis Aethoxysklerol 1 %(52). Ved fortsat ukontrollabel blødning anlægges enten Sengstakensonde eller en Ella-Danis stent(53). Ella-Danis stent er en selvekspanderende stent som komprimerer varicerne. Den kan fjernes ved en speciel device nogle dage efter, hvorefter mere definitiv behandling kan besluttes under elektive forhold. Behandlingen har i et enkelt randomiseret mindre studie vist bedre effekt til kontrol af blødning og med færre bivirkninger end sengstakensonde og bør derfor foretrækkes(54). (EL 1a).

### **Gastriske varicer**

Ligering og skleroterapi er oftest ineffektive ved blødning fra gastriske varicer og bør derfor undlades. Injektion med Histoacryl har vist bedre effekt på hæmostasen end ligering ved blødende gastriske varicer(55,56) Komplikationer til anvendelse af vævslim er hyppigst tromboemboliske så som lungeemboli, cerebral trombose og coronarinfarkt. Ved manglende blødningskontrol kan overvejes anlæggelse af Sengstakensonde med opblæst ventrikelballon. (EL 1b).

### **TIPS**

TIPS (Transjugulær Intrahepatisk Portosystemisk Shunt) er en invasiv procedure til reduktion af trykgradienten over leveren (HVPG) med et effektmål om at nedsætte trykket til < 12 mmHg. I generel anæstesi og via v. jugularis anlægges en intrahepatisk portosystemisk shunt med en stent, der forbinder en gren af v. porta med en gren af v. hepatica. Tidligere anvendtes en "nøgen" metalstent, men på grund af høj risiko for stent stenose anvendes i dag "coatede" stents, der har reduceret dette problem væsentligt.

Der er udarbejdet nationale og internationale guidelines vedr. generelle absolutte og relative kontraindikationer for TIPS anlæggelse(57). Absolutte kontraindikationer omfatter: Portatrombose, multiorgansvigt, nekrose i øsofagus (langvarig anvendelse af Sengstakensonde), anvendelse af pressorstoffer (ud over vasoaktive stoffer ved variceblødning eller hepatorenalt syndrom), aspirationspneumoni eller ukontrolleret systemisk infektion/sepsis, uafklaret galdestase, kronisk nefropati, som ikke er betinget af hepatorenalt syndrom, svær hjerteinsufficiens og svær pulmonal hypertension. Hos patienter med kendt encephalopati (kronisk/recidiverende) bør TIPS kun anvendes som bro til levertransplantation(58). Child-Pugh og MELD score kan være vejledende for udvælgelse af patienter (MELD > 24 har 30 % 3 måneders overlevelse)(59) .

En samlet vurdering foretages ved TIPS center og endelig beslutning om TIPS bør kunne afklares på < 24-48 timer. Tidlig kontakt til TIPS center er derfor vigtigt, se nedenfor.

Anlæggelse af TIPS hos cirrose patienter, der bløder fra varicer trods standard behandling, har vist blødningskontrol hos 90-95 %(59,60). I et randomiseret studie omhandlende de mest syge cirrosepatienter (defineret som CHILD B eller C) med aktiv blødning fra øsofagusvaricer ved endoskopi randomiseret til primær standardbehandling (endoskopi og vasoaktiv behandling) eller til kombination af standardbehandling og TIPS snarest muligt, fandtes en bedre såvel kort- som langtidsoverlevelse (1-års overlevelse (86 % vs. 60 %) for de som havde fået TIPS(61). TIPS må derfor overvejes tidligt for denne patientgruppe. I en af de seneste konsensus redegørelse (Baveno V) anbefales TIPS anlæggelse efter 2 endoskopiske behandlings seancer, men særligt ved blødning fra gastriske varicer bør man overveje tidlig TIPS anlæggelse efter første endoskopiske behandling(61).

Udvælgelse af patienter til tidlig TIPS behandling er fortsat essentiel. I et studie fandt man at langvarig brug af Sengstaken sonde, pågående infektion (sepsis, pneumoni mv.) og behov for pressorstoffer (ud over vasoaktiv behandling) medførte mortalitet på > 90 %(62).

Ved ukontrollabel variceblødning anbefales at kontakte TIPS center ved blødning trods vasoaktiv behandling og højst to endoskopiske procedurer og ved blødning fra fundus varicer efter første endoskopiske seance. (EL 2b, RG B)

### **Forebyggelse af reblødning fra gastroøsofageale varicer**

**Farmakologisk behandling** som forebyggelse mod reblødning (sekundær profylakse)

Efter første blødningsepisode er der høj risiko for reblødning; således vil ca. 2/3 have reblødning indenfor 1-2 år, og derfor er sekundær profylakse vigtig. Behandling med non-selektive betablokkere startes, når man ophører med vasoaktiv behandling af den akutte variceblødning og når patienten er blødningsstabil. Det er

afgørende, at man vælger en non-selektiv betablokker, idet der er såvel en beta 1 som beta 2 effekt på portaltrykket(11,63). Beta 1 effekten er en reduktion i minutvolumen, medens beta 2 effekten medfører splanknisk vasokonstriktion. En metaanalyse har vist, at betablokker behandling signifikant reducerer risiko for reblødning (fra 63 % til 42 %) og død (fra 27 % til 20 %) samt reducerer blødnings relateret død(48,63), og NNT for død er 14 og for reblødning 5 patienter. Hvis man ved levervene kateterisation kan måle fald i HPVG på > 20 % falder den kumulerede 1 års reblødningsrisiko fra 28 % til 4 %(64). Betablokker behandling kan kombineres med nitrat præparater, men bør kun overvejes ved recidiv blødning trods betablokker behandling og effekten er usikker(38)(65) Imidlertid medfører kombinationsbehandlingen dog hyppigt så svære bivirkninger at kun et fåtal af patienterne tåler denne behandling(66). Behandling med Carvedilol, som er en kombineret  $\alpha$  og  $\beta$  blokker kan overvejes til patienter som er non-respondere på propranolol; behandlingen er dog bedst dokumenteret ved primær profylakse.

Farmakologisk behandling er undersøgt i forhold til endoskopisk banding og en meta-analyse viser, at der ikke er forskel i reblødning [relativ risiko (RR), 0.79; 95%CI: 0.62-1.00; P = 0.05], blødningsrelateret mortalitet (RR, 0.76; 95%CI: 0.31-1.42; P = 0.40), overall mortalitet (RR, 0.81; 95%CI: 0.61-1.08; P = 0.15) eller komplikationer (RR, 1.26; 95% CI: 0.93-1.70; P = 0.13)(65). (EL 1a).

Ved "Diuretika resistent ascites, HRS, AKI og SBP bør udvises særlig forsigtighed med NSBB, se tabel 1.

#### **Endoskopisk behandling som forebyggelse mod reblødning.**

Endoskopisk ligering bør foretrækkes fremfor skleroterapi. En metaanalyse omfattende 13 studier og 1091 patienter viste, at re-blødningsraten var signifikant højere ved endoskopiske skleroterapi med betydeligt højere risiko for komplikationer end ved ligering(5). Ligeledes kræver ligering færre antal endoskopiske seancer end endoskopisk skleroterapi for at opnå varicesvind. Skleroterapi bør derfor ikke længere anvendes som sekundær profylakse mod variceblødning. (EL 1a).

Endoskopisk ligering foretages med 10-14 dages interval (67) indtil eradikation af varicer eller de er så små, at ligatur ikke længere kan påsættes. Når varicerne er velbehandlede følges patienten initialt med endoskopi med halvårslige intervaller og derefter med helårslige intervaller, da der er en betydelig risiko for recidiv af varicer (EL 2b).

Ved re-blødning efter primær endoskopisk hæmostase kan den endoskopiske behandling med ligering gentages, alternativt overvejes TIPS (se senere).

#### **Kombineret farmakologisk og endoskopisk behandling**

Kombineret endoskopisk og farmakologisk behandling (non selektiv betablokker) er det mest rationelle tiltag, da behandlingerne har vidt forskellige angrebepunkter. En metaanalyse har demonstreret færre reblødninger ved kombineret endoskopisk og farmakologisk behandling sammenlignet med endoskopisk behandling alene (0.68; 95% CI = 0.54-0.85; number needed to treat 8), men har dog ikke vist sikker effekt på dødelighed (RR = 0.89; 95% CI = 0.65-1.21) (EL 1a)(68,69).

#### **TIPS behandling som sekundær profylakse**

Der foreligger en række randomiserede studier vedr. TIPS behandling som sekundær profylakse og meta-analyser viser, at TIPS sammenlignet med farmakologisk behandling (betablokade + ISMN) reducerer reblødning: 13 % vs. 39 %, men med øget risiko for encefalopati 38 % vs. 14 %, og med samme 2-års overlevelse (72 %)(70,71). Studier vedr. TIPS i forhold til endoskopisk behandling viser reduktion af reblødning (19 % vs. 47 %), øget risiko for encefalopati (34 % vs. 19 %) og samme mortalitet(41). Det skal bemærkes, at i ovenstående studier er langt overvejende anvendt "nøgne" metal stents, der havde høj risiko for stenose med deraf følgende reblødning og gendannelse af ascites. Senere studier med covered stents har imidlertid vist samme resultater(72).Ligeledes er skleroterapi anvendt som endoskopisk terapi, hvor man i dag anbefaler endoskopisk ligering, der har færre komplikationer.

TIPS behandling som sekundær profylakse kan således ikke anbefales som førstebehandling, men kan anvendes til udvalgte patienter med reblødning trods endoskopisk og farmakologisk behandling. Igen gælder at cirrose patienter med dårlig leverfunktion (MELD > 24) og tidligere encefalopati episoder kun bør tilbydes TIPS som bro til transplantation.

Man bør overveje TIPS som sekundær profylakse efter 2 blødningsepisoder trods standardbehandling (EL 2b).

## Litteratursøgning og referencer:

I alt blev inkluderet 283 referencer, den samlede liste kan fås ved henvendelse til forfatterne. I denne guideline refereres primært til væsentlige metaanalyser og RCT.

1. Jakab SS, Garcia-Tsao G. Screening and Surveillance of Varices in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;
2. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Lévy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology*. 2004;40:652–9.
3. Gøtzsche PC, Hróbjartsson A. Somatostatin analogues for acute bleeding oesophageal varices. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008.
4. Ioannou GN, Doust J, Rockey DC. Terlipressin in acute oesophageal variceal haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;
5. Laine L, Deborah Cook MD. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding: A meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*. 1995.
6. D'Amico G, Pagliaro L, Pietrosi G, Tarantino I. Emergency sclerotherapy versus medical interventions for bleeding oesophageal varices in cirrhotic patients. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003.
7. Gonzalez R, Zamora J, Gomez-Camarero J, Molinero LM, Bañares R, Albillos A. Meta-analysis: Combination endoscopic and drug therapy to prevent variceal rebleeding in cirrhosis. *Annals of Internal Medicine*. 2008.
8. Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003.
9. Sanyal AJ, Freedman AM, Luketic VA, Purdum PP, Shiffman ML, Tisnado J, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts for patients with active variceal hemorrhage unresponsive to sclerotherapy. *Gastroenterology*. 1996;
10. Bosch J. Salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunt for uncontrolled variceal bleeding in patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2001;
11. Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding. *Semin Liver Dis*. 2008 Feb;28(1):3–25.
12. Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG. The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. *J Hepatol*. 2008;48 Suppl 1:S68-92.
13. Lebrech D, Corbic M, Nouel O, Benhamou JP. PROPRANOLOL—A MEDICAL TREATMENT FOR PORTAL HYPERTENSION? *Lancet*. 1980;
14. Gluud LL, Krag A. Banding ligation versus beta-blockers for primary prevention in oesophageal varices in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;
15. de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol*. 2010 Oct;53(4):762–8.
16. De Franchis R, Abraldes JG, Bajaj J, Berzigotti A, Bosch J, Burroughs AK, et al. Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015;743–52.
17. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic Venous Pressure Gradient Predicts Clinical Decompensation in Patients With Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007;
18. Suk KT, Kim EJ, Kim DJ, Kim HS, Bang CS, Park TY, et al. Prognostic Significance of Hemodynamic and Clinical Stages in the Prediction of Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Gastroenterol*. 2017;
19. C. R, R.J. G, G. G-T, J. B, N. G, A. B, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2009.
20. Augustin S, Pons M, Maurice JB, Bureau C, Stefanescu H, Ney M, et al. Expanding the Baveno VI criteria for the screening of varices in patients with compensated advanced chronic liver disease. *Hepatology*. 2017;
21. Berzigotti A, Seijo S, Reverter E, Bosch J. Assessing portal hypertension in liver diseases. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*. 2013.
22. Shi KQ, Fan YC, Pan ZZ, Lin XF, Liu WY, Chen YP, et al. Transient elastography: A meta-analysis of diagnostic accuracy in evaluation of portal hypertension in chronic liver disease. *Liver Int*. 2013;
23. S. A, L. M, A. G, M. M, A. G, A. S, et al. Detection of early portal hypertension with routine data and liver stiffness in patients with asymptomatic liver disease: a prospective study. *Journal of hepatology*. 2014.
24. Abraldes JG, Bureau C, Stefanescu H, Augustin S, Ney M, Blasco H, et al. Noninvasive tools and risk of clinically significant portal hypertension and varices in compensated cirrhosis: The “Anticipate” study. *Hepatology*. 2016;64(6).
25. Thabut D, Bureau C, Layese R, Bourcier V, Hammouche M, Cagnot C, et al. Validation of Baveno VI Criteria for Screening and Surveillance of Esophageal Varices in Patients With Compensated Cirrhosis and a Sustained Response to Antiviral Therapy. *Gastroenterology*. 2019;
26. Villanueva C, Albillos A, Genescà J, Abraldes JG, Calleja JL, Aracil C, et al. Development of hyperdynamic circulation and response to  $\beta$ -blockers in compensated cirrhosis with portal hypertension. *Hepatology*. 2016;63(1).
27. Kumar A, Sharma P, Anikhandi SA, Prajapati R, Agarwal R, Sharma B, et al. Can Non-Selective Beta-Blockers (NSBBs) Prevent Enlargement of Small Esophageal Varices in Patients with Cirrhosis? A Meta-analysis. *J Clin Exp Hepatol*. 2017;
28. Villanueva C, Albillos A, Genescà J, Garcia-Pagan JC, Calleja JL, Aracil C, et al.  $\beta$  blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2019;
29. A. B, G. G-T, J. B, N.D. G, A.K. B, R. M, et al. Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2011;
30. Bruno S, Crosignani A, Faccioto C, Rossi S, Roffi L, Redaelli A, et al. Sustained virologic response prevents the development of esophageal varices in compensated, child-pugh class A hepatitis C virus-induced cirrhosis. A 12-year prospective follow-up study. *Hepatology*. 2010;
31. Manolakopoulos S, Triantos C, Theodoropoulos J, Vlachogiannakos J, Kougioumtzan A, Papatheodoridis G, et al. Antiviral therapy reduces portal pressure in patients with cirrhosis due to HBeAg-negative chronic hepatitis B and significant portal hypertension. *J Hepatol*. 2009;
32. Bardou-Jacquet E, Legros L, Soro D, Latournerie M, Guillygomarc'h A, Le Lan C, et al. Effect of alcohol consumption on liver

- stiffness measured by transient elastography. *World J Gastroenterol*. 2013;
33. Lebrech D, Nouel O, Corbic M, Benhamou JP. Propranolol--a medical treatment for portal hypertension? *Lancet (London, England)* [Internet]. 1980 Jul 26 [cited 2019 Apr 8];2(8187):180–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6105342>
  34. Conn HO, Grace ND, Bosch J, Groszmann RJ, Rodes J, Wright SC, et al. Propranolol in the prevention of the first hemorrhage from esophagogastric varices: A multicenter, randomized clinical trial. The Boston-New Haven-Barcelona Portal Hypertension Study Group. *Hepatology*. 1991;
  35. Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, Conn HO, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology*. 1990;
  36. Albillos A, Bañares R, González M, Ripoll C, Gonzalez R, Catalina MV, et al. Value of the hepatic venous pressure gradient to monitor drug therapy for portal hypertension: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2007;
  37. Reiberger T, Ulbrich G, Ferlitsch A, Payer BA, Schwabl P, Pinter M, et al. Carvedilol for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with haemodynamic non-response to propranolol. *Gut* [Internet]. 2013 Nov [cited 2019 Apr 8];62(11):1634–41. Available from: <http://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2012-304038>
  38. Zacharias AP, Jeyaraj R, Hobolth L, Bendtsen F, Gluud LL, Morgan MY. Carvedilol versus traditional, non-selective beta-blockers for adults with cirrhosis and gastroesophageal varices. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018.
  39. Reiberger T, Ulbrich G, Ferlitsch A, Payer BA, Schwabl P, Pinter M, et al. Carvedilol for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with haemodynamic non-response to propranolol. *Gut*. 2013 Nov;62(11):1634–41.
  40. Malandris K. Carvedilol for prevention of variceal bleeding: a systematic review and meta analysis. *Ann Gastroenterol*. 2019;
  41. Sersté T, Melot C, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Valla D, et al. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology*. 2010;
  42. Bang UC, Benfield T, Hyldstrup L, Jensen JEB, Bendtsen F. Effect of propranolol on survival in patients with decompensated cirrhosis: a nationwide study based Danish patient registers. *Liver Int*. 2016;
  43. Krag A, Wiest R, Albillos A, Gluud LL. The window hypothesis: Haemodynamic and non-haemodynamic effects of  $\beta$ -blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease. *Gut*. 2012.
  44. D'Amico G, De Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology*. 2003;
  45. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *Journal of Hepatology*. 2006.
  46. Perner A et al. 6S Trial: Hydroxyethyl starch 130/0.42 v Ringer's acetate in severe sepsis. *NEJM*. 2012;367(2):124–34.
  47. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Jan 3 [cited 2019 Apr 8];368(1):11–21. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1211801>
  48. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J, Patch D. Pharmacological treatment of portal hypertension: An evidence-based approach. *Semin Liver Dis*. 1999;
  49. Krag A, Borup T, Møller S, Bendtsen F. Efficacy and safety of terlipressin in cirrhotic patients with variceal bleeding or hepatorenal syndrome. *Advances in Therapy*. 2008.
  50. Goulis J, Patch D, Burroughs AK. Bacterial infection in the pathogenesis of variceal bleeding. *Lancet*. 1999.
  51. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W, Shuhart MC, Davis GL, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology*. 2007.
  52. Triantos CK, Goulis J, Patch D, Papatheodoridis G V., Leandro G, Samonakis D, et al. An evaluation of emergency sclerotherapy of varices in randomized trials: Looking the needle in the eye. *Endoscopy*. 2006;
  53. Zehetner J, Shamiyeh A, Wayand W, Hubmann R. Results of a new method to stop acute bleeding from esophageal varices: Implantation of a self-expanding stent. *Surg Endosc Other Interv Tech*. 2008;
  54. Escorsell À, Pavel O, Cárdenas A, Morillas R, Llop E, Villanueva C, et al. Esophageal balloon tamponade versus esophageal stent in controlling acute refractory variceal bleeding: A multicenter randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2016;
  55. Lo GH, Liang HL, Chen WC, Chen MH, Lai KH, Hsu PI, et al. A prospective, randomized controlled trial of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus cyanoacrylate injection in the prevention of gastric variceal rebleeding. *Endoscopy*. 2007;
  56. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Chen MH, Chiang HT. A prospective, randomized trial of butyl cyanoacrylate injection versus band ligation in the management of bleeding gastric varices. *Hepatology*. 2001;
  57. Boyer TD, Haskal ZJ. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. *Hepatology*. 2005 Feb;41(2):386–400.
  58. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;
  59. Azoulay D, Castaing D, Majno P, Saliba F, Ichai P, Smail A, et al. Salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunt for uncontrolled variceal bleeding in patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2001 Nov;35(5):590–7.
  60. Monescillo A, Martínez-Lagares F, Ruiz-Del-Arbol L, Sierra A, Guevara C, Jiménez E, et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology*. 2004;
  61. García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, et al. Early Use of TIPS in Patients with Cirrhosis and Variceal Bleeding for the Early TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt) Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 2010;
  62. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000;31(4):864–71.
  63. Bernard B, Lebrech D, Mathurin P, Opolon P, Poynard T. Beta-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *Hepatology*. 1997;
  64. Feu F, García-Pagán JC, Bosch J, Luca A, Escorsell A, Rodés J, et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet*. 1995;
  65. Ding SH, Liu J, Wang JP. Efficacy of  $\beta$ -adrenergic blocker plus 5-isosorbide mononitrate and endoscopic band ligation for prophylaxis of esophageal variceal rebleeding: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2009;
  66. Chirapongsathorn S, Valentin N, Alahdab F, Krittanawong C, Erwin PJ, Murad MH, et al. Nonselective beta-Blockers and Survival in Patients With Cirrhosis and Ascites: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Aug;14(8):1096-1104.e9.

67. Sheibani S, Khemichian S, Kim JJ, Hou L, Yan AW, Buxbaum J, et al. Randomized trial of 1-week versus 2-week intervals for endoscopic ligation in the treatment of patients with esophageal variceal bleeding. *Hepatology* [Internet]. 2016 Aug [cited 2019 Apr 8];64(2):549–55. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.28597>
68. Gluud LL, Langholz E, Krag A. Meta-analysis: isosorbide-mononitrate alone or with either beta-blockers or endoscopic therapy for the management of oesophageal varices. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Oct;32(7):859–71.
69. Thiele M, Krag A, Rohde U, Gluud LL. Meta-analysis: Banding ligation and medical interventions for the prevention of rebleeding from oesophageal varices. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;
70. Escorsell A, Bañares R, García-Pagán JC, Gilabert R, Moitinho E, Piqueras B, et al. TIPS versus drug therapy in preventing variceal rebleeding in advanced cirrhosis: a randomized controlled trial. *Hepatology.* 2002;
71. Papatheodoridis G V., Goulis J, Leandro G, Patch D, Burroughs AK. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal rebleeding: A meta-analysis. *Hepatology.* 1999;30(3):612–22.
72. Holster IL, Tjwa E TTL, Moelker A, Wils A, Hansen BE, Vermeijden JR, et al. Covered transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy +  $\beta$ -blocker for prevention of variceal rebleeding. *Hepatology* [Internet]. 2016 Feb [cited 2019 Apr 8];63(2):581–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.28318>