



## **Nationell riktlinje**

**2016**

**På uppdrag av Svensk Gastroenterologisk Förenings styrelse**

# **Varicer i esofagus och ventrikel – handläggning och behandling**

**Datum för fastställande: 2016-05-10**

**Datum för översyn:**

**Datum för revidering:**

### **Arbetsgruppens ordförande:**

**Per Stål**, Hepatologsektionen, Gastrocentrum, Karolinska  
Universitetssjukhuset Huddinge, Stockholm

### **Arbetsgruppens medlemmar:**

**Daniel Klintman**, överläkare, Gastrosektionen, Skånes Universitetssjukhus, Malmö

**Antti Oksanen**, Hepatologsektionen, Gastrocentrum, Karolinska  
Universitetssjukhuset Huddinge, Stockholm

**Christer Staël von Holstein**, GHP Gastro Center Skåne, Sankt Lars väg 45B, Lund

**Per-Ove Stotzer**, Gastroenterologi och hepatologisektionen, medicinkliniken, Sahlgrenska  
Universitetssjukhuset, Göteborg

**Ammar Majeed**, specialistläkare, Karolinska Universitetssjukhuset (bidragit till  
koagulationskapitlet).

## 1.Syfte och metod

Detta är en helt omarbetad version av tidigare vårdprogram, utarbetat på uppdrag av Svensk Gastroenterologisk Förening, som gällt från 2009. Syftet är att presentera ett enkelt, praktiskt användbart instrument till hjälp i handläggningen av vuxna patienter (>15 år) med gastrointestinal blödning på grund av cirrotisk portal hypertension, inkl. primärprofylax av varicer som inte blött.

En uppdatering av det vetenskapliga underlaget har skett baserat på sökning i PubMed från senast 2007 och framåt, kompletterat med ett antal utvalda föreliggande internationella vårdprogram och publicerade konsensusmöten. Litteratursökningen och redovisningen gör inte anspråk på att vara heltäckande avseende samtliga publikationer inom området, utan baseras på projektgruppens erfarenheter av var värdefulla data vanligtvis publiceras. Vid brist på vetenskapligt stringenta publicerade data har konsensusdokument, publicerade expertuttalanden och slutligen projektgruppens erfarenheter legat till grund för rekommendationerna.

Projektgruppen har tillämpat ett förenklat förfarande avseende värdering av studiekvalitet på det vetenskapliga underlaget. Därefter har GRADE-systemet använts för att skatta och beskriva evidensstyrkan (tillförlitligheten) i gjorda rekommendationer (1) (Tabell 1).

<b>Tabell 1. Evidensstyrka enligt GRADE</b>	
Starkt vetenskapligt underlag (++++)	Mycket osannolikt att ytterligare forskning kan komma att förändra rekommendationen.
Måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++0)	Ytterligare forskning inom området kan ha signifikant påverkan på rekommendationen.
Begränsat vetenskapligt underlag (++00)	Det är mycket sannolikt att ytterligare forskning kan komma att förändra rekommendationen.
Otillräckligt vetenskapligt underlag (+000)	Rekommendationen baseras på mycket osäker vetenskaplig grund.

## 1. Portal hypertension - bakgrund

Blödande gastroesofageala varicer är ett allvarligt akut tillstånd med hög mortalitet, särskilt hos dem med dekompenenserad levercirros. Mortaliteten vid akut varixblödning ligger generellt på 15-20 % och varierar med graden av leversjukdom från låg 6-veckorsmortalitet vid Child-Pugh A till ca 40 % vid Child-Pugh C (2). De senaste decennierna har mortaliteten sjunkit, tack vare förbättrad intensivvård, vasoaktiva läkemedel såsom terlipressin, utveckling av den terapeutiska endoskopin samt profylaktisk antibiotikaanvändning i samband med blödningarna (3). Vid gastroskopi p.g.a. övre gastrointestinal blödning har drygt 10 % blödning från varicer, och av dessa har 90 % blödande esofagusvaricer, 8 % gastriska varicer och 2 % ektopiska varicer (4). Hos patienter med cirros orsakar varixblödning 60-65 % av blödningsepisoderna (5).

Det finns många anledningar till uppkomst av portal hypertension (PHT), men i västvärlden dominerar levercirros. Andra orsaker är trombos i v. porta (prehepatisk PHT), Budd-Chiaris syndrom eller konstriktiv perikardit (posthepatisk PHT). Intrahepatisk PHT kan vara presinusoidal (t.ex. p.g.a. bilharzia, eller idiopatisk), sinusoidal (cirros) eller postsinusoidal (sinusoidalt ocklusionssyndrom). Tillståndet är oftast progressivt och leder till uppkomst av varicer. Dessa kan uppstå i många olika områden i buken men varicer i nedre esofagus och magsäckens övre del, fundus, är av störst klinisk betydelse.

Den exakta prevalensen av cirros är okänd men uppskattas till ca 1 % av befolkningen (6). Vid cirros utvecklar ca 7 % av patienterna varicer varje år (7). Risken för varixblödning är 5-15 % per år och ökar framför allt vid ökande varixstorlek, men även andra faktorer, framför allt leversjukdomens svårighetsgrad och förekomst av endoskopiska blödningsstigmata, är betydelsefulla (8).

Portal hypertension definieras som förhöjt blodtryck i v. porta, som normalt är lågt. Tryckskillnaden mellan vv. hepaticae och v. porta, den s.k. HVPG (se faktaruta nedan) är normalt 1-5 mmHg. Ökning till 6 mmHg innebär portal hypertension som dock blir kliniskt signifikant först vid 10 mm Hg. Vid denna nivå börjar utvecklingen av varicer, och vid tryck överskridande 12 mm Hg finns det risk för varixblödningar. Förutom varicer kan patienten utveckla andra strukturella förändringar relaterade till portal hypertension, till exempel portal hypertensiv gastropati som också kan medföra viss risk för blödning, som oftast är stillsam, men kan leda till symptomatisk anemi (9).

Förutom för varixblödningar leder PHT indirekt till ökad risk för andra cirroskomplikationer som bakteriella infektioner, encefalopati och ascites med risk för hepatorenalt syndrom, spontan bakteriell peritonit och utspädningshyponatremi (10). Av alla cirroskomplikationer är det egentligen bara hepatocellulär cancer som inte har någon direkt relation till portal hypertension (11).

Orsaken till utveckling av cirros och PHT är en långvarig leverskada. Ett av de viktigaste fenomenen vid cirrosutveckling är progressiv fibros, som orsakar både strukturella och funktionella förändringar i levervävnaden och dess cirkulation vilka orsakar ökad intrahepatisk resistens mot portaflödet. Även andra faktorer som kapillära/sinusoidala mikrotrombi och tryck från regenerationsnoduli samt kapillarisering av leversinusoiderna bidrar till resistensökningen. Den funktionella komponenten betingas av aktiverade stellatceller som omvandlas till myofibroblaster med kontraktile egenskaper (9). Ca 70 % av den totala resistensökningen betingas av strukturella förändringar och 30 % av funktionella (9). Vid akut varixblödning är det i praktiken bara transjugulär intrahepatisk portosystemisk shunt (TIPS) som signifikant kan sänka den intrahepatiska resistensen.

Med uttrycket "portatryck" menas egentligen tryckfallet i blodflödet genom levern och det kan beskrivas med Ohms lag enligt vilken "trycket" kan beräknas genom att multiplicera "resistens" med "flödet". Resistensen betingas av det intrahepatiska motståndet mot blodflödet medan man med "flödet" menar det portala inflödet som ökar kraftigt vid cirros och PHT (9). Förklaringen är följande: Kronisk leverskada leder initialt till fibros och viss ökning av trycket i v porta. Detta i sin tur orsakar angiogenes och bildning av portosystemiska kollateraler samt vasodilatation i små och medelstora prekapillära artärer inom splanknikusområdet. Vasodilatationen medieras lokalt genom ökad produktion av kväveoxid, som är en mycket potent vasodilatator. Den arteriella vasodilatationen är uttalad och anses bidra mer till utveckling av portal hypertension än den ökade intrahepatiska resistensen. Tryckstegringen i portavenen kan vara kraftig trots att upp till 70 % av blodet shuntas förbi levern via kollateraler/varicer. Denna arteriella vasodilatation är den terapeutiska angreppspunkten vid både farmakologisk profylax och behandling av varixblödningar. Både icke-selektiva betablockerare och terlipressin minskar den arteriella splanknikusdilatationen, portala inflödet och därmed också graden av portal hypertension.

Den arteriella splanknikusdilatationen leder också till relativ hypovolemi inom andra kärlbäddar och utveckling av hyperdynamisk cirkulation. Detta ger i sin tur humorala förändringar, t.ex. aktivering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet och ökad produktion av noradrenalin och antidiuretiskt hormon, faktorer som är viktiga vid utveckling av ascites och hepatorenalt syndrom (9).

Risken för varixblödning har en tydlig korrelation med graden av portal hypertension. Det kan därför vara meningsfullt att göra objektiva mätningar av portatrycket (12). Detta är säkert och relativt enkelt (se faktaruta 1) och görs mer eller mindre rutinmässigt på många sjukhus i länder med hög förekomst av leversjukdomar. Den svenska sjukvården har inte utvecklat denna tradition men möjligheten finns på vissa sjukhus. Vid inläggning av TIPS mäts HVPG alltid både före och efter inläggningen för att säkerställa adekvat trycksänkning av ingreppet.

#### **Faktaruta 1**

**HVPG** (hepatic venous pressure gradient) beskriver tryckfallet mellan porta- och levervener. Metoden är invasiv (venös kateterisering av levervener). Normalt är HVPG 1-5 mmHg, värden >5 mmHg indikerar portal hypertension som blir *kliniskt signifikant* först vid 10 mmHg (risk för uppkomst av varicer).

Det är viktigt att komma ihåg att blödning från varicer vid levercirros är sällan ett isolerat fenomen utan kan vara orsakad av en annan cirroskomplikation, till exempel infektion, och att det vid varixblödningar finns en stor risk till utveckling av andra svåra tillstånd, framför allt encefalopati och hepatorenalt syndrom. Adekvat omhändertagande av patienter med varixblödning innebär således att man har en strukturerad beredskap att diagnostisera och behandla även andra cirroskomplikationer än bara blödningen i sig.

## 2. Diagnostik av esofagusvaricer

Esofagogastriska varicer diagnostiseras med esofagogastroduodenoskopi (EGD-skopi). Andra metoder ger endast indirekta indikationer på varicer och måste alltid bekräftas endoskopiskt.

Patienter med nydiagnostiserad levercirros skall genomgå EGD-skopi för att kartlägga förekomst av varicer i esofagus och ventrikel eftersom uppåt 50 % av patienter med cirros har utvecklat varicer vid diagnos (13). Introduktionen av transient elastografi (Fibroscan) har lett till att patienter med avancerad fibros eller cirros kan stratifieras avseende risken att utveckla portal hypertension. Patienter med en leverstelhet  $<20$  kPa och TPK  $>150 \times 10^9$  (i två oberoende mätningar) har en mycket låg risk att ha behandlingskrävande varicer, och i dessa fall kan man avstå från screening-gastroskopi (14). Ett Fibroscanvärde  $>20$  kPa eller TPK  $<150 \times 10^9$  innebär således en risk för förekomst av kliniskt signifikanta varicer, men Fibroscan kan inte ersätta gastroskopi för att fastställa varicers förekomst och storlek (15). Inte heller andra metoder, såsom kapselendoskopi, har tillräckligt hög sensitivitet och specificitet för att användas med syfte att diagnostisera och gradera varicer (16). Esofagusvaricer indelas i små och stora där små varicer definieras som  $< 5$  mm, övriga definieras som stora. Små varicer kan ofta komprimeras helt vid insufflation av luft medan detta sällan sker med större varicer. Storlek (17, 18), slingrighet, röda fläckar (s.k. red spots) och eller longitudinella röda stråk (s.k. red wale marks) (19, 20) och blåskimrande varicer (21) är riskfaktorer för framtida blödning (8, 20). Tidigare indelningar har varit mer detaljerade (små/medelstora/stora) men en noggrannare indelning har inte visats ha någon praktisk betydelse för handläggningen.

### 3. Preprimär och primär prevention mot varixblödning

#### Sammanfattning och rekommendationer

- Patienter som diagnostiserats med levercirros ska genomgå esofagogastroduodenoskopi för diagnostisering och gradering av varicer (++++)
- Om man har tillgång till elastografi (Fibroscan) kan gastroskopi för screening av varicer undvikas om leverstelheten är <20 kPa och trombocytvärdet är >150 x 10<sup>9</sup>/L (14) i två mätningar. Dessa parametrar skall kontrolleras årligen och gastroskopi initieras om gränsvärdena överskrids (+++0).
- Behandling av grundsjukdomen ingår alltid i preprimär och primär prevention (++++)
- Patienter med levercirros som inte har varicer bör genomgå surveillanceskopi vartannat år om man har en aktiv leversjukdom (t ex. pågående hepatit eller aktiv alkoholkonsumtion), och vart tredje år om leversjukdomen är inaktiv eller utläkt (14) (+++0)
- Patienter med små esofagusvaricer utan endoskopiskt riskutseende samt med cirros Child-Pugh A kan antingen behandlas med icke-selektiv betablockad (propranolol i titrerad dos), alternativt kan man avvakta med medicinsk behandling och istället kontrollskopera. Kontrollskopi görs en gång per år hos dem med aktiv leversjukdom, eller vartannat år om leversjukdomen är inaktiv (+++0)
- Patienter med små varicer med endoskopiskt riskutseende och/eller cirros Child-Pugh B/C rekommenderas icke-selektiv betablockad (propranolol i titrerad dos) (+++0).
- Vid större esofagusvaricer rekommenderas medicinsk behandling enligt ovan, och i andra hand endoskopisk ligaturbehandling, eftersom dessa alternativ har likvärdig preventiv effekt (+++0). Som alternativ till propranolol kan karvedilol användas (+++0)
- TIPS, skleroterapi och isosorbidnitrat rekommenderas inte som primärprevention (+++0)
- Vid gastriska varicer rekommenderas medicinsk behandling enligt ovan (++00)
- I samband med spontan bakteriell peritonit, njursvikt, varixblödning och hypotoni rekommenderas att behandlingen med icke-selektiv betablockad sätts ut till dess att tillståndet restituerats(++00)
- Protonpumpshämmare rekommenderas endast vid behandling av magsår eller esofagit (++00)

## 4.1 Preprimär prevention av varicer

Målet med preprimär prevention är att förebygga utvecklingen av varicer hos patienter med levercirros. En randomiserad studie visade att icke-selektiva betablockerare (non-selective beta blockers - NSBB) inte skyddar mot utvecklingen av varicer hos dem som inte har varicer vid diagnos av cirros (22) men ger signifikanta biverkningar, och kan således inte rekommenderas till denna grupp. Däremot kan behandling av grundsjukdomen reducera leverfibrosen och därmed den portala hypertensionen och utvecklingen av varicer (se nedan). Om en patient med levercirros inte har varicer vid screening-gastroskopi rekommenderas en ny skopi efter 2 år om det föreligger en aktiv leversjukdom (t.ex. pågående alkoholintag eller ej utläkt hepatit C) respektive 3 år om leversjukdomen är inaktiv eller utläkt.

Om patienten har tecken till portal hypertensiv gastropati (PHG) men inga varicer kan behandling också vara indicerad. PHG kan vara mild, med ormskinnsliknande mosaikmönster, ofta i fundus/corpus, och är då ofta asymtomatisk. Behandling av grundsjukdomen och kontrollskopi enligt ovan brukar då räcka. Om PHG är mer uttalad, med hemorragiska inslag och patienten utvecklar kronisk (eller akut) järnbristanemi, är järnsubstitution och behandling med NSBB indicerad, enligt dosering nedan för att minska den portala hypertensionen (23, 24).

## 4.2 Primärprevention vid esofagusvaricer

Små varicer: Behandling med icke-selektiva betablockerare (NSBB) vid små varicer har visat sig minska både tillväxten av varicerna, varicernas storlek, den hepatovenösa tryckgradienten (HVPG) samt minska blödningsrisk och mortalitet (25, 26). NSBB ger vasokonstriktion i splanknikuscirkulationen genom  $\beta_2$ -receptorblockad samt reduktion av cardiac output genom  $\beta_1$ -receptorblockad. Detta reducerar den portala hypertensionen genom att minska blodflödet i v. porta. I första hand ges propranolol. Inför behandlingen kontrolleras EKG för att utesluta AV-block. Dosen är vanligen 40 mg x 2, men leversjuka patienter har ofta lågt blodtryck redan före behandlingen, varför man ibland startar med lägre dos, exempelvis 20 mg x2 och sedan titrerar dosen under några veckor så att pulsfrekvensen reduceras med 25 % eller till lägst 55 slag per minut. Om det lyckas behöver patienten inte kontrollskoperas. Störst effekt av NSBB (och därmed starkast behandlingsrekommendation) har patienter med Child-Pugh B-C och/eller endoskopiska blödningsstigmata på varicerna (dvs. stora slingriga varicer, blåskimrande varicer, red spots eller red wale marks).

Vid Child-Pugh A och små varicer utan endoskopiska stigmata är risken för blödning dock mycket liten, och ett alternativ till NSBB är att kontrollskopera efter ett år (i kombination

med behandling av grundsjukdomen, se nedan) om det föreligger en aktiv leversjukdom respektive 2 år om leversjukdomen är inaktiv eller utläkt.

Medelstora/stora varicer: Vid större varicer bedöms behandling med NSBB och endoskopisk bandligerig (EBL) ha likvärdig profylaktisk effekt och påverkan på mortalitet (27, 28). Fördelen med NSBB är att de är billiga och enkla att använda samt att de genom att sänka trycket i portakretsloppet ger ett visst skydd mot andra komplikationer, såsom blödning från portal hypertensiv gastropati, ascitesutveckling och spontan bakteriell peritonit (29). Nackdelarna är framför allt biverkningarna, och de tolereras inte av upp till 20 % av patienterna. Fördelen med EBL är att det kan utföras när varicerna diagnostiseras och att biverkningarna är få. Nackdelen är framför allt risken för potentiellt letala blödningar efter ligeringen (30) samt att det kräver en kunnig skopist. Vissa centra utför EBL på de flesta, medan de flesta centra i första hand provar med NSBB och behandlar med EBL om det inte fungerar. Lokala förutsättningar och patientens önskan får naturligtvis vägas in. Kombinationsbehandling med NSBB och EBL minskar inte blödningsrisken ytterligare (31).

Om patienten genomgår EBL som primärprevention behöver behandlingen ofta upprepas, men hur tätt det ska ske har varierat i olika rekommendationer, från 1-8 veckor. En randomiserad studie visade att EBL varannan månad hade färre återfall, högre eradikeringsgrad och mindre behov av kompletterande behandling än EBL varannan vecka (32). Intervall på 4-8 veckor är därför rimligt vid primärprevention. Med eradikering avses att varicerna är behandlade så att inga ligeringsbara varicer finns kvar. Efter eradikering rekommenderas kontrollskopi med ligeringsberedskap efter 2-3 månader, och därefter var 6-12 månad (5, 33, 34).

Karvedilol ( $\alpha_1$ - och  $\beta$ -blockerare) i låg dos (6,25-12,5 mg/dag) har i en studie visat lägre risk för varixblödning än EBL (35), och även visat sig reducera portatrycket (och systemblodtrycket) mer än propranolol (36) och är således ett alternativ.  $\alpha_1$ -blockaden innebär vasodilatation i det portokollaterala kretsloppet samt reduktion av den intrahepatiska resistansen genom påverkan på stellatcellerna. Head-to-head-studier saknas dock.

Hos patienter med refraktär ascites har behandling med NSBB visats öka mortaliteten (37). En senare, större studie visade dock ökad överlevnad med NSBB vid refraktär ascites (38). Patienter med refraktär ascites bedöms därför kunna fortsätta med NSBB-behandlingen, men man bör vara uppmärksam och avsluta denna vid njursvikt, hypotoni, varixblödning och spontan bakteriell peritonit.

TIPS (39), isosorbidnitrat (40) och skleroterapi (41) har inte visats effektiva som primärprofylax mot varixblödning.

Protonpumpshämmare (PPI) gav i en studie ökad risk för Clostridium difficile-infektion (42), och spontan bakteriell peritonit (43), medan en annan studie inte visade detta (44). En färsk



observationsstudie antydde ökad mortalitet hos patienter med cirros som står på PPI (45). Sammantaget bör patienter med levercirros behandlas med PPI endast på strikta indikationer (t.ex. ulcus, esofagit).

### **4.3 Primärprevention vid gastriska varicer**

I en studie från 2011 jämfördes betablockad, histoacrylinjektion och ingen behandling som primärprofylax mot varixblödning från större (>10 mm) gastriska varicer (GOV-2 och IGV-1, se Figur 1), med en uppföljning på drygt två år (46). Histoacrylgruppen hade lägst blödningsfrekvens (10 % jämfört med 38 % för NSBB och 53 % för obehandlade) och mortalitet men ej signifikant lägre än NSBB-gruppen. Studien var liten och behandlingen innebär vissa risker, bl.a. för tromboemboliska komplikationer och infektioner. Ballongockluderad retrograd transvenös obliteration har också föreslagits som primärprofylax (41) men det vetenskapliga underlaget är för litet för att detta ska kunna rekommenderas. I första hand rekommenderas därför NSBB och behandling av grundsjukdomen enligt samma principer som för esofagusvaricer (47).

### **4.4 Behandling av grundsjukdomen som preprimär och primär prevention**

Hos patienter med alkoholorsakad levercirros minskar avhållsamhet från alkohol den portala hypertensionen och storleken på varicerna, som t.o.m. kan försvinna (48). Avhållsamhet från alkohol ska således rekommenderas.

Behandling av grundsjukdomen har visat sig reducera HVPG vid hepatit B och C (49) och även förebygga varixutveckling i en 12-årsuppföljning av patienter med hepatit C (50). Hos patienter med kompenserad cirros är förekomst av övervikt en signifikant riskfaktor för dekomensation oavsett grundsjukdom (inte bara vid non-alcoholic steatohepatitis - NASH), och viktnedgång bör ingå i behandlingen av dessa patienter (51). Även vid autoimmun hepatit, primär biliär cholangiopati och hemokromatos har behandling av grundsjukdomen visats reducera fibrosgraden och därigenom minska risken för dekomensation med varixutveckling och -blödning.

## 4. Akuta åtgärder vid varixblödning

### Sammanfattning och rekommendationer:

- Akut gastrointestinal blödning hos patienter med levercirros är ett livshotande tillstånd som kräver akut handläggning med snabb bedömning, stabilisering med vätsketillförsel och blodtransfusion med mål att hålla Hb kring 70-80 g/L (++++).
- Farmakologisk behandling för att reducera den portala hypertensionen, i första hand terlipressin, bör startas omedelbart när varixblödning misstänks (redan på akutmottagningen och före endoskopi), och fortgå i minst 24 timmar efter att blödningen upphört och behandlats endoskopiskt (++++). Octreotid är ett alternativ.
- Alla patienter med levercirros och gastrointestinal blödning ska behandlas med antibiotikaproxylax, i första hand cefotaxim eller ciprofloxacin, under 5-7 dagar (++++).
- Endoskopi ska utföras inom 24 timmar (+++0) eller tidigare om patienten inte stabiliseras av initial behandling, för att diagnostisera och behandla blödande varicer, i första hand med gummibandsligering (vid esofagusvaricer) (++++) eller Histoacryl (vid gastriska varicer) (++00).
- Behandling med esofagusstent eller ballongtamponad kan användas som temporär åtgärd vid okontrollerbar blödning i väntan på permanent terapeutisk åtgärd såsom endoskopisk behandling eller TIPS (+000).
- Om endoskopisk och medicinsk behandling inte lyckas stoppa blödningen rekommenderas TIPS (+++0)
- Tidig TIPS ska övervägas hos patienter med Child-Pugh B och pågående blödning vid endoskopin samt hos patienter med Child-Pugh C <14 p (+++0).
- Distal splenorenal shunt är likvärdig TIPS avseende effekt och komplikationer (+++0)

***Se Appendix 1 för checklista med åtgärder vid akut varixblödning!***

## 5.1 Inledning

Varixblödning definieras som en synlig blödning från esofagus- eller gastriska varicer, eller förekomst av varicer med en fibrin-nippel eller koagel, eller varicer utan annan identifierbar blödningsskälla, vid gastroskopi (52). Akuta åtgärder vid varixblödning innefattar *bedömning, stabilisering, medicinsk behandling* med bl.a. vasoaktiva läkemedel och profylaktisk antibiotika, *tidig diagnostik och terapeutisk endoskopi* (diagnostisk och terapeutisk) samt *ställningstagande till TIPS* (53)

## 5.2 Bedömning

Varixblödning debuterar oftast som hematemes, melena och/eller hematochezi. Initial bedömning och behandling ska initieras som vid annan övre gastrointestinal blödning. Det är dock viktigt att tidigt identifiera patienter med misstänkt varixblödning, för att snabbt starta den specifika behandlingen (se nedan). Blödande varicer kan även initialt yttra sig som en dekomensation av levercirros med leverencefalopati och anemi.

När en patient med känd kronisk leversjukdom söker akut p.g.a. gastrointestinal blödning ska man utgå ifrån varixblödning som orsak. Om patienten inte har en känd leversjukdom kan en varixblödning lättare förbises, vilket leder till att korrekt behandling av de blödande varicerna fördröjs, med förvärrad blödning och blödningsskomplikationer som följd. Man bör därför alltid misstänka blödande varicer om patienten har kliniska och/eller laboratoriemässiga tecken på kronisk leversjukdom, såsom ikterus, spider naevi, ascites, hepatosplenomegali, hepatisk encefalopati, caput Medusae (dilaterade periumbilikalvener) och derangerat leverstatus, särskilt stegrad bilirubin och PK(INR) samt trombocytopeni.

## 5.3 Stabilisering

Initial stabilisering följer sedvanligt ABC-schema och syftar till att upprätthålla adekvat oxygenering av vävnaderna.

### 4.3.1 Vätska och blodtransfusion

Patienten bör få två välfungerande perifera venösa infarter, och CVK bör övervägas, liksom KAD. Volymsubstitution har som mål ett systoliskt blodtryck kring 90-100 mmHg (54). Hypotension ökar risken för njursvikt och infektion (55). Ringer-Acetate eller glukoslösningar (56) och blodtransfusioner kombineras ofta för att upprätthålla adekvat genomblödning av vävnaderna och samtidigt hålla hemoglobinvärdet på 70-80 g/L. Vid högre Hb-värden stiger trycket i portakretsloppet, och därmed risken för reblödning (57, 58). Vid profusa blödningar eller tecken på ischemi (kardiell/cerebral) kan denna gräns dock behöva höjas. Vätskor med högt natriuminnehåll förvärrar ascites- och ödemutvecklingen, varför glukoslösningar ofta

föredras i det senare skedet. Om patienten överkonsumerat alkohol kan dock tiaminbrist föreligga, och tiamin ska då administreras före en eventuell glukosinfusion för att undvika utveckling av Wernicke-Korsakoffs syndrom. Ett brett labstatus tas för snabb laboratoriemässig bedömning av patienten. Hb, vita, CRP, TPK, Na, K, Kreatinin, Ca, Albumin, ASAT, ALAT, GT, ALP, Bilirubin, PK(INR), APTT och B-glukos brukar ingå, liksom blodgruppering och bastest (59). Arteriell blodgas ger snabbt viktig information. Upp till 20 % av patienterna med cirros och gastrointestinal blödning har en bakteriell infektion, och ytterligare fler utvecklar infektion under vårdtillfället varför adekvat infektionsdiagnostik är viktig (odlingar från urin, blod och ascites, ev. lungröntgen) (60)

### **4.3.2 Ventrikelsond och erytromycin**

Ventrikelsond kan vara till hjälp i diagnostiken då man snabbare kan upptäcka pågående blödning och få en uppfattning av volymen på blödningen. Lavage har inte visat sig reducera mortalitet, sjukhusvistelse eller transfusionsbehov (61, 62). Inj Erytromycin iv. 30 min före endoskopin är lika effektivt som lavage för att tömma ventrikeln (63) och är då enklare. Erytromycin har visat sig förbättra sikten och förkorta tiden för gastroskopin och sjukhusvistelsen (64).

Via ventrikelsonden kan man även administrera läkemedel. Att sätta ventrikelsond har inte visats öka risken för varixblödning (65).

### **5.3.4 Intubation**

För att skydda luftvägarna mot aspiration bör endotrakeal intubation övervägas, och ska utföras inför endoskopi av patienter med pågående hematemes, hemodynamisk instabilitet, oro/agitation eller Glasgow Coma Scale (GCS) <8, Reaction Level Scale (RLS) >2, hepatisk encefalopati grad 3-4 (66) (Se Appendix 5). Pulsoximetri och syrgas används för att nå adekvat syrgasmättnad (>95 %).

### **5.3.5 Vårdnivå**

Patienter med varixblödning kommer oftast in akut och bedöms då på akutrummet. I samråd mellan akutläkare, kirurg, gastroenterolog eller erfaren internmedicinare och narkosläkare beslutas om vidare vårdnivå. I de flesta situationer krävs IVA-vård, inte bara p.g.a. själva blödningen och inför akut skopi, utan även eftersom patienten behöver intensiv övervakning, tät monitorering, bedömning och behandling avseende hemodynamik, blödning, medvetandegrad och luftvägar, och eftersom en försämring av tillståndet kan kräva omedelbar åtgärd. När blödningen avstannat och patienten stabiliserats är en intermediärvårdsavdelning eller en specialiserad vårdavdelning med stor erfarenhet av denna patientgrupp möjliga alternativ.

De svårast sjuka patienterna, med Child-Pugh C (se Appendix 4), kraftig blödning, hemodynamisk instabilitet, sepsis och multiorgansvikt, särskilt dialyskrävande, har en mycket dyster prognos med hög mortalitet (67). I denna grupp, i synnerhet hos dem som inte är aktuella för levertransplantation, bör man göra en individuell bedömning av nyttan och målet med intensivvården (68). Detta görs lämpligen efter en initial stabilisering och utvärdering på IVA.

## 5.4 Medicinsk behandling

### 5.4.1 Vasoaktiva läkemedel

Två preparatgrupper har visat sig effektiva i behandlingen av blödande varicer: vasopressin/terlipressin och somatostatin/oktreotid.

Terlipressin är en vasopressinanalogue som orsakar arteriell vasokonstriktion i splanknikus och minskar därmed portablodflödet, det portala kollateralflödet och trycket i varicerna. Terlipressin reducerar blödningen och förbättrar överlevnaden vid blödande esofagusvaricer (69). Rekommenderad dos är 2 mg x 6 i.v. som ibland behöver reduceras till 1 mg x 6 p.g.a. smärtsam perifer vasokonstriktion. Vid vikt <50 kg ges 1 mg x 6. I väntan på vidare åtgärd eller vid oklar hemostas kan behandlingen fortsätta i upp till fem dagar eller i minst 24 h efter att tillfredsställande hemostas med EBL uppnåtts (57, 70). Terlipressin bör ges med stor försiktighet eller undvikas vid septisk chock, njursvikt (förutom hepatorenalt syndrom), svår kärlsjukdom/ischemi och arytmier, särskilt förlängd QT-tid. Som alternativ vid koronar ischemi, perifer kärlsjukdom eller arytmier kan somatostatin eller oktreotid ges.

Somatostatin orsakar vasokonstriktion i splanknikus och minskar trycket i portakretsloppet, men verkningsmekanismen är ännu inte helt kartlagd. Oktreotid är en somatostatinanalogue. Både somatostatin och oktreotid har effekt likvärdig terlipressin (71, 72). Somatostatin tillhandahålls dock för närvarande inte i Sverige (enl. FASS). Oktreotid ges som bolusdos (50 µg) följt av infusion (50 µg/h) (73, 74). Observera att denna rekommendation avviker från den dos som anges i FASS. Glypressin ges som iv. injektion och är därför mer lättadministrerat än oktreotid.

Betablockad har ingen plats i det akuta skedet vid blödning från esofagusvaricer. Eventuell pågående behandling med betablockad skall seponeras vid insättning av terlipressin eller oktreotid

### 5.4.2 Trombocytopeni och koagulopati

Detta är vanligt förekommande vid blödande esofagusvaricer och levercirros. PK(INR) är ofta stegrad vid dekompenenserad levercirros, men det är ingen pålitlig markör för koagulationsstatus hos patienter med cirros, eftersom både pro- och antikoagulatoriska (protein C, protein S, antitrombin m.fl.) faktorer påverkas (75). Ofta föreligger också ökad fibrinolys. I samband med blödning kan dock PK(INR) stiga ytterligare, delvis p.g.a. konsumtion av vitamin K-beroende koagulationsfaktorer. Enstaka doser Konaktion kan då ges för att ersätta en ev. K-vitaminbrist, liksom om patienten behandlas med warfarin (76). I övrigt föreligger otillräckligt vetenskapligt underlag för att rekommendera korrigerande av koagulopati eller trombocytopeni (57). I klinisk praxis övervägs dock trombocyttransfusion vid TPK <50 (74), och plasma eller protrombinfaktorkoncentrat vid uttalad koagulopati och INR-påverkan om blödningen är svårstoppad, särskilt vid Child-Pugh B-C. Man kan också överväga att ge fibrinogen vid låga värden (P-fibrinogen <1,5 g/L) vid svårstoppad blödning (77). Generellt rekommenderas plasma eller protrombinfaktorkoncentrat vid PK(INR) >1,8 inför ingrepp som medför en låg blödningsrisk, eller INR >1.5 vid ingrepp med hög blödningsrisk. Dock rekommenderas återhållsamhet när det gäller plasmatransfusion vid portal hypertension, eftersom det kan leda till ökat portatryck sekundärt till expansion av blodvolymen (78, 79). Tranexamsyra (Cyklokapron) rekommenderas inte, en metaanalys visade inte någon positiv effekt vid akut övre gastrointestinal blödning (80). Desmopressin (Octostim) (81) och rekombinant aktiverad faktor VII (2) har inte heller visat någon effekt. I en post-hoc analys kunde rekombinant aktiverad faktor VII dock minska andelen patienter med okontrollerad varixblödning vid Child-Pugh B-C.

### 5.4.3 Protonpumpshämmare

Vid akut övre gastrointestinal blödning behöver protonpumpshämmare inte ges före tidig endoskopi, då de inte har visat på någon fördel avseende mortalitet, reblödning eller behov av kirurgi (82, 83).

### 5.4.4 Antibiotikaprofylax

Akut varixblödning ökar risken för allvarlig bakteriell infektion med hög mortalitet och ökad risk för reblödning och encefalopati (60, 84, 85) som konsekvens. Det är inte bara infektionen i sig som är skadlig. Endotoxiner i cirkulationen till följd av bakteriella infektioner kan försämra trombocytfunktionen och koagulationen genom produktion av heparinliknande substanser, öka den intrahepatiska resistensen och splanknikusdilatationen, samt även orsaka hypotoni och njursvikt (86). Antibiotikaprofylax med gram-negativ täckning används ofta i Sverige. Det ges i c:a 7 dagar; initialt t.ex. cefotaxim (1 g x 2 i.v.) eller

ciprofloxacin (400 mg x 3 i.v.), med byte till peroral behandling när blödningen är under kontroll (60, 84).

### **5.4.5 Ultraljudsundersökning**

Ultraljud buk är värdefullt för att diagnostisera ev. portavenstrombos eller hepatocellulär cancer.

### **5.4.6 Ascites och njursvikt**

Vid spänd ascites bör denna dräneras och albumin administreras (200 mg/ml, 100 ml efter varje 3-4 liter ascites som dränerats). Dränering har visat sig reducera den portala hypertensionen och albumin minskar risken för hypovolemi och hypotension som kan leda till bl.a. njursvikt. Dessutom kan man i samband med dräneringen ta prov på ascites bl.a. för att utesluta spontan bakteriell peritonit. Inför TIPS behöver ascites också dräneras.

### **5.4.7 Nutrition**

Malnutrition är inte ovanligt hos patienter med levercirrhos, och ökar bl.a. risken för infektioner. Enteral nutritionsbehandling är att föredra framför parenteral, inte minst med tanke på den lägre infektionsrisken, och bör inledas tidigt, efter att patienten varit blödningsfri i 24 timmar. Lågproteindiet rekommenderas inte (87) eftersom det kan försämra nutritionsstatus ytterligare.

## **5.5 Endoskopi**

### **5.5.1 Föreberedelser, tidpunkt**

Endoskopi skall utföras av kompetent skopist och assistent, i intubationsnarkos snarast möjligt om patienten är instabil, och annars inom 24 timmar (59). Om skopin fördröjs ökar mortaliteten (88). Man har däremot inte kunnat påvisa att tidigare skopi (<12 tim) erbjuder någon ytterligare fördel (89).

Intubationsnarkos rekommenderas i de flesta fall eftersom gastroskopi vid kraftig övre blödning innebär stor risk för aspiration (5, 90). Det är också mycket lättare att arbeta med en sövd patient varför förutsättningarna för en framgångsrik behandling ökar.

Erytromycin 250 mg i.v. givet 30 min före skopin förbättrar sikten vid endoskopin vilket medför signifikant snabbare undersökning och kortare vårdtid (91)

Gör en sedvanlig diagnostisk EGD-skopi för att diagnosticera blödningskälla. Leta efter esofagusvaricer, gastriska varicer, portal hypertensiv gastropati, ulcus eller annan blödningskälla. Vid förekomst av varicer i esofagus eller ventrikel, värdera storleken av dessa samt förekomst av vit nippel, punktformiga rodnader, röda stråk eller slingor samt blåskimrande varicer. Om ingen annan blödningskälla kan påvisas, betraktas stora varicer i esofagus som blödningskälla även utan pågående blödning.

Endoskopiska kriterier för akut varixblödning är (52):

- 1: Pågående blödning från varix.
- 2: Varix med vit nippel eller koagler, eller
- 3: Förekomst av esofagusvaricer i frånvaro av annan blödningskälla.

## 5.5.2 Teknik vid behandling av esofagusvaricer

Endoskopisk ligaturbehandling (bandligering) skall användas i första hand. Vävnadsklister i form av histoacryl kan användas som ett andrahandsalternativ till bandligering (92).

Randomiserade studier har visat likvärdig effekt för att stoppa den initiala blödningen för bandligering och histoacryl men med en ökad tendens till reblödning efter histoacryl (93, 94).

Skleroterapi med polidokanol (Aethoxysklerol) bör utgå som förstahandsbehandling vid esofagusvaricer. Jämfört med bandligaturer har skleroterapi fler reblödningar, högre mortalitet och fler komplikationer, framförallt ett högre antal strikturer i esofagus. Antalet sessioner som behövs för att obliterera varicerna är också högre (95, 96). Skleroterapi kan dock vara lättare att utföra än bandligering vid pågående blödning om sikten är dålig.

### **Faktaruta 2**

#### **Teknik vid ligaturbehandling (bandligering)**

*Var noga vid montering av instrumentariet så detta hamnar korrekt. Sugan sätts på maximal sugeffekt. Vid pågående blödning placerar koppen med centrum över blödningsstället. Lyckas inte detta, eller om blödningsstället inte kan identifieras startas ligaturbehandlingen så långt distalt som möjligt vid eller nära den gastroesofagala övergången och man arbetar i proximal riktning. Gå inte längre proximalt än 5-10 cm (97, 98). Var noga med att suga in varixen helt och hållet i koppen innan bandet frigörs, hela synfältet ska vara fyllt av varixen, s.k. "red-out". Har man väl startat proceduren så undvik att avbryta innan bandet är satt. Detta kan starta blödning eller försämra en pågående blödning. Se till att nästa band hamnar på annan varixstam på tillräckligt långt avstånd från föregående band. Sätts det för nära kan detta förhindra att varixen sugas in tillräckligt. Sätt 5-6 band. Ingen förbättrad effekt har setts vid applikation av ytterligare band (99).*



**Faktaruta 3****Teknik vid skleroterapi**

Starta så långt distalt som möjligt med början i cardia och arbeta spiralformat i proximal riktning. Injicera 1-2 ml, högst 5 ml, på varje ställe. FASS rekommenderar en maximal dos på 4 mg/kg kroppsvikt, vilket motsvarar 30 ml för en 75 kg patient. Gör injektionen submuköst eller intravasalt. Gå inte längre proximalt än 5-10 cm (97, 98).

**Faktaruta 4****Exempel på Histoacrylbehandling**

För en dos Histoacryl/Lipiodol krävs följande utrustning:

- 1 Förpackning Histoacryl 0,5 ml
- 1 ampull Lipiodol
- 1 injektionsnål
- 2 rosa uppdragningskanyler
- 2 st sprutor á 3 ml

**Metodbeskrivning**

- Fyll spruta nr 1 med Lipiodol och förfyll injektionsnålen. Nålvolymer kontrolleras och ytterligare Lipiodol dras upp i spruta nr 1 så att denna är fylld med den volym injektionsnålen rymmer.
- Stick spruta nr 2 med uppdragningskanyl rakt igenom den liggande Histoacrylbehållaren och aspirera 0,5 ml samt därefter Lipiodol så att den totala mängden blir 1,5 ml i sprutan.
- Håll därefter sprutan upprätt (med kolven nedåt) så att preparaten hålls separerade.
- Injicera på så sätt Histoacryl in i varixen/sårhåla
- Avsluta med att injicera den kvarvarande mängden Lipiodol
- Dra in nålen, men låt injektionsnålen sitta kvar tills endoskopet dragits upp och klipp av nålen. För att minimera risken för skador på endoskopet rekommenderas detta tillvägagångssätt.

**5.5.3 Komplikationer vid endoskopisk behandling**

De vanligast förekommande komplikationerna till endoskopisk behandling är blödning, strikturer, perforation och infektion. Sklerosering har högre frekvens av komplikationer än ligaturbehandling, särskilt gällande frekvensen av strikturer till följd av behandlingen (57, 95, 96).

**5.5.3.1 Komplikationer vid ligaturbehandling (bandligering)**

Vanliga komplikationer efter bandligering är retrosternal bröstsmärta, övergående dysfagi och feber (100). Allvarigare komplikationer är bandrelaterade ulcerationer och bandorsakad blödning (3,5 %) samt esofageala strikturer 1,9 % (101-103). Frekvensen och svårighetsgraden av de sistnämnda komplikationerna är dock lägre än för skleroterapi (102).

### **5.5.3.2 Komplikationer vid skleroterapi**

Komplikationer är relativt vanliga vid skleroterapi där framförallt frekvensen av strikturer utmärker sig. Exempel på övriga komplikationer är motilitetsrubbing i esofagus och gastroesofageal reflux (104, 105), infektioner, spontan bakteriell peritonit, abscesser (106), kardiopulomella komplikationer (107), esofagala sår, och reblödning (57, 95, 96).

### **5.5.3.3 Komplikationer efter behandling med Histoacryl**

Flera komplikationer är rapporterade efter behandling med Histoacryl. Den mest fruktade är embolier av härdat klistre som inträffar i 0,2-0,7 % av behandlingarna. Övriga rapporterade komplikationer är feber (6,8 %), buksmärter (3,7 %), diarré (1,3 %), spontan bakteriell peritonit (0,7 %) och procedurrelaterad blödning (0,1 %) (108).

## **5.6 Åtgärder vid terapivikt eller reblödning efter endoskopisk behandling.**

### **5.6.1 Akut ocklusion med ballong i esofagus/fundus**

Terapivikt innebär reduktion av hemoglobin >20 g/L inom 24 timmar, hematemes, cirkulatorisk instabilitet, eller färskt blod i ventrikelsond (57). Melena kan ses upp till 5 dagar efter en akut blödning utan att det behöver betyda terapivikt (109).

Som rescuebehandling i väntan på definitiv behandling (TIPS) eller som urakut åtgärd vid massiv blödning från esofagusvaricer, kan självexpanderande stent användas, alternativt akut ocklusion med ballong (Sengstakensond eller Minnesotasond) (110, 111). För massiv blödning från fundusvaricer som inte går att hejda medikamentellt och/eller endoskopiskt eller vid terapivikt är enbart ballongocklusion aktuell som urakut åtgärd (49).

Ballongocklusion med specialdesignad intraluminal tub beskrevs första gången 1950 av Sengstaken och Blakemore (112). Sonden består av en slang med tre lumen varav ett går till en långsgående esofagusballong och det andra till en ventrikellballong som sitter närmare distala änden och i den distala delen på sonden finns öppningar för ventrikeldränage. När man fört ner sonden i ventrikeln blåses den distala, 250 ml stora, ventrikellballongen upp först. Därefter lägger man ett visst drag på katetern så att ballongen dras upp och komprimerar fundus och gastroesofageala övergången vilket komprimerar tillflödet till esofagusvaricerna. Om sonden är korrekt placerad räcker detta oftast för att få blödningen

att sluta även vid blödning från fundusvaricer. Om en blödning från esofagusvaricer inte hejdas trots ventrikelballongen så fyller man även esofagusballongen och dess tryck monitoreras. Sondens läge skall kontrolleras radiologiskt och trycket i esofagusballongen monitoreras (113). En modifierad kateter, den så kallade Minnesota-sonden, har fyra lumen vilket tillför dränage även ovanför esofagusballongen.

Rätt använd är ballongockklusion en effektiv metod som ger blödningsstopp omgående i majoriteten (80-95%) av okontrollerbara blödningar, men om ingen ytterligare åtgärd vidtas inträffar reblödning i hälften av fallen när sonden tas bort (39, 114). Metoden kräver erfarenhet samt noggrann monitorering och tiden för kompression i esofagus bör begränsas (helst < 6 timmar) för att minska risken för nekros i esofagusslemhinna och vägg (113). Ballongockklusion bör inte användas längre än 24 timmar (57).

Metoden är för den ovane inte helt enkel att applicera och dessutom behäftad med stor risk för ett flertal allvarliga komplikationer såsom aspirationspneumoni, slemhinnenekros med ulcerationer och risk för esofagusperforation. Rapporter med 15 - 40 % allvarliga komplikationer och 6 - 20 % procedurrelaterad mortalitet har begränsat dess användning (39, 115). Som åtgärd inför transport eller i avvaktan på definitiv behandling har metoden dock fortfarande sin plats i behandlingsarsenalen. Patienten bör vara under intubationsnarkos när ballongen läggs då det dels är en påfrestande åtgärd för patienten, och dels för att minska risken för livshotande aspiration (114).

På följande länk återfinns en av ett antal instruktionsfilmer tillgängliga på YouTube. Här visas en Sengstaken-Blakemore tub (SB-tub). Om man använder en Minnesotasond utelämnar man momentet med ventrikelsond bredvid och ovanför SB-tuben:

<https://www.youtube.com/watch?v=imFCMWeWDpU>

### **5.6.2 Akut endoskopisk stentning av esofagus**

Farorna och den tekniskt krävande tekniken med ballongockklusion har lett till försök med heltäckta stent. Ett för ändamålet konstruerat heltäckt stent har utvecklats (SX-Ella Danis stent). En första behandlingsserie publicerades 2006, med 20 patienter (8 Child-Pugh B och 12 Child-Pugh C) som behandlades för massiv blödning från esofagusvaricer som sviktade på medicinsk och endoskopisk behandling (116). I samtliga fall kunde man få stent på plats med påföljande hemostas. Patienten stabiliserades därefter och behandlades med annan definitiv behandling, oftast TIPS. Stentet lämnades på plats i 2-14 dagar, innan det togs bort. Ingen reblödning inträffade.

Stentet ligger förladdat på ett 28 F (9,4 mm) engångs introduktions-instrument. Väl nere i ventrikeln blåses en distal ballong upp med cirka 100-120 ml luft. Därefter retraheras instrumentet försiktigt tills det tar emot i gastroesofageala övergången, varefter stentet

utlöses. Placeringen kan, enligt tillverkaren, göras utan genomlysning eller endoskopi, men många föredrar att kontrollera med endoskopi efter att stentet lagts på plats.

I dessa situationer med en kraftigt blödande patient är undersökning och behandling i intubationsnarkos alltid att rekommendera. Det minskar kardiell belastning och risk för komplikationer, framförallt aspiration. Man har god kontroll på vitala funktioner och samtidigt får endoskopisten god tid att försöka identifiera och stoppa blödningen. Om endoskopisk terapi inte kan utföras eller misslyckas, kan man lätt lägga ner en Savary-ledare under ögats kontroll genom skopet och därefter introducera ett stent. Vid blödning från fundusvaricer kan ett esofagustent innebära ökad blödning.

Rekommendationen är att ta bort stentet senast efter 14 dagar. Nedan visas två länkar från tillverkaren som visar dels hur stentet läggs, och dels hur man tar bort det med ett speciellt borttagningsinstrument.

<http://www.gothiamedical.se/sv/info/produkter/endoskopi/stent/danis/>

<http://www.gothiamedical.se/sv/info/produkter/endoskopi/stent/extractor/>

Efter den första publikationen har ytterligare ett antal små fallserier publicerats med hög andel omedelbar teknisk och klinisk framgång (117-119). Emellertid måste annan kompletterande behandling initieras under tiden som stentet är på plats eftersom reblödningsfrekvens annars är hög (120). Permanent behandling med stent har också rapporterats för fem svårt sjuka patienter som inte svarade på endoskopisk behandling och där TIPS i närtid inte var möjligt. I två fall avlägsnades stentet efter mer än 14 dagar med en reblödning som följde, men för de övriga lämnades stentet kvar patienternas återstående liv (6-214 dagar) utan att man observerade några komplikationer relaterade till stentet (121).

### **5.6.3 Akut esofagustransektion och devaskularisering.**

Kirurgisk behandling vid akut blödning från esofagusvaricer har idag en mycket begränsad roll. Vid terapivikt av kombinationen endoskopisk och medicinsk behandling, har den portokavala shunten (PCS) anlagd med endovaskulär teknik (TIPS) i de flesta fall övertagit rollen som den kirurgiskt anlagda PCS tidigare hade. Esofagustransektion med hjälp av en i esofagus införd cirkulär stapler (122), ofta kombinerat med devaskularisering av samtliga vener till distala esofagus och fundus/corpus ventriculi, framfördes som ett enklare ingrepp än de mera krävande shuntoperationerna. Tidiga data talar om så gott som 100 % primär hemostas men tyvärr kombinerat med hög mortalitet relaterat till patientens underliggande leversjukdom (Child-Pugh stadium) (123).

Andra alternativ stod efterhand till buds. I en retrospektiv icke-randomiserad studie omfattande 41 patienter med okontrollerbar blödning trots två omgångar endoskopisk skleroterapi, som jämförde esofagustransektion med TIPS, fann man att av de som till slut

kom till behandling avled 42 % inom 30 dagar i TIPS-gruppen mot 79 % i transektionsgruppen ( $p < 0,05$ ). Ingen skillnad i reblödning eller infektion observerades (124).

Även om en positiv utveckling inom kirurgi och anestesi/intensivvård innebär betydligt säkrare kirurgiska ingrepp idag även på svårt sjuka individer, går trenden i vårt land obönhörligen mot minimalinvasiva ingrepp. Det finns en hel del litteratur från Asien, där dessa ingrepp görs mera frekvent, och ett fåtal från väst. I de fåtal fall TIPS inte är genomförbart, till exempel vid komplett portatrombos, kan esofagustransektion, devaskularisering och splenektomi vara livräddande (125).

#### 5.6.4 Akut shuntkirurgi

Akut shuntkirurgi är mycket effektivt för behandling av blödande esofagusvaricer, då det medför en omedelbar kraftig reduktion av portatrycket. I en randomiserad studie fann man att distal splenorenal shunt var likvärdig med TIPS när det gäller kontroll av refraktär varixblödning hos patienter med levercirros Child-Pugh klass A och B (126). Man fann ingen skillnad i överlevnad, förekomst av ascites eller behov av transplantation mellan kirurgisk shunt eller TIPS. Shuntkirurgi praktiseras numera huvudsakligen endast i en asiatisk kontext, främst rapporterat från Kina och Indien, där tillgänglighet av interventionell endoskopi och radiologi har stor regional variation och shuntkirurgi för patienter utan cirros är numerärt större än i väst. Marshall Orloff från University of California i San Diego USA har emellertid, genom en lång rad väl designade och väl genomförda studier visat, att med en intrimad akut organisation, noggrann standardiserad kirurgi utförd av ett fåtal mycket erfarna kirurger, kombinerat med en högklassig pre- och postoperativ vård och därefter entusiastisk dispensärverksamhet, kan resultatet av shuntkirurgi väl konkurrera med TIPS. I en av flera studier avseende shuntkirurgi randomiserades 154 icke selekterade konsekutiva patienter med akut blödande esofagusvaricer mellan TIPS ( $n=78$ ) och akut portokaval shunt (EPCS)( $n=76$ ) (127). Shuntkirurgin genomfördes i 97 % av fallen inom 8 timmar och TIPS (med icke-täckt stent) inom 24 timmar. Child-klass var lika i bägge grupperna och 30 % i respektive randomiseringsgrupp var Child-Pugh C. Permanent blödningskontroll var 22 % i TIPS-gruppen och 100 % i EPCS gruppen. Överlevnad i gruppen som fick TIPS jämfört med EPCS var 78 % resp. 77 % efter 30 dagar, och 20 % resp. 61 % efter 5 år. Frekvensen av encefalopati var också signifikant högre i gruppen som behandlades med TIPS (61 % jämfört med 21 %).

Det är osannolikt att dessa imponerande kirurgiska resultat ska kunna överföras till vårt land. Shuntkirurgi utförs idag väldigt sällan, inte ens något fall årligen på vuxna, vid endast enstaka enheter i landet, och det finns därigenom inga möjligheter att bygga upp en bred kompetens inom området. Enstaka ingrepp på väl selekterade fall kan möjligen komma ifråga.

### 5.6.5 Transjugulär intrahepatisk portosystemisk shunt (TIPS)

#### Sammanfattning – rekommendationer (TIPS)

- TIPS används som livräddande behandling vid refraktär varixblödning som inte svarar på endoskopisk och medicinsk behandling (+++0)
- Man skall överväga tidig inläggning av TIPS (<24-72 timmar) efter en enda akut varixblödning hos patienter med levercirros Child C <14 poäng, alternativt Child B med pågående blödning trots vasoaktiv behandling, eller med HVPG >20 mmHg. (+++0)
- TIPS kan övervägas som sekundärprevention på patienter som reblöder vid ett senare vårdtillfälle trots medicinsk och endoskopisk behandling (+++0).
- Polytetrafluoroetylen (PTFE)-täckta TIPS-stent skall användas eftersom de minskar risken för re-stenosering (++++)
- Utredning inför TIPS inkluderar kartläggning av leverns kärl med DT-angiografi eller MR-angiografi

Om hemostas inte uppnås med medicinsk och endoskopisk behandling, eller om patienten drabbas av re-blödning är TIPS nästa steg, förutsatt att kontraindikationer inte föreligger (se Tabell 2). TIPS är ett effektivt sätt att stoppa blödningen med hemostas på upp till 95 % och reblödning hos knappt 20 % (128). TIPS är också mer effektiv än bandligering och skleroterapi för att förhindra reblödning (129), men risken för encefalopati ökar. Syftet med att lägga en TIPS vid akut varixblödning är att åstadkomma en sänkning av portatrycket (HVPG) till <12 mmHg, som är gränsen för uppkomst av varixblödning (130).

Om TIPS är kontraindicerat eller inte lyckas kontrollera blödningen kan snar bedömning och prioritering avseende levertransplantation vara ett alternativ såvida inga kontraindikationer för levertransplantation föreligger. I praktiken är det med få undantag aktuellt endast för dem som redan står på väntelista för transplantation. Kontakt med transplantationsenhet för diskussion rekommenderas.

#### 5.6.5.1 Indikation för TIPS

Indikationen för TIPS är dels livräddande behandling vid refraktär akut varixblödning som inte svarar på vasoaktiva läkemedel, endoskopisk behandling och antibiotika; och dels som sekundärprevention efter en akut blödningsepisod, i syfte att förebygga recidivblödning hos högriskpatienter.

Enligt gällande internationella riktlinjer skall man ta ställning till TIPS vid refraktär varixblödning (131). I praktiken görs vanligen två endoskopiska behandlingsförsök innan man fattar beslut om TIPS. Vid svårkontrollerade blödningar hos patienter med grav leversvikt

läggs TIPS tidigt i förloppet (<72 timmar). Vid mycket svåra blödningar med hemodynamisk påverkan trots medicinsk och endoskopisk behandling kan TIPS behövas inom några timmar som livräddande behandling.

Riskpatienter för refraktär varixblödning eller tidig recidivblödning är de med levercirros Child-Pugh klass C, eller Child-Pugh klass B med pågående blödning vid den initiala endoskopin trots vasoaktiv behandling, och/eller de med ett HVPG >20 mmHg (132).

Tidig TIPS (<24-72 timmar) har prövats på riskpatienter i randomiserade studier (132). I en studie från 2004 (133) randomiserades 52 patienter med HVPG >20 mmHg till antingen TIPS eller endoskopisk behandling efter den första skleroterapi. TIPS minskade recidivblödning och mortalitet jämfört med endoskopisk behandling. I en liknande studie randomiserades 63 högriskpatienter till TIPS eller ligaturbehandling efter initial endoskopisk behandling. TIPS reducerade antalet blödningsrecidiv och förlängde överlevnaden (134). Resultatet kunde bekräftas i en uppföljande retrospektiv observationsstudie (135), men resultaten har också kritiserats för att patienterna inte var representativa (136). En meta-analys sammanfattar att tidig TIPS förebygger fortsatta blödningsrecidiv och kan förbättra överlevnad (132).

Sammanfattningsvis skall man överväga tidig inläggning av TIPS hos patienter med akut varixblödning och levercirros Child-Pugh klass C <14 poäng, alternativt Child-Pugh klass B med pågående blödning trots vasoaktiv behandling, eller HVPG >20 mmHg (57).

Patienter som överlever den initiala blödningsepisoden har en förhöjd risk att återinsjukna i ny varixblödning (130). Risken uppskattas till >60 % under det första året. En stor mängd randomiserade studier har jämfört TIPS med endoskopisk och/eller medicinsk behandling som sekundärprevention mot recidivblödning (137-140). Resultaten av flera meta-analyser (129, 141-143) visar att TIPS sänker risken för recidivblödningar signifikant jämfört med endoskopisk terapi. Däremot ses ingen skillnad i mortalitet, och risken för hepatisk encefalopati ökar till nästan det dubbla efter TIPS jämfört med ligaturbehandling. Ett HVPG över 20 mmHg är associerat till en hög risk för recidivblödning och dålig effekt av medicinsk och endoskopisk behandling (144). TIPS kan därför användas på patienter som reblöder trots sekundärprevention med medicinsk och endoskopisk behandling.

Om samtidig leversvikt föreligger bör levertransplantationsbedömning aktualiseras om det inte gjorts tidigare. TIPS kan övervägas i väntan på eventuell transplantation.

Indikationen för TIPS värderas av gastroenterolog/hepatolog i samråd med endoskopist och interventionell radiolog (som utför TIPS i Sverige). Diskussion om detta tas tidigt i förloppet för skyndsam transport av patienten om denne bedöms vara lämplig kandidat för TIPS.

#### **5.6.5.2 Kontraindikationer för TIPS**

Absoluta kontraindikationer för TIPS är multiorgansvikt, svår hjärtsvikt, pulmonell hypertension, sepsis, och extrahepatisk gallvägsobstruktion. Relativa kontraindikationer för TIPS är portatrombos, centralt belägen hepatocellulär cancer, svår koagulopati, avancerad cirros (Child-Pugh poäng >13) samt encefalopati utan tydlig utlösande orsak. Encefalopati i anslutning till blödningen kan vara reversibel och utgör då ingen absolut kontraindikation till TIPS. Vid misstanke om portatrombos som inte kan fastställas vid ultraljud med doppler kan DT- eller MR-angiografi göras. Vid misstanke om högersidig hjärtsvikt och/eller pulmonell hypertension bör ekokardiografi göras innan TIPS. Vid elektiv TIPS som sekundärprevention bör ekokardiografi göras på alla patienter där hjärtsvikt inte kan uteslutas kliniskt. Indikationer för TIPS vid varixblödning, och kontraindikationer för TIPS, sammanfattas i Tabell 2.

Med de nya polytetrafluoroetylen (PTFE)-täckta TIPS-stenten har risken för restenosering minskat avsevärt (145) varför dessa stent alltid ska väljas. Flödet i shunten bör kontrolleras vid ett tillfälle efter TIPS-inläggningsen, förslagsvis med dopplerundersökning efter 4 veckor, eftersom det kan svårt att se flödet tidigare. Upprepade ultraljudskontroller behöver inte göras på PTFE-täckta stent.

#### **Faktaruta 5**

##### **Handläggning inför TIPS**

- Provtagning: leverfunktionsprover, koagulationsstatus (PK-INR  $\leq$ 1,8; TPK>50; APTT<43)
- DT lever (MRT lever) för att kartlägga kärlen och utesluta tromboser och HCC
- Klinisk encefalopatibedömning (enl. West-Haven Criteria) (se appendix 5) (146)
- Ekokardiografi vid klinisk misstanke på hjärtsvikt eller pulmonell hypertension (130, 147)
- Lungfunktion (blodgas, rtg cor-pulm)
- Buktappning av ev. ascites
- Antibiotikaproylax inför ingreppet (t.ex. cefotaxim 2 g iv.)

##### **Kontroller efter TIPS**

- Sänkläge 4 timmar med kontroll av puls, blodtryck, saturation 1 gång per timme
- Lever- och njurfunktionsprover dygnet efter TIPS. Encefalopatibedömning.
- Kontroll av leverfunktion (laboratorieprover), encefalopatibedömning och klinisk hjärt-lungbedömning (anamnes, tecken på hjärtsvikt) bör göras efter utskrivning, omkring 1-2 veckor efter TIPS
- Ultraljud lever 4 veckor efter TIPS, kontroll av flödet med doppler



**Tabell 2.** Indikationer och kontraindikationer för TIPS (130, 148)

<b>Indikation för TIPS vid varixblödning</b>
Behandling av refraktär blödning som inte svarar på endoskopisk och medicinsk behandling
Behandling av upprepade blödningar ( $\geq 2$ ) i det akuta skedet trots endoskopisk och medicinsk behandling
Skall övervägas i det akuta skedet hos patienter med Child-Pugh klass C <14 poäng, Child-Pugh klass B med pågående blödning vid endoskopin trots vasoaktiv behandling, eller med HVPG>20 mmHg
Sekundärprofylax hos patienter som utvecklar recidivblödning trots endoskopisk och medicinsk behandling
Sekundärprofylax efter blödning hos högriskpatienter

<b>Absoluta kontraindikationer</b>
Hjärtsvikt
Polycystisk leversjukdom
Okontrollerad sepsis
Uttalad pulmonell hypertension
Gallstas
Tricuspidalisinsufficiens

<b>Relativa kontraindikationer</b>
Hepatisk encefalopati
Levervenstrombos
Portavenstrombos
Svår koagulopati eller trombocytopeni ( $<20 \times 10^9/L$ )
Måttlig pulmonell hypertension
HCC (centralt växande)
Child-Pugh klass C >12 poäng

## 5. Åtgärder efter akut varixblödning

### 6.1 Omedelbara åtgärder efter behandling av varixblödning

Fortsätt behandlingen med vasoaktivt läkemedel och antibiotika samt ge laktulos. Byte av antibiotika från intravenös till peroral terapi (ciprofloxacin) kan ev. göras något dygn efter framgångsrik endoskopisk behandling. Behandla i sammanlagt 5-7 dagar (60, 84). Fortsätt den vasoaktiva terapin (terlipressin) i minst 24 timmar (57, 70). Iaktta fortsatt försiktighet med blodtransfusion (målet är B-Hb 70-80 g/L). Flytande peroral kost kan påbörjas om inga tecken till pågående blödning ses inom ett dygn.

Efter ligaturbehandling görs tidig reskopi endast om man inte når hemostas eller om patienten reblöder. Vid god terapeutisk effekt av första ligaturbehandlingen bör reskopi i akutskedet undvikas. Nasogastrisk sond behöver inte sättas rutinmässigt efter endoskopi för att diagnosticera reblödning men är inte kontraindicerad om den behövs för att ge t.ex. laktulos.

Behandling med protonpumpshämmare (PPI) efter ligering har föreslagits. Det finns risk för blödning från ulcerationer som uppstår efter ligering av esofagusvaricer och risken är enligt vissa studier ytterligare ökad efter ligering vid akut blödning (149-152). Inga prospektiva randomiserade studier har dock visat minskad blödningsrisk vid behandling med PPI efter blödning från varicer. En studie har visat minskad storlek av bandorsakade ulcerationer efter ligering vid samtidig behandling med PPI (153), och en studie har visat att PPI minskar storleken på varicer vid samtidig behandling med vasokonstriktor (terlipressin alt. somatostatin) (154). Mot detta ska vägas att en studie visat på ökad förekomst av spontan bakteriell peritonit efter PPI (155) även om detta inte kunnat bekräftas i en annan studie (44). En nyligen publicerad studie har dock pekat på en ökad mortalitet hos patienter med levercirros som behandlas med PPI (45).

Sammantaget kan rutinmässig behandling med PPI i nuläget inte rekommenderas efter behandling med bandligaturer.

#### **Faktaruta 6**

##### **Exempel på kost efter ligaturbehandling.**

Exempel på patientinformation: Efter gummibandsbehandling av åderbräck i matstrupen skall Du de närmaste dagarna följa nedanstående generella kostråd:

**Dag 1-2** Flytande kost

**Dag 3-4** Mjuk kost: Slät kost som mosas/mixas

Efter dag 4 kan Du övergå till normal kost. Om du fortfarande besväras av smärta i matstrupen vid födointag kan du fortsätta med den mjuka kosten tills smärtan lättar.

## 6.2 Sekundärprofylax av varicer

Patienter som har återhämtat sig från en episod av blödande varicer löper stor risk för nya blödningar med hög mortalitet. Utan sekundärprofylax är blödningsrisken ca 60 % med 33 % mortalitet på 1-2 års sikt (156). Därför är det viktigt att dessa patienter får adekvat profylax mot nya blödningar innan de skrivs ut från sjukhuset.

Kombinationen icke-selektiva betablockerare (NSSB) och ligaturbehandling (bandligering) rekommenderas i första hand i flera internationella guidelines (5, 57). En meta-analys visar att kombinationen av bandligering och betablockerare är effektivare än bandligering eller betablockerare för sig vad det gäller risken för nya blödningar (157). Tillägg av långverkande nitroglycerin minskar blödningsrisken (men inte mortaliteten) ytterligare, men tolereras dåligt pga. hypotoni och andra biverkningar (158). Därför rekommenderas de inte. Det saknas kliniska studier med karvedilol i sekundärprofylaktiskt syfte varför det inte heller kan rekommenderas.

Ligaturbehandling har visat sig vara effektivare än sklerosering (57). Den endoskopiska bandligeringen upprepas med cirka fyra veckors mellanrum tills alla varicer som är av den storleken att de kan ligeras är behandlade. Normalt behövs det 2-4 omgångar. Intervall mellan sessioner på en månad är lika bra som två veckor (159). Risken att patienten därefter utvecklar nya varicer med tiden är ca 50 % (9). Därför är det viktigt att fortsätta med endoskopiska kontroller, första gången efter 3 månader och sedan var 6:e-12:e månad. Patienter som inte tolererar betablockerare skall erbjudas ligaturbehandling medan patienter som inte vill genomgå bandligering skall behandlas med betablockerare.

Patienter som blöder trots sekundärprofylax skall erbjudas TIPS eller kirurgisk shunt om det inte finns tydliga kontraindikationer. Möjlighet till levertransplantation skall också beaktas.

Under senaste åren har man uppmärksammat att behandling med betablockerare kan vara riskfyllt vid avancerad cirros, särskilt om patienten har refraktär ascites (14). Beslutet att sätta ut betablockerare är svårt, eftersom kombinationsbehandling är effektivare än ligaturbehandling ensamt. Det finns inga data på hur blödningsrisken påverkas av eventuell utsättning. Ett rimligt sätt att hantera situationen är att fortsätta med betablockerare även om patienten har refraktär ascites, med noggrann monitorering av blodtryck, kreatinin och S-natrium och sätta ut betablockerare om patienten utvecklar systoliskt blodtryck <90 mmHg, hyponatremi (<130 mmol/L) eller stigande kreatinin. Om dessa avvikelser orsakas av ett tillstånd som kan behandlas framgångsrikt (t.ex. SBP, blödning) kan man överväga att återinsätta behandlingen försiktigt (14).

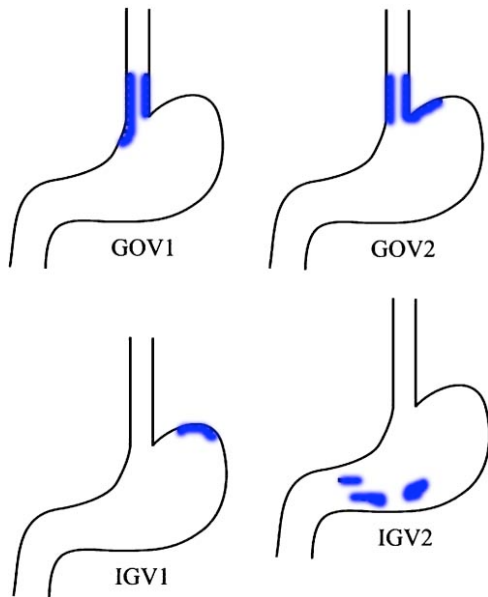
## 6. Gastriska varicer

### Sammanfattning och rekommendationer:

- Akutbehandling av blödande gastriska varicer sker enligt samma principer som för blödande esofagusvaricer, förutom endoskopisk behandling och stentbehandling (+000)
- Akut blödning från gastroesofageala varicer typ 1 behandlas som esofagusvaricer (+++0)
- Vid akut blödning från isolerade gastriska varicer och gastro-esofagala varicer typ 2 som sträcker sig över kardia rekommenderas injektionsbehandling med Histoacryl för endoskopisk behandling (+++0)
- Som sekundärprofylax efter blödning från gastriska varicer rekommenderas Histoacrylinjektion (++00).
- Vid otillräcklig effekt av medicinsk och endoskopisk behandling rekommenderas TIPS (+++0)
- Vid otillräcklig effekt av Histoacrylinjektion vid blödning från gastriska varicer kan TIPS övervägas redan efter det första endoskopiska behandlingsförsöket (++00)
- Tillägg av osektiv betablockad till Histoacryl som sekundärprofylax efter blödning från gastriska varicer kan inte rekommenderas (+000)

### 7.1 Diagnostik och klassifikation

Mindre än 25 % av patienter med cirros får gastriska varicer, medan det är något vanligare hos patienter med portal hypertension utan cirros. Det finns få prospektiva behandlingsstudier av god kvalitet. Om det är oklart om patienten blött från esofagusvaricer eller gastriska varicer, bör alltid esofagusvaricerna behandlas först. Diagnostiken av gastriska varicer är endoskopisk. Vid tveksamma fall kan endoskopiskt ultraljud bekräfta diagnosen. Gastriska varicer indelas i dels gastroesofagala varicer (GOV) vilka betraktas som en förlängning av esofagusvaricer ned till ventrikeln (minorsidan eller fundus), och dels isolerade gastriska varicer (IGV) som enbart är lokaliserade till ventrikeln (se Figur 1). GOV och IGV ses hos 5-33 % av patienter med portal hypertension. Blödningsrisken är 25 % inom 2 år. Riskfaktorer är varixstorlek, Child-Pugh klass och punktformiga rodnader. Incidensen av blödning är ca 78 % vid IGV1, 55 % vid GOV2 och mindre än 10 % vid de två övriga. Även om mortaliteten är hög även vid blödning från GOV 1-varicer är prognosen bättre än för övriga, medan prognosen är sämre vid blödning från IGV 1 (160).



**Figur 1.** Sarins klassifikation av gastriska varicer. GOV = gastro-esofageala varicer; IGV = isolerade gastriska varicer (160).

## 7.2 Akutbehandling vid blödning från gastriska varicer

Det finns jämförelsevis få studier gjorda på behandling av gastriska varicer men i brist på sådana sker den akuta behandlingen på samma sätt som vid esofagusvaricer gällande vasoaktiva läkemedel, antibiotika, transfusionsmål med mera.

För endoskopisk behandling av blödande fundusvaricer ska i första hand vävnadsklister användas. Det finns två typer tillgängliga i Sverige, Histoacryl och fibrinbaserade. Histoacryl är bäst studerat och allmänt använt, även om antalet kontrollerade studier är få. Frekvensen av komplikationer vid behandling med Histoacryl är låg men inkluderar allvarliga komplikationer som embolier till lungor eller hjärna (108). Fibrinbaserade vävnadsklister (Tissel®) har längre härdningstid än Histoacryl och det kraftiga flödet i gastriska varicer medför därför troligen sämre effekt. Tissel® har sannolikt en mer gynnsam biverkningsprofil, men kontrollerade studier saknas i stort sett både beträffande effekt och komplikationer.

Ligaturbehandling är endast möjlig vid vissa typer av GOV1 och 2. Tre prospektiva studier jämför Histoacryl med ligaturer. Två talar för Histoacryl (161, 162) och en visar inte någon skillnad (163).

Ytterligare studier har visat reblödningsfrekvens på 25-35 % inom ett år efter behandling med Histoacryl (164, 165).

### 7.3 Alternativa endoskopiska behandlingar av gastriska varicer

För att reducera risken för embolisering vid Histoacryl kan ultraljudsledd injektion med coils utföras (166, 167). Här visualiseras varixen med ultraljud och behandlaren kan med stor säkerhet träffa rätt i varixen. Coils har låg risk att embolisera och kan användas som enda behandling. Alternativt kan coils användas för att blockera avflödet innan Histoacryl injiceras för att minska risken för embolier av Histoacryl.

### 7.4 Icke-endoskopisk behandling av gastriska varicer

Om man inte lyckas nå hemostas med endoskopisk behandling av gastriska varicer skall icke-endoskopisk behandling, det vill säga TIPS, övervägas redan efter det första endoskopiska behandlingsförsöket vid blödande gastriska varicer.

På senare år har ett intressant behandlingsalternativ till TIPS kommit, så kallad *Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration* (B-RTO). Vid denna teknik används en ballongkateter som förs in via vena femoralis eller vena jugularis interna och med hjälp av ballongen blockeras shuntning av blod till ventrikeln. Därefter emboliseras venerna till de gastriska varicerna med coils eller skleroseras (168-170). Flera randomiserade studier, samtliga från Asien, har visat bra resultat med denna metod (171-173).

### 7.5 Kirurgisk behandling av gastriska varicer

Kirurgisk behandling reserveras för dem som inte svarar på kombinerad endoskopisk och medicinsk terapi vid blödning, eller inte är anatomiskt tillgängliga för endoskopisk terapi. Shuntkirurgi kan också bli aktuell för dem som utvecklar portala kavernom i hepatoduodenala ligamentet.

Med shuntkirurgi avlastar man varicerna kring esofagus och ventrikeln, men den kirurgiska behandlingen är tekniskt komplicerad med risk för shunttrombos och andra komplikationer. Selektiva shuntar i form av distal-splenorenal shunt är bättre än mera centrala mindre selektiva shuntar. Så kallade fysiologiska shuntar till exempel Rex-shunt (mesenterico-left portal vein bypass) ger om den lyckas en mycket god framtida effekt på grundtillståndet.

Vid akuta blödningstillstånd är denna ovanliga kirurgi extra utmanande och inte alltid möjlig att genomföra på grund av avsaknad av lämpliga vener att shunta till eller i våra dagar tillgänglig kirurgisk expertis. Man rekommenderar då att istället göra akut devaskularisering av ventrikel och esofagus oftast kombinerat med splenektomi, som en livräddande åtgärd (174).

## 7.6 Prevention av reblödning från gastriska varicer

De alternativ som finns tillgängliga för sekundärprofylax mot blödning från gastriska varicer är icke-selektiv betablockad (NSSB), Histoacryl och TIPS.

Histoacryl har visat bättre resultat än betablockad som sekundärprofylax efter blödning från gastriska varicer. Tillägg av betablockad till Histoacryl visade ingen skillnad på mortalitet och reblödningsfrekvens men biverkningsfrekvensen ökade (175).

En randomiserad studie har jämfört Histoacryl och TIPS som sekundärprofylax vid blödning från gastriska varicer. Reblödningsfrekvensen var lägre efter TIPS men ingen skillnad sågs i överlevnad (176). Komplikationsfrekvensen var signifikant lägre vid Histoacrylbehandling än efter TIPS (176, 177) och Histoacryl bedöms vara mer kostnadseffektivt (178).

## 7. Speciella frågeställningar

### 8.1 Extra-hepatisk portal hypertension

Icke-cirrotisk portal hypertension med bevarad leverfunktion är en heterogen grupp av sjukdomar som leder till portal hypertension med nära nog normal HPVG. Det finns ett flertal orsaker som redovisas i en utomordentlig översiktsartikel (179). Extra-hepatisk portavensobstruktion (EHPVO) är vanligast hos barn efter till exempel navelvenskaterisering oftast i kombination med sepsis (180) och hos vuxna efter portavenstrombos (181). Varicer kan ses på många lokaler, vanligast i esofagus eller kombinerade gastroesofagala varicer (GOV 1 och 2), men även isolerade fundusvaricer (IGV1) ses i cirka 6 % av fallen, samt varicer längre distalt i gastrointestinkanalen, såsom duodenum. Förekomsten är också relativt frekvent i kolon och rektum även om blödning från dessa lokaler är ovanlig, men när blödning sker blir den ofta mycket stor.

Kirurgisk behandling reserveras för speciella fall och är tekniskt komplicerad (se ovan 7.5 – Kirurgisk behandling av gastriska varicer).

### 8.2 Ektopiska varicer

Ektopiska varicer, det vill säga varicer som inte uppträder på de vanliga lokalerna i esofagus eller ventrikel, kan återfinnas i hela gastrointestinkanalen från duodenum till rektum och har beräknats ge upphov till 2-5 % av blödningstillfällena från varicer. Det är komplexa och högst variabla tillstånd med många gånger oklar genes.

Även om förekomsten av ektopiska varicer är lågfrekvent kan de innebära ett signifikant problem. De anses ha en fyra gånger högre risk att blöda jämfört med esofagusvaricer, och blödningarna är ofta svårbehandlade med gängse endoskopiska och medicinska metoder varför endovaskulära metoder rekommenderas. Även efter TIPS eller intravenös obliteration av blödande kärl är reblödningsfrekvensen hög (20-40 %), liksom mortalitetsrisken (30- 60%) (182).

### 8.3 Graviditet och varicer

Det är svårt att ge explicita riktlinjer hur man skall bäst sköta patienter med portal hypertension som blir gravida. Litteraturen är sparsam och består av korta fallserier och expertåsikter. Området är viktigt, det är inte helt ovanligt att kvinnor med både cirrotisk och icke-cirrotisk portal hypertension blir gravida och vill slutföra graviditeten trots riskerna det innebär.

Graviditet vid portal hypertension betraktas inte längre kontraindicerat men medför uppenbara risker både för modern och fostret/barnet. För moderns del handlar det om ökad morbiditet och mortalitet relaterat framför allt till varixblödningar, och för fostret/barnet finns det förutom ökad mortalitet också risk för prematuritet, med komplikationer som hör till det (183).

I den ideala situationen skall graviditeten vara planerad, och föregås av samtal mellan kvinnan, hennes partner, obstetriker och gastroenterolog. En eventuell leversjukdom skall vara under optimal kontroll.

Gastroskopi skall göras före graviditet för varixdiagnostik och primärprofylax skall inledas vid behov. Användning av propranolol anses inte medföra risker för fostret.

Under graviditeten görs gastroskopi också omkring graviditetsvecka 18-20, då den graviditetsrelaterade ökningen av plasmavolym har nått sitt maximum. Ytterligare undersökningar kan behövas beroende på fynd och ev. beslut om ligaturbehandling.

Beslutet om förlossningssätt, vaginalt respektive sectio, görs på obstetriska grunder.

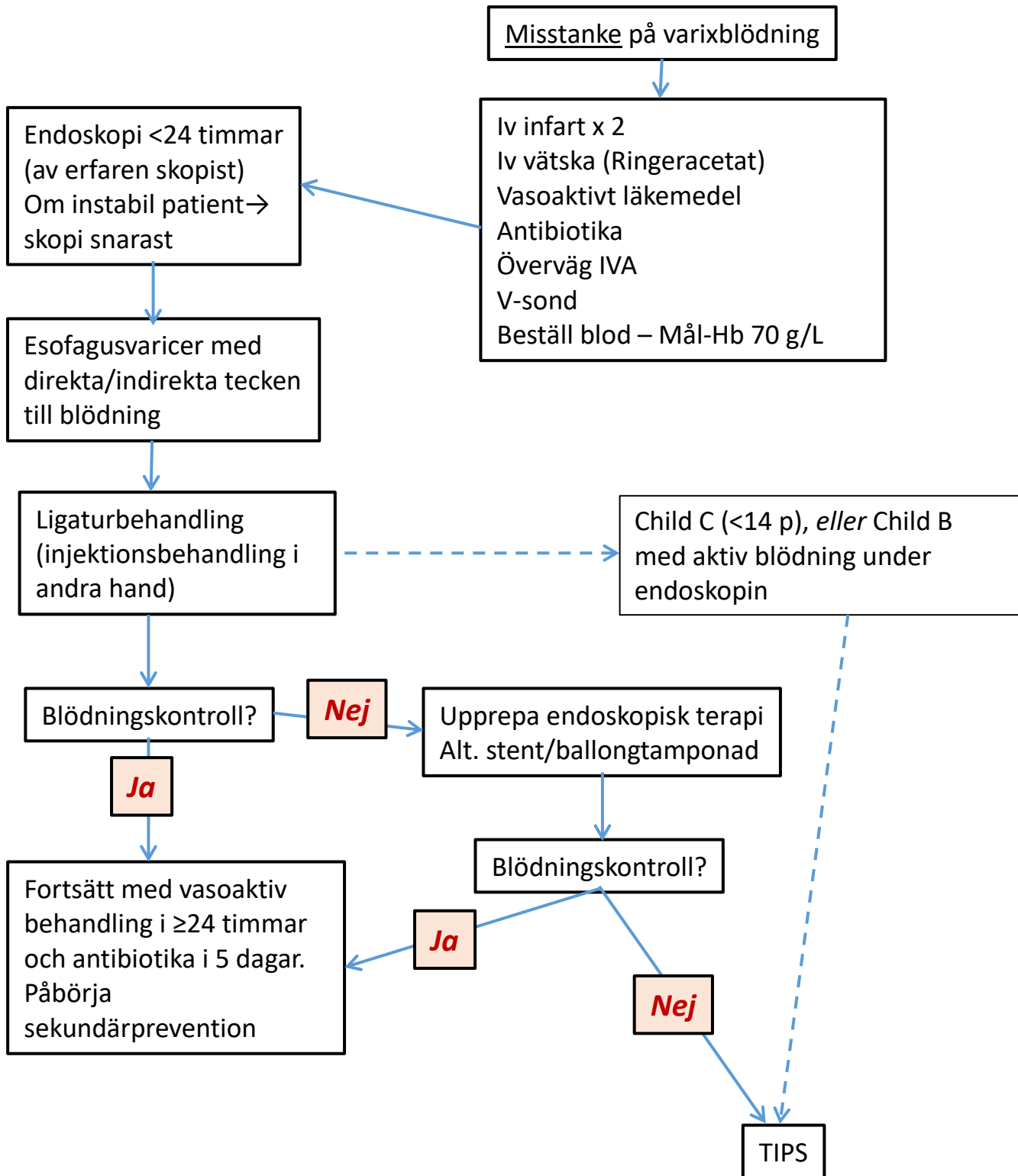


## 8. Appendix

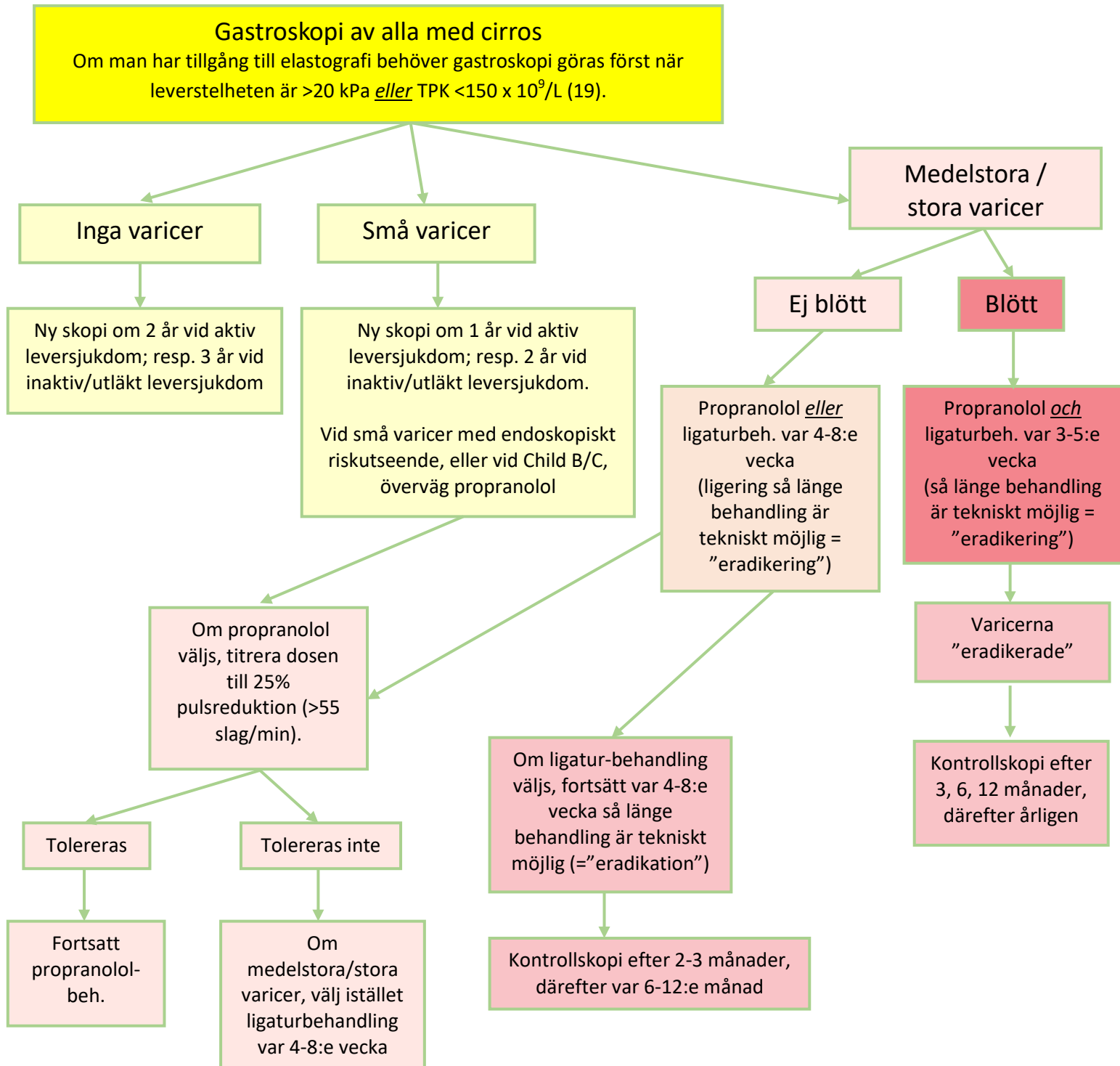
### Appendix 1. Åtgärder vid akut varixblödning: checklista

- Akut bedömning enligt ABC-schema.
- Sätt 2 st PVK. Pulsoximetri, syrgas, monitorering av hjärtrytm.
- Påbörja vätskebehandling (initialt ges Ringer-Acetat).
- Ta anamnes. Om det föreligger misstanke om varixblödning (känd levercirros, tidigare varixblödning, tecken till leversjukdom) skall det behandlas som varixblödning
- Inj. Terlipressin 2 mg i.v. ges omedelbart (t.ex. på akutmottagningen). CAVE ischemisk hjärtsjukdom. Alternativ: Inj. Oktreotid i bolusdos 50 µg, sedan inf. 50 µg/h.
- Påbörja antibiotikaproylax: Inj. Cefotaxim 1 g i.v. alternativt Ciprofloxacin 400 mg i.v.
- Bedöm vårdnivå, i normalfallet IVA-vård initialt för adekvat övervakning, säkerställa vävnadsperfusion och stoppa blödning.
- Blodprovskontroll: Hb, vita, CRP, TPK, Na, K, Kreatinin, Ca, Albumin, ASAT, ALAT, GT, ALP, Bilirubin, PK (INR), B-glukos. Blodgrupp och bastest.
- Sätt ventrikelsond
- Täta kontroller avseende, puls (<100), blodtryck (c:a 100 mm Hg), syresättning (>95%), urinproduktion (<20 ml/h), blödning, Hb, vakenhetsgrad.
- EKG. Arteriell blodgas. Säkra blododling.
- Blodtransfusion vid Hb <70 g/L och/eller profus blödning, med mål-Hb 70-80 g/L. Övertransfusion försämrar prognosen.
- Överväg KAD, U-odling och CVK.
- Inj. Konakion 10 mg iv. Vid alkoholanamnes: Inj. Tiamin 100 mg (x 2-4).
- Inj. erytromycin 250 mg iv. 30 minuter före gastroskopi för att tömma ventrikeln.
- Akut gastroskopi (i intubationsnarkos och snarast möjligt om patienten inte är stabil efter initial behandling, eller om det kommer färskt blod i sonden; annars inom 24 timmar).
- Om gastroskopi visar pågående blödning, behandla esofagusvaricer i första hand med gummibandsligering och gastriska varicer med Histoacrylinjektion. Om man inte lyckas stoppa blödningen, överväg stentning (Danis-stent) alt. Sengstaken-sond och planera förnyad skopi dagen efter.
- Överväg trombocytttransfusion vid TPK <50 x 10<sup>9</sup> om pågående blödning, samt inför invasivt ingrepp med blödningsrisk. Vid warfarinbehandling ges protrombinkomplex enl. FASS. Var återhållsam med infusion av plasma eller fibrinogen, men det kan övervägas vid uttalad koagulopati och svårkontrollerad blödning eller inför ingrepp med blödningsrisk.
- Vid hepatisk encefalopati (HE) eller om risken för HE bedöms som hög: 30-50 ml Laktulos i v-sond.
- Vid spänd ascites: sätt ascitesdrän, uteslut spontan bakteriell peritonit.
- Överväg TIPS om hemostas inte uppnås med medicinsk och endoskopisk behandling.
- Om patienten har levercirros med Child-Pugh klass B med pågående blödning vid skopin, eller Child-Pugh klass C (<14 poäng oavsett pågående blödning), ta ställning till TIPS inom de närmaste dygnet.
- Fortsatt vasoaktiv behandling (Glypressin 1-2 mg x 6 eller Octreotid 50 µg/h) i minst 24 timmar efter att blödningen upphört och behandlats endoskopiskt.
- Fortsatt antibiotikaproylax (Cefotaxim 1 g x 2 i.v. eller Ciprofloxacin 400 mg x 3 i.v.) fram till genomförd skopi. Övergång till T. Ciprofloxacin 500 mg x 2 p.o i sammanlagt 7 dagar när patienten kan försörja sig per os.

Appendix 2. Åtgärder vid akut varixblödning: algoritm (Anpassad från Garcia-Pagan et al, Semin Respir Crit Care Med 2012;33:46-54)(53)



Appendix 3. Algoritm för kontroll och behandling av esofagusvaricer



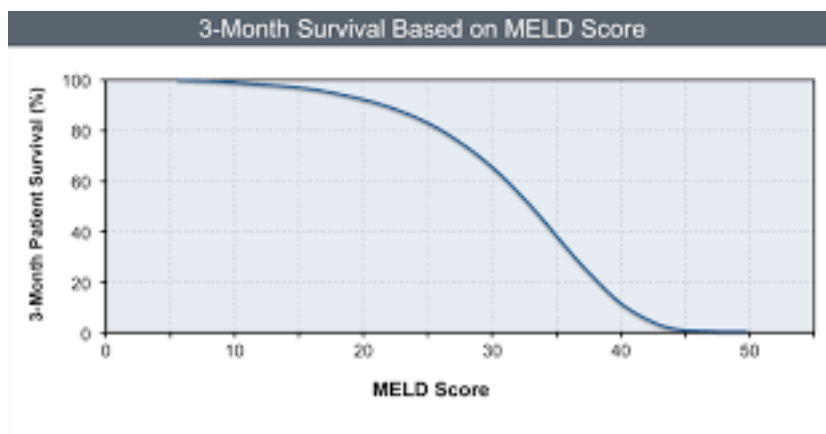
#### Appendix 4. Skalar för bedömning av leverfunktion

A. Child-Pugh skalan. Denna konstruerades ursprungligen för att uppskatta mortalitet inför kirurgiska ingrepp för att behandla varixblödningar. Idag används den framför allt för att kategorisera levercirrosens svårighetsgrad. Child-Pugh A = 5-6 poäng, B = 7-9 poäng och C = 10-15-poäng.

Poäng	1	2	3
Bilirubin (µmol/L)	<35	35-51	>51
PK(INR)	<1,7	1,7-2,3	>2,3
Albumin (g/L)	>35	28-35	<28
Ascites	Ingen	Lätt	Svår
Encefalopati	Ingen	Lätt	Svår

B. MELD (model for end-stage liver disease) användes ursprungligen för att beräkna mortalitet vid insättning av TIPS. Den används i flera sammanhang, t.ex. för att bestämma turordningen på väntelista för levertransplantation i många länder (dock ej Sverige). Den predikterar 3 månaders mortalitet vid cirros.

$$\begin{aligned} \text{MELD} = & 9.57 \times \ln [\text{creatinine (mg/dL)}] \\ & + 3.78 \times \ln [\text{bilirubin (mg/dL)}] \\ & + 11.2 \times \ln(\text{INR}) + 6.43 \end{aligned}$$



## Appendix 5. Skolor för bedömning av medvetandegrad

- A. Glasgow Coma Scale (GCS).** Denna används internationellt för bedömning av medvetandegrad. Den består av tre tester, ögonöppning, verbalt svar och motoriskt svar som poängbedöms enligt nedan. Poängen summeras för en enskild patient. Maximal poäng för en vaken patient är 15, medan en komatös patient får minst 3 poäng.

Poäng	Ögonöppning	Svar på tilltal	Motorisk reaktion
6	--	--	Lyder uppmaning adekvat
5	--	Fullt orienterad	Lokaliserar smärta
4	Ögonen hålls spontant öppna	Desorienterad eller konfusionell	Drar undan armen vid smärtstimulering av fingernagelbädd
3	Ögonen öppnas vid tilltal	Reagerar på tilltal med enstaka ord	Flexion i armbågen vid smärtstimulering
2	Ögonen öppnas efter smärtstimulering	Reagerar på tilltal med oartikulerat ljud	Extension i armbågen vid smärtstimulering
1	Ingen ögonöppning vid smärtstimulering	Ingen reaktion på tilltal	Ingen reaktion vid smärtstimulering

- B. Reaction Level Scale (RLS).** Denna använder en 8-gradig skala där 1-3 innebär att patienten är vid medvetande och 4-8 innebär att patienten är medvetslös. RLS-85 tar hänsyn till det motoriska svaret på smärta på en medvetslös patient.

<b>RLS 1</b>	Vaken. Ej fördröjd reaktion. Orienterad.	Vaken patient
<b>RLS 2</b>	Slö eller oklar. Kontaktbar vid lätt stimulering som tilltal, enstaka rop, beröring.	
<b>RLS 3</b>	Mycket slö eller oklar. Kontaktbar vid kraftig stimulering som upprepade tillrop, omskakning, smärtstimulering. Kan t.ex. följa med blicken och fixera, lyda en uppmaning, yttra enstaka ord eller avvärja smärtstimulering.	
<b>RLS 4</b>	Medvetslös. Lokaliserar men avvärjer inte smärta.	Medvetslös patient
<b>RLS 5</b>	Medvetslös. Undandragande rörelse vid smärta.	
<b>RLS 6</b>	Medvetslös. Stereotyp böjrörelse vid smärta (dekortikering). Handled, fingrar, armbåge flekteras. Benet sträcks och inåtrotteras.	
<b>RLS 7</b>	Medvetslös. Stereotyp sträckrörelse vid smärta (decerebrering). Opistotonus, extension av nacke, sammanbitna käkar, pronerade, adducerade, extenderade armar och ben.	
<b>RLS 8</b>	Medvetslös. Ingen smärtreaktion.	

## C. Gradering av symtomatisk (overt) hepatisk encefalopati (HE) (West-Haven Criteria)(146)

<b>Grad 1</b>	Koncentrationssvårigheter, personlighetsförändring, sömnrubbnig, trötthet
<b>Grad 2</b>	Desorientering, slöhet, flapping tremor (oregelbundna ryckningar i händer och fingrar)
<b>Grad 3</b>	Somnolent men reaktion på smärta, ev agitation, flapping tremor
<b>Grad 4</b>	Koma (ingen reaktion på smärtstimuli)

## 9. Referenser

1. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6.
2. Bosch J, Thabut D, Albillos A, Carbonell N, Spicak J, Massard J, et al. Recombinant factor VIIa for variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: A randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2008;47(5):1604-14.
3. 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(3):652-9.
4. UK Comparative Audit of Upper Gastrointestinal Bleeding and the Use of Blood. National Comparative Audit of Blood Transfusion: St. Elsewhere's NHS Foundation Trust; 2007; [http://www.bsg.org.uk/pdf\\_word\\_docs/blood\\_audit\\_report\\_07.pdf](http://www.bsg.org.uk/pdf_word_docs/blood_audit_report_07.pdf).
5. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology*. 2007;46(3):922-38.
6. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008;371(9615):838-51.
7. 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;44(1):217-31.
8. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *The New England journal of medicine*. 1988;319(15):983-9.
9. Groszmann RJ, Abraldes JG. Portal hypertension: from bedside to bench. *Journal of clinical gastroenterology*. 2005;39(4 Suppl 2):S125-30.
10. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology*. 2010;139(4):1246-56, 56 e1-5.
11. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, D'Amico M, Caltagirone M, Malizia G, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014;39(10):1180-93.
12. Groszmann R, Vorobioff JD, Gao H. Measurement of portal pressure: when, how, and why to do it. *Clinics in liver disease*. 2006;10(3):499-512, viii.
13. Kovalak M, Lake J, Mattek N, Eisen G, Lieberman D, Zaman A. Endoscopic screening for varices in cirrhotic patients: data from a national endoscopic database. *Gastrointestinal endoscopy*. 2007;65(1):82-8.
14. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *Journal of hepatology*. 2015;63(3):743-52.
15. Castera L, Le Bail B, Roudot-Thoraval F, Bernard PH, Foucher J, Merrouche W, et al. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. *Journal of hepatology*. 2009;50(1):59-68.
16. Lapalus MG, Ben Soussan E, Gaudric M, Saurin JC, D'Halluin PN, Favre O, et al. Esophageal capsule endoscopy vs. EGD for the evaluation of portal hypertension: a French prospective multicenter comparative study. *The American journal of gastroenterology*. 2009;104(5):1112-8.

17. Lebrech D, De Fleury P, Rueff B, Nahum H, Benhamou JP. Portal hypertension, size of esophageal varices, and risk of gastrointestinal bleeding in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology*. 1980;79(6):1139-44.
18. Palmer E, Brick I. Correlation between the severity of esophageal varices in portal cirrhosis and their propensity toward hemorrhage. *Gastroenterology*. 1956;30:85-90.
19. Dagradi AE. The natural history of esophageal varices in patients with alcoholic liver cirrhosis. An endoscopic and clinical study. *The American journal of gastroenterology*. 1972;57(6):520-40.
20. 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. *Journal of hepatology*. 2003;38(3):266-72.
21. Beppu K, Inokuchi K, Koyanagi N, Nakayama S, Sakata H, Kitano S, et al. Prediction of variceal hemorrhage by esophageal endoscopy. *Gastrointestinal endoscopy*. 1981;27(4):213-8.
22. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *The New England journal of medicine*. 2005;353(21):2254-61.
23. Ripoll C, Garcia-Tsao G. Management of gastropathy and gastric vascular ectasia in portal hypertension. *Clinics in liver disease*. 2010;14(2):281-95.
24. Cubillas R, Rockey DC. Portal hypertensive gastropathy: a review. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2010;30(8):1094-102.
25. Cheng JW, Zhu L, Gu MJ, Song ZM. Meta analysis of propranolol effects on gastrointestinal hemorrhage in cirrhotic patients. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2003;9(8):1836-9.
26. Merkel C, Marin R, Angeli P, Zanella P, Felder M, Bernardinello E, et al. A placebo-controlled clinical trial of nadolol in the prophylaxis of growth of small esophageal varices in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2004;127(2):476-84.
27. Gluud LL, Klingenberg S, Nikolova D, Gluud C. Banding ligation versus beta-blockers as primary prophylaxis in esophageal varices: systematic review of randomized trials. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(12):2842-8; quiz 1, 9.
28. Gluud LL, Krag A. Banding ligation versus beta-blockers for primary prevention in oesophageal varices in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;8:CD004544.
29. Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology*. 2003;37(4):902-8.
30. Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG. The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. *Journal of hepatology*. 2008;48 Suppl 1:S68-92.
31. Hwang JH, Shergill AK, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Decker GA, et al. The role of endoscopy in the management of variceal hemorrhage. *Gastrointestinal endoscopy*. 2014;80(2):221-7.
32. Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, Yamamoto K, Kawano Y, Mizuguchi Y, et al. A randomized control trial of bi-monthly versus bi-weekly endoscopic variceal ligation of esophageal varices. *The American journal of gastroenterology*. 2005;100(9):2005-9.
33. Garcia-Tsao G. Preventing the development of varices in cirrhosis. *Journal of clinical gastroenterology*. 2007;41 Suppl 3:S300-4.
34. Sarin SK, Wadhawan M, Agarwal SR, Tyagi P, Sharma BC. Endoscopic variceal ligation plus propranolol versus endoscopic variceal ligation alone in primary prophylaxis of variceal bleeding. *The American journal of gastroenterology*. 2005;100(4):797-804.
35. Tripathi D, Ferguson JW, Kochar N, Leithead JA, Therapondos G, McAvoy NC, et al. Randomized controlled trial of carvedilol versus variceal band ligation for the prevention of the first variceal bleed. *Hepatology*. 2009;50(3):825-33.



36. Hobolth L, Moller S, Gronbaek H, Roelsgaard K, Bendtsen F, Feldager Hansen E. Carvedilol or propranolol in portal hypertension? A randomized comparison. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2012;47(4):467-74.
37. 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*. 2010;52(3):1017-22.
38. Leithead JA, Rajoriya N, Tehami N, Hodson J, Gunson BK, Tripathi D, et al. Non-selective beta-blockers are associated with improved survival in patients with ascites listed for liver transplantation. *Gut*. 2015;64(7):1111-9.
39. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology*. 1995;22(1):332-54.
40. Garcia-Pagan JC, Bosch J. Medical treatment of portal hypertension. *Bailliere's best practice & research. Clinical gastroenterology*. 2000;14(6):895-909.
41. Gotoh Y, Iwakiri R, Sakata Y, Koyama T, Noda T, Matsunaga C, et al. Evaluation of endoscopic variceal ligation in prophylactic therapy for bleeding of oesophageal varices: a prospective, controlled trial compared with endoscopic injection sclerotherapy. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 1999;14(3):241-4.
42. Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2012;107(7):1001-10.
43. Kwon JH, Koh SJ, Kim W, Jung YJ, Kim JW, Kim BG, et al. Mortality associated with proton pump inhibitors in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2014;29(4):775-81.
44. Terg R, Casciato P, Garbe C, Cartier M, Stieben T, Mendizabal M, et al. Proton pump inhibitor therapy does not increase the incidence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a multicenter prospective study. *Journal of hepatology*. 2015;62(5):1056-60.
45. Dultz G, Piiper A, Zeuzem S, Kronenberger B, Waidmann O. Proton pump inhibitor treatment is associated with the severity of liver disease and increased mortality in patients with cirrhosis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2015;41(5):459-66.
46. Mishra SR, Sharma BC, Kumar A, Sarin SK. Primary prophylaxis of gastric variceal bleeding comparing cyanoacrylate injection and beta-blockers: a randomized controlled trial. *Journal of hepatology*. 2011;54(6):1161-7.
47. Garcia-Pagan JC, Barrufet M, Cardenas A, Escorsell A. Management of gastric varices. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2014;12(6):919-28 e1; quiz e51-2.
48. Vorobioff J, Groszmann RJ, Picabea E, Gamen M, Villavicencio R, Bordato J, et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient measurements in alcoholic cirrhosis: a 10-year prospective study. *Gastroenterology*. 1996;111(3):701-9.
49. Rincon D, Ripoll C, Catalina MV, Banares R. A look into the future: new treatments in the horizon—antiviral therapy. In: de Franchis R, ed. *Portal Hypertension V. Proceedings of the Fifth Baveno International Consensus Workshop*. Oxford: Wiley-Blackwell; 2011:205-10.
50. 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(6):2069-76.
51. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. New therapeutic paradigm for patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2012;56(5):1983-92.
52. de Franchis R, Pascal JP, Ancona E, Burroughs AK, Henderson M, Fleig W, et al. Definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. A Consensus Development Workshop, Baveno, Lake Maggiore, Italy, April 5 and 6, 1990. *Journal of hepatology*. 1992;15(1-2):256-61.

53. Garcia-Pagan JC, Reverter E, Abraldes JG, Bosch J. Acute variceal bleeding. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012;33(1):46-54.
54. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Critical care medicine*. 2008;36(1):296-327.
55. Cardenas A, Gines P, Uriz J, Bessa X, Salmeron JM, Mas A, et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology*. 2001;34(4 Pt 1):671-6.
56. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *The New England journal of medicine*. 2004;350(22):2247-56.
57. de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *Journal of hepatology*. 2010;53(4):762-8.
58. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepcion M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *The New England journal of medicine*. 2013;368(1):11-21.
59. Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, Patch D, Millson C, Mehrzad H, et al. UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut*. 2015.
60. Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2002(2):CD002907.
61. Pallin DJ, Saltzman JR. Is nasogastric tube lavage in patients with acute upper GI bleeding indicated or antiquated? *Gastrointestinal endoscopy*. 2011;74(5):981-4.
62. Huang ES, Karsan S, Kanwal F, Singh I, Makhani M, Spiegel BM. Impact of nasogastric lavage on outcomes in acute GI bleeding. *Gastrointestinal endoscopy*. 2011;74(5):971-80.
63. Pateron D, Vicaut E, Debuc E, Sahraoui K, Carbonell N, Bobbia X, et al. Erythromycin infusion or gastric lavage for upper gastrointestinal bleeding: a multicenter randomized controlled trial. *Annals of emergency medicine*. 2011;57(6):582-9.
64. 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. *Gastrointestinal endoscopy*. 2011;73(2):245-50.
65. Ritter DM, Rettke SR, Hughes RW, Jr., Burritt MF, Sterioff S, Ilstrup DM. Placement of nasogastric tubes and esophageal stethoscopes in patients with documented esophageal varices. *Anesthesia and analgesia*. 1988;67(3):283-5.
66. Garcia-Tsao G, Lim JK. Management and treatment of patients with cirrhosis and portal hypertension: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program. *The American journal of gastroenterology*. 2009;104(7):1802-29.
67. Austin MJ, Shawcross DL. Outcome of patients with cirrhosis admitted to intensive care. *Current opinion in critical care*. 2008;14(2):202-7.
68. Augustin S, Gonzalez A, Genesca J. Acute esophageal variceal bleeding: Current strategies and new perspectives. *World journal of hepatology*. 2010;2(7):261-74.
69. Ioannou G, Doust J, Rockey DC. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2003(1):CD002147.
70. Azam Z, Hamid S, Jafri W, Salih M, Abbas Z, Abid S, et al. Short course adjuvant terlipressin in acute variceal bleeding: a randomized double blind dummy controlled trial. *Journal of hepatology*. 2012;56(4):819-24.
71. Seo YS, Park SY, Kim MY, Kim JH, Park JY, Yim HJ, et al. Lack of difference among terlipressin, somatostatin, and octreotide in the control of acute gastroesophageal variceal hemorrhage. *Hepatology*. 2014;60(3):954-63.

72. Wells M, Chande N, Adams P, Beaton M, Levstik M, Boyce E, et al. Meta-analysis: vasoactive medications for the management of acute variceal bleeds. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;35(11):1267-78.
73. Escorsell A, Bandi JC, Andreu V, Moitinho E, Garcia-Pagan JC, Bosch J, et al. Desensitization to the effects of intravenous octreotide in cirrhotic patients with portal hypertension. *Gastroenterology*. 2001;120(1):161-9.
74. Olson JC, Wendon JA, Kramer DJ, Arroyo V, Jalan R, Garcia-Tsao G, et al. Intensive care of the patient with cirrhosis. *Hepatology*. 2011;54(5):1864-72.
75. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *The New England journal of medicine*. 2011;365(2):147-56.
76. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Balzano A. Coagulation disorders in liver disease. *Seminars in liver disease*. 2002;22(1):83-96.
77. Nadim MK, Durand F, Kellum JA, Levitsky J, O'Leary JG, Karvellas CJ, et al. Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective. *Journal of hepatology*. 2016;64(3):717-35.
78. Moller S, Bendtsen F, Henriksen JH. Effect of volume expansion on systemic hemodynamics and central and arterial blood volume in cirrhosis. *Gastroenterology*. 1995;109(6):1917-25.
79. Zimmon DS, Kessler RE. The portal pressure-blood volume relationship in cirrhosis. *Gut*. 1974;15(2):99-101.
80. Bennett C, Klingenberg SL, Langholz E, Gluud LL. Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;11:CD006640.
81. de Franchis R, Arcidiacono PG, Carpinelli L, Andreoni B, Cestari L, Brunati S, et al. Randomized controlled trial of desmopressin plus terlipressin vs. terlipressin alone for the treatment of acute variceal hemorrhage in cirrhotic patients: a multicenter, double-blind study. *New Italian Endoscopic Club. Hepatology*. 1993;18(5):1102-7.
82. Dorward S, Sreedharan A, Leontiadis GI, Howden CW, Moayyedi P, Forman D. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006(4):CD005415.
83. SBU. Blödande magsår. En systematisk litteraturöversikt. <http://www.sbu.se/206>. 2011.
84. Bernard B, Grange JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology*. 1999;29(6):1655-61.
85. Vivas S, Rodriguez M, Palacio MA, Linares A, Alonso JL, Rodrigo L. Presence of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients is independently associated with early mortality and failure to control bleeding. *Digestive diseases and sciences*. 2001;46(12):2752-7.
86. Thalheimer U, Triantos CK, Samonakis DN, Patch D, Burroughs AK. Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis. *Gut*. 2005;54(4):556-63.
87. Cordoba J, Lopez-Hellin J, Planas M, Sabin P, Sanpedro F, Castro F, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *Journal of hepatology*. 2004;41(1):38-43.
88. Chen PH, Chen WC, Hou MC, Liu TT, Chang CJ, Liao WC, et al. Delayed endoscopy increases re-bleeding and mortality in patients with hematemesis and active esophageal variceal bleeding: a cohort study. *Journal of hepatology*. 2012;57(6):1207-13.
89. Cheung J, Soo I, Bastiampillai R, Zhu Q, Ma M. Urgent vs. non-urgent endoscopy in stable acute variceal bleeding. *The American journal of gastroenterology*. 2009;104(5):1125-9.
90. Gines P, Fernandez J, Durand F, Saliba F. Management of critically-ill cirrhotic patients. *Journal of hepatology*. 2012;56 Suppl 1:S13-24.
91. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Boelle PY, Becquemont L, Poupon R. Erythromycin infusion prior to endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double-blind trial. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(6):1211-5.
92. Cipolletta L, Zambelli A, Bianco MA, De Grazia F, Meucci C, Lupinacci G, et al. Acrylate glue injection for acutely bleeding oesophageal varices: A prospective cohort study. *Digestive and*

- liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. 2009;41(10):729-34.
93. Ljubicic N, Biscanin A, Nikolic M, Supanc V, Hrabar D, Pavic T, et al. A randomized-controlled trial of endoscopic treatment of acute esophageal variceal hemorrhage: N-butyl-2-cyanoacrylate injection vs. variceal ligation. *Hepato-gastroenterology*. 2011;58(106):438-43.
  94. Santos MM, Tolentino LH, Rodrigues RA, Nakao FS, Rohr MR, de Paulo GA, et al. Endoscopic treatment of esophageal varices in advanced liver disease patients: band ligation versus cyanoacrylate injection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(1):60-5.
  95. Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. A meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 1995;123(4):280-7.
  96. Villanueva C, Piqueras M, Aracil C, Gomez C, Lopez-Balaguer JM, Gonzalez B, et al. A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding. *Journal of hepatology*. 2006;45(4):560-7.
  97. Noda T. Angioarchitectural study of esophageal varices. With special reference to variceal rupture. *Virchows Archiv. A, Pathological anatomy and histopathology*. 1984;404(4):381-92.
  98. Spence RA. The venous anatomy of the lower oesophagus in normal subjects and in patients with varices: an image analysis study. *The British journal of surgery*. 1984;71(10):739-44.
  99. Ramirez FC, Colon VJ, Landan D, Grade AJ, Evanich E. The effects of the number of rubber bands placed at each endoscopic session upon variceal outcomes: a prospective, randomized study. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(7):1372-6.
  100. Lahbabi M, Elyousfi M, Aqodad N, Elabkari M, Mellouki I, Ibrahimi SA, et al. Esophageal variceal ligation for hemostasis of acute variceal bleeding: efficacy and safety. *The Pan African medical journal*. 2013;14:95.
  101. Vanbiervliet G, Giudicelli-Bornard S, Piche T, Berthier F, Gelsi E, Filippi J, et al. Predictive factors of bleeding related to post-banding ulcer following endoscopic variceal ligation in cirrhotic patients: a case-control study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010;32(2):225-32.
  102. Schmitz RJ, Sharma P, Badr AS, Qamar MT, Weston AP. Incidence and management of esophageal stricture formation, ulcer bleeding, perforation, and massive hematoma formation from sclerotherapy versus band ligation. *The American journal of gastroenterology*. 2001;96(2):437-41.
  103. Johnson PA, Campbell DR, Antonson CW, Weston AP, Shuler FN, Lozoff RD. Complications associated with endoscopic band ligation of esophageal varices. *Gastrointestinal endoscopy*. 1993;39(2):181-5.
  104. Fass R, Landau O, Kovacs TO, Ippoliti AF. Esophageal motility abnormalities in cirrhotic patients before and after endoscopic variceal treatment. *The American journal of gastroenterology*. 1997;92(6):941-6.
  105. Viazis N, Armonis A, Vlachogiannakos J, Rekoumis G, Stefanidis G, Papadimitriou N, et al. Effects of endoscopic variceal treatment on oesophageal function: a prospective, randomized study. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2002;14(3):263-9.
  106. Lo GH, Lai KH, Shen MT, Chang CF. A comparison of the incidence of transient bacteremia and infectious sequelae after sclerotherapy and rubber band ligation of bleeding esophageal varices. *Gastrointestinal endoscopy*. 1994;40(6):675-9.
  107. Lo GH. The role of endoscopy in secondary prophylaxis of esophageal varices. *Clinics in liver disease*. 2010;14(2):307-23.
  108. Cheng LF, Wang ZQ, Li CZ, Lin W, Yeo AE, Jin B. Low incidence of complications from endoscopic gastric variceal obturation with butyl cyanoacrylate. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2010;8(9):760-6.

109. Schiff L, Stevens R, Shapiro N, Goodman S. Observations on the oral administration of citrated blood in man. II - The effect on the stools. . American Journal of Medical Science. 1942;203:409-12.
110. Avgerinos A, Armonis A. Balloon tamponade technique and efficacy in variceal haemorrhage. Scandinavian journal of gastroenterology. Supplement. 1994;207:11-6.
111. Maufa F, Al-Kawas FH. Role of self-expandable metal stents in acute variceal bleeding. International journal of hepatology. 2012;2012:418369.
112. Sengstaken RW, Blakemore AH. Balloon tamponade for the control of hemorrhage from esophageal varices. Annals of surgery. 1950;131(5):781-9.
113. Cook D, Laine L. Indications, technique, and complications of balloon tamponade for variceal gastrointestinal bleeding. Journal of intensive care medicine. 1992;7(4):212-8.
114. Panes J, Teres J, Bosch J, Rodes J. Efficacy of balloon tamponade in treatment of bleeding gastric and esophageal varices. Results in 151 consecutive episodes. Digestive diseases and sciences. 1988;33(4):454-9.
115. Haddock G, Garden OJ, McKee RF, Anderson JR, Carter DC. Esophageal tamponade in the management of acute variceal hemorrhage. Digestive diseases and sciences. 1989;34(6):913-8.
116. Hubmann R, Bodlaj G, Czompo M, Benko L, Pichler P, Al-Kathib S, et al. The use of self-expanding metal stents to treat acute esophageal variceal bleeding. Endoscopy. 2006;38(9):896-901.
117. Wright G, Lewis H, Hogan B, Burroughs A, Patch D, O'Beirne J. A self-expanding metal stent for complicated variceal hemorrhage: experience at a single center. Gastrointestinal endoscopy. 2010;71(1):71-8.
118. Zakaria MS, Hamza IM, Mohey MA, Hubamnn RG. The first Egyptian experience using new self-expandable metal stents in acute esophageal variceal bleeding: pilot study. Saudi journal of gastroenterology : official journal of the Saudi Gastroenterology Association. 2013;19(4):177-81.
119. 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. Surgical endoscopy. 2008;22(10):2149-52.
120. Dechene A, El Fouly AH, Bechmann LP, Jochum C, Saner FH, Gerken G, et al. Acute management of refractory variceal bleeding in liver cirrhosis by self-expanding metal stents. Digestion. 2012;85(3):185-91.
121. Holster IL, Kuipers EJ, van Buuren HR, Spaander MC, Tjwa ET. Self-expandable metal stents as definitive treatment for esophageal variceal bleeding. Endoscopy. 2013;45(6):485-8.
122. Wanamaker SR, Cooperman M, Carey LC. Use of the EEA stapling instrument for control of bleeding esophageal varices. Surgery. 1983;94(4):620-6.
123. Teres J, Baroni R, Bordas JM, Visa J, Pera C, Rodes J. Randomized trial of portacaval shunt, stapling transection and endoscopic sclerotherapy in uncontrolled variceal bleeding. Journal of hepatology. 1987;4(2):159-67.
124. Jalan R, John TG, Redhead DN, Garden OJ, Simpson KJ, Finlayson ND, et al. A comparative study of emergency transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt and esophageal transection in the management of uncontrolled variceal hemorrhage. The American journal of gastroenterology. 1995;90(11):1932-7.
125. Voros D, Polydorou A, Polymeneas G, Vassiliou I, Melemeni A, Chondrogiannis K, et al. Long-term results with the modified Sugiura procedure for the management of variceal bleeding: standing the test of time in the treatment of bleeding esophageal varices. World journal of surgery. 2012;36(3):659-66.
126. Henderson JM, Boyer TD, Kutner MH, Galloway JR, Rikkers LF, Jeffers LJ, et al. Distal splenorenal shunt versus transjugular intrahepatic portal systematic shunt for variceal bleeding: a randomized trial. Gastroenterology. 2006;130(6):1643-51.

127. Orloff MJ, Vaida F, Haynes KS, Hye RJ, Isenberg JI, Jinich-Brook H. Randomized controlled trial of emergency transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus emergency portacaval shunt treatment of acute bleeding esophageal varices in cirrhosis. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2012;16(11):2094-111.
128. Boyer TD, Haskal ZJ. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. *Hepatology*. 2005;41(2):386-400.
129. Zheng M, Chen Y, Bai J, Zeng Q, You J, Jin R, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy in the secondary prophylaxis of variceal rebleeding in cirrhotic patients: meta-analysis update. *Journal of clinical gastroenterology*. 2008;42(5):507-16.
130. Patidar KR, Sydnor M, Sanyal AJ. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Clinics in liver disease*. 2014;18(4):853-76.
131. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *The New England journal of medicine*. 2010;362(9):823-32.
132. Qi X, Liu L, Bai M, Chen H, Wang J, Yang Z, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in combination with or without variceal embolization for the prevention of variceal rebleeding: a meta-analysis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2014;29(4):688-96.
133. Monescillo A, Martinez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L, Sierra A, Guevara C, Jimenez E, et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology*. 2004;40(4):793-801.
134. 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. *The New England journal of medicine*. 2010;362(25):2370-9.
135. Garcia-Pagan JC, Di Pascoli M, Caca K, Laleman W, Bureau C, Appenrodt B, et al. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: results of a post-RCT surveillance study. *Journal of hepatology*. 2013;58(1):45-50.
136. Thabut D, Rudler M, Lebrec D. Early TIPS with covered stents in high-risk patients with cirrhosis presenting with variceal bleeding: are we ready to dive into the deep end of the pool? *Journal of hepatology*. 2011;55(5):1148-9.
137. 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*. 2002;35(2):385-92.
138. Gulberg V, Schepke M, Geigenberger G, Holl J, Brensing KA, Waggershauer T, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting is not superior to endoscopic variceal band ligation for prevention of variceal rebleeding in cirrhotic patients: a randomized, controlled trial. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2002;37(3):338-43.
139. Jalan R, Bzeizi KI, Tripathi D, Lui HF, Redhead DN, Hayes PC. Impact of transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt for secondary prophylaxis of oesophageal variceal haemorrhage: a single-centre study over an 11-year period. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2002;14(6):615-26.
140. Sanyal AJ, Freedman AM, Luketic VA, Purdum PP, 3rd, Shiffman ML, Cole PE, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts compared with endoscopic sclerotherapy for the prevention of recurrent variceal hemorrhage. A randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine*. 1997;126(11):849-57.
141. Burroughs AK, Vangeli M. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy: randomized trials for secondary prophylaxis of variceal bleeding: an updated meta-analysis. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2002;37(3):249-52.
142. Luca A, D'Amico G, La Galla R, Midiri M, Morabito A, Pagliaro L. TIPS for prevention of recurrent bleeding in patients with cirrhosis: meta-analysis of randomized clinical trials. *Radiology*. 1999;212(2):411-21.

143. 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(3):612-22.
144. Moitinho E, Escorsell A, Bandi JC, Salmeron JM, Garcia-Pagan JC, Rodes J, et al. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology*. 1999;117(3):626-31.
145. Yang Z, Han G, Wu Q, Ye X, Jin Z, Yin Z, et al. Patency and clinical outcomes of transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stents versus bare stents: a meta-analysis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2010;25(11):1718-25.
146. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014;60(2):715-35.
147. Kovacs A, Schepke M, Heller J, Schild HH, Flacke S. Short-term effects of transjugular intrahepatic shunt on cardiac function assessed by cardiac MRI: preliminary results. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33(2):290-6.
148. Parker R. Role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. *Clinics in liver disease*. 2014;18(2):319-34.
149. Petrasch F, Grothaus J, Mossner J, Schiefke I, Hoffmeister A. Differences in bleeding behavior after endoscopic band ligation: a retrospective analysis. *BMC gastroenterology*. 2010;10:5.
150. Hou MC, Lin HC, Kuo BI, Lee FY, Chang FY, Lee SD. The rebleeding course and long-term outcome of esophageal variceal hemorrhage after ligation: comparison with sclerotherapy. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1999;34(11):1071-6.
151. de la Pena J, Rivero M, Sanchez E, Fabrega E, Crespo J, Pons-Romero F. Variceal ligation compared with endoscopic sclerotherapy for variceal hemorrhage: prospective randomized trial. *Gastrointestinal endoscopy*. 1999;49(4 Pt 1):417-23.
152. Avgerinos A, Armonis A, Manolakopoulos S, Poulianos G, Rekoumis G, Sgourou A, et al. Endoscopic sclerotherapy versus variceal ligation in the long-term management of patients with cirrhosis after variceal bleeding. A prospective randomized study. *Journal of hepatology*. 1997;26(5):1034-41.
153. Shaheen NJ, Stuart E, Schmitz SM, Mitchell KL, Fried MW, Zacks S, et al. Pantoprazole reduces the size of postbanding ulcers after variceal band ligation: a randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2005;41(3):588-94.
154. Lo GH, Perng DS, Chang CY, Tai CM, Wang HM, Lin HC. Controlled trial of ligation plus vasoconstrictor versus proton pump inhibitor in the control of acute esophageal variceal bleeding. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2013;28(4):684-9.
155. Min YW, Lim KS, Min BH, Gwak GY, Paik YH, Choi MS, et al. Proton pump inhibitor use significantly increases the risk of spontaneous bacterial peritonitis in 1965 patients with cirrhosis and ascites: a propensity score matched cohort study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014;40(6):695-704.
156. 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;25(1):63-70.
157. 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. *Annals of internal medicine*. 2008;149(2):109-22.
158. Gournay J, Masliah C, Martin T, Perrin D, Galmiche JP. Isosorbide mononitrate and propranolol compared with propranolol alone for the prevention of variceal rebleeding. *Hepatology*. 2000;31(6):1239-45.
159. Wang HM, Lo GH, Chen WC, Chan HH, Tsai WL, Yu HC, et al. Randomized controlled trial of monthly versus biweekly endoscopic variceal ligation for the prevention of esophageal variceal rebleeding. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2014;29(6):1229-36.

160. Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology*. 1992;16(6):1343-9.
161. Tantau M, Crisan D, Popa D, Vesa S, Tantau A. Band ligation vs. N-Butyl-2-cyanoacrylate injection in acute gastric variceal bleeding: a prospective follow-up study. *Annals of hepatology*. 2013;13(1):75-83.
162. 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(5):1060-4.
163. Tan PC, Hou MC, Lin HC, Liu TT, Lee FY, Chang FY, et al. A randomized trial of endoscopic treatment of acute gastric variceal hemorrhage: N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus band ligation. *Hepatology*. 2006;43(4):690-7.
164. Jun CH, Kim KR, Yoon JH, Koh HR, Choi WS, Cho KM, et al. Clinical outcomes of gastric variceal obliteration using N-butyl-2-cyanoacrylate in patients with acute gastric variceal hemorrhage. *The Korean journal of internal medicine*. 2014;29(4):437-44.
165. Khawaja A, Sonawalla AA, Somani SF, Abid S. Management of bleeding gastric varices: a single session of histoacryl injection may be sufficient. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2014;26(6):661-7.
166. Romero-Castro R, Ellrichmann M, Ortiz-Moyano C, Subtil-Inigo JC, Junquera-Florez F, Gornals JB, et al. EUS-guided coil versus cyanoacrylate therapy for the treatment of gastric varices: a multicenter study (with videos). *Gastrointestinal endoscopy*. 2013;78(5):711-21.
167. Binmoeller KF, Weilert F, Shah JN, Kim J. EUS-guided transesophageal treatment of gastric fundal varices with combined coiling and cyanoacrylate glue injection (with videos). *Gastrointestinal endoscopy*. 2011;74(5):1019-25.
168. Kanagawa H, Mima S, Kouyama H, Gotoh K, Uchida T, Okuda K. Treatment of gastric fundal varices by balloon-occluded retrograde transvenous obliteration. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 1996;11(1):51-8.
169. Koito K, Namieno T, Nagakawa T, Morita K. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for gastric varices with gastroduodenal or gastroduodenal collaterals. *AJR. American journal of roentgenology*. 1996;167(5):1317-20.
170. Sabri SS, Swee W, Turba UC, Saad WE, Park AW, Al-Osaimi AM, et al. Bleeding gastric varices obliteration with balloon-occluded retrograde transvenous obliteration using sodium tetradecyl sulfate foam. *J Vasc Interv Radiol*. 2011;22(3):309-16; quiz 16.
171. Ninoi T, Nishida N, Kaminou T, Sakai Y, Kitayama T, Hamuro M, et al. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration of gastric varices with gastroduodenal shunt: long-term follow-up in 78 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;184(4):1340-6.
172. Park JK, Saab S, Kee ST, Busuttill RW, Kim HJ, Durazo F, et al. Balloon-Occluded Retrograde Transvenous Obliteration (BRTO) for Treatment of Gastric Varices: Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2015;60(6):1543-53.
173. Wang YB, Zhang JY, Gong JP, Zhang F, Zhao Y. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration versus transjugular intrahepatic portosystemic shunt for treatment of gastric varices due to portal hypertension: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015.
174. Sarin SK, Agarwal SR. Extrahepatic portal vein obstruction. *Seminars in liver disease*. 2002;22(1):43-58.
175. Mishra SR, Chander Sharma B, Kumar A, Sarin SK. Endoscopic cyanoacrylate injection versus beta-blocker for secondary prophylaxis of gastric variceal bleed: a randomised controlled trial. *Gut*. 2010;59(6):729-35.
176. 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(8):679-85.



177. Procaccini NJ, Al-Osaimi AM, Northup P, Argo C, Caldwell SH. Endoscopic cyanoacrylate versus transjugular intrahepatic portosystemic shunt for gastric variceal bleeding: a single-center U.S. analysis. *Gastrointestinal endoscopy*. 2009;70(5):881-7.
178. Mahadeva S, Bellamy MC, Kessel D, Davies MH, Millson CE. Cost-effectiveness of N-butyl-2-cyanoacrylate (histoacryl) glue injections versus transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of acute gastric variceal bleeding. *The American journal of gastroenterology*. 2003;98(12):2688-93.
179. Khanna R, Sarin SK. Non-cirrhotic portal hypertension - diagnosis and management. *Journal of hepatology*. 2014;60(2):421-41.
180. Yadav S, Dutta AK, Sarin SK. Do umbilical vein catheterization and sepsis lead to portal vein thrombosis? A prospective, clinical, and sonographic evaluation. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1993;17(4):392-6.
181. Garcia-Pagan JC, Hernandez-Guerra M, Bosch J. Extrahepatic portal vein thrombosis. *Seminars in liver disease*. 2008;28(3):282-92.
182. Saad WE, Lippert A, Saad NE, Caldwell S. Ectopic varices: anatomical classification, hemodynamic classification, and hemodynamic-based management. *Techniques in vascular and interventional radiology*. 2013;16(2):158-75.
183. Aggarwal N, Negi N, Aggarwal A, Bodh V, Dhiman RK. Pregnancy with portal hypertension. *Journal of clinical and experimental hepatology*. 2014;4(2):163-71.