

Gastro-øsofageal variceblødning: forebyggelse og behandling

Indhold

Forfattere og korrespondance	3
Korrespondance	3
Status	4
Afgrænsning af emnet	4
Quick-guide.....	4
Primær forebyggelse	4
Tabel 1. Non-selektiv betablokker (NSBB); optitrering, bivirkninger og særlige forhold.....	5
Sekundær forebyggelse	6
Ved akut blødning	7
Indledning	9
Baggrund.....	9
Definitioner	9
Klinisk signifikant portal hypertension:	9
Primær forebyggelse:	9
Sekundær forebyggelse:	9
Variceblødning:	10
TIPS:	10
NSBB:.....	10
Evidens-niveau for kliniske rekommandationer.....	10
Primær forebyggelse	10
Sekundær forebyggelse / forebyggelse af reblødning.....	12
Akut varice blødning.....	12

Litteratur søgningsmetode:	14
Emneopdelt gennemgang:	15
Screening og primær forebyggelse	15
Kompenseret cirrose	15
Dekompenseret cirrose	16
Fund ved screenings gastroskopi	16
Ingen varicer	16
Små varicer	16
Store varicer	17
Valg af farmakologisk behandling	17
Hvornår skal gastroskopien gentages	17
Kompenseret cirrose uden NSBB:	17
Dekompenseret cirrose uden NSBB:	18
Cirrose i behandling med NSBB	18
Sekundær forebyggelse: Forebyggelse af reblødning fra gastro-øsofageale varicer	18
Kombineret farmakologisk og endoskopisk behandling	18
Farmakologisk behandling som forebyggelse mod reblødning	19
Endoskopisk behandling som forebyggelse mod reblødning	19
TIPS behandling som sekundær forebyggelse	19
Blødning fra Gastro-øsofageale varicer	20
Patofysiologi	20
Primær resuscitation	21
Vasoaktiv behandling	21
Forebyggelse og behandling af infektion	22
Endoskopisk behandling	23
Gastriske varicer	23

Pre-emptive TIPS: Tidlig TIPS ved akut variceblødning.	23
Forkortelser	24
Referencer	24

Forfattere og korrespondance

Nina Kimer

Simon Veedfald

Kasper Gregersen Baban

Henning Grønbæk

Aleksander Krag

Flemming Tofteng

Lise Hobolth (Tovholder)

Korrespondance

Lise Hobolth

Overlæge, PhD

Hvidovre Hospital

Gastroenheden, medicinsk sektion afsnit 360

Kettegaard Alle 30

2650 Hvidovre

Status

Første udkast	23 06 2009
Korrigeret	13.07.2009
Revideret	04.09.2013
Revideret	11.01.2017
Revideret	20.06.2019
Revideret	Maj 2026

Afgrænsning af emnet

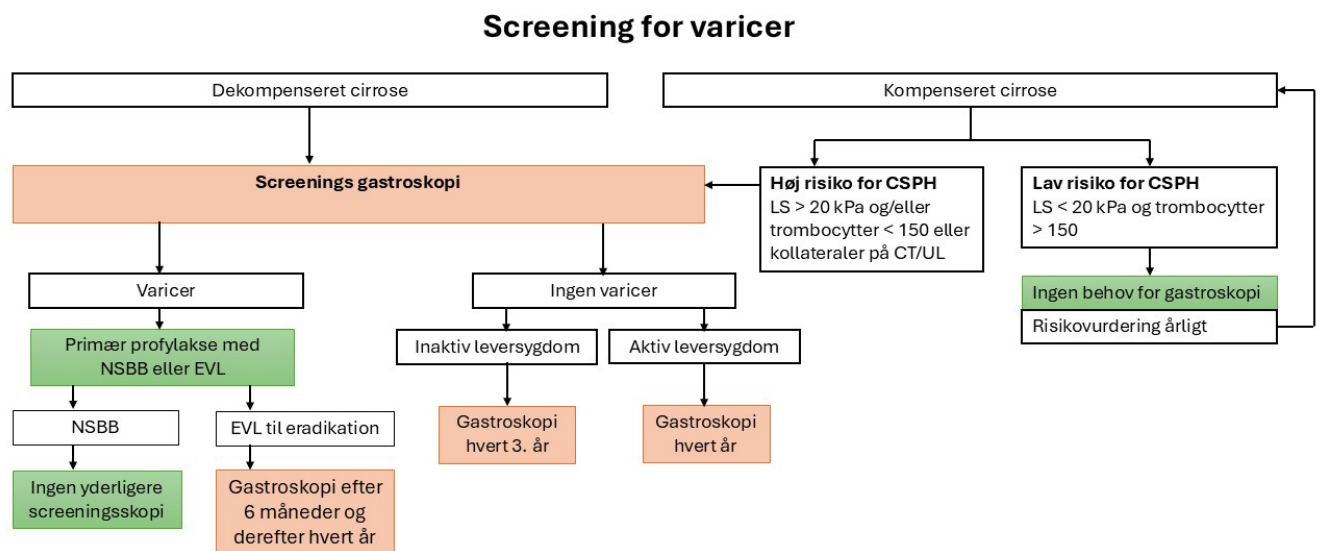
Denne vejledning omhandler primær og sekundær forebyggelse af blødning fra gastro-øsofageale varicer ved portal hypertension, samt behandling af den akutte blødning. De tre emner gennemgås hver for sig.

Quick-guide

Primær forebyggelse

1. Patienter med *kompensteret* cirrose kan undgå screening med gastroskopi hvis de ikke har tegn til klinisk signifikant portal hypertension, hvilket vil sige en trykgradient over leveren (HVPG) < 10 mmHg; eller en Fibroscan / TE < 20 kPa *og* trombocytter >150.000/L (figur1). Vurdering gentages årligt.
2. Alle patienter med *dekompenseret cirrose* skal have foretaget screening for varicer med øvre endoskopi.
3. Endoskopi intervallerne afhænger af om patienten er kompensteret eller dekompensteret og om der er pågående leverskade samt om der findes varicer ved indeks-skopien.
4. Ved fund af varicer (øsofagus eller fundus) startes primær forebyggelse med non-selektiv betablokade (carvedilol eller propranolol, se tabel 1). Hvis dette ikke tåles, foretages ligering.

5. Når medicinsk primær forebyggelse er påbegyndt, er screening/kontrol med øvre endoskopi ikke længere nødvendig. Hvis variceliger er valgt som primær forebyggelse, ligeser med ca. 4 ugers interval til eradikation, herefter efter 6 mdr og derefter årligt (Figur 1)



Figur 1: Screening for varicer. CSPH = clinically significant portal hypertension. LS = lever stivhed. NSBB = Non-selektiv betablokker. EVL = endoskopisk varice ligation.

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

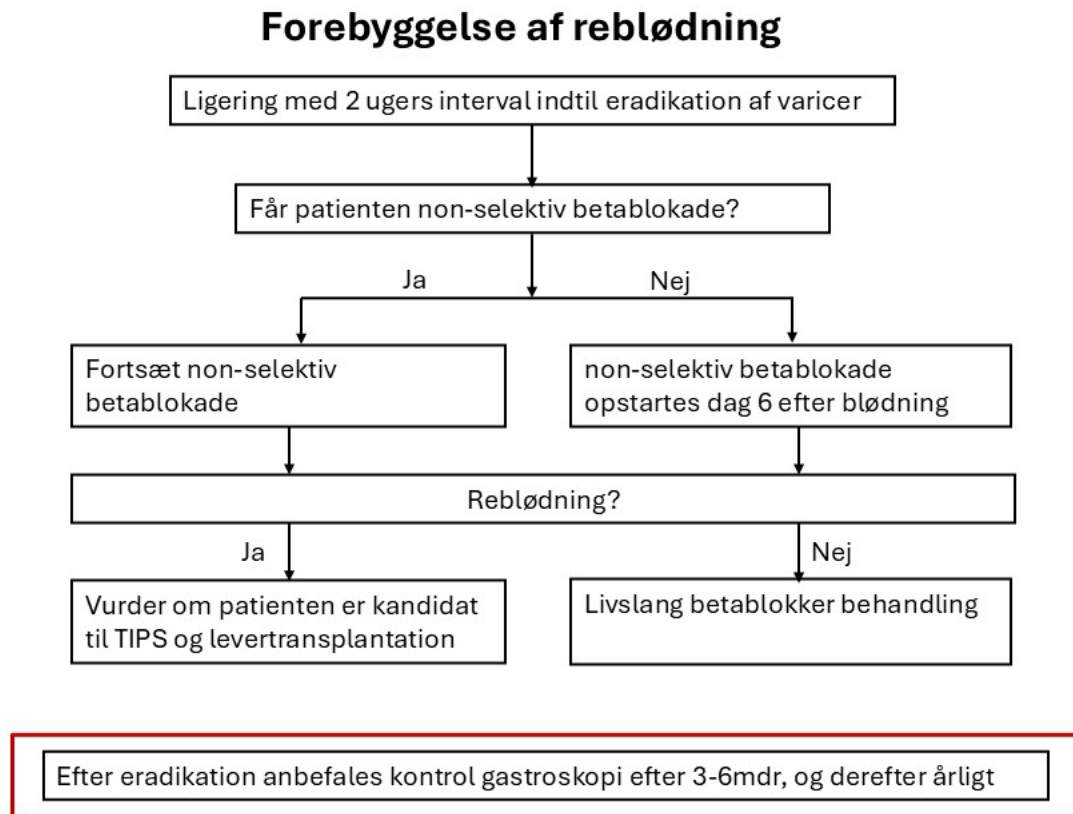
	Carvedilol	Propanolol	Propal R
Start dosis	3,125 mg x 2	20-40 mg x 2	80 mg x 1
Optitrering til:	6,25 mg x 2	40-80 mg x 2	160 mg x1
Maks dosis:	6,25 mg x 2	160 mg x 1	160 mg x 1
Optitrerings interval	1-2 uger		
Behandlingsmål	Pulsreduktion 25% HVPg fald >20%		
Opmærksomhedsgrænser	Minimum puls: 55/min Minimum systolisk blodtryk: 90 mmHg		

Hyppigste bivirkninger	Kolde ekstremiteter, ortostatisk hypotension, træthed, svimmelhed, depression, forstyrret nattesøvn, impotens, hovedpine.	
Tjekliste ved besøg	Indikation og kontraindikationer for NSBB EKG (forud for opstart), Puls, BT, Child Pugh score Ascites +/-, Væsketal Bivirkninger Medicingennemgang/compliance Blødningsanamnese	
Særlige forhold		
Refraktær ascites	Må ikke anvendes	Maks dosis 80 mg x 1
Refraktær ascites + Na<130 og/eller sys. BT < 90 mmHg eller tegn på AKI	Dosisjustering Non Selektiv Betablokade	
Spontan bakteriel peritonitis	Må ikke anvendes	Pausering under indlæggelse eller dosisreduktion til maks dosis 80 mg x 1 dagligt
AKI (acute kidney injury) HRS (hepatorenalt syndrom) Infektion og dekom-pensation (ACLF)	Pausering. Kan genoptages når pt er stabiliseret, evt i reduceret dosering.	

Sekundær forebyggelse

1. Efter første blødningsepisode fortsættes endoskopisk ligering med 2 ugers interval indtil eradikation af varicer.
2. Behandling med nonselektiv betablokade (NSBB) opstartes så snart blødning er ophørt og patienten er stabiliseret. Forsigtighed udvises ved Child Pugh C pt og særligt Child Pugh C med refraktær ascites, sidstnævnte tåler ikke carvedilol.

3. Ved første reblødning skal årsag til behandlingssvigt vurderes og patienten vurderes med henblik på TIPS, alternativt levertransplantation.



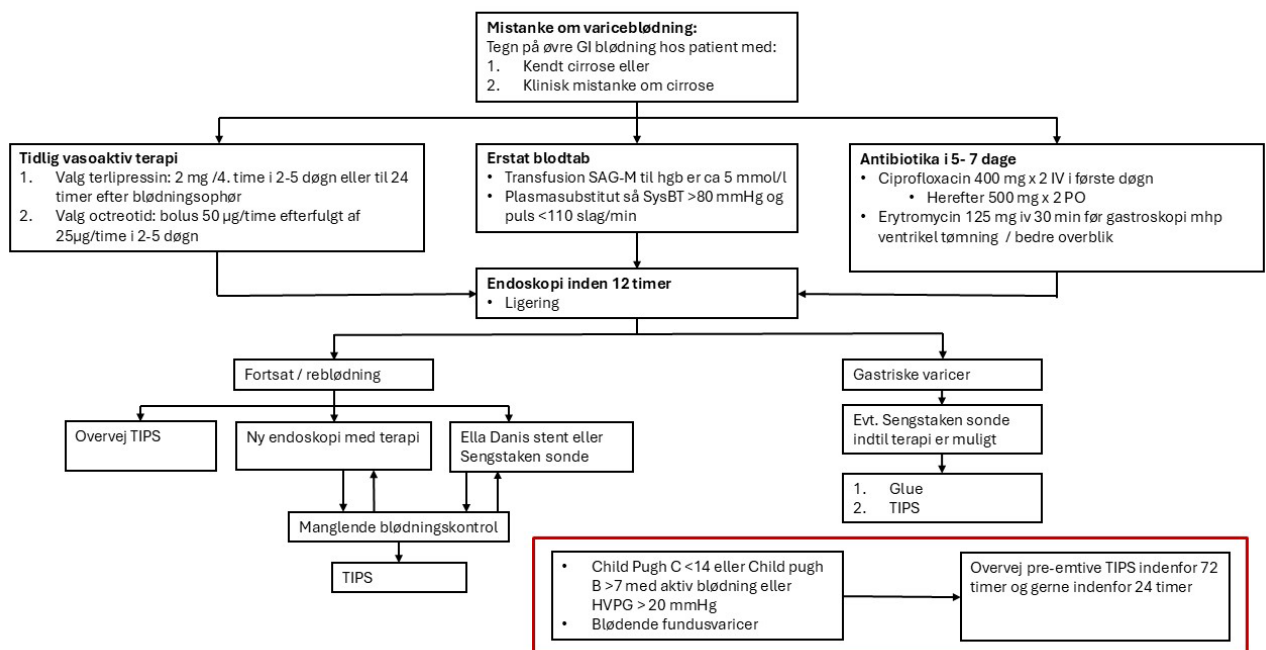
Figur 2: Forebyggelse af reblødning

Ved akut blødning

1. Ved modtagelse af patient med mistænkt variceblødning anlægges to store perifere i.v. ad-gange mhp. volumenkorrektion med tynde væsker og blodprodukter. Der stiles mod Hgb på ca. 5,0 mmol/L. Frie luftveje sikres; ved encefalopati grad 3-4 overvejes intubation.
2. Vasoaktiv behandling med terlipressin startes tidligst muligt (hvis terlipressin ikke tåles an-vendes octreotid). Terlipressin gives intravenøst som bolus 2 mg hver 4. time. Når blødning-gen er håndteret endoskopisk, reduceres til 1 mg hver 4. time i 1-3 døgn. Ved bivirkninger kan kontinuerlig terlipressin infusion 4mg/24 timer forsøges. Vælges octreotid: gives 50 µg som bolus efterfulgt af 25 µg/time.
3. Antibiotika (ciprofloxacin 400 mg x2) gives det første døgn intravenøst, herefter peroralt (ciprofloxacin 500 mg x 2) i alt 5-7 dage.

4. Intravenøs administration af 125 mg erytromycin ca. 30 min før gastroskopien stimulerer ventrikel tømning og bedrer oversigtsforholdene.
5. Øvre endoskopi gøres hurtigst muligt, afhængigt af sværhedsgrad af blødning (indenfor max 12 timer). Ved endoskopi ligeres eventuelle varicer startende distalt, vanligvis 1-2 cm oven for den gastrosofageale overgang. Herefter påsættes ligaturer mere proksimalt med ca. 2-3 cm's afstand.
6. Ved fortsat blødning / manglende blødningskontrol trods endoskopisk og farmakologisk behandling kan Ella-Danis stent eller Sengstaken sonde anvendes. Ella-Danis stent bør foretrækkes. Henvvisning til TIPS skal overvejes.
7. Patienter med enten Child C (score <14) eller Child B med aktiv blødning ved endoskopi bør konfereres med TIPS center mhp. tidlig (pre-emptive) TIPS.
8. Ved manglende blødningskontrol overvejes fornyet endoskopisk behandling, samt akut henvisning til afdeling der varetager TIPS.
9. Ved blødning fra gastriske varicer har endoskopisk injektion med vævslim effekt på blødning.

Behandling af akut variceblødning



Figur 3: Behandling af akut variceblødning.

Indledning

Baggrund

Screening for øsofagusvaricer er led i standardudredningen når klinisk signifikant portal hypertension mistænkes. Ved fund af varicer er behandling med nonselektiv betablokade (carvedilol, propranolol) eller ligering af varicerne i stand til signifikant at reducere risiko for blødning (1–4).

Blødning fra gastroøsofageale varicer er en konsekvens af portal hypertension. Portal hypertension er forhøjet tryk i leveren, oftest på baggrund af levercirrose. Andre mindre hyppige årsager til portal hypertension og gastroøsofageale varicer er portalvenetrombose, medfødte misdannelser og levervenetromboser (Budd-Chiari). Standardisering af understøttende behandling og terapeutiske regimer med indførelse af medicin, der er i stand til at sænke portaltrykket (5,6), optimering af endoskopiske procedurer(7–9), antibiotika og interventionelle radiologiske procedurer(10–12) har reduceret mortaliteten inden for de sidste 3 årtier fra ca. 35-40% til ca. 15% indenfor 6 uger (13).

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 reblødning indenfor det første år på op til 60% (14,15).

Definitioner

Klinisk signifikant portal hypertension:

Trykgradienten over leveren er hos raske mennesker 1-5 mmHg. Portal hypertension defineres ved en trykgradient over 5 mmHg. Er gradienten over 10 mmHg, defineres det som klinisk signifikant portal hypertension (CSPH), og patienten har en betydelig risiko for at udvikle varicer og blødning.

Primær forebyggelse:

Primær forebyggelse rettes mod patienter med øsofagusvaricer uden tidligere variceblødning.

Sekundær forebyggelse:

Sekundær forebyggelse rettes mod patienter med øsofagusvaricer med tidligere 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 klinisk mistanke om blødning, men fravær af aktiv blødning ved gastroskopi (op til 50% af tilfældene) antages gastroøsofageale varicer at være blødningsårsagen, ved blødningstegn enten "white nipple sign", der oftest ses som et lille hvidt hævet område på varicen, "cherry red spots" svækkelse i varicevæggen med højrød aftegning, "red wale sign": længdegående rød hævet aftegning, varice på varicen eller ved tilstedeværelse af store varicer uden anden blødningskilde, som kan forklare hæmatemese/melæna(16).

TIPS:

Transjugulær Intrahepatisk Portosystemisk Shunt (TIPS) er en invasiv procedure til reduktion af trykgradienten over leveren (HVPG). Effektmålet er 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.

NSBB:

Non-selektiv betablokade, dækker over den traditionelle betablokker propranolol samt carvedilol som kombinerer alfa- og betablokade.

Evidens-niveau for kliniske rekommandationer

Primær forebyggelse

Ved Fibroscanning/Transient elastografi <20 kPa og trombocytter > 150 kan screeningsgastroskopi hos patienter med kompenseret cirrose undlades	1b
Non-selektiv betablokade reducerer risiko for blødning samt død hos patienter med store varicer	1a

Non-selektiv betablokade og ligering er ligeværdige som primær blødningsforebyggelse	1a
Carvedilol reducerer portaltrykket mere effektivt end propranolol, men der er ikke dokumenteret forskel på blødningsrisiko. Behandling med carvedilol er associeret med bedre overlevelse. Carvedilol er førstevalg til primær forebyggelse.	1a/1b
Non-selektiv betablokade bør pauseres ved akut nyrepåvirkning / hepatorenalt syndrom / spontan bakteriel peritonit. Behandling genoptages, når der ikke længere er nyrepåvirkning/hepatorenalt syndrom (obs forsigtighed ved Child Pugh C og refraktær ascites).	2b

Sekundær forebyggelse / forebyggelse af reblødning

Kombinationsbehandling med carvedilol (patienter uden refraktær ascites) eller propranolol og ligering anbefales til forebyggelse af reblødning	1a
Endoskopisk behandling reducerer risikoen for fornyet blødning og bedrer overlevelsen.	1a
Endoskopisk behandling med ligering af varicer foretages med ca. 2 ugers interval til der ikke længere findes nye varicer ved gastroskopi (eradikation af varicer).	1a
Behandling med non-selektiv betablokade reducerer risiko for reblødning (NNT=5).	1a
Ved reblødning overvejes TIPS.	2b
Rifaximin 550 mg x 2 dagligt bør opstartes 2 uger før elektiv TIPS hos patienter med tidligere hepatisk encefalopati.	2b

Akut varice blødning

Patienten monitoreres med pulsoximetri, indlægges på sengeafsnit med mulighed for intensiv observation, og der anlægges 2 store perifere intravenøse adgange mhp. korrektion af hypovolæmi og evt. indgift af blodprodukter.	2a
Der kan anlægges nasogastrisk sonde mhp. aspiration	2d

Restriktiv transfusionspolitik med sikring af hæmoglobin på 5,0 mmol/L bør foretrækkes for at reducere risiko for "rebound" øgning af portaltrykket med fornyet variceblødning til følge.	1b
Vasoaktiv behandling med terlipressin, 2 mg i.v. hver 4. time i 1-3 døgn, forbedrer blødningskontrol, reducerer risiko for reblødning og reducerer mortalitet.	1a
Tidlig øvre endoskopi (indenfor 12 timer) med ligering standser blødningen i 85-90% af tilfældene og øger overlevelsen.	1a
Tidlig behandling med ciprofloxacin 400 mg iv to gange dagligt, efterfulgt af 500 mg per os to gange dagligt i 5-7 dage totalt, reducerer både dødelighed og risiko for reblødning.	1a
TIPS bør overvejes tidligt hos patienter med høj risiko for reblødning (.	1a
Ved farmakologisk og endoskopisk behandlingsvigt af esofagusvariceblødning kan 'Ella Danis Stent' anlægges. Ella Danis stent er forbundet med lavere komplikationsrate end Sengstaken-Blakemore sonde.	2b
Ved endoskopisk og farmakologisk behandlingsvigt samt ukontrollabel blødning, hvor anlæggelse af Ella-Danis stent ikke beherskes, anlægges Sengstaken-Blakemore sonde som midlertidig foranstaltning (max 24 timer), indtil mere definitiv terapi kan gennemføres.	2a
TIPS er indiceret hos patienter med blødning fra gastroesofageale varicer, der ikke kan kontrolleres eller ved reblødning trods endoskopisk og farmakologisk behandling.	1c

Litteratur søgningsmetode:

Elektronisk søgning blev foretaget på Cochrane biblioteket og PubMed den 01.12.2025 med følgende Søgestrategi: Esophageal Varices", "Esophageal and Gastric Varices"[Mesh], "Portosystemic Shunt, Transjugular Intrahepatic"[Mesh]. Søgningen blev begrænset til Systematiske reviews med metaanalyser og randomiserede kliniske studier.

Derudover er guidelines fra Baveno V-VII, kliniske guidelines for endoskopi fra American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE); European Association for the Study of the Liver (EASL), og British Society of Gastroenterology gennemgået.

Emneopdelt gennemgang:

Screening og primær forebyggelse

Levercirrose kan deles i to kliniske stadier, kompenseret levercirrose og dekomprimeret levercirrose. Dekompensation forværrer prognosen markant.

Ved BAVENO VI konsensusmødet i 2015 introduceredes begrebet compensated Advanced Chronic Liver Disease (cACLD), som beskriver patienter med kompenseret levercirrose, som endnu ikke har oplevet kliniske følgetilstande til cirrose (ascites, variceblødning, hepatisk encefalopati (HE) eller hepatocellulært carcinom (HCC)) (17).

Ved kompenseret cirrose afhænger risikoprofilen af sværhedsgraden af portal hypertension, hvor let portal hypertension defineres som HVPG imellem 5-10 mmHg og klinisk signifikant portal hypertension (CSPH) som HVPG >10 mmHg. Ved klinisk signifikant portal hypertension er der risiko for udvikling af varicer og variceblødning, ascites, HE og HCC (18–20).

Screening for varicer anbefales for at identificere varicer med høj risiko for blødning, som kræver primær forebyggelse med non-selektiv betablokade (carvedilol eller propranolol) eller endoskopisk ligation.

Kompenseret cirrose

Ved kompenseret cirrose har op til 30% af patienter varicer og op til 85% af patienter med dekomprimeret cirrose har varicer (21).

Hos patienten med kompenseret cirrose udvikler varicer sig med en rate på 7-8% per år og de vokser fra små til store hos 10-12% per år (22).

Guldstandarden til at skelne let portal hypertension fra CSPH er levervenekateterisation.

Den postsinusoidale trykgradient over leveren måles ved hjælp af et ballonkateter. Det indkilede levervenetryk (ballon opblæst i en levervene) minus det frie levervenetryk (kateterspidsen fri med desouffleret ballon) defineres som trykgradienten over leveren, hepatic venous pressure gradient (HVPG) (23).

Levervenekateterisation er invasiv, omkostningstung og ikke tilgængelig alle steder, hvor patienter med cirrose behandles. Derfor har en række noninvasive test vundet indpas. Leverens stivhed målt ved fibroscanning har vist sig effektiv til at diskriminere mellem patienter med og uden CSPH, med en cut-off værdi på >25 kPa (24,25).

Ved trombocytter over 150.000/L og en fibroscanning med median værdi på under 20 kPa er sandsynligheden for behandlingskrævende varicer under 5% hos patienter med kompenseret cirrose, og screening med øvre endoskopi kan undgås (17,21,26–28).

Det anbefales at fibroscanning og måling af trombocytter gentages årligt, samt at der ved enhver form for dekomensation foretages screening for varicer med gastroskopi.

Hvis levervenekateterisation er tilgængeligt måles HVPg før opstart af NSBB.

Behandlingsrespons kan vurderes ved gentagen levervenekateterisation, eksempelvis efter 4-ugers behandling, hvor respons defineres som fald på >20% eller til under 12 mmHg. Ved manglende respons skiftes til ligering som primær forebyggelse af variceblødning. Dog kan NSBB fortsættes da det har vist sig at reducere risikoen for dekomensation med ascites (2,29).

Dekomenseret cirrose

Da alle patienter med dekomenseret cirrose har CSPH, bør endoskopiscreening for varicer foretages årligt i denne population medmindre de allerede er i behandling med NSBB (30).

Fund ved screeningsgastroskopi

Ingen varicer

Patienter med let portal hypertension har endnu ikke udviklet et hyperdynamisk kredsløb i modsætning til patienten med dekomensation og har derfor teoretisk ikke effekt af betablokade som variceforebyggelse (31).

I en metaanalyse af 5 randomiserede studier fandt man at propranolol ikke forebyggede vækst af varicer eller medførte færre blødningsepisoder eller dødsfald i NSBB-gruppen sammenlignet med placebogruppen (32). NSBB anbefales således ikke som *blødningsforebyggelse* til patienter med kompenseret cirrose uden varicer.

Små varicer

Traditionelt har vi ikke behandlet små varicer. Imidlertid har et nyere randomiseret multicenter-studie fundet en forebyggende effekt af NSBB på udvikling af dekomensation, primært ascites. Cirrose ætiologien var primært hep C 56% dernæst alkohol 16%, alkohol og hep C 8%, MASH 7% og andet 13%. Patienter med CSPH som fik NSBB havde lavere risiko for udvikling af ascites end ved placebo (2). Af denne årsag er det rationelt at påbegynde NSBB selv ved fund af små varicer.

Store varicer

Når der ved screeningsskopian er fundet varicer, startes farmakologisk primær forebyggelse mod variceblødning. Hvis dette ikke tåles, kan man ved store varicer foretage ligering.

Valg af farmakologisk behandling

Adskillige studier har bekræftet NSBB evne til at reducere portaltryk, blødningstilfælde og død (1,33,34).

En reduktion i HVPg på mindst 20% fra udgangsværdien eller til mindre end 12 mmHg reducerer risikoen for blødning signifikant og er derfor generelt accepteret som respons. Ca. 10-15% har kontraindikationer til NSBB (KOL, astma, og AV-blok), og omkring 15 % af patienterne tolerer ikke NSBB grundet bivirkninger (kolde ekstremiteter, ortostatisk hypotension, træthed, hovedpine, svimmelhed, depression, forstyrret nattesøvn eller impotens).

De tidligste studier er lavet med de traditionelle non-selektive betablokkere som propranolol, nadolol eller timolol og her havde op mod 50% et insufficient respons (35,36).

Carvedilol er et adrenergt alfa-betablokkerende middel uden egenstimulerende (intrinsic) sympatikomimetisk virkning. Carvedilol har de traditionelle non-selektive betablokkers effekter med reduktion i cardiac output og splanknisk vasokonstriktion, men også en relaxerende virkning på den intrahepatiske modstand via alfa-1 receptorerne. Carvedilol giver større reduktion i portaltrykket sammenlignet med propranolol (35,37). Carvedilol er i en metaanalyse lige så effektiv som propranolol til at forebygge blødning og reblødning, men kvaliteten af de inkluderede studier er lav og kontrollerede kliniske studier hvor de to præparater sammenlignes mangler fortsat (38). En særlig forsigtighed bør udvises ved særligt carvedilol til svært dekompenserede patienter (refraktær ascites, HRS, AKI og SBP) med cirkulatorisk dysfunktion, her vil nedsættelsen af cardiac output medføre reduktion i nyrenes perfusion med risiko for HRS til følge (29). Flere studier har vist dokumentation for at anbefale reduktion eller pause i NSBB ved akut dekomensation, HRS, AKI eller SBP (39–41).

NSBB og ligering af varicerne har vist sig lige effektive som primær forebyggelse mod variceblødning hos patienter med store varicer (4). På grund af de formodede gunstige effekter af NSBB ud over reduktion i portaltrykket vil det for de fleste være første valg, men valget må bero på lokal ekspertise, bivirkninger og patientens præferencer.

Hvornår skal gastroskopien gentages (primær forebyggelse)

Kompenseret cirrose uden NSBB:

Risikovurdering foretages årligt med fibroscanning og måling af trombocytter hos patienter uden varicer.

Er fibroskanning < 20 kPa og trombocytterne > 150.000/L kan ny gastroskopi undgås. Vedvarende leverskade med aktivt alkoholforbrug, kronisk aktiv Hepatitis B eller C virus i blodet eller MASH øger risiko for udvikling af signifikant portalhypertension og behandlingskrævende varicer (42–45). Disse patienter bør tilbydes gastroskopi en gang årligt (Figur 1).

Dekompenseret cirrose uden NSBB:

Alle patienter med dekompenaseret cirrose uden NSBB, bør tilbydes gastroskopi årligt (30).

Cirrose i behandling med NSBB

NSBB opstartes ved fund af varicer og herefter er der ingen grund til kontrol af varicer med gastroskopi, da fundet ikke vil ændre behandlingsstrategien.

Cirrose med ligering som primær forbyggelse

Denne patientgruppe bør gastroskoperes og ligeres ca. hver 4. uge til eradikation af varicerne, herefter årligt.

Sekundær forebyggelse: Forebyggelse af reblødning fra gastro-øsofageale varicer

Efter første blødningsepisode er der høj risiko for reblødning og 2/3 af patienterne vil opleve reblødning indenfor 1-2 år, hvorfor sekundær profylakse er vigtig.

Kombineret farmakologisk og endoskopisk behandling

Kombineret endoskopisk og farmakologisk behandling (non selektiv betablokade) 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; NNT = 8), men har dog ikke vist sikker effekt på dødelighed (RR = 0.89; 95% CI = 0.65-1.21) (46,47).

Tåler eller ønsker patienten ikke en af de to behandlingsmuligheder har de hver især dog også effekt på reblødning. Farmakologisk behandling er undersøgt i forhold til endoskopisk ligering. En metaanalyse 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) (48).

Farmakologisk behandling som forebyggelse mod reblødning

Behandling med NSBB startes, når vasoaktiv behandling af den akutte variceblødning ophører, og patienten er stabil. Non-selektiv betablokade er afgørende, da både Beta 1 og Beta 2 receptorer har effekt på portaltrykket (14,49).

En ældre metaanalyse har vist, at propranolol signifikant reducerer risiko for reblødning (fra 63% til 42%, NNT = 5) og død (fra 27% til 20%) samt reducerer blødningsrelateret død (NNT = 14) (49,50).

Et nyere studie har vist at carvedilol giver færre reblødninger og leverrelateret død sammenlignet med propranolol og bør derfor være første valg, også ved sekundær forebyggelse af variceblødning (29,51).

Hvis man ved levervenekateterisation kan måle et fald i HVPG på over 20%, falder den kumulerede 1-års reblødningsrisiko fra 28% til 4% (52).

Endoskopisk behandling som forebyggelse mod reblødning.

Endoskopisk ligering bør foretrækkes fremfor skleroterapi. En metaanalyse omfattende 14 studier og 1236 patienter viste, at reblødningsraten var signifikant højere ved endoskopisk skleroterapi med betydeligt højere risiko for komplikationer end ved ligering (53). Ligeledes kræver ligering færre antal endoskopiske procedurer end skleroterapi for at opnå eradikation af varicer. Skleroterapi bør derfor ikke længere anvendes som sekundær forebyggelse mod variceblødning.

Endoskopisk ligering foretages med 2 ugers interval indtil eradikation af varicer eller de er tilbageværende varicer er så små, at ligatur ikke længere kan påsættes (54). Når varicerne er velbehandlede følges patienten initialt med endoskopi med halvårlige intervaller og derefter med helårlige intervaller, da der er en betydelig risiko for recidiv af varicer.

Ved reblødning efter primær endoskopisk hæmostase kan den endoskopiske behandling med ligering gentages, alternativt overvejes TIPS.

TIPS behandling som sekundær forebyggelse

Der foreligger en række randomiserede studier vedrørende TIPS behandling som sekundær forebyggelse. Meta-analyser viser, at TIPS sammenlignet med farmakologisk behandling (betablokade + Isosorbide Mononitrate) reducerer reblødning (13% vs. 39%), men med øget risiko for encefalopati (38% vs. 14%), og med samme 2-års overlevelse (72%) (55,56).

Studier der undersøger TIPS i forhold til endoskopisk behandling viser reduktion af reblødning (19% vs. 47%), øget risiko for encefalopati (34% vs. 19%) og samme mortalitet (39). Nyere studier med covered stents har vist samme resultater (57)

En nylig RCT hvor TIPS blev sammenlignet med endoskopisk ligering + propranolol viste, at efter en opfølgingsperiode på 43.4 mdr. var reblødningsraten reduceret i TIPS gruppen (hazard ratio [HR], 0.31; 95% CI: 0.14, 0.69; $P = .008$), med en øget risiko for encefalopati og ingen effekt på mortalitet. (58)

TIPS anbefales ikke som førstebehandling til sekundær forebyggelse, men kan anvendes til udvalgte patienter med reblødning trods endoskopisk og farmakologisk terapi. Særligt patienter med blødning fra fundusvaricer samt de patienter der opfylder kriterierne for Pre-emptive/ tidlig TIPS (Child Pugh C < 14, eller Child Pugh B > 7 med aktiv blødning ved gastroskopi, bør henvises til TIPS center allerede efter/ ved 1. blødningsepisode. (11,16).

Absolutte kontraindikationer for TIPS omfatter: svær hjerteinsufficiens og svær pulmonal hypertension, multiorgansvigt, ukontrolleret systemisk infektion/sepsis, uafklaret galdestase, polycystisk lever sygdom (59,60).

Hos patienter med kendt encephalopati (kronisk/recidiverende) bør TIPS kun anvendes som bro til levertransplantation (61). Child-Pugh og MELD score kan være vejledende for udvælgelse af patienter (MELD>24 har 30% risiko for mortalitet indenfor 3 måneder) (12).

Risikoen for udvikling af post-TIPS hepatisk encefalopati er i litteraturen mellem 7% - 61%. Variationen er uafhængig af opfølgningstiden og synes ikke at have ændret sig over de seneste år, studierne er meget heterogene i forhold til stent type, stentdiameter og udvælgelsen af patienter (62). Risikoen for overt HE kan reduceres ved at starte forebyggende behandling med Rifaximin 550 mg x 2 dagligt to uger før TIPS anlæggelse og fortsætte minimum 6 måneder post TIPS (63).

Blødning fra Gastro-øsofageale varicer

Patofysiologi

Den direkte årsag til blødning fra gastro-øsofageale varicer er ukendt, men nødvendig forudsætning for udvikling af blødning er forhøjet tryk i vena portae og at trykgradienten over leveren er over 12 mmHg (14,15).

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 (Budd Chiari syndrom).

Risikoen for udvikling af en blødningsepisode afhænger af størrelsen af øsofagusvaricerne, og tilstedeværelse af cherry-red spots eller red wale marking (varice på varice) og sværhedsgraden af leversygdom, eksempelvis klassificeret ved MELD eller Child-Pugh score (64,65).

De prognostiske faktorer, der har betydning for forløbet af akut blødning, indbefatter om blødningen er frisk og aktiv ved endoskopi samt sværhedsgraden af leversygdommen (16,30,65).

Primære behandlingstiltag

Der sikres frie luftveje mhp. at forebygge aspiration. 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 med ilt ved behov, og der skal være mulighed for at foretage sugning af luftveje (Baveno konsensus) (30).

Der anlægges to store Perifere venekatetre mhp. hurtig volumenkorrektion, forebyggelse af hypovolæmi og administration af blodprodukter om nødvendigt.

Krystalloid i form af Ringer acetat eller isotonisk NaCl kan anvendes i den initiale fase (66). Det er afgørende, at hypovolæmien korrigeres for at forebygge senere nyresvigt.

Dog bør der udvises forsigtighed med transfusion, idet overtransfusion øger blodtrykket og risikoen for lungestase, samt øger og forværrer blødningsepisoden. Der tilstræbes en Hæmoglobin på ca. 5 mmol/L, dog afhængig af komorbiditet (67).

Nasogastrisk sonde mhp. aspiration kan anvendes, men det er ikke dokumenteret, at dette øger overlevelsen.

Anvendelse af ballontamponade med Sengstaken sonde skal holdes på et minimum pga. den høje risiko for komplikationer som aspirationspneumoni, nekrose af øsofagus-mucosa og obstruktion af luftvejene (30).

Vasoaktiv behandling

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

Vasoaktive stoffer er lette at administrere og kræver ikke specialuddannet personale (18,67). De nedsætter blødningens alvorlighed med deraf reduceret transfusionsbehov, nedsætter risikoen for reblødning og ydermere er der holdepunkter for at de letter den endoskopiske procedure (50,68). Behandling med terlipressin startes så snart patienten er modtaget på hospital (21,69). Virkningen af terlipressin er betinget af en kombination af et fald i hjerteminut-volumen og en selektiv arteriel splanknisk vasokonstriktion med mindre blodtilførsel til leveren, hvorved portaltrykket reduceres med ca. 20% efter en enkelt dosis. Effekten opnås indenfor 30 minutter og holder ca. 4 timer (70). 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 (RR 0,66; 95% CI 0,49-0,88). Bivirkninger er perifer vasokonstriktion og sjældne tilfælde af myokardieiskæmi, intestinalt infarkt og iskæmi af ekstremiteter (69,70). Behandlingen bør startes allerede ved mistanke om variceblødning hos patienten med erkendt cirrose.

Initialdosis er 2 mg, herefter 1-2 mg hver 4. time. Et enkelt åbent randomiseret studie har sammenlignet HVP-styret kontinuerlig lav-dosis terlipressin infusion (4 mg over 24 timer), og standard bolus infusion. Kontinuerlig infusion gav større reduktion i HVP, færre tidlige reblødningstilfælde og færre bivirkninger (70). Men studiepopulationen med en del viral hepatitis udløst cirrose ligner ikke den danske og derfor afventes flere studier før generel anbefaling om kontinuerlig infusion kan anbefales. Varigheden af behandlingen er testet i et åbent randomiseret studie hvor 1 versus 3 døgns terlipressin behandling efter endoskopisk ligering blev sammenlignet. Man fandt ingen forskel i reblødning eller mortalitet (71).

Ved bivirkninger eller kontraindikationer til terlipressin bør behandling med octreotid opstartes, bolus 50 mikrogram/time, efterfulgt af 25 mikrogram/time i 2-5 døgn (72).

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 indlæggelse, og 50-60% udvikler en infektion under indlæggelsen (73).

Tilstedeværelsen af bakterielle infektioner synes at være tæt relateret til prognosen ved variceblødning (74). Ydermere er bakterielle infektioner associeret med en højere risiko for reblødning.

Metaanalyser har vist, at antibiotisk forebyggelse reducerer mortalitet med ca. 9% (10). Quinoloner har været valgt i de fleste af de studier, der har vist gavnlig effekt (75). Der startes med Ciprofloxacin 400 mg 2 gange dagligt administreret intravenøst det første døgn, og så snart patienten kan overgå til peroralt indtag, skiftes til dette. Samlet varighed af antibiotisk behandling bør være 5-7 dage.

Endoskopisk behandling

Tidlig endoskopi med påvisning af blødningskildens art (varice eller ikke-varice blødning), forøger mulighederne for at give specifik farmakologisk og endoskopisk terapi. Ved mistanke om variceblødning anbefales endoskopi så hurtigt som muligt, helst indenfor 12 timer, for at sikre diagnosen og behandle varicerne (30,73).

Man kan med fordel administrere erytromycin 125 mg intravenøst 30 minutter før endoskopien mhp. ventrikel tømning og dermed bedre overblikket (76).

Ved mistanke om at øsofagusvaricer er blødningskilden udføres endoskopisk terapi med ligering af varicerne. Ligering er bedre end skleroterapi til reduktion af reblødning og reducerer mortaliteten med lavere risiko for efterfølgende komplikationer, eksempelvis striktur i øsofagus (7,53,77).

Ligaturerne 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 afstand.

Ved kraftig blødning kan ligering være teknisk udfordrende og ved fortsat ukontrollabel blødning kan der anlægges enten Sengstaken sonde eller en Ella-Danis stent (78). Ella-Danis stent er en selvekspanderende stent som komprimerer varicerne. Den kan fjernes efter ca. 5 dage og senest indenfor 14 dage, hvorefter mere definitiv behandling kan besluttet 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 (79).

Gastriske varicer

Ligering er ofte ineffektiv ved blødning fra gastriske varicer og bør derfor undlades. Injektion med vævslim/histoacryl har vist bedre effekt på hæmostasen end ligering ved blødende gastriske varicer (80,81). Komplikationer til anvendelse af vævslim er sjælden men, der kan ses mavesmerter, sepsis og trombose, såsom lungeemboli, cerebral trombose og hjerteinfarkt. Gastroskopi med limning af gastriske varicer bør kun foretages af special uddannet personale. Ved manglende blødningskontrol kan overvejes at anlægge Sengstakensonde med opblæst ventrikelballon indtil mere definitiv terapi.

Pre-emptive TIPS: Tidlig TIPS ved akut variceblødning.

Anlæggelse af tidlig /pre-emptive TIPS hos cirrose patienter, der bløder fra varicer trods standard behandling, har vist blødningskontrol hos 90-95% (12,82). I et randomiseret studie omhandlende de mest syge cirrosepatienter (defineret som Child Pugh B eller C) med aktiv blødning fra øsoagusvaricer ved endoskopi randomiseret til primær standardbehandling (endoskopi og vasoaktiv behandling) eller til kombination af standardbehandling og pre-emptive TIPS snarest muligt, fandtes en bedre såvel kort- som langtidsoverlevelse (1-års overlevelse (86% vs. 60%) for patienter som havde fået TIPS (11). Tidlig/pre-emptive TIPS må derfor overvejes tidligt for denne patientgruppe.

(11,16)

Forkortelser

Acute Kidney Injury (AKI); American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD); American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE); compensated Advanced Chronic Liver Disease (cACLD); Confidence Interval (CI); European Association for the Study of the Liver (EASL); Endoskopisk varice liggering (EVL); Hepatic venous pressure gradient (HVPg); Hepatisk encefalopati (HE); Hepato-cellulært Carcinom (HCC); Hepatorenalt syndrom (HRS); Kilopascal (kPa); Klinisk signifikant portal hypertension (CSPH); Lever stivhed (LS); Lever vene kateterisation (LVK); Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD); Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH); Mil-limeter kviksølv (mmHg); Model for end-stage liver disease (MELD); Non selektiv betablocker (NSBB); Number needed to treat (NNT); Perifert vene kateter (PVK); Relativ risiko (RR); Spontaneous bacterial peritonitis (SBP); Transjugular intrahepatic portal shunt (TIPS).

Referencer

1. Lebrec D, Corbic M, Nouel O, Benhamou JP. PROPRANOLOL—A MEDICAL TREATMENT FOR PORTAL HYPERTENSION? The Lancet. 1980;316:180–182.
2. Villanueva C, Albillos A, Genesca 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 [Internet]. 2019;393:1597–1608. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30910320>
3. Albillos A, Krag A. Beta-blockers in the era of precision medicine in patients with cirrhosis. J. Hepatol. 2023;78.
4. Gluud LL, Krag A. Banding ligation versus beta-blockers for primary prevention in oesophageal varices in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012;2012:CD004544.

5. Ioannou G, Doust J, Rockey DC. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2003;CD002147. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12535432>
6. Gøtzsche PC, Hróbjartsson A. Somatostatin analogues for acute bleeding oesophageal varices. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008;
7. Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. A meta-analysis. *Ann Intern Med* [Internet]. 1995;123:280–287. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7611595>
8. D’Amico G, Pagliaro L, Pietrosi G, Tarantino I. Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for bleeding oesophageal varices in cirrhotic patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010;CD002233.
9. Gonzalez R, Zamora J, Gomez-Camarero J, Molinero L-M, Bañares R, Albillos A. Meta-analysis: Combination Endoscopic and Drug Therapy to Prevent Variceal Rebleeding in Cirrhosis. *Ann. Intern. Med.* 2008;149:109–122.
10. Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F, Soares-Weiser K, Mendez-Sanchez N, Gluud C, et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding - an updated Cochrane review. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2011;34:509–518. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21707680>
11. Garcia-Pagan JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med* [Internet]. 2010;362:2370–2379. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20573925>
12. Azoulay D, Castaing D, Majno P, Saliba F, Ichaï P, Smail A, et al. Salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunt for uncontrolled variceal bleeding in patients with decompensated cirrhosis. *J. Hepatol.* 2001;35:590–597.
13. 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;40:652–659.
14. Bosch J, Abraldes J, Berzigotti A, Garcia-Pagan J. Portal Hypertension and Gastrointestinal Bleeding. *Semin. Liver Dis.* 2008;28:003–025.
15. 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:S68–S92.

16. de Franchis R, Baveno VF. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* [Internet]. 2010;53:762–768. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20638742>
17. de Franchis R, Baveno VIF. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* [Internet]. 2015;63:743–752. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26047908>
18. Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace N, Burroughs A, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *J. Hepatol.* 2009;50:923–928.
19. 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;133:481–488.
20. 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;51:285–293.
21. 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;66:1980–1988.
22. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, De Santis A, Merkel C, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J. Hepatol.* 2003;38:266–272.
23. Berzigotti A, Seijo S, Reverter E, Bosch J. Assessing portal hypertension in liver diseases. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013;7:141–155.
24. Shi K, Fan Y, Pan Z, Lin X, Liu W, Chen Y, et al. Transient elastography: a meta-analysis of diagnostic accuracy in evaluation of portal hypertension in chronic liver disease. *Liver International.* 2013;33:62–71.
25. Augustin S, Millán L, González A, Martell M, Gelabert A, Segarra A, et al. Detection of early portal hypertension with routine data and liver stiffness in patients with asymptomatic liver disease: A prospective study. *J. Hepatol.* 2014;60:561–569.
26. Bai W, Abraldes JG. Noninvasive assessment oesophageal varices: impact of the Baveno VI criteria. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2022;38:206–215.
27. 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;64:2173–2184.

28. 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;156:997-1009.e5.
29. Fortea JI, Alvarado-Tapias E, Simbrunner B, Ezcurra I, Hernández-Gea V, Aracil C, et al. Carvedilol vs. propranolol for the prevention of decompensation and mortality in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *J. Hepatol*. 2025;83:70–80.
30. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Abraldes JG, et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J. Hepatol*. 2022;76.
31. Villanueva C, Albillos A, Genescà J, Abraldes JG, Calleja JL, Aracil C, et al. Development of hyperdynamic circulation and response to β -blockers in compensated cirrhosis with portal hypertension. *Hepatology*. 2016;63:197–206.
32. Kumar A, Sharma P, Anikhindi 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;7:275–283.
33. 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* [Internet]. 1990;99:1401–1407. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2210246>
34. Conn HO, Grace ND, Bosch J, Groszmann RJ, Rodés 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;13:902–12.
35. 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;62:1634–1641. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23250049>
36. Albillos A, Bañares R, González M, Ripoll C, Gonzalez R, Catalina M-V, et al. Value of the Hepatic Venous Pressure Gradient to Monitor Drug Therapy for Portal Hypertension: A Meta-Analysis. *Am. J. Gastroenterol*. 2007;102:1116–1126.
37. 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;2018.
38. Malandris K, Paschos P, Katsoula A, Manolopoulos A, Andreadis P, Sarigianni M, et al. Carvedilol for prevention of variceal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Gastroenterol*. 2019;32:287–297.

39. Serste 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* [Internet]. 2010;52:1017–1022. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/20583214>
40. 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* [Internet]. 2012;61:967–969. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22234982>
41. Bang UC, Benfield T, Hyldstrup L, Jensen JB, Bendtsen F. Effect of propranolol on survival in patients with decompensated cirrhosis: a nationwide study based Danish patient registers. *Liver International*. 2016;36:1304–1312.
42. Bruno S, Crosignani A, Facciotto 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;51:2069–76.
43. Bardou-Jacquet E. Effect of alcohol consumption on liver stiffness measured by transient elastography. *World J. Gastroenterol*. 2013;19:516.
44. Berzigotti A, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Morillas R, et al. Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2011;54:555–561.
45. Manolakopoulos S, Triantos C, Theodoropoulos J, Vlachogiannakos J, Kougoumtzan 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;51:468–474.
46. 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;35:1155–1165.
47. 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;32:859–871.
48. Ding S-H, Liu J, Wang J-P. Efficacy of β -adrenergic blocker plus 5-isosorbide mononitrate and endoscopic band ligation for prophylaxis of esophageal variceal rebleeding: A meta-analysis. *World J. Gastroenterol*. 2009;15:2151.
49. Bernard B, Lebrec D, Mathurin P, Opolon P, Poynard T. Beta-adrenergic antagonists in the prevention of gastrointestinal rebleeding in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Hepatology* [Internet]. 1997;25:63–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8985266>

50. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J, Patch D. Pharmacological treatment of portal hypertension: An evidence-based approach. *Semin. Liver Dis.* [Internet]. 1999;19:475–505. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10643630>
51. Jachs M, Hartl L, Simbrunner B, Bauer D, Paternostro R, Balcar L, et al. Carvedilol Achieves Higher Hemodynamic Response and Lower Rebleeding Rates Than Propranolol in Secondary Prophylaxis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2023;21:2318-2326.e7.
52. 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. *The Lancet.* 1995;346:1056–1059.
53. Dai C, Liu WX, Jiang M, Sun MJ. Endoscopic variceal ligation compared with endoscopic injection sclerotherapy for treatment of esophageal variceal hemorrhage: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2015;21:2534–2541. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25741164>
54. 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.* 2016;64:549–555.
55. Escorsell A, Banares R, Garcia-Pagan 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* [Internet]. 2002;35:385–392. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11826413>
56. 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;30:612–622.
57. Holster IL, Tjwa ET, 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;63:581–589. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26517576>
58. Wang X, Liu G, Wu J, Xiao X, Yan Y, Guo Y, et al. Small-Diameter Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt versus Endoscopic Variceal Ligation Plus Propranolol for Variceal Rebleeding in Advanced Cirrhosis. *Radiology.* 2023;308.
59. Carroll A, Boike JR. TIPS: indications, Contraindications, and Evaluation. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2023;25:232–241.
60. Bureau C, Larrue H, Cortes-Cerisuleo M, Miraglia R, Procopet B, Rudler M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on TIPS. *J. Hepatol.* 2025;83:177–210.

61. 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;33:464–470.
62. Friis KH, Thomsen KL, Laleman W, Montagnese S, Vilstrup H, Lauridsen MM. Post-Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) Hepatic Encephalopathy—A Review of the Past Decade’s Literature Focusing on Incidence, Risk Factors, and Prophylaxis. *J. Clin. Med.* 2023;13:14.
63. Bureau C, Thabut D, Jezequel C, Archambeaud I, D’Alteroche L, Dharancy S, et al. The Use of Rifaximin in the Prevention of Overt Hepatic Encephalopathy After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt. *Ann. Intern. Med.* 2021;174:633–640.
64. D’Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies [Internet]. *J. Hepatol.* 2006;44:217–231. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16298014>
65. D’Amico G, De Franchis R. Upper Digestive Bleeding in Cirrhosis. Post-Therapeutic Outcome and Prognostic Indicators. *Hepatology*. 2003;38:599–612.
66. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, et al. Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer’s Acetate in Severe Sepsis. *New England Journal of Medicine*. 2012;367:124–134.
67. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepcion M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;368:11–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23281973>
68. Ioannou GN, Doust J, Rockey DC. Terlipressin in acute oesophageal variceal haemorrhage. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003;17:53–64.
69. Krag A, Borup T, Møller S, Bendtsen F. Efficacy and safety of terlipressin in cirrhotic patients with variceal bleeding or hepatorenal syndrome. *Adv. Ther.* 2008;25:1105–1140.
70. Arora V, Choudhary SP, Maiwall R, Vijayaraghavan R, Jindal A, Kumar G, et al. Low-dose continuous terlipressin infusion is effective and safer than intravenous bolus injections in reducing portal pressure and control of acute variceal bleeding. *Hepatol. Int.* 2023;17:131–138.
71. Vaishnav M, Biswas S, Shenoy A, Pathak P, Anand A, Swaroop S, et al. Comparison of 1-day versus 3-day intravenous terlipressin in cirrhosis patients with variceal bleeding: A pilot randomised controlled trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2024;59.
72. Rehman H, Rehman ST, Zulfiqar S, Awan S, Abid S. Real-world comparison of terlipressin vs. octreotide as an adjuvant treatment in the management of variceal bleeding. *Sci. Rep.* 2024;14:6692.

73. Goulis J, Patch D, Burroughs AK. Bacterial infection in the pathogenesis of variceal bleeding. *The Lancet*. 1999;353:139–142.
74. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2010;362:823–832. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20200386>
75. 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.
76. Altraif I, Handoo FA, Aljumah A, Alalwan A, Dafalla M, Saeed AM, et al. Effect of erythromycin before endoscopy in patients presenting with variceal bleeding: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastrointest. Endosc*. 2011;73:245–250.
77. Triantos C, Goulis J, Patch D, Papatheodoridis G, Leandro G, Samonakis D, et al. An evaluation of emergency sclerotherapy of varices in randomized trials: looking the needle in the eye. *Endoscopy*. 2006;38:E74–E90.
78. 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*. 2008;22:2149–2152.
79. 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;63.
80. 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;33.
81. 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;39.
82. 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;40.