

Gastro-øsofageale varicer: Behandling af akut blødning og forebyggelse af reblødning

Forfattere og korrespondance

Flemming Bendtsen (tovholder), Per Ejstrud, Henning Grønbæk, Aleksander Krag, Flemming Tofteng

Korrespondance: Flemming Bendtsen, Professor, overlæge dr.med., Hvidovre Hospital, Gastroenheden afsnit 439, Kettegaard Alle 30, 2650 Hvidovre

Status

Første udkast:	23.06.2009
Diskuteret på Hindsgavl:	03.09.2009
Endelig guideline:	13.07.2009
Opdatering	04.09.2013
Opdatering	11.01.2017
Guideline skal revideres senest:	11.01.2021

Afgrænsning af emnet:

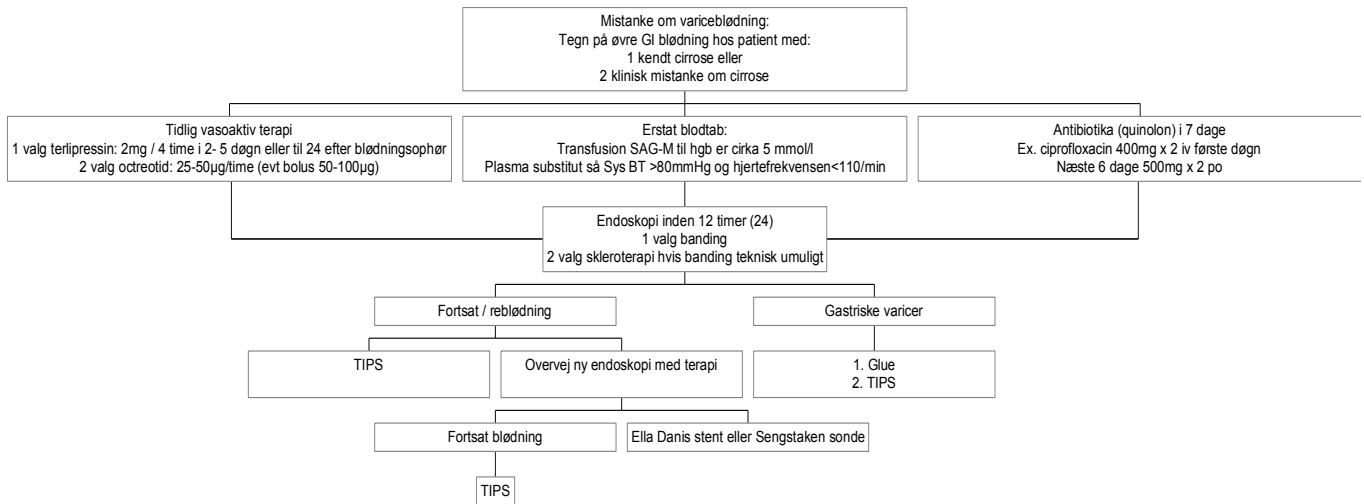
Denne vejledning gælder alene behandling af blødning fra gastroøsofageale varicer ved portal hypertension samt recidiv profylaktisk behandling af disse; de 2 emner gennemgås hver for sig. Omhandler således ikke primær profylakse til behandling af øsofagusvaricer.

Quick-guide

Ved aktiv blødning

1. Anlæggelse af 1-2 venflons mhp volumenkorrektio, senere med blodprodukter, stile 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 sklerosering.
5. Ved fortsat blødning trods endoskopisk og farmakologisk behandling kan anvendes Ella-Danis stent eller Sengstaken sonde. Ella Danis stent bør foretrækkes. Henviing til TIPS bør overvejes.
6. Ved manglende blødningskontrol overvejes fornyet endoskopisk behandling, samt henviing 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.

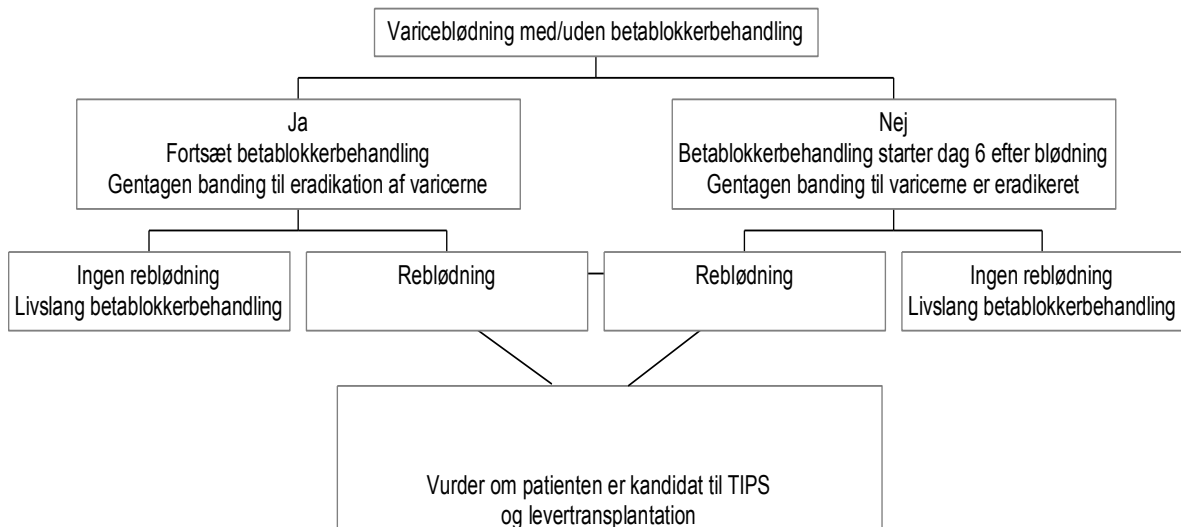
Behandling af akut variceblødning



Forebyggelse af reblødning

1. Den allerede opstartede endoskopiske ligering 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



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%¹. Reduktionen i

mortaliteten er sket samtidig med indførelse af medicin, der er i stand til at sænke portal- trykket^{2,3} optimering af endoskopiske procedurer⁴⁻⁶, antibiotika⁷ og interventionelle radiologiske procedurer^{8,9}. 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%^{10,11}.

Definition

Variceblødning defineres på følgende vis:

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.¹²

Evidensniveau for kliniske rekommandationer

	Evidensniveau
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.	2a
Der kan anlægges nasogastrisk sonde mhp. aspiration.	2b
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.	1b
Vasoaktiv behandling med Terlipressin forbedrer blødningskontrol, reducerer risiko for re-blødning og dødeligheden.	1a
Tidlig endoskopi (indenfor 12 timer) med ligering eller sklerosering standser blødningen i 85-90% af tilfældene og øger overlevelsen.	1a
Endoskopisk ligering, hvis denne er teknisk mulig anbefales fremfor skleroterapi som primær endoskopisk behandling.	1b
Tidlig antibiotisk behandling (varighed 5-7 dage) med quinoloner reducerer såvel dødelighed som risiko for re-blødning.	1a
Ved endoskopisk og farmakologisk behandlingssvigt samt ukontrollabel blødning og udelukkende i denne situation anlægges Sengstakensonde som midlertidig foranstaltning (max. 24 timer) mhp. mere definitiv terapi.	2a
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).	1c
Reblødning	
Ved farmakologisk og endoskopisk behandlingssvigt kan anlægges "Ella Danis stent".	1b

En sikrere procedure end Sengstaken sonde.	
Ved manglende blødningskontrol trods adækvat vasoaktiv medicinsk behandling og endoskopisk behandling, skal pt. vurderes mhp. TIPS behandling.	2b
Endoskopisk behandling reducerer risikoen for fornyet blødning og bedrer overlevelsen.	1a
Endoskopisk behandling med ligation af varicer foretages med ca. 2 ugers interval til varicesvind.	1a
Behandling med non-selektiv betablokker reducerer risiko for re-blødning og grænsesignifikant for død. Number Needed to Treat = 5 (reblødning).	1a
Ved re-blødning overvejes TIPS.	2b

Litteratur søgning

Elektronisk søgning blev foretaget på Cochrane biblioteket og pubmed senest maj 2009. Der blev endvidere gennemgået referencelister fra en række oversigtsartikler og udenlandske guidelines. Ved revision er per december 2016 seneste væsentlige nye publikationer gennemgået og nye relevante medtaget. Søgestrategi: i) The Cochrane Library og Cochrane Hepato-Biliary Group: Søgning på "Esophageal Varices" gav 9 resultater heraf 5 færdige reviews og 4 protokoller. Gennemgang af 39 referencer fundet ved søgning på "cirrhosis" gav ikke yderligere; ii) Pubmed: Søgning på MeSH term "Esophageal and Gastric Varices"[Mesh] gav 10004 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. 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 :

Blødning fra gastroøsofageale varicer

Patofysiologi

Den direkte årsag til blødning fra gastroøsofageale 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, 13} 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.^{14, 15}

De prognostiske faktorer, der har betydning for forløbet af blødning fra gastroøsofageale varicer omfatter, hvorvidt der er frisk blødning, om denne er sprøjtende ved endoskopi og sværhedsgraden af leversygdommen.^{12, 14}

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)¹². Der anlægges min. en stor velfungerende venflon, så vidt muligt 2 mhp. hurtig volumenkorrektio, forebyggelse af hypovolæmi og administration af blodprodukter om

nødvendigt. Ringer acetat eller NaCl kan anvendes i den initiale fase¹⁶. 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.¹⁷. 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.¹²

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.^{18,19} De er rimeligt sikre, og kræver ikke specialuddannet personale¹⁹. Behandling med Terlipressin startes så snart patienten er modtaget på hospital²⁰. 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. Bivirkninger forbundet hermed relateres til vasokonstriktion²⁰, og der er beskrevet sjældne tilfælde af myokardieiskæmi, intestinally infarkt og iskæmi af ekstremiteter²⁰. 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 blødning¹². Evidens 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 indlæggelsen²². Patienter med velbevaret leverfunktion (Child A) udvikler relativt sjældent betydende infektioner. Tilstedeværelsen af bakterielle infektioner synes at være tæt relateret til prognosen ved variceblødning²³. Ydermere er bakterielle infektioner associeret med en højere risiko for reblødning. Metaanalyser har vist, at antibiotisk profylakse reducerer mortalitet med ca. 9%⁷. Quinoloner har været valgt i de fleste af de studier der har vist gavnlig effekt⁷. 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. Evidens 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 (evidens 1a)^{12,23}.

Ved mistanke om at øsofagusvaricer er blødningskilden udføres endoskopisk terapi. Banding 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^{24,25}. 4 patienter skal behandles med ligering i stedet for skleroterapi for at undgå 1 re-blødning og 10 for at undgå 1 dødsfald^{24,25}. 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 interval. Evidens 1a.

Ved kraftig blødning kan banding være teknisk udfordrende. Hvis banding ikke er teknisk muligt i den akutte situation, kan man forsøge at opnå hæmostase ved skleroterapi med eksempelvis Aethoxysklerol 1%²⁵. Ved fortsat ukontrollabel blødning anlægges enten Sengstakensonde eller en Ella-Danis stent²⁶. 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 og bør derfor foretrækkes²⁷. Evidens 1a.

Gastriske varicer

Banding 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^{28,29}. 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. Evidens 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 anlæggelse³⁰. 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 levertransplantation³¹. Child-Pugh og MELD score kan være vejledende for udvælgelse af patienter (MELD>24 har 30% 3 måneders overlevelse)³². 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%³⁴. 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 TIPS³⁵. TIPS må derfor overvejes tidligt for denne patientgruppe. I den 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 behandling³⁵.

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%³¹. 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. Evidens 2b;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, 36}. 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^{19, 36}, 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%³⁷. Betablokker behandling kan kombineres med nitrat præparater, men bør kun overvejes ved recidiv blødning trods betablokker behandling og effekten er usikker³⁸. Imidlertid medfører kombinationsbehandlingen dog hyppigt så svære bivirkninger at kun et fåtal af patienterne tåler denne behandling³⁹. Behandling med Carvedilol, som er en kombineret α og β blokker kan overvejes til patienter som er non-respondere på propranolol; behandlingen er dog bedst dokumenteret ved primær profylakse.

Der indledes typisk med eksempelvis Propranolol 80 mg administreret i 2 doser, alternativt som protraheret præparat. 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.

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)³⁸. Evidens 1a.

En særlig gruppe patienter, som har været genstand for debat, er de med refraktær ascites. Denne gruppe patienter er karakteriseret ved et lavt nyreflow og systematisk BT. Det har derfor været fremme, at behandling med NSBB bør undlades her. Det er der imidlertid ikke sikkert belæg for, og NSBB har mange andre gavnlige virkninger³⁹. Dosis bør i denne situation formentlig reduceres og ved systolisk BT < 90 mmHg, ved hyponatriæmi (< 130 mmol/l), eller ved forhøjet creatinin overvejes seponeret.

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 ligering⁴. 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. Evidens 1a.

Endoskopisk ligering foretages med 10-14 dages interval (ref⁴⁰) 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 (evidens 2 b). Ved re-blødning efter primær endoskopisk hæmostase kan den endoskopiske behandling med banding 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) (evidens 1 a)^{41,42}.

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%)^{43,44}. Studier vedr. TIPS i forhold til endoskopisk behandling viser reduktion af reblødning (19% vs. 47%), øget risiko for encefalopati (34% vs. 19%) og samme mortalitet⁴¹. 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 resultater⁴⁵. Ligeledes er skleroterapi anvendt som endoskopisk terapi, hvor man i dag anbefaler endoskopisk banding, 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 (evidens 2b).

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. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Levy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004;40:652-659
2. Gøtzsche PC, Hróbjartsson A. Somatostatin analogues for acute bleeding oesophageal varices. Gøtzsche Peter C , Hróbjartsson Asbjørn Somatostatin analogues for acute bleeding oesophageal varices Cochrane Database of Systematic Reviews : Reviews 2008 Issue 3 John Wiley & Sons , Ltd Chichester, UK DOI : 10 1002 /14651858 CD000193 pub3 2008.
3. Ioannou GN, Doust J, Rockey DC. Systematic review: terlipressin in acute oesophageal variceal haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:53-64.
4. Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;123:280-287.
5. D'Amico G, Pietrosi G, Tarantino I, Pagliaro L. Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for variceal bleeding in cirrhosis: a Cochrane meta-analysis. *Gastroenterology* 2003;124:1277-1291.
6. Gonzalez R, Zamora J, Gomez-Camarero J, Molinero LM, Banares R, Albillos A. Meta-analysis: Combination endoscopic and drug therapy to prevent variceal rebleeding in cirrhosis. *Ann Intern Med* 2008;149:109-122.
7. Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD002907.
8. Sanyal AJ, Freedman AM, Luketic VA, Purdum PP, Shiffman ML, Tisnado J, Cole PE. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts for patients with active variceal hemorrhage unresponsive to sclerotherapy. *Gastroenterology* 1996;111:138-146.
9. Azoulay D, Castaing D, Majno P, Saliba F, Ichai P, Smail A, Delvart V, Danaoui M, Samuel D, Bismuth H. Salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunt for uncontrolled variceal bleeding in patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2001;35:590-597.
10. Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding. *Semin Liver Dis* 2008;28:3-25.
11. 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. .
12. 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;53:762-8.
13. Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding. *Semin Liver Dis* 2008;28:3-25.
14. D'Amico G, de FR. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology* 2003;38:599-612.
15. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217-231.
16. Perner A, Haase N, Guttormson AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, Madsen KR. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367:124-34.
17. Villanueva C, Coloma A, Bosch A, Concepcion M, Hernandez-Gea V, Aracil C, Grudera I, et al. Transfusion strategies for upper acute gastrointestinal bleeding. *N Engl J med* 2013; 368:11-21.
18. Ioannou G, Doust J, Rockey DC. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD002147.
19. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999;19:475-505.
20. Krag A, Borup T, Moller S, Bendtsen F. Efficacy and safety of terlipressin in cirrhotic patients with variceal bleeding or hepatorenal syndrome. *Adv Ther* 2008;25:1105-1140.
21. Villanueva C, Planella M, Aracil C, Lopez-Balaguer JM, Gonzalez B, Minana J, Balanzo J. Hemodynamic effects of terlipressin and high somatostatin dose during acute variceal bleeding in nonresponders to the usual somatostatin dose. *Am J Gastroenterol* 2005;100:624-630.

22. Goulis J, Patch D, Burroughs AK. Bacterial infection in the pathogenesis of variceal bleeding. *Lancet* 1999;353:139-142.
23. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:922-938.
24. Laine L, Cook D. Endoscopic Ligation Compared with Sclerotherapy for Treatment of Esophageal Variceal Bleeding: A Meta-Analysis. *Ann Intern Med* 1995;123:280-287.
25. Triantos CK, Goulis J, Patch D, Papatheodoridis GV, Leandro G, Samonakis D, Cholongitas E, Burroughs AK. An evaluation of emergency sclerotherapy of varices in randomized trials: looking the needle in the eye. *Endoscopy* 2006;38:797-807.
26. 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.
27. Escorsell A, Pavel O, Cárdenas A, Morillas R, Llop E, Villanueva C, Garcia-Pagán JC, Bosch J, Variceal Bleeding Study Group. Esophageal balloon tamponade versus esophageal stent in controlling acute refractory variceal bleeding. A multicenter randomized, controlled trial. *Hepatology* 2016; 63(6); 1957-67.
28. Lo GH, Liang HL, Chen WC, Chen MH, Lai KH, Hsu PI, Lin CK, Chan HH, Pan HB. A prospective, randomized controlled trial of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus cyanoacrylate injection in the prevention of gastric variceal rebleeding. *Endoscopy* 2007;39:679-685.
29. 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;33:1060-1064.
30. Boyer TD, Haskal ZJ. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. *Hepatology* 2005;41:386-400.
31. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-470.
32. Azoulay D, Castaing D, Majno P, Saliba F, Ichai P, Smail A, Delvart V, Danaoui M, Samuel D, Bismuth H. Salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunt for uncontrolled variceal bleeding in patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2001;35:590-597.
33. Monescillo A, Martinez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L, Sierra A, Guevara C, Jimenez E, Marrero JM, Buceta E, Sanchez J, Castellot A, Penate M, Cruz A, Pena E. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology* 2004;40:793-801.
34. Azoulay D, Castaing D, Majno P, Saliba F, Ichai P, Smail A, Delvart V, Danaoui M, Samuel D, Bismuth H. Salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunt for uncontrolled variceal bleeding in patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2001;35:590-597.
35. Garcia-Pagan JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, Abraldes JG, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med* 2010; 362:370-9.
36. 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* 1997;25:63-70.
37. Feu F, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Luca A, Teres J, Escorsell A, Rodes J. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet* 1995;346:1056-1059.
38. 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;15:2151-2155.
39. Chirapongsathorn S, Valentin N, Alahdab F, Krittanawong C, Erwin PJ, Murad MH, Kamath PS. Nonselective β -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. doi: 10.1016/j.cgh.2016.01.012.
40. Sheibani S, Khemichian S, Kim JJ, Yan AW, Buxbaum J, Dara L, Laine L. Randomized trial of 1-week versus 2-week intervals for endoscopic ligation in the treatment of patients with esophageal variceal bleeding. *Hepatology* 2016; 64(2):549-55
41. Gluud LL, Langholz E, Krag A. Meta-analysis: isosorbide-monnitrate alone or with either beta blocker or endoscopic treatment for the prevention of rebleeding from oesophageal varices. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32:859-71.

42. Thiele M, Krag A, Rohde U, Gluud LL. Meta-analysis: Banding ligation and medical interventions for the prevention of oesophageal variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:1155-65.
43. Escorsell A, Banares R, Garcia-Pagan JC, Gilibert R, Moitinho E, Piqueras B, Bru C, Echenagusia A, Granados A, Bosch J. TIPS versus drug therapy in preventing variceal rebleeding in advanced cirrhosis: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2002;35:385-392.
44. Papatheodoridis GV, 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.
45. Holster IL, Tjwa ET, Moelker A, Wils A, Hansen BE, Vermeijden JR, Scholten P, van Hoek B, Nicolai JJ, Kuipers EJ, Pattynama PM, van Buuren HR. Covered transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy + beta-blocker for prevention of variceal rebleeding. *Hepatology* 2016; 63(2):581-9.