

# 肝硬化合併食道靜脈曲張出血：最新預防與治療之原則

蕭家仁<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> 國軍桃園總醫院 內科部胃腸肝膽科

<sup>2</sup> 國防大學 國防醫學院

## 摘要

肝硬化患者中 50% 有胃 / 食道靜脈曲張，其每年發生出血的機率為 5-15%；出血的風險與靜脈曲張的大小、肝硬化程度及靜脈曲張的赤色徵象有關。上消化道內視鏡是診斷食道靜脈曲張的黃金標準，患者一經診斷為肝硬化，均應接受上消化道內視鏡檢查；檢查若無食道靜脈曲張，對肝硬化之形成因素已消除者，三年做一次內視鏡篩檢；對肝硬化之形成因素未消除者，則二年做一次內視鏡篩檢。若是 Child A 患者，有小型靜脈曲張（直徑小於 5mm），對肝硬化之形成因素已消除者，需每二年做一次內視鏡篩檢；對肝硬化之形成因素未消除者，需每一年做一次內視鏡篩檢。若為失代償患者或為大型之靜脈曲張（直徑大於 5mm）或有赤色徵象，則建議以非專一性β阻斷劑治療或預防性經內視鏡靜脈曲張結紮術作首次出血之預防。已出血之患者則在穩定生命徵象、施打抗生素及血管收縮劑後，於 12 小時內施予經內視鏡靜脈曲張結紮術，爾後配合長期非專一性β阻斷劑治療。急性出血若無法以藥物及內視鏡成功治療，則可考慮使用食道氣球或經頸靜脈肝內門體靜脈支架分流術治療，若仍反覆出血，應積極考慮換肝手術。

**關鍵詞：** 食道靜脈曲張 (Esophageal varices)  
上消化道內視鏡 (Esophagogastroduodenoscopy)  
非專一性β阻斷劑 (Non-selective beta blockers)  
經內視鏡靜脈曲張結紮術 (Endoscopic variceal ligation)

## 引言

食道靜脈曲張出血是造成肝硬化患者死亡的重要原因之一。食道靜脈曲張的成因，乃是肝硬化引起門靜脈與下腔靜脈壓力差達到 10 mm Hg 以上，造成原先要流入左胃靜脈（屬門脈系統）的食道表淺靜脈因血流量增大與逆流而擴張所致；當壓力差達到 12 mm Hg 以上，即有出血的可能。

無食道靜脈曲張的肝硬化者，每年有 8% 的機率會發生新的食道靜脈曲張<sup>1-2</sup>；已有食道靜脈曲張的患者中，每年也有 8% 的機率會變成更嚴重的食道靜脈曲張。於代償性肝硬化中，食道靜脈曲張患者佔約 0-40%；於失代償性肝硬化中，則佔約 70-80%<sup>1-2</sup>。食道靜脈曲張出血的機率與靜脈曲張大小、肝硬化程度及靜脈表面的赤色徵象 (red color sign) 有關。已有食道靜脈曲張但未曾發生過出血者，若其靜脈曲張屬小

型(直徑小於 5 mm)，則每年發生出血之機率为 5%；若其靜脈曲張屬大型(直徑大於 5 mm)，則每年發生出血之機率为 15%<sup>3</sup>；而 North Italian Endoscopic Club (NIEC index) 更指出，依據食道靜脈曲張的形態學(圖一)，若 Child A 的病患有 Form 1 的食道靜脈曲張，每年出血的機率为 5%，若是 Child C 的病患有 Form 3 的食道靜脈曲張，每年出血的機率为 76%。出血後，一年內再次出血的機率为 60%<sup>4</sup>。每次出血後的六週內死亡率，以 Child A 的患者來說，機率極低；但若是 Child C 者，則可達 30% 之高<sup>5-7</sup>。

目前對降低食道靜脈曲張出血所引致之死亡及相關併發症的策略上，可大致分為：初級預防(預防第一次出血)、急性出血之治療及次級預防(預防下一次出血)，以下內容作相關說明。

## 初級預防

根據 2015 年 Baveno VI 共識會議指引，造成肝硬化的原因(如飲酒、慢性病毒性肝炎或肥胖)應盡可能除去，所有的肝硬化者皆應戒除酒精，如此才可以減輕門脈高壓惡化的程度，進而達到降低食道靜脈曲張出血機率的目的。

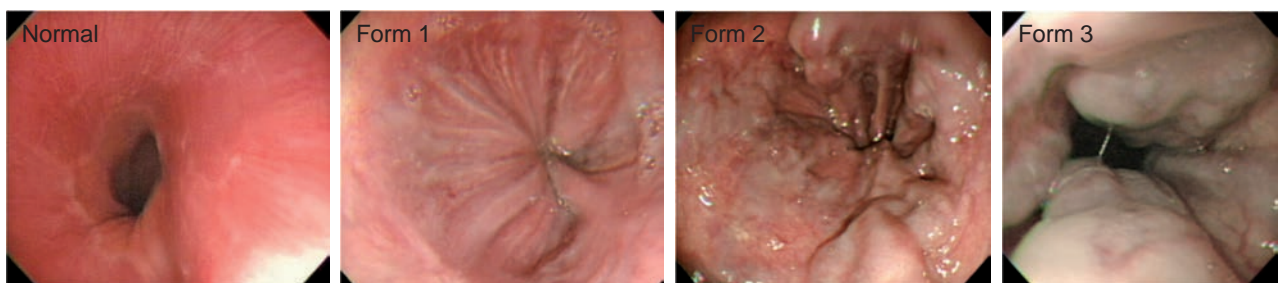
如前所述，門脈壓力若可降低，則食道靜脈曲張出血的機率也可下降。1980 年由 Lebrec 開始導入以非專一性貝它阻斷劑(non-selective beta blockers；NSBB)來治療門脈高壓，並獲致良好之成效<sup>8</sup>。

傳統 NSBB 的  $\beta_1$  阻斷效應可使心輸出量下降，其  $\beta_2$  阻斷效應則可使供應腸道血流之血管收縮，綜合兩種效應下，可使門脈之血流量及壓力下降，故而可作為預防食道靜脈曲張出血之用藥。常用藥劑有短效之 propranolol 或長效之 nadolol；用法為自低劑量開始，視患者接受程度，將劑量增加至降低 1/4 心跳速率或至 55/min 左右<sup>9-11</sup>；然而，能以此類藥物達到治療目標的患者只有約 40%<sup>12</sup>。

Carvedilol 為較新型的 NSBB，其除了可阻斷  $\beta$  接受器之外，也可阻斷  $\alpha_1$  接受器，此額外之效應可降低肝內血管之阻力；其降門脈壓力的效果在許多與傳統 NSBB 比較的臨床試驗上，似乎較為優勝；在那些對傳統 NSBB 反應不理想的患者身上，更可能有 56% 的患者能達到降門脈壓力的目標<sup>12</sup>。然而，此藥用於低血壓、低血鈉、腎衰竭或有難治性腹水患者身上可能會出現加重症狀的副作用<sup>13</sup>，所以也要十分小心；依現有證據，仍無法提出 Carvedilol 可完全取代傳統 NSBB 於治療門脈高壓的建議。

Child A 的患者若首次內視鏡篩檢沒發現食道或胃靜脈曲張，且造成肝硬化的原因已去除，建議每三年作一次上消化道內視鏡以追蹤變化；若造成肝硬化的原因尚未去除(例：持續飲酒、C 肝未達 SVR、肥胖)，則建議每兩年作一次上消化道內視鏡。

對於小型的食道靜脈曲張，若是患者屬 Child A 且沒有赤色徵像(red color sign)，沒有



根據 Japanese Society for Portal Hypertension 的分類及定義  
 Form 1 (F1): Straight small-caliber varices  
 Form 2 (F2): Moderately enlarged, beady varices  
 Form 3 (F3): Markedly enlarged, nodular or tumor-shaped varices  
 Red Color Sign:  
 Red wale marking (linear capillaries)  
 Cherry red spot (red spots)  
 Hemocystic spot

圖一：食道靜脈曲張之型態分類。

明顯證據顯示使用 NSBB 可以降低首次出血的風險，若造成肝硬化的原因已去除，建議每兩年作一次上消化道內視鏡；若造成肝硬化的原因尚未去除，則建議每年作一次上消化道內視鏡；若出現肝失代償，則需立即作上消化道內視鏡<sup>14</sup>。若是患者屬 Child B-C，或者有赤色徵象，則服用 NSBB 可降低首次出血的風險<sup>9</sup>。

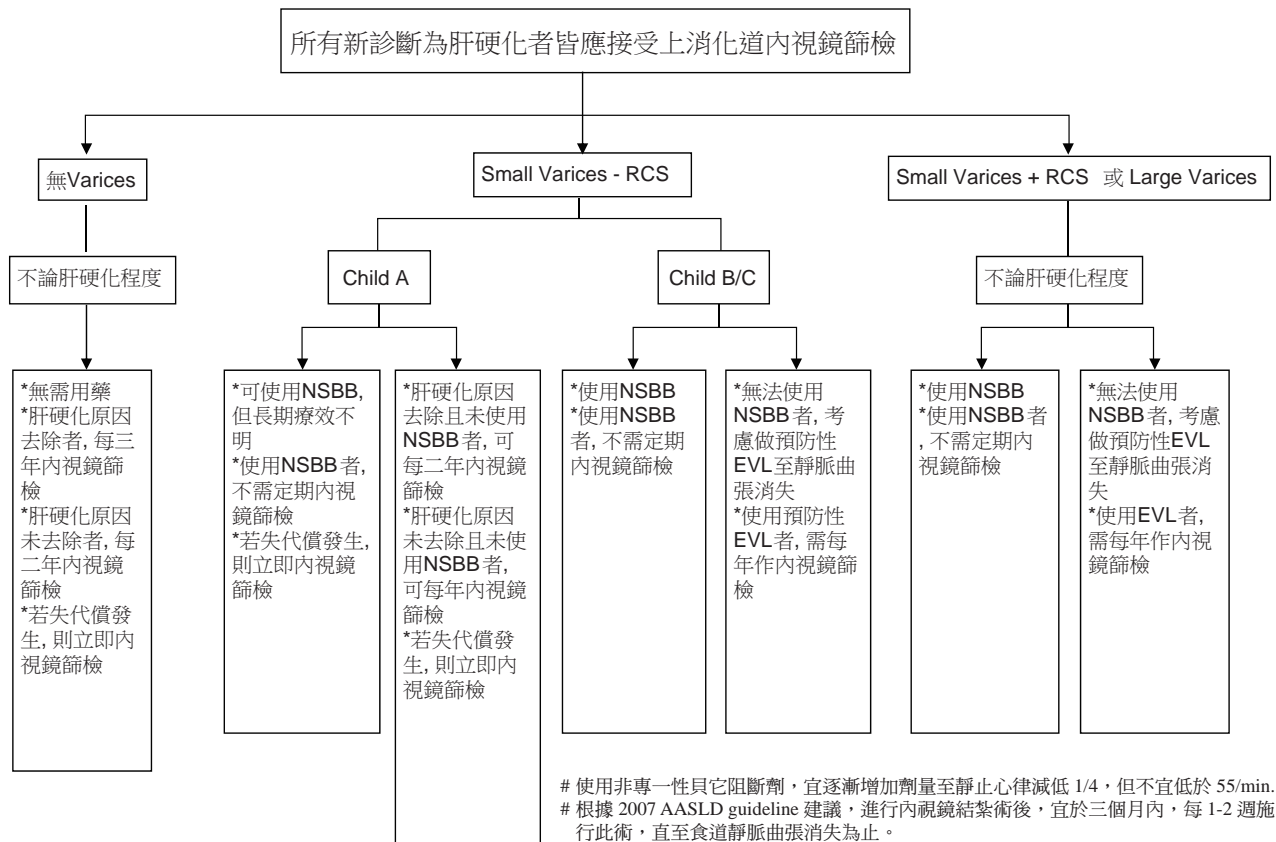
對於大型的食道靜脈曲張，NSBB 可以明顯降低首次出血的風險<sup>4</sup>，其效果與預防性經內視鏡食道靜脈曲張結紮術 (endoscopic variceal ligation; EVL) 相當<sup>15-16</sup>；口服 NSBB 的優點為費用低，且可減少其它門脈高壓併發症之發生率<sup>17-18</sup>，但也有易導致疲倦、頭暈或氣喘等副作用，此皆可導致服藥順從性變差。

內視鏡治療包括硬化療法 (endoscopic injection sclerotherapy; EIS) 與 EVL，對於止血均可達到 90% 的成功率，但 EVL 在預防再出血、止血成功率及減少併發症上較 EIS 為佳<sup>7,19</sup>。預防性 EVL 較無長期服藥順從性與前述藥物副作

用的問題，但需要由嫻熟內視鏡操作的醫師執行，且術後可能會伴隨局部食道潰爛而引致嚴重出血<sup>20-21</sup>。有研究針對預防性 EVL 加上服用 NSBB，與單純預防性 EVL 進行比較，發現前者在預防首次出血與降低死亡率上，並未明顯優於後者<sup>22</sup>。(依 2007 年 AASLD guideline 與 2015 年 Baveno VI 建議，內視鏡篩檢流程見圖二)

### 急性出血之治療

急性出血時，首要保持呼吸道暢通，呼吸及血液循環穩定；呼吸狀況不佳或有吸入性肺炎風險時，應進行氣管內管插管以保護呼吸道；輸液及輸血具有穩定血壓之效果，但過量之輸液反而會導致門脈壓力升高，而更進一步造成持續或反覆出血，甚至提高死亡率，故有研究建議輸血目標值訂在 7-8g/dl 即可<sup>23-24</sup>(亦須考量患者是否有心血管疾病、年齡、心跳血壓狀態及是否仍處於出血中)；有動物實驗指出，輸血



圖二：肝硬化病人的內視鏡篩檢流程。

與輸液相比，較不會導致血液黏稠度下降，所以相對較不易昇高門脈壓力，故也較不易使出血惡化<sup>25</sup>，輸血以 packed RBC 為較佳選擇。針對凝血時間延長或血小板不足之出血者，目前無足夠證據顯示輸注新鮮冷凍血漿或血小板對改善病患預後有幫助<sup>26</sup>。

肝硬化患者於急性腸胃道出血期間，因腸道細菌移行 (translocation)，發生嚴重菌血症的機率會提高，死亡率或再出血率也會因而增加<sup>27</sup>。許多研究顯示使用預防性抗生素可以降低發生菌血症的機率，也可以藉此減少感染症或再出血的發生，進而提高病患短期內的存活率<sup>21,28-29</sup>。由出血開始，連續七天口服 Norfloxacin、點滴注射 Ciprofloxacin 或 Ceftriaxone 三至七日可達到減少上述感染的目的；有些研究甚至認為肝失代償者，使用靜脈注射 Ceftriaxone 比用口服 Norfloxacin 或靜脈注射 Ciprofloxacin 效果更好<sup>27,30</sup>；2011 年，國內有一份引入 113 位患者的研究指出使用 cefazoline 1 g iv q8h 與未打抗生素者相比，具有降低感染率、菌血症及 7 日內再出血率的效果，但在縮短住院天數及改善死亡率方面則看不出明顯差異<sup>31</sup>；2013 年，國內另一份引入 102 人的研究比較了 cefazoline 與 ceftriaxone 用在 Child A 及 Child B/C 腸胃道出血病患上的效果差異，發現在 Child A 的患者上，使用這兩種抗生素在預防感染及再出血率上並無明顯差異，但在 Child B/C 的患者身上，使用 ceftriaxone 的人發生感染及再出血的比率較低<sup>32</sup>。

藥物治療上，可用促使腸道血管收縮的藥物 (vasoactive drugs) 來達到降低門脈壓力並進而止血，這些藥物有：Vasopressin, Terlipressin, Somatostatin 或 Octreotide。這類藥物止血與預防再出血的效果，被認為與 EIS 相當，且副作用更少<sup>33-34</sup>；達成止血的機率有 60-80%<sup>35</sup>，2011 APASL guideline 建議應在到院的 30 分鐘內投予這類藥物<sup>36</sup>。Vasopressin 可有效地使腸道血管收縮，然而它也有造成血壓升高，心臟、腸或身體末梢缺血等眾多嚴重副作用，故而目前已不建議使用；Terlipressin 則是一種合成的 Vasopressin 類似物，具有較長的作用時間

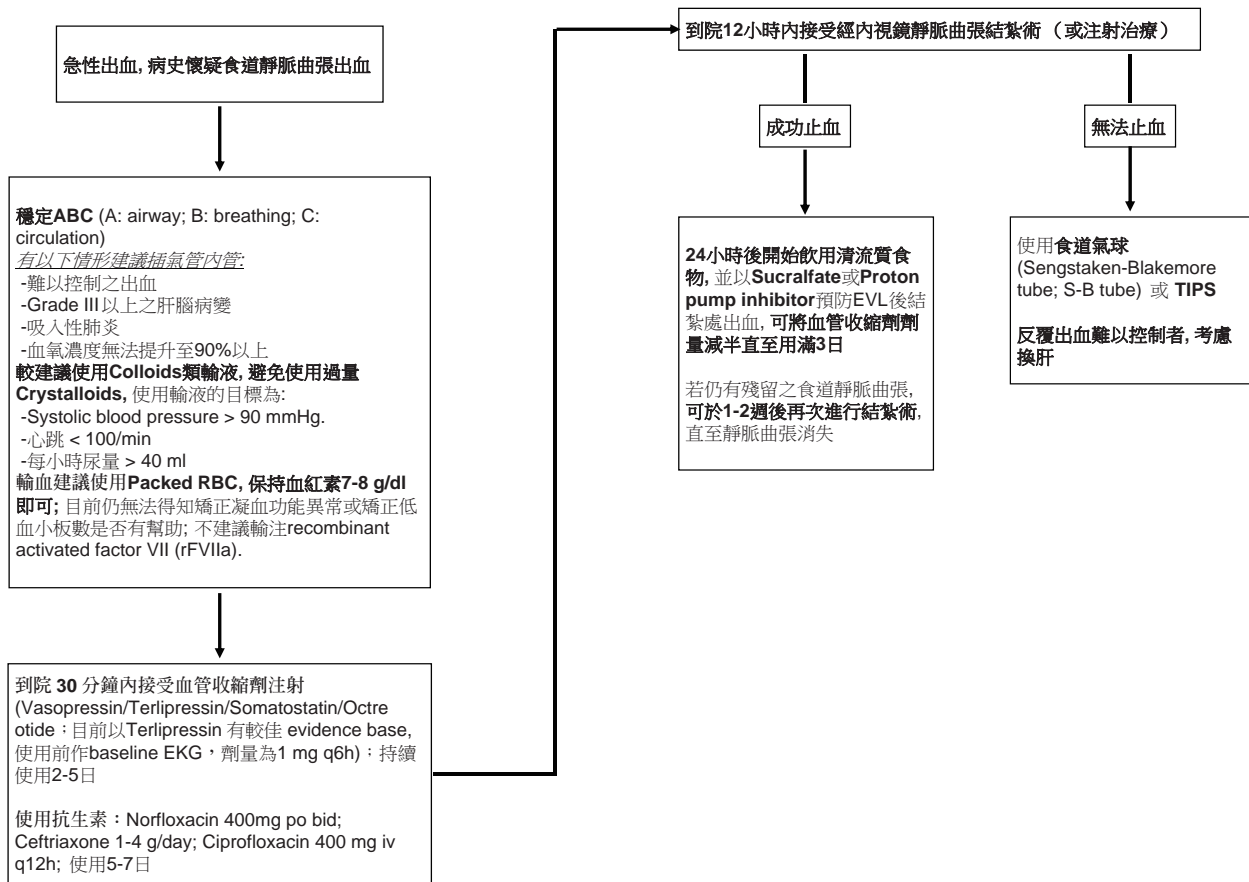
與較少的副作用<sup>3,10,37</sup>，亦是目前有較強證據可降低急性食道靜脈曲張出血死亡率的藥<sup>3</sup>，其劑量及使用方式為 2 mg iv bolus + 1 mg iv q6h，使用 vasopressin 或 terlipressin 前，建議作 baseline 12-lead EKG；Somatostatin 是一種天然的胜肽，具有抑制腸胃蠕動、減少分泌荷爾蒙及降低血流量的作用，因此可降低門靜脈及其側枝循環血管內的血壓<sup>37</sup>。Octreotide 是合成的 Somatostatin 類似物，其效力較強，作用時間也更長，然而在急性上消化道靜脈曲張出血的止血上，其效力仍待證明<sup>11,37</sup>，其使用方法為先 iv bolus 50ug，接著以每小時 50ug 的速度持續輸注，若一小時內出血仍未獲得控制，則可再 iv bolus 50ug。

隨著藥物治療開始，內視鏡檢查應在患者到院後的 12 小時內進行<sup>10</sup>，對食道靜脈曲張出血而言，EVL 比 EIS 適合<sup>21</sup>；合併藥物與 EVL 比起單獨使用 EVL，有較高的初步止血成功率與較低的 5 日內再出血率，然而兩者之死亡率無明顯差異。

經頸靜脈肝內門體靜脈支架分流術 (transjugular intrahepatic portosystemic shunt；TIPS) 在過去一般被認為是在藥物及內視鏡治療失敗後的救援治療，但 2010 年一份發表在新英格蘭醫學期刊的研究論文發現：針對 Child B/C 的患者，在實施食道靜脈曲張出血之標準治療 (內視鏡 + 抗生素 + 促使腸道血管收縮的藥物) 後的 72 小時內，施予 TIPS 那一組，止血失敗率較低、再出血率及死亡率也較低<sup>38</sup>，而且，肝腦病變之發生率在施予 TIPS 那一組也沒有較高，而沒有早期施予 TIPS 者，預後較差；雖然目前仍待有更多研究來驗證前述發現，但對於嚴重肝硬化又合併食道靜脈曲張出血者，及早施予 TIPS 確實是可以考慮的治療方式之一。(依 2011 年 APASL guideline，急性出血治療流程見圖三)

## 次級預防

發生過第一次食道靜脈曲張出血而存活下來者，若未接受預防再出血的治療，兩年內有 60% 會再次出血，死亡率為 33%<sup>3-4</sup>。出血若控



圖三：肝硬化食道靜脈曲張急性出血處理流程。

制住，應儘快於病患穩定後針對再次出血開始預防<sup>9-10</sup>。

非專一性貝它阻斷劑藉由讓門脈壓力下降，可使再出血的機率由60%降至約42%<sup>3-4,24</sup>，若無禁忌症，建議於急性出血控制住之後第三至五天開始使用；此類藥物與Nitrate類藥物(ISMN)合用，可使門脈壓力降更低，然而，現有的證據並沒能證實合用Nitrate類藥物可獲致更優異的臨床療效，反而許多患者因為藥物合用後產生更多的副作用而導致治療無法持續下去<sup>39-40</sup>。

EVL與合併性藥物治療(NSBB & ISMN)經比較，預防再出血的成效相當，但藥物治療組的存活時間較長<sup>41-44</sup>；EVL結合藥物治療，預防再出血的效果比單純EVL為佳<sup>45-46</sup>，所以面對首次食道靜脈曲張出血後，應儘速施行EVL且合併NSBB藥物治療<sup>10</sup>。

TIPS相較於內視鏡加藥物治療，可以更加

降低再出血的機率<sup>47-49</sup>，但對於病患之存活率並不具更佳優勢，且其成本較高，肝腦病變之風險也較高；目前還是較建議將其納為傳統內視鏡加藥物治療失敗後的選擇。如果TIPS的材質或技術可以有較突破性的進展(如：支架通暢性維持更久)，也許它在預防再出血的重要性可以更為提升。

## 結 論

以EVL或NSBB藥物治療來進行首次出血的預防，應實施的對象為：1. 具有大型食道靜脈曲張 2. 小型食道靜脈曲張，但肝失代償 3. 靜脈曲張有明顯red color sign。

發生急性出血時，優先穩定病患之呼吸心跳及血壓等生命徵象，並應儘速投予可使腸道血管收縮之藥物如：Terlipressin，同時投予抗生素，並於到院12小時之內進行經內視鏡靜脈曲張結紮術。

初次出血控制住之後，應待病患穩定後，儘速進行次級預防：將靜脈曲張依次結紮完畢，同時投予非專一性貝它阻斷劑。

TIPS 目前的定位是若內視鏡加藥物治療的次級預防失敗後，所進行的附加治療選項。

對於食道靜脈曲張出血的治療，雖然近年來持續有進步，但未來仍有賴藉由持續的新藥研發、內視鏡技術進步、換肝技術之持續進步及肝硬化治療之持續進展來達到更好的成果。

## 參考文獻

- Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2254-61.
- Merli M, Nicolini G, Angeloni S, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2003; 38: 266-72.
- D'Amico G, Pagliaro L, and Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 475-505.
- Bosch J, Garcia-Pagan JC. Prevention of variceal rebleeding. *The Lancet* 2003; 361:952-4.
- Abraldes JG, Villanueva C, Banares R, et al. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *J Hepatol* 2008; 48: 229-36.
- Bosch J, Thabut D, Albillos A, et al. Recombinant factor VIIa for variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 2008; 47:1604-14.
- Villanueva C, Piqueras M, Aracil C, et al. A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding. *J Hepatol* 2006; 45: 560-7.
- Lebrech D, Nouel O, Corbic M, et al. Propranolol--a medical treatment for portal hypertension? *Lancet*. 1980;8187:180-2.
- Garcia-Tsao G. and Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 823-32.
- Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46: 922-38.
- Thalheimer U, Triantos C, Goulis J, et al. Management of varices in cirrhosis. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 721-35.
- Reiberger T, Ulbrich G, Ferlitsch A, et al. Carvedilol for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with haemodynamic non-response to propranolol. *Gut* 2013; 62: 1634-41.
- Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, et al. Nonselective beta blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 1680-9.
- Merkel C, Marin R, Angeli P, et al. A placebo-controlled clinical trial of nadolol in the prophylaxis of growth of small esophageal varices in cirrhosis. *Gastroenterology* 2004; 127: 476-84.
- Gluud LL, Klingenberg S, Nikolova D, et al. Banding ligation versus beta-blockers as primary prophylaxis in esophageal varices: systematic review of randomized trials. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2842-8.
- Lay CS, Tsai YT, Lee FY, et al. Endoscopic variceal ligation versus propranolol in prophylaxis of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 413-9.
- Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J, et al. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37: 902-8.
- Perez-Ayuso RM, Pique JM, Bosch J, et al. Propranolol in prevention of recurrent bleeding from severe portal hypertensive gastropathy in cirrhosis. *Lancet* 1991; 337:1431-4.
- Avgerinos A, Armonis A, Stefanidis G, et al. Sustained rise of portal pressure after sclerotherapy, but not band ligation, in acute variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39: 1623-30.
- Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, et al. The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. *J Hepatol* 2008; 48: S68-92.
- Garcia-Pagan JC and Bosch J. Endoscopic band ligation in the treatment of portal hypertension. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2: 526-35.
- Sarin SK, Wadhawan M, Agarwal SR, et al. Endoscopic variceal ligation plus propranolol versus endoscopic variceal ligation alone in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 797-804.
- Castaneda B, Morales J, Lionetti R, et al. Effects of blood volume restitution following a portal hypertensive-related bleeding in anesthetized cirrhotic rats. *Hepatology* 2001; 33: 821-825.
- Franchis R de. Evolving consensus in portal hypertension report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005; 43: 167-76.
- Hilzenrat N, Arish A, Yaari A, et al. Blood viscosity, hemodynamics and vascular hindrance in a rat model of acute controlled bleeding and volume restitution with blood or Haemacel. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 371-6.
- Franchis R de, on behalf of the Baveno VI faculty. Expanding consensus in portal hypertension; Report of the Baveno VI consensus workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63: 743-52.
- Fernandez J, Arbol LR de, Gomez C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006; 131: 1049-56.
- Vivas S, Rodriguez M, Palacio MA, et al. Presence of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients is independently associated with early mortality and failure to control bleeding. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 2752-7.

29. Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, et al. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002; 2: CD002907.
30. Bernard B, Grange JD, Khac EN, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999; 29: 1655-61.
31. Xu HW, Wang JH, Tsai MS, et al. The effects of cefazolin on cirrhotic patients with acute variceal hemorrhage after endoscopic interventions. *Surg Endosc*. 2011; 25:2911-8.
32. Wu CK, Wang JH, Lee CH, et al. The outcome of prophylactic intravenous cefazolin and ceftriaxone in cirrhotic patients at different clinical stages of disease after endoscopic interventions for acute variceal hemorrhage. *PLoS One* 2013; 8: e61666.
33. Bildozola M, Kravetz D, Argonz J, et al. Efficacy of octreotide and sclerotherapy in the treatment of acute variceal bleeding in cirrhotic patients. A prospective, multicentric, and randomized clinical trial. *Stand J Gastroenterol* 2000; 35: 419-25.
34. Escorsell A, Arbol LR del, Planas R, et al. Multicenter randomized controlled trial of terlipressin versus sclerotherapy in the treatment of acute variceal bleeding: the TEST study. *Hepatology* 2000; 32: 471-6.
35. Ioannou G, Doust J, and Rockey DC. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003; 1: CD002147.
36. Diagnosis and management of acute variceal bleeding: Asian Pacific Association for Study of the Liver recommendations. *Hepatol Int* 2011; 5: 607-24.
37. Franchis R de. Somatostatin, somatostatin analogues and other vasoactive drugs in the treatment of bleeding oesophageal varices. *Dig Liver Dis* 2004; 36: S93-100.
38. Garcia-Pagan JC, Caca K, Bureau C et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med* 2010; 362: 2370-9.
39. Gluud LL, Langholz E, and Krag A. Meta-analysis: isosorbide mononitrate alone or with either beta-blockers or endoscopic therapy for the management of oesophageal varices. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 859-71.
40. Gournay J, Masliah C, Martin T, et al. Isosorbide mononitrate and propranolol compared with propranolol alone for the prevention of variceal rebleeding. *Hepatology* 2000; 31: 1239-45.
41. Lo GH, Chen WC, Lin CK, et al. Improved survival in patients receiving medical therapy as compared with banding ligation for the prevention of esophageal variceal rebleeding. *Hepatology* 2008; 48: 580-7.
42. Patch D, Sabin CA, Goulis J, et al. A randomized, controlled trial of medical therapy versus endoscopic ligation for the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1013-9.
43. Romero G, Kravetz D, Argonz J, et al. Comparative study between nadolol and 5-isosorbide mononitrate vs. endoscopic band ligation plus sclerotherapy in the prevention of variceal rebleeding in cirrhotic patients: a randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 601-11.
44. Villanueva C, Minana J, Ortiz J, et al. Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. *N Engl J Med* 2001; 345: 647-55.
45. Pena J de la, Brullet E, Sanchez-Hernandez E, et al. Variceal ligation plus nadolol compared with ligation for prophylaxis of variceal rebleeding: a multicenter trial. *Hepatology* 2005; 41: 572-8.
46. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, et al. Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralbate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: a prospective, randomized trial. *Hepatology* 2000; 32: 461-5.
47. Gulberg V, Schepke M, Geigenberger G, 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. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 338-43.
48. Jalan R, Forrest EH, Stanley AJ, et al. A randomized trial comparing transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt with variceal band ligation in the prevention of rebleeding from esophageal varices. *Hepatology* 1997; 26: 1115-22.
49. Pomier-Layrargues G, Villeneuve JP, Deschenes M, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) versus endoscopic variceal ligation in the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis: a randomised trial. *Gut* 2001; 48: 390-6.

# Cirrhosis with Esophageal Variceal Hemorrhage: Updated Principles of Prophylaxis and Treatment

Chia-Jen Hsiao<sup>1,2</sup>

*<sup>1</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, Internal Medicine,  
Armed Forces Taoyuan General Hospital;*

*<sup>2</sup>National Defense Medical Center*

Gastroesophageal varices are present in approximately 50% of patients with cirrhosis, and hemorrhage of the varices serves as an important factor of death in cirrhotic patients. Patients without varices develop them at a rate of 8% per year, and the strongest predictor for development of varices is a hepatic venous pressure gradient (HVPG) >10 mmHg. The predictors of variceal bleeding are: 1. Size of the varices. 2. Severity of cirrhosis. 3. Endoscopic presentation of red color signs. The gold standard in the diagnosis of varices is esophagogastroduodenoscopy (EGD). EGD should be performed once the diagnosis of cirrhosis is established. In patients with compensated cirrhosis who have no varices on screening endoscopy and whom the etiologic factors were removed, the EGD should be repeated in 3 years. In those who have small varices and whom the etiologic factors were removed, or in those without varices but are with ongoing liver injury, the EGD should be repeated in 2 years. In the presence of decompensated cirrhosis or large varices, EGD should be repeated at yearly intervals. Non-selective beta blockers therapy or prophylactic endoscopic variceal ligation (EVL) should be undertaken to prevent first variceal bleeding in patients with small varices and decompensated cirrhosis, large varices or those with red color signs. In acute esophageal variceal hemorrhage, intravascular volume support and blood transfusion to keep hemoglobin around 7-8 g/dl are optimal. Short-term (maximum 7 days) antibiotic prophylaxis should be instituted in any patient with cirrhosis and variceal hemorrhage. Pharmacological therapy (somatostatin or its analogues: octreotide and vapreotide; vasopressin or its analogue: terlipressin) should be initiated as soon as variceal hemorrhage is suspected and continued for 3–5 days after diagnosis is confirmed. EGD, performed within 12 hours, should be used to make the diagnosis and to treat variceal hemorrhage, either with EVL or sclerotherapy. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) and balloon tamponade could be used if combined pharmacological and endoscopic control fails. (J Intern Med Taiwan 2016; 27: 309-316)