

Richtlijn

Bloedingen tractus digestivus

September 2017

Colofon

Bloedingen tractus digestivus
ISBN ***

© 2017

De richtlijn 'Bloedingen van de tractus digestivus 2017' is mede tot stand gekomen door het programma richtlijn ontwikkeling van de SKMS (Stichting Kwaliteitgelden Medisch Specialisten). Hierbij wordt gebruikt gemaakt van Evidence Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO) van de Orde van Medisch Specialisten en wordt de literatuur gewogen volgens het zogenaamde GRADE (Grading of Recommendations, Assessment Development and Evaluation) principe. De huidige herziene versie is gebaseerd op de vorige richtlijn 2010 en de daarna verschenen literatuur en ontstane inzichten.

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande schriftelijke toestemming van de Nederlandse Vereniging MDL arsten te Haarlem.

Deze richtlijn is samengesteld en in oktober 2017 goedgekeurd door de leden van de Nederlandse Vereniging MDL artsen (NVMDL), de Nederlandse Vereniging voor Interventie Radiologie (NVIR) en de Nederlandse Vereniging voor Gastro Intestinale Chirurgie (NVGIC). De richtlijn vertegenwoordigt de geldende professionele standaard ten tijde van de opstelling van de richtlijn. De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. De toepasbaarheid van de richtlijn in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor, in het belang van een goede zorg voor de patiënt, afwijking van de richtlijn wenselijk is.



NEDERLANDSE VERENIGING VAN MAAG-DARM-LEVERARTSEN

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep	5
Werkwijze	6
Veranderingen ten opzichte van de richtlijn "Bloedingen van de tractus digestivus" uit 2010.....	6
Samenvatting met aanbevelingen	7
Algemeen beleid bloedingen uit de hoge en lage tractus digestivus	11
Algemeen en aanvullend onderzoek	11
Eerste behandeling gericht op hemodynamische stabilisatie en bewaking	12
Transfusiebeleid.....	13
Antistolling.....	14
Referenties.....	17
Sedatie bij spoedendoscopieën	19
Inleiding.....	19
Personeel tijdens de spoedendoscopie	20
Monitoring	21
Bewaking na de endoscopie.....	21
Locatie van de spoedendoscopie, airway management.....	21
Referenties.....	23
Bloedingen uit de bovenste tractus digestivus	25
Begripsbepaling	25
Acute niet-varicesbloedingen	25
Epidemiologie	25
Etiologie	25
Aanvullend onderzoek	26
Behandeling van ulcusbloeding	27
Endoscopische behandeling van overige bovenste tractus bloedingen	29
Controle van de patiënt na endoscopische interventie	29
Behandeling van recidief bloedingen	30
Radiologische diagnostiek en behandeling	31
Tweede recidiefbloeding.....	32
Persisterende tractus digestivusbloeding zonder aantoonbare oorzaak	33
Referenties.....	34
Varicesbloedingen	37
Epidemiologie en etiologie	37
Beloop en prognose van actieve varicesbloedingen	38
De behandeling van de acute slokdarmvaricesbloeding	38
Endoscopische behandeling van de acute bloeding	43
Secundaire profylaxe (farmacologisch en endoscopisch)	46
Radiologische behandeling bij varicesbloedingen	48
Chirurgie.....	50
Referenties.....	51
Bloeding uit het onderste deel van de tractus digestivus	56
Begripsbepaling	56
Etiologie	56
Epidemiologie	56
Klinische indeling van bloeding.....	56
Diagnostiek	57
Eerste behandeling	58
Angiografie en embolisatie bij bloeding van lage tractus digestivus.....	58

Referenties.....	61
Bijlage 1	63
Indeling van de literatuur op basis van GRADE	63
Bijlage 2	64
Rockall-score	64
Bijlage 3	65
Forrest-classificatie	65
Bijlage 4	66
Algoritme voor het beleid bij ulcusbloeding	66
Bijlage 5	67
Algoritme voor het beleid bij varicesbloeding	67
Bijlage 6	68
Time out-procedure.....	68
Bijlage 7	69
Child-Pugh classificatie.....	69
Bijlage 8	70
Gastro-oesofageale varices	70
Bijlage 9	71
MELD-score	71
Bijlage 10	72
Sengstaken – Blakemore-ballon	72
Bijlage 11	73
Algoritme voor het beleid bij lage tractus digestivusbloeding	73

Samenstelling van de werkgroep

Prof. dr. O.M. van Delden, interventie radioloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam (NVR / NVIR)

Dr. N.L. de Groot, aios MDL, UMCU, Utrecht (NVMDL)

Dr. R.W.M. van der Hulst, MDL-arts, Spaarne Gasthuis, Haarlem (NVMDL) (voorzitter)

Dr. M. Klemt-Kropp, MDL-arts, Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar (NVMDL)

Dr. M.E. van Leerdam, MDL-arts, Antoni van Leeuwenhoek huis, Amsterdam (NVMDL)

Dr. R.J.L.F. Loffeld, internist, Zaaans Medisch Centrum, Zaandam

Prof. dr. C. Rosman, GI chirurg, Radboudumc, Nijmegen (NVH / NVGIC)

Werkwijze

Het doel van de richtlijn *Bloedingen tractus digestivus* is een praktische werkwijze te geven, zo veel mogelijk evidence based, voor de diagnostiek en behandeling van acute tractus digestivusbloedingen. De richtlijn is multidisciplinair ontwikkeld.

De werkgroep heeft de voorgaande CBO-richtlijn *Bloedingen tractus digestivus* uit 2010 als basis gebruikt en deze herschreven, geactualiseerd en uitgebreid.

Naar aanleiding van punten van discussie binnen de werkgroep werd gericht literatuuronderzoek gedaan in Medline, Pubmed en in de Cochrane database vanaf 2010 tot en met juli 2017.

Voor de richtlijn is gebruik gemaakt van het GRADE-systeem (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) voor het beoordelen en de gradatie van bewijs en aanbevelingen (bijlage 1). Dit is conform het huidige advies van het CBO en SKMS.

Alle onderwerpen en potentiële discussiepunten zijn in de werkgroep besproken en hebben geleid tot consensus. Indien geen "evidence based" uitspraak mogelijk (door te weinig bewijs in literatuur), is de "expert based" opinie van de werkgroep lijdend na verkrijging van consensus. Op het concept van de richtlijn hebben de leden van de Nederlandse Vereniging voor Maag-Darm-Leverartsen, de Nederlandse Internisten Vereniging, de Nederlandse Vereniging voor Gastro Intestinale Chirurgie en de Nederlandse Vereniging voor (interventie) Radiologie commentaar kunnen leveren. Daarnaast heeft een tevoren aangekondigd symposium over de concept richtlijn bloedingen tractus digestivus op de najaarsvergadering van de "Dutch Digestive Disease" plaatsgevonden voor de leden van bovengenoemde wetenschappelijke verenigingen. De definitieve tekst van de richtlijn is tot stand gekomen na weging en verwerking van de geleverde commentaren.

De geldigheid van de richtlijn vervalt in ieder geval vijf jaar na datum van aanneming van de richtlijn of eerder indien op kortere termijn herziening van de richtlijn plaatsvindt.

Veranderingen ten opzichte van de richtlijn "Bloedingen van de tractus digestivus" uit 2010

- Bij ernstige, acute (klinisch relevante) bovenste tractus digestivus bloeding met hemodynamisch instabiele patiënt, of patiënt met hoog risico door comorbiditeit, wordt aangeraden om binnen 12 uur een gastro-intestinale endoscopie te verrichten.
- Bij ernstige, acute (klinisch relevante) lage tractus digestivus bloeding wordt bij hemodynamische instabiliteit, radiologische diagnostiek middels CT-angiografie aanbevolen en bij gevonden bloeding gevolgd door angiografie met embolisatie.
- De Nederlandse multidisciplinaire richtlijn sedatie en analgesie (PSA) op locaties buiten de operatiekamer uit 2012 is van toepassing.
- Het DOAC-beleid bij acute tractus digestivus bloedingen wordt besproken.
- Nieuwe inzichten bij de therapie van maagfundusvarices worden besproken.
- Nieuwe inzichten bij antibioticaprofylaxe, bij varicesbloeding bij patiënten met gevorderde levercirrose, en bloedingsrecidiefprofylaxe na doorgemaakte varicesbloeding, komen voor het voetlicht alsmede overbruggende therapie bij bloedende oesofagusvarices tot aan het verkrijgen van definitieve hemostase.

Samenvatting met aanbevelingen

Bloeding uit bovenste deel tractus digestivus

Diagnostiek

- Anamnese: let op gebruik van medicatie zoals NSAID's, COX-2-antagonisten, clopidogrel, acetylsalicylzuur, DOAC en coumarinederivaten, aortaprothese in de voorgeschiedenis en bekende levercirrose.
- Fysisch diagnostisch onderzoek: let op hemodynamiek (bloeddruk, pols, diurese en bewustzijn).
- Ten minste aanbevolen laboratoriumonderzoek: Hb/Ht, trombocyten, bloedgroep en rhesusfactor, kruisbloed, INR bij coumarinegebruik, transaminases, alk fosf, γ GT, bilirubine, kalium, ureum en kreatinine.
- Blatchford-score of Rockall-score (zie tabel 1 blz. 13 en bijlage 2).

Eerste behandeling: stabilisatie

- Altijd goedlopend infuus geven met grote infuusnaald.
- Pols en RR bewaken. Urine productie monitoren (> 30 cc/uur). Volume resusciteren: bijvoorbeeld NaCl of Ringer's lactaat.
- Uitkijken voor aspiratie; zo nodig prokinetica en continue afzuigen.
- Op indicatie (hemodynamische instabiliteit, INR $> 1,5$) anticoagulantia couperen.
- Patiënten opnemen op afdeling met bewaking. Hoogrisicopatiënten (comorbiditeit) op MCU/ICU of op bloedingen-gespecialiseerde afdeling bewaken.

Aanvullend onderzoek

- Altijd oesofagogastroduodenoscopie bij voorkeur met een endoscoop met groot werkkanaal.
- Bij massale bloeding of hemodynamische instabiliteit: endoscopie na stabilisatie.
- Bij hemodynamische stabiliteit en inschatting van niet-bedreigende bloeding: endoscopie binnen 24 uur indien klinisch relevant.
- Bij persisterende bloeding en negatieve endoscopische bevindingen van de bovenste tractus digestivus: overweeg coloscopie.
- CT-angiografie kan worden overwogen bij manifeste hoge tractus digestivusbloeding en niet-conclusieve endoscopie.
 - Bij endoscopisch onbehandelbare bloedingsbron: indien mogelijk lokaliseren, markeren en daarna direct angiografie en eventueel embolisatie.
- CT-angiografie bij: ernstig instabiele patiënt met in de voorgeschiedenis een centrale vasculaire reconstructie, verdenking aorta-enterale fistel, endoscopisch aangetoonde hemobilie of hemosuccus pancreaticus.

N.B. Patiënten met een hoog risico op recidief bloeding (zie bijlage 3: Forrest-classificatie) in vroeg stadium overleggen met radioloog en chirurg.

Behandeling

- Protonpomremmer (PPI) bij ulcusbloeding.
- Vasoactieve medicatie bij verdenking op varicesbloeding.
- AB-profylaxe bij varicesbloeding.
- Indien mogelijk en geïndiceerd: de oorzaak van de bloeding endoscopisch lokaal behandelen.
- Bij herhaalde endoscopische onmogelijkheid en bij recidief bloeding: overweeg selectieve angiografie en embolisatie.
- Bij onmogelijkheid/niet-succesvolle endoscopische en/of radiologische behandeling: overweeg chirurgische interventie waarbij het doel is de bloeding tot staan te brengen.

Algoritme voor het beleid bij ulcusbloeding: bijlage 4.

Varicesbloeding

Diagnostiek:

Zie bovenstaand "Bloeding uit bovenste deel tractus digestivus".

Eerste behandeling: stabilisatie

- Altijd goedlopend infuus geven met grote infuusnaald.
- Pols en RR bewaken. Urine productie monitoren (> 30 cc/uur). Volume resusciteren: bijvoorbeeld NaCl, gelofusine of andere plasma-expander.
- Uitkijken voor aspiratie.
- Geen routinematig gebruik van stollingsfactoren of trombocytconcentraten.
- Restrictief transfusiebeleid: streef-Hb 5.0 mmol/l, overtransfusie voorkomen.
- Patiënten opnemen op afdeling met hemodynamische bewaking. Hoogrisicopatiënten (comorbiditeit) op MCU/ICU of op bloedingen-gespecialiseerde afdeling bewaken.

Aanvullend onderzoek:

- Altijd oesofagogastroduodenoscopie.
- Bij massale bloeding of hemodynamische instabiliteit: endoscopie na stabilisatie maar binnen 12 uur.
- Bij hemodynamische stabiliteit en inschatting van niet-bedreigende bloeding: endoscopie binnen 24 uur.

Behandeling

- Vasoactieve therapie met octreotide 50 µg als bolus, gevolgd door 25 - 50 µg/uur (300 – 600 µg/12uur) gedurende 5 dagen.
- Gelijktijdige therapie met PPI is niet geïndiceerd.

- Altijd bij opname antibiotica starten. Geadviseerd wordt een antibioticum met gramnegatief spectrum, bijvoorbeeld fluorochinolonen per os gedurende 7 dagen. Bij gevorderde cirrose (Child-Pugh B en C): bij voorkeur ceftriaxon 1 x 1000mg i.v. gebruiken.
- Endoscopische therapie: rubberbandligatie bij oesofagusvarices en GOV 1, cyanoacrylaat bij GOV 2 en IGV 1 en 2.
- Tijdelijke overbrugging tot definitieve hemostase met ballontamponade is een optie. Als alternatief zou een zelfexpanderende, gecoverde metalstent (SX Ella Stent Danis) geplaatst kunnen worden.
- Bij recidiefbloeding: binnen 5 dagen na initiële hemostase re-endoscopie met nieuwe behandeling.
- Als endoscopisch geen hemostase bereikt wordt valt plaatsen van een TIPS als rescue therapie te overwegen.
- Bij een gevorderde levercirrose (Child-Pugh B of C) en ontbreken van contra-indicaties wordt het plaatsen van een TIPS 5 dagen na endoscopische hemostase aanbevolen.
- Na hemostase is preventie van hepatische encefalopathie nodig met 2 x 25ml lactulose per os, of bij een hoog aspiratierisico 300ml lactulose in 700ml water als klysma.
- Het hervatten van enterale voeding kan zo spoedig mogelijk na hemostase.
- Na einde van de vasoactieve therapie: opstarten van de farmacologische recidiefprohylaxe met propranolol o.g.v. de hartfrequentie. Carvedilol kan een alternatief zijn in een dosis tot maximaal 1 x 12,5mg per os.
- Endoscopische recidiefprohylaxe in combinatie met farmacologische therapie; bij oesofagusvarices door middel van endoscopische rubberbandligatie om de 2 tot 4 weken tot eradicatie van de varices.
- Tijdelijke therapie met een PPI valt te overwegen om de kans op bloeding uit ligatie ulcera te verminderen. Maagvarices worden met cyanoacrylaat ge-eradiceerd.

Algoritme voor het beleid bij varicesbloeding: zie bijlage 5.

Sedatie bij acute tractus digestivus bloedingen

- Sedatie bij spoed-endoscopieën voor acute tractus digestivus bloedingen is aan te bevelen. Omdat de sedatie intrinsieke risico's heeft, moet de beslissing om wel of niet te sederen op individuele patiënt basis worden gemaakt.
- De spoed-endoscopie zou bij voorkeur plaats moeten vinden op een hiervoor geoutilleerde, bewaakte afdeling met eventuele ondersteuning van anesthesie- of ICU-personeel.
- Pulsoximetrie en automatische bloeddrukmeting is de minimaal vereiste monitoring.
- Een routinematige, endotracheale intubatie voor de endoscopie is niet nodig, maar wordt wel sterk aanbevolen bij hemodynamische instabiliteit en/of hematemesis.
- De patiënt moet na een spoed-endoscopie onder sedatie altijd op een bewaakte afdeling uitslapen.

Bloeding uit onderste deel tractus digestivus

Diagnostiek

- Anamnese: let op gebruik van medicatie zoals NSAID's, COX-2-antagonisten, clopidogrel, acetylsalicylzuur, DOAC en coumarinederivaten. Is er sprake van centrale vasculaire reconstructie?
- Fysisch diagnostisch onderzoek: perianaal goed inspecteren en rectaal toucher.
- Cave: ook een bloeding uit het bovenste deel van de tractus kan zich manifesteren met rood bloedverlies per anum (hoge passagesnelheid door de darm). Bij massaal bloedverlies eerst gastroscopie doen!

Stabilisatie

Zie bovenstaand "Varicesbloeding".

Aanvullend onderzoek

- Endoscopie: coloscopie (na adequate darm voorbereiding), bij voorkeur tot in het terminale ileum. Eventueel proctoscopie.
- Een acute endoscopie zonder adequate darmvoorbereiding is zinloos.
 - Bij hemodynamisch instabiele patiënten heeft het de voorkeur een CT-angiografie te verrichten, eventueel gevolgd door selectieve angiografie met embolisatie.
- CT-angiografie wanneer bloedingsbron onbekend is gebleven na endoscopie.

Behandeling

- Algemene behandelingsadviezen zijn in principe niet anders dan bij een bloeding in het bovenste deel van de tractus digestivus.
- Bij hemodynamisch stabiele patiënt: indien mogelijk lokaal endoscopisch behandelen.
 - Bij hemodynamische instabiliteit direct overgaan tot CT-angiografie, zonodig gevolgd door selectieve angiografie met embolisatie.
- Bij herhaalde endoscopische onmogelijkheid en bij recidief bloeding, overgaan tot CT angiografie en zo nodig gevolgd door selectieve angiografie en embolisatiecoiling.
 - Indien daarbij geen hemostase kan worden verkregen en hemodynamische instabiliteit of bloedtransfusiebehoefte persisteert, overgaan tot chirurgische interventie nadat de bloedingslocatie zo nauwkeurig mogelijk is vastgelegd.

Algemeen beleid bloedingen uit de hoge en lage tractus digestivus

Algemeen en aanvullend onderzoek

Anamnese

Bij de anamnese zijn van belang:

- De klachten op het moment van consultatie en eventuele klachten die vooraf gingen: rectaal bloedverlies, hematemesis, melena, collaps, pijnklachten, dyspeptische klachten, refluxklachten, dysfagie en veranderd defaecatiepatroon.
- Aspect en kenmerken van het bloedverlies.
- Het gebruik van medicatie: met name NSAID's (let ook op verborgen NSAID-gebruik, drogisterijverkoop), acetylsalicylzuur, coumarinederivaten, clopidogrel, DOAC's (Direct werkende Orale Anticoagulantia) en COX-2-antagonisten.
- Is er sprake van overmatig alcoholgebruik?
- De voorgeschiedenis: zijn er eerder bloedingen opgetreden? Zijn er afwijkingen in het bovenste of onderste deel van de tractus digestivus bekend? Is er een leverziekte? Is er recent een interventie verricht? Heeft de patiënt een centrale vasculaire reconstructie (bijvoorbeeld een aortabroekprothese)?

Lichamelijk onderzoek

Bij het lichamelijk onderzoek moet worden gelet op het volgende:

- Eventuele aanwezigheid van bloed in de mondkeelholte. Er moet duidelijk onderscheid worden gemaakt tussen bloedingen uit het KNO-gebied en hemoptoë.
- Zijn er tekenen van hemodynamische instabiliteit: bleekheid, klamheid, lage bloeddruk en/of snelle pols of verminderd bewustzijn?
- Is er bloed of melena bij rectaal toucher?
- Zijn er tekenen van een leverziekte: spider naevi, erythema palmare, caput medusa, hepatosplenomegalie?

Laboratoriumonderzoek

Het minimaal aanbevolen laboratoriumonderzoek in de acute fase omvat:

- Hb/Ht, trombocyten, bloedgroep en rhesusfactor, kruisbloed en INR in geval van coumarinegebruik.
- Transaminases, alkalische fosfatase en gamma-GT, en bilirubine.
- Kalium, ureum en kreatinine.
- Indien er verdenking bestaat op, of patiënt bekend is met leverlijden: tevens stollingstatus (APTT, protrombintijd of INR) en albumine.

Eerste behandeling gericht op hemodynamische stabilisatie en bewaking

Resuscitatie

Alvorens er aanvullend onderzoek kan worden verricht naar de oorzaak van de bloeding dient een eerste behandeling plaats te vinden om de patiënt te stabiliseren¹.

- Er moet een goedlopend infuus worden ingebracht met een grote infuusnaald. Afhankelijk van de in- of transfusiebehoefte dient een tweede infuus te worden ingebracht.
- Volumeresuscitatie kan worden toegepast middels crystalloïden (bijvoorbeeld NaCl 0,9% of Ringer's lactaat). Op basis van recente literatuur lijkt er geen plaats voor volume resuscitatie middels colloïden zoals albumine of hydroxyethyl starch²⁻⁴.
- Adequate hemodynamische bewaking is nodig. Op welk soort afdeling (zaal, MCU, ICU) de patiënt moet worden opgenomen hangt sterk af van de kliniek van de patiënt, de lokale situatie en beschikbaarheid. Patiënten met significante comorbiditeit en hemodynamische instabiliteit dienen bij voorkeur op de MCU/ICU te worden bewaakt.
- Voor aspiratie moet worden gewaakt! Bij een massale bloeding moet intubatie worden overwogen. Het bewustzijn van de patiënt is mede bepalend voor de noodzaak van deze ingreep.
- De patiënt mag niets per os gebruiken totdat de endoscopie is verricht. Advies over voeding na de endoscopie is afhankelijk van de bevindingen.
- Het nut van een diagnostische maagsonde is onduidelijk en routinematig gebruik wordt niet geadviseerd⁵⁻⁷.

Patiënten die zich presenteren met een verdenking op een tractus digestivus bloeding dienen adequate hemodynamische monitoring te ontvangen	Sterke aanbeveling Moderate evidence
Bij hemodynamische instabiliteit dienen ze volume resuscitatie te krijgen middels crystalloïden	Sterke aanbeveling Moderate evidence

Risico stratificatie

Het gebruik van een prognostische classificatie wordt aanbevolen voor vroege stratificatie van patiënten voor de noodzaak tot endoscopie, in laag- en hoog-risicocategorieën, recidief bloeding en sterfte. Voor hoge tractus digestivus bloedingen zijn de twee meest gevalideerde scores de Blatchford score en de Rockall score^{8,9}. De Blatchford score is ontwikkeld om de noodzaak van een vroege interventie (endoscopie < 24 uur) te voorspellen. Bij een score van 0-1 is de patiënt een laagrisicopatiënt en hoeft er dus niet binnen 24 uur gescopieerd te worden. Ontslag naar huis, maar met poliklinisch vervolg MDL kan worden overwogen, zeker bij een score van 0-1¹⁰⁻¹². De Rockall score is een score waarin ook endoscopische variabelen zijn verwerkt. Deze score is het beste gevalideerd om mortaliteit te voorspellen en kan een inschatting geven hoe ernstig ziek de patiënt is (zie bijlage 2 voor de Rockall-score en tabel 1 voor de Blatchford-score)¹³.

Tabel 1. De Blatchford-score

Aanwijzing voor risico bij opname		Punten
Serumureum (mmol/l)	> 6,5 < 8	2
	> 8 < 10	3
	> 10 < 25	4
	> 25	6
Hemoglobine man (mmol/l)	> 7,5 < 8	1
	> 6,2 < 7,5	3
	< 6,2	6
Hemoglobine vrouw (mmol/l)	> 6,2 < 7,5	1
	< 6,2	6
Systolische bloeddruk, (mm Hg)	100-110	1
	90 - 99	2
	< 90	3
Andere parameters	Polsfreq. > 100/min	1
	Melena	1
	Collaps	2
	Leverziekte	2
	Hartfalen	2

Predictiescore om noodzaak van klinische en endoscopische behandeling te voorspellen. Voor deze score is geen endoscopie nodig. Patiënten met een score lager dan twee (0-1) bij presentatie op de afdeling voor Spoedeisende Hulp kunnen poliklinisch worden behandeld.

Voor lage tractus digestivus bloedingen is er ook gepoogd risicoscores te ontwikkelen om de ernst van de bloeding, mortaliteit maar ook de noodzaak tot interventie te voorspellen. Er zijn wel risicofactoren die geassocieerd zijn met een slechtere uitkomst: hemodynamische instabiliteit bij presentatie, persisterend bloedverlies, comorbiditeiten, leeftijd boven de 60 jaar, een voorgeschiedenis met divertikels en/of angiodysplasiën, verhoogd creatinine en een anemie¹⁴⁻¹⁶. Recent is een nieuwe score ontwikkeld en gevalideerd met een goede voorspellende waarde. Deze score voorspelt of een patiënt met een lage tractus digestivus bloeding veilig ontslagen kan worden zonder endoscopische interventie. Verdere validatie van deze score zal uit moeten wijzen of we deze in de klinische praktijk kunnen gaan toepassen¹⁷.

Er is evenwel geen specifieke score die we op dit moment kunnen aanbevelen.

Patiënten die zich presenteren met een verdenking op een hoge tractus digestivus bloeding met een Blatchford score van 0-1 hoeven geen acute endoscopie te krijgen en mogen naar huis worden ontslagen. Wel bepaalt de MDL arts of poliklinisch vervolg noodzakelijk is.	Sterke aanbeveling Moderate evidence
Voor lage tractus bloedingen is er nog geen leidende predictiescore maar zijn er wel verschillende risicofactoren die een slechtere prognose voorspellen.	Moderate evidence

Transfusiebeleid

- Bij hemodynamische instabiliteit en tekenen van een massale bloeding dient altijd erytrocytenconcentraat gegeven te worden, ook als het uitgangs-Hb normaal is. Bij een acute

bloeding gaan erythrocyten en plasma in gelijke onderlinge verhouding verloren.

Laboratoriumonderzoek zal in dat geval een normaal hemoglobinegehalte tonen. Bij transfusie van meerdere eenheden erythrocytenconcentraat zal ook plasma getransfundeerd moeten worden volgens lokaal transfusie protocol^{18,19}.

- Bij hemodynamische stabiliteit dient men de drempel voor transfusie te individualiseren op basis van gevonden pathologie en weefselhypoxie. Er is opnieuw discussie ontstaan over het nut van restrictief transfusiebeleid versus liberaal transfusiebeleid. Recente publicatie van een randomised-controlled trial waarbij patiënten werden gerandomiseerd tussen restrictief transfusiebeleid (transfusie bij Hb < 4.5 mmol/L) en liberaal transfusiebeleid (transfusie bij Hb < 5.5mmol/L), toonde aan dat een restrictief beleid beter is dan een liberaler beleid²⁰. Het is de vraag of deze studie wel voldoende representatief was voor de gehele populatie met bovenste tractus bloedingen, gezien patiënten met massale bloedingen en patiënten met comorbiditeit werden uitgesloten. Ook een recent Cochrane review en een grote meta-analyse (niet specifiek gericht op tractus digestivus bloeding) toonden dat een liberaal transfusiebeleid niet tot betere uitkomsten leidde in vergelijking met een restrictief transfusiebeleid, of vice versa^{21,22}.

Bij patiënten die zich presenteren met een verdenking op een tractus digestivus bloeding dient men een restrictief transfusiebeleid te voeren. Dit is wel afhankelijk van de comorbiditeit en de etiologie van de bloeding.	Sterke aanbeveling Moderate evidence
---	---

Ons voorlopig advies is terughoudend te zijn met bloedtransfusie. Echter, het bloedtransfusiebeleid kan ruimer zijn bij patiënten met ernstige comorbiditeit.

- Het streef Hb voor een restrictief beleid ligt tussen de 4.5 en 5.5 mmol/l.
- Erythrocytenconcentraat niet bij Hb > 6.0 mmol/l.
- Let op: streef-Hb bij varicesbloedingen niet hoger dan 5 mmol/l.

Antistolling

Tegenwoordig gebruikt een groot percentage van onze patiëntenpopulatie enige vorm van antistolling. Dit kan in de vorm van plaatjesaggregatieremmers, laag-moleculair gewichtsheparine, vitamine K antagonist en de, meer recent ontwikkelde, direct werkende orale anticoagulatia (DOAC). De DOAC's worden steeds vaker toegepast, maar zijn geassocieerd (net als heparine/vitamine K antagonist en plaatjesaggregatieremmers) met een verhoogd risico op tractus digestivus bloedingen²³. Het beleid rondom de antistolling ten tijde van een bloeding is in belangrijke mate afhankelijk van de indicatie voor de antistollingstherapie (bijvoorbeeld primaire vs secundaire profylaxe, zijn er drug-eluting stents geplaatst of heeft patiënt een mechanische hartklep). Een goede afweging dient gemaakt te worden of de potentiële nadelige gevolgen van het staken van de antistolling wel opwegen tegen de voordelen van het continueren ervan. Ons inziens is dit een multidisciplinair besluit en dient er derhalve laagdrempelig overleg plaats te vinden met het voorschrijvende specialisme.

Hierna worden enkele praktische afwegingen en adviezen beschreven voor in de acute bloedingssituatie. Deze zijn in overeenstemming met de recent verschenen "Nederlandse richtlijn Antitrombotische therapie"²⁴.

Vitamine K antagonisten

Bij gebruik van vitamine K antagonisten is het advies de antistolling te couperen bij hemodynamische instabiliteit of bij een INR > 1,4^{25,26}. Bij een massale bloeding dient dit te gebeuren met vierfactorenconcentraat of FFP (indien vierfactorenconcentraat niet aanwezig is), in combinatie met 5-10mg vitamine K langzaam intraveneus. Bij een laag-risicobloeding (hemodynamisch stabiel) kan overwogen worden om alleen vitamine K toe te dienen. Correctie van de coagulopathie mag echter niet leiden tot vertraging van de scopie, tenzij de INR in de supratherapeutische range is. Endoscopische therapie lijkt veilig bij INR < 2,5^{27,28}. De onderbroken anti-coagulantia therapie dient te worden herstart op het moment van ontslag. Uit onderzoek is gebleken dat het herstarten van anticoagulantia geassocieerd is met een lager risico op trombo-embolische events en anderzijds geen verhoogd risico geeft op recidief bloedingen²⁹⁻³¹.

Vitamine K antagonisten dienen gestaakt en gecoupeerd te worden ten tijde van presentatie met een acute tractus digestivus bloeding.	Sterke aanbeveling Low evidence
Hoe snel de correctie dient plaats te vinden is afhankelijk van de ernst van de bloeding.	Sterke aanbeveling Low evidence
Endoscopie is veilig bij een INR < 2.5.	Zwakke aanbeveling Low evidence

Plaatjesaggregatieremmers

Staken en eventueel couperen (middels toedienen van trombocyten) is alleen geïndiceerd wanneer er sprake is van een massale bloeding. In dit geval dienen plaatjesaggregatieremmers gestaakt te worden op het moment van presentatie met een acute tractus digestivus bloeding. Indien blijkt dat het om een laag-risicobloeding gaat, is het advies om de plaatjesaggregatieremmers te continueren in verband met een hoger risico op cerebro-cardiovasculaire events bij staken^{32,33}. De termijn waarop plaatjesaggregatieremmers herstart kunnen worden bij hoog-risico bloedingen staat ter discussie. Bloedingsrisico bij gebruik dient afgewogen te worden tegen thrombo-embolische complicaties na staken. Dit zal enerzijds dus sterk van de indicatie voor gebruik afhangen en anderzijds van de ernst en gecompliceerdheid van de tractus digestivus bloeding. Bij primaire preventie moet de indicatie heroverwogen worden. Bij harde indicaties en massale bloedingen kan overwogen worden om na 3 dagen, na bereikte hemodynamische stabiliteit, de plaatjesaggregatie weer te herstarten²⁸.

Dubbele plaatjesaggregatie/combinatie met vitamine K antagonist

Bij gecombineerd gebruik van acetylsalicylzuur, clopidogrel en/of coumarines heeft het de voorkeur coumarines te stoppen en eventueel te couperen, clopidogrel te staken (in overleg met cardioloog) en acetylsalicylzuur te continueren, of andersom.

Staken en eventueel couperen (middels toedienen van trombocyten) is alleen geïndiceerd wanneer er sprake is van een massale bloeding.	Sterke aanbeveling Moderate evidence
Er dient een zorgvuldige afweging gemaakt te worden alvorens deze medicatie wordt gestaakt.	Sterke aanbeveling Low evidence
Na staken is zo spoedig mogelijk herstarten geïndiceerd.	Sterke aanbeveling Low evidence

DOAC's

DOAC's dienen gestaakt te worden ten tijde van presentatie met een gastrointestinale bloeding. Gezien hun relatief korte werkingsduur (12-24 uur) lijkt dit de meest effectieve maatregel. Vooralsnog lijkt voor alleen dabigatran een goed antidotum beschikbaar; namelijk Idarucizumab (Praxbind, 5gr intraveneus eenmalig)³⁴. Geadviseerd wordt om dit antidotum alleen te gebruiken bij hemodynamische instabiliteit. De werking van de overige DOAC's kan alleen teniet gedaan worden met een hoge dosering 4-factoren concentraat (50 IU/kg). Tranexaminezuur (1g i.v. of oraal; zo nodig na 8 uur herhalen) kan overwogen worden. Indien de DOAC minder dan 2 uur geleden is ingenomen kan actieve kool worden gegeven. Vitamine K en FFP hebben geen rol in het couperen met deze medicijnen^{35,36}. Er zijn meestal lokale protocollen over het couperen van een DOAC.

DOAC's dienen gestaakt te worden ten tijde van presentatie met een acute tractus digestivusbloeding.	Sterke aanbeveling Very low evidence
Couperen is alleen geïndiceerd bij hemodynamische instabiliteit.	Sterke aanbeveling Very low evidence

Referenties

1. Baradari R, Ramdhaney S, Chapalamadugu R, et al. Early intensive resuscitation of patients with upper gastrointestinal bleeding decreases mortality. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(4):619-22
2. Roberts I, Blackhall K, Alderson P, et al. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 11:CD001208
3. Xu JY, Chen QH, Xie JF, et al. Comparison of the effects of albumin and crystalloid on mortality in adult patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Care* 2014; 18(6):702
4. Patel A, Laffan MA, Waheed, et al. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *BMJ* 2014; 349:g4561
5. Srygley FD, Gerardo CJ, Tran T et al. Does this patient have a severe upper gastrointestinal bleed? *JAMA* 2012; 307: 1072 – 1079
6. Huang ES, Karsan S, Kanwal F et al. Impact of nasogastric lavage on outcomes in acute GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 971 – 980
7. Witting MD, Magder L, Heins AE, et al. Usefulness and validity of diagnostic nasogastric aspiration in patients without hematemesis. *Ann Emerg Med* 2004; 43(4):525-32
8. Blatchford O, Murray WR, Blatchford MA. Risk score to predict the need for treatment for upper gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 2000;1318-21
9. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB et al. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1996; 38:316 – 321
10. Cipolletta L, Bianco MA, Rotondano G et al. Outpatient management for low-risk nonvariceal upper GI bleeding: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2002; 55:1 – 5
11. Yang HM, Jeon SW, Jung JT, et al. Comparison of scoring systems for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: a multicenter prospective cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31(1):119-25
12. Stanley AJ, Laine L, Dalton HR, et al. Comparison of risk scoring systems for patients presenting with upper gastrointestinal bleeding: international multicentre prospective study. *BMJ* 2017; 356:i6432
13. Lee MS, Cheng CL, Liu NJ, et al. Comparison of Rockall and Blatchford scores to assess outcome of patients with bleeding peptic ulcers after endoscopic therapy. *Hepatogastroenterology* 2013; 60(128):1990-7
14. Ayaru L, Ypsilantis PP, Nanapragasam A, et al. Prediction of Outcome in Acute Lower Gastrointestinal Bleeding Using Gradient Boosting. *PloS One* 2015; 10(7):e0132485
15. Das A, Ben-Menachem T, Cooper GS, et al. Prediction of outcome in acute lower-gastrointestinal haemorrhage based on an artificial neural network: internal and external validation of a predictive model. *Lancet* 2003; 362(9392):1261-6
16. Strate LL, Saltzman JR, Ookubo R, et al. Validation of a clinical prediction rule for severe acute lower intestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(8):1821-7
17. Oakland K, Jairath V, Uberoi R et al. Derivation and validation of a novel risk score for safe discharge after acute lower gastrointestinal bleeding: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2(9):635-643
18. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology* 2006; 105:198-208.
19. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials group. N Engl J Med.* 1999; 340:409-17
20. Villanueva C, Colomo A, Bosch A et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368: 11 – 21
21. Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 10:CD002042
22. Holst LB, Petersen MW, Haase N, et al. Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ* 2015; 350:h1354
23. Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ et al. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013; 145:105 – 112
24. Brouwer MA, van Hooft JE, Meijer K, Mundt MW, Peters FTM, Prins AJR, Tushuizen ME. Beleid antitrombotische therapie rondom endoscopische procedures. 2016.

25. Jairath V, Kahan BC, Stanworth SJ et al. Prevalence, management, and outcomes of patients with coagulopathy after acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in the United Kingdom. *Transfusion* 2013; 53:1069 – 1076
26. Shingina A, Barkun AN, Razzaghi A et al. Systematic review: the presenting international normalized ratio (INR) as a predictor of outcome in patients with upper nonvariceal gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33:1010 – 1018
27. Choudari CP, Rajgopal C, Palmer KR. Acute gastrointestinal haemorrhage in anticoagulated patients: diagnoses and response to endoscopic treatment. *Gut* 1994; 35:464-6.
28. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015; 47(10):a1-46
29. Witt DM, Delate T, Garcia DA et al. Risk of thromboembolism, recurrent hemorrhage, and death after warfarin therapy interruption for gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med* 2012; 172:1484–1491
30. Sengupta N, Feuerstein JD, Patwardhan VR, et al. The risks of thromboembolism vs. recurrent gastrointestinal bleeding after interruption of systemic anticoagulation in hospitalized inpatients with gastrointestinal bleeding: a prospective study. *Am J Gastro* 2015; 110(2):328-35
31. Strate LL, Gralnek IM. ACG Clinical Guideline: Management of Patients With Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *Am J Gastroenterol* 2016; 111(5):755
32. Sung JJY, Lau JYW, Ching JYL et al. Continuation of low dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 152:1–9
33. Derogar M, Sandblom G, Lundell L et al. Discontinuation of low dose aspirin therapy after peptic ulcer bleeding increases risk of death and acute cardiovascular events. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:38–42
34. Pollack CVJr, Reilly PA, Eikelboob J et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015; 373:511 – 520
35. Abraham NS, Castillo DL. Novel anticoagulants: bleeding risk and management strategies. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29:676 – 683
36. Fawole A, Daw HA, Crowther MA. Practical management of bleeding due to the anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Clev Clin J Med* 2013; 80:443 – 451

Sedatie bij spoedendoscopieën

Inleiding

Een spoedendoscopie bij een acute bloeding is vaak een dramatische gebeurtenis. Er is niet zelden sprake van een levensbedreigende situatie waarin endoscopische interventies om de bloeding te stelpen, nodig zijn. Met het oog op patiëntveiligheid en maximalisatie van de kans op succes van de endoscopische verrichting dient de werkomgeving optimaal te zijn. Daarbij zijn 'sedatie' en 'endoscopie' als twee aparte verrichtingen te beschouwen met elk een eigen taakomschrijving en risicoprofiel. De specifieke risico's verbonden met de procedurele sedatie en/of analgesie (PSA) bij spoedendoscopieën bij een acute tractus digestivus bloeding dienen bekend te zijn. Bij de organisatiestructuur van een spoedendoscopie-service moet hiermee rekening worden gehouden.

Er heerst de mening dat het veiliger zou zijn om de patiënt met een acute bloeding tijdens de spoedendoscopie juist niet te sederen. Hiertegenover staat het feit dat geavanceerde, endoscopische interventies voor de controle van een bloeding door onrust van de patiënt en onvoldoende coöperatie, vaak bemoeilijkt worden. Tevens is acute hemodynamische verslechtering tijdens een interventie mogelijk hetgeen extra therapeutische maatregelen nodig maakt die vaak slecht getolereerd worden (ondersteunende beademing, afzuigen, enz.). Ook worden langdurige procedures van de patiënt slecht verdragen en zijn acute bloedingen en spoedendoscopieën voor de patiënt zeer traumatiserende gebeurtenissen. Bij een geplande sedatie conform de richtlijn, voor begin van een spoedendoscopie, blijft de situatie beter onder controle, is de endoscopie eenvoudiger uitvoerbaar en wordt traumatisering van de patiënt vermeden. Hypoxemie komt ook bij de niet-gesedeerde patiënt tijdens spoedendoscopieën voor¹. Endoscopie onder propofol is veilig, hoewel er meer episoden van hypoxie beschreven zijn bij spoed- versus routine-endoscopie².

Ten aanzien van bovengenoemde argumenten valt het daarom te overwegen bij een spoedendoscopie sedatie toe te dienen. Echter, er is geen literatuur om een onderbouwde aanbeveling te geven. Het is opmerkelijk dat er in geen enkele richtlijn een uitspraak wordt gedaan over het wel of niet sederen bij spoedendoscopieën (ASGE, ESGE-ESGENA, AOMRC, DGVS). Het al dan wel of niet sederen bij een spoedendoscopie is een keuze op individuele patiënt basis met inachtneming van alle risicofactoren.

In een recent, retrospectief onderzoek in Denemarken over de 90 dagen mortaliteit na spoedgastroscopie in verband met een acute bovenste tractus digestivus bloeding, werd een oversterfte gezien bij patiënten die tijdens de endoscopie anesthesiologische zorg hebben gekregen versus de groep patiënten die alleen onder supervisie van de gastro-enteroloog behandeld zijn. Patiënten die anesthesiologische zorg hebben gekregen waren zieker en vaker hemodynamisch instabiel. Deze *confounder* verklaart de verschillen in mortaliteit, aldus de auteurs, en is niet veroorzaakt door het wel of niet toedienen van sedatie³.

Relevante sedatie gerelateerde complicaties zijn zeldzaam in de dagelijkse praktijk.

Endoscopische onderzoeken en interventies, uitgevoerd door getraind personeel na adequate preprocedurele evaluatie van de patiënt en verricht in de juiste omgeving, is een veilige procedure⁴. In

een groot nationaal onderzoek in de USA over bijna 330.000 sedaties bij endoscopische verrichtingen, zijn bij 1,4% van de procedures zogenaamde niet-geplande gebeurtenissen opgetreden. Deze waren vooral cardiopulmonaal van aard (0,9%). De meeste gebeurtenissen bleken door minimale interventies, zoals zuurstof suppletie of infuustherapie te beheersen. In 0,09% van de gevallen leidde de complicatie tot klinische opname; in 0,02% van de gevallen tot cardiopulmonale resuscitatie⁵. In een recent gepubliceerd onderzoek in Duitsland werden bij bijna 200.000 electieve, diagnostische endoscopieën in de jaren 2011 tot 2014, geen ernstige complicaties of sterfgevallen gedocumenteerd⁶. Als complicaties optreden, dan gebeurt dit vooral bij patiënten boven de 60 jaar, of met een ASA-classificatie van III of hoger en bij spoedendoscopieën met name in de avond-, nacht- en weekenduren (ANW-uren). Bij bijna 400.000 sedaties traden bij 57 patiënten (0,01%) ernstige complicaties op. Een groot deel (41%) trad op bij sedatie tijdens de spoedscopie. Van de dodelijk verlopende complicaties ontstond zelfs de helft (50%) bij een spoedendoscopie. Bij al deze patiënten was de ASA-score III of hoger⁷. Dit maakt duidelijk hoe belangrijk het juist in de spoed situatie is, endoscopie en sedatie goed voor te bereiden.

De eisen die gesteld zijn aan procedurele sedatie en/of analgesie bij een endoscopische verrichting, zijn vastgelegd in een multidisciplinaire richtlijn in 2012⁸.

In hetzelfde jaar publiceerde de Inspectie voor de Gezondheidszorg het *Toetsingskader sedatie IGZ* met daarin een samenvatting van de minimale voorwaarden voor veilige sedatie waaraan voldaan dient te worden⁹. Sinds 2015 wordt het naleven van de sedatie richtlijn bij de NVMDL kwaliteitsvisitaties getoetst.

De keuze voor de sedatiemiddelen is overigens niet relevant⁷. Sedatie met propofol, toegediend door getraind en hiervoor gecertificeerd personeel (sedatie praktijk specialist), lijkt ook bij spoedeisende endoscopieën bij acute bloedingen, onafhankelijk van de bloedingsoorzaak, veilig. Ten aanzien van de goede stuurbaarheid is dit zeker een goede optie¹⁰. De meerwaarde van lokale verdoving van de pharynx met lidocaïne in combinatie met propofol sedatie bij spoedendoscopieën is niet uitgezocht. Bij electieve ingrepen lijkt de combinatie van sedatie en lokale verdoving veilig, maar dit heeft geen invloed op de dosis sedatiemiddelen of het patient-comfort tijdens de procedure¹¹. Lidocaïne spray vermindert de braakreflex, maar de meerwaarde van lidocaïne bij de endoscopie onder sedatie wordt in twijfel getrokken. De werkgroep is van mening dat voor een aanvullende, plaatselijke verdoving van de pharynx bij een spoedendoscopie onder sedatie geen indicatie bestaat¹².

Personeel tijdens de spoedendoscopie

Zoals bij alle endoscopieën onder sedatie dient ook bij een spoedendoscopie één teamlid uitsluitend belast te zijn met de sedatie en bewaking van de patiënt. Bij een endoscopie zijn minimaal 3 personen betrokken: de endoscopist, de endoscopie verpleegkundige en een derde persoon verantwoordelijk (of onder supervisie gemandateerd) voor de sedatie en monitoring van de patiënt. Over sedatie bij spoedeisende endoscopieën in de ANW-uren valt het te adviseren goede afspraken met de ICU en/of de anesthesie te maken. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van acute

verslechtering van de initieel hemodynamisch en respiratoir stabiele patiënt tijdens de endoscopische interventie. Het valt daarom aan te bevelen de primaire endoscopie tijdens de ANW-uren op een hiervoor geoutilleerde bewaakte afdeling te verrichten (bijvoorbeeld ICU, Medium Care, operatiekamer enz.). Voor het lokale beleid en de interdisciplinaire samenwerking moeten goede afspraken gemaakt zijn. Verantwoordelijk hiervoor is de lokale PSA-commissie. Idealiter worden lokale sedatieteams opgericht die ook tijdens ANW-uren beschikbaar zijn.

Monitoring

De minimale monitoring bestaat uit pulsoximetrie en automatische bloeddrukmeting. Bij risico op hartritmestoornissen zou een ECG-monitor van meerwaarde kunnen zijn, alhoewel deze niet vereist is in de richtlijn¹³. Er is toenemend bewijs dat capnografie de pulmonale situatie van een patiënt onder sedatie beter weergeeft dan de pulsoximetrie. Hypoventilatie wordt met de capnografie beter gedetecteerd. Gebruik van capnografie lijkt ook kosteneffectief te zijn¹⁴. In een gerandomiseerde studie werd de hypoxemie incidentie tijdens de endoscopische procedure, ondanks gebruik van capnografie, niet verminderd¹⁵. In een *positionpaper* uit 2012 adviseert de ASGE het routinematige gebruik van capnografie nog niet¹⁶.

Bewaking na de endoscopie

De patiënt moet na een spoedendoscopie onder sedatie (uitslaapfase) ook in de ANW-uren continue personeel en apparatief bewaakt worden totdat de patiënt volledig wakker is (Aldrete score > 9). Deze bewaking dient bij voorkeur plaats te vinden op de verkoever of een andere, hiervoor geoutilleerde afdeling¹⁷. Het ontslag naar een klinische afdeling zonder continue bewaking is een formele medisch beslissing en dient ook zo gedocumenteerd te worden⁸.

Locatie van de spoedendoscopie, airway management

Spoedendoscopieën bij patiënten met een acute varices bloeding dienen op de ICU of een andere afdeling met adequate monitoring plaats te vinden¹⁸. De ESGE richtlijn en de Baveno VI consensus conferentie bevelen aan om de onrustige patiënt, de patiënt met een encefalopathie of massief hematemesis bij een actieve bovenste tractus digestivus bloeding, profylactisch endotracheaal te intuberen^{19,20}. Van belang is wel dat een routine intubatie voor een spoedendoscopie niet geïndiceerd is. Hierdoor zou het risico op aspiratie pneumonie juist toenemen^{21,22}. De incidentie van cardiopulmonale complicaties bij spoedendoscopieën op de ICU bij acute bloedingen wordt door profylactische intubatie overigens niet verminderd²³.

<p>Sedatie bij spoedendoscopieën voor acute tractus digestivus bloedingen is aan te bevelen, maar is een verrichting met een eigen risicoprofiel. De beslissing om wel of niet te sederen tijdens een spoedendoscopie moet op individuele basis gemaakt worden. Bij de planning van sedatie voor een spoedendoscopie moet rekening worden gehouden met:</p> <ul style="list-style-type: none"> a.) Het optimaliseren van de endoscopische verrichting; b.) Patiënten comfort; c.) Voorkomen van complicaties. 	<p>Sterke aanbeveling van de werkgroep.</p> <p>Very low evidence.</p>
<p>Het valt aan te bevelen de spoedendoscopie bij een klinisch relevante bloeding, op een hiervoor geoutilleerde, bewaakte afdeling te verrichten met ondersteuning van anesthesie- of ICU-personeel.</p>	<p>Sterke aanbeveling van de werkgroep.</p> <p>Very low evidence.</p>
<p>Pulsoximetrie en automatische bloeddrukmeting is de minimaal vereiste monitoring. Een ECG-monitor is zinvol bij risico op hartritmestoornissen. Capnografie zou van meerwaarde kunnen zijn. Echter, het kan nog niet voor routinegebruik worden aanbevolen.</p>	<p>Sterke aanbeveling van de werkgroep.</p> <p>Moderate evidence.</p>
<p>De routinematige intubatie voor een spoedendoscopie wordt niet aanbevolen. Deze valt wel te overwegen bij de hemodynamische instabiele patiënt met hematemesis.</p>	<p>Sterke aanbeveling van de werkgroep.</p> <p>Moderate evidence.</p>
<p>De patiënt moet na een spoedendoscopie tijdens ANW-uren op een bewaakte afdeling uitslapen. Overplaatsing naar de normale afdeling is pas toegestaan als de patiënt gedocumenteerd volledig ontwaakt is.</p>	<p>Sterke aanbeveling van de werkgroep.</p> <p>Low evidence.</p>
<p>Bij alle sedatieprocedures dient gehandeld te worden conform de multidisciplinaire landelijke sedatie richtlijn.</p>	<p>Sterke aanbeveling van de werkgroep.</p>

Referenties

1. Yen D, Hu SC, Chen LS, Liu K, Kao WF, Tsai J, Chern CH, Lee CH. Arterial oxygen desaturation during emergent nonsedated upper gastrointestinal endoscopy in the emergency department. *Am J Emerg Med.* 1997; 15(7):644-7
2. Tohda G, Higashi S, Sakumoto H, Sumiyoshi K, Kane. Efficacy and safety of nurse-administered propofol sedation during emergency upper endoscopy for gastrointestinal bleeding: a prospective study. *Endoscopy* 2006; 38(7):684-9.
3. Duch P, Haahr C, Møller MH, Rosenstock SJ Foss NB, Lundstrøm LH, Lohse N. Anaesthesia care for emergency endoscopy for peptic ulcer bleeding. A nationwide population-based cohort study. *Scand J Gastroenterol.* 2016; 51(8):1000-6.
4. Vargo JJ. Sedation-related complications in gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2015; 25(1):147-58.
5. Sharma VK, Nguyen CC, Crowell MD, Lieberman DA, de Garmo P, Fleischer DE. A national study of cardiopulmonary unplanned events after GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2007; 66(1):27-34.
6. Behrens A, Ell C. Safety of sedation during gastroscopy and colonoscopy in low-risk patients - results of a retrospective subgroup analysis of a registry study including over 170000 endoscopies. *Z Gastroenterol.* 2016; 54(8):733-9.
7. Behrens A, Labenz J, Schuler A, Schröder W, Rünzi M, Steinmann RU, de Mas CR, Kreuzmayr A, Barth K, Bahr MJ, Burmester E, Erckenbrecht JF, Frieling T, Dumoulin FL, Pfaffenbach B, Schepp W, Schneider A, Kleber G, Meiborg M, Böhm S, Dietrich C, Dietrich CF, Gottschalk U, Ell C. How safe is sedation in gastrointestinal endoscopy? A multicentre analysis of 388,404 endoscopies and analysis of data from prospective registries of complications managed by members of the Working Group of Leading Hospital Gastroenterologists (ALGK). *Z Gastroenterol.* 2013; 51(5):432-6.
8. Knape A, Leroy PLJM, Schouter ANJ et al. Richtlijn sedatie en/of analgesie op locaties buiten de operatiekamer. 2010.
9. Ligthart M, Keuter F. Toetsingskader sedatie en/of analgesie buiten de operatiekamer. 2012.
10. Park CH, Han DS, Jeong JY, Eun CS, Yoo KS, Jeon YC, Sohn JH. Outcomes of Propofol Sedation During Emergency Endoscopy Performed for Upper Gastrointestinal Bleeding. *Dig Dis Sci.* 2016; 61(3):825-34.
11. de la Morena F, Santander C, Esteban C, de Cuenca B, Garcia JA, Sanchez J, Moreno R. Usefulness of applying lidocaine in esophagogastroduodenoscopy performed under sedation with propofol. *World J Gastrointest Endosc.* 2013; 5(5):231-9.
12. Heuss LT, Hanhart A, Dell-Kuster S, Zdrnja K, Ortmann M, Beglinger C, Bucher HC, Degen L. Propofol sedation alone or in combination with pharyngeal lidocaine anesthesia for routine upper GI endoscopy: a randomized, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Gastrointest Endosc* 2011; 74(6):1207-14.
13. Godwin SA, Burton JH, Gerardo CJ, Hatten BW, Mace SE, Silvers SM, Fesmire FM. Clinical policy: procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 2014; 63(2):247-58.
14. Saunders R, Erslon M, Vargo J. Modeling the costs and benefits of capnography monitoring during procedural sedation for gastrointestinal endoscopy. *Endosc Int Open.* 2016; 4(3):E340-51.
15. Mehta PP, Kochhar G, Albeldawi M, Kirsh B, Rizk M, Putka B, John B, Wang Y, Breslaw N, Lopez R, Vargo JJ. Capnographic Monitoring in Routine EGD and Colonoscopy With Moderate Sedation: A Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Am J Gastroenterol.* 2016; 111(3):395-404.
16. Universal adoption of capnography for moderate sedation in adults undergoing upper endoscopy and colonoscopy has not been shown to improve patient safety or clinical outcomes and significantly increases costs for moderate sedation. 2012.
17. Aldrete JA. The post-anesthesia recovery score revisited. *J Clin Anesth.* 1995; 7(1):89-91.
18. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015; 63(3):743-52.
19. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, Lanas A, Sanders DS, Kurien M, Rotondano G, Hucl T, Dinis-Ribeiro M, Marmo R, Racz I, Arezzo A, Hoffmann RT, Lesur G, de Franchis R, Aabakken L, Veitch A, Radaelli F, Salgueiro P, Cardoso R, Maia L, Zullo A, Cipolletta L, Hassan C. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2015; 47(10):a1-46.
20. Rudolph SJ, Landsverk BK, Freeman ML. Endotracheal intubation for airway protection during endoscopy for severe upper GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc.* 2003; 57(1):58-61.

21. Almashhrawi AA, Rahman R, Jersak ST, Asombang AW, Hinds AM, Hammad HT, Nguyen DL, Bechtold ML. Prophylactic tracheal intubation for upper GI bleeding: A meta-analysis. *World J Metaanal.* 2015; 3(1):4-10.
22. Koch DG, Arguedas MR, Fallon MB. Risk of aspiration pneumonia in suspected variceal hemorrhage: the value of prophylactic endotracheal intubation prior to endoscopy. *Dig Dis Sci.* 2007; 52(9):2225-8.
23. Rehman A, Iscimen R, Yilmaz M, Khan H, Belsher J, Gomez JF, Hanson AC, Afessa B, Baron TH Sr, Gajic O. Prophylactic endotracheal intubation in critically ill patients undergoing endoscopy for upper GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc.* 2009; 69(7):55-9.

Bloedingen uit de bovenste tractus digestivus

Begripsbepaling

Met een hoge tractus digestivusbloeding wordt bedoeld: een bloeding uit een bron in het bovenste deel van de tractus digestivus (oesofagus, maag, duodenum, galwegen, pancreas) naar het lumen van de tractus digestivus. In het kader van deze richtlijn wordt alleen de acute bloeding behandeld; occult bloedverlies wordt niet besproken. Niet-varices- en varicesbloedingen worden in aparte hoofdstukken behandeld.

Een klinisch relevante bloeding kan worden gedefinieerd als een gebeurtenis waarbij de patiënt hemodynamisch instabiel is, met een systolische bloeddruk lager dan 100 mmHg en een polsfrequentie hoger dan 100/min op het moment van presentatie in het ziekenhuis.

Vanzelfsprekend moet hierbij rekening worden gehouden met voorafgaand gebruik van hartfrequentie- en bloeddrukverlagende medicatie, zoals β -blokkers.

Acute niet-varicesbloedingen

Epidemiologie

Een acute hoge tractus digestivusbloeding (HTDB) is een belangrijke medische spoedindicatie. De incidentie van HTDB in Nederland is laag vergeleken met andere landen en bedraagt 48-62/100.000 volwassenen per jaar¹. De incidentie stijgt met hogere leeftijd; mensen ouder dan 75 jaar hebben een zes maal verhoogd risico op een acute HTDB vergeleken met mensen van 75 jaar of jonger². Maag- en duodenumulcus-bloedingen zijn verantwoordelijk voor ongeveer 50% van alle bloedingen. De incidentie van HTDB is de laatste decennia significant afgenomen. De incidentie van ulcusbloedingen daarentegen is de laatste decennia gelijk gebleven^{1,3}. Een belangrijke oorzaak van ulcusbloedingen is het gebruik van acetylsalicylzuur (ASA) en non-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's). Het percentage NSAID-gerelateerde ulcusbloedingen lijkt toe te nemen. Ondanks ontwikkelingen in endoscopische therapieën en medicamenteuze behandelingen, blijft het percentage recidief bloedingen (5-15%) en mortaliteit (2-11%) nog steeds aanzienlijk⁴⁻⁷. Met name bij reeds gehospitaliseerde patiënten met comorbiditeit die een HTDB krijgen is de sterfte hoog.

Etiologie

Veelvoorkomende oorzaken zijn:

- Ulcera in maag en duodenum;
- Erosies in maag en duodenum;
- Varices in slokdarm of maag;
- Oesofagitis;
- Mallory Weiss-laesies;

- Carcinomen.

Zeldzamere oorzaken zijn onder meer:

- Dieulafoy-laesies;
- Angiodysplasieën;
- GAVE: gastric antral vascular ectasia (watermeloenmaag).

Aanvullend onderzoek

Oesofagogastroduodenoscopie (voor de time out procedure; zie bijlage 6)

- Het onderzoek van keuze is een gastroduodenoscopie (binnen 24 uur) bij patiënten met een klinisch relevante, acute HTDB⁸⁻¹⁰. Bij een acute, massale bloeding en hemodynamische instabiliteit moet de patiënt eerst worden gestabiliseerd alvorens endoscopie wordt verricht. Ook kan bij patiënten met een massale bloeding en hemodynamische instabiliteit, of een voorspeld hoog risico op complicaties van de bloeding als gevolg van comorbiditeit worden overwogen om een vroege (<12 uur) endoscopie te verrichten¹¹.
- De endoscopie moet bij voorkeur worden verricht door een endoscopist en endoscopieassistent met ervaring in de behandeling van HTDB.
- Indien op een moment geen goed endoscopisch beeld kan worden verkregen bij een persisterende actieve bloeding, dient de endoscopie te worden herhaald om alsnog de definitieve diagnose te stellen. Bij hemodynamische instabiliteit kan ook een CT-angiografie overwogen worden.
- Het gebruik van een prokineticum wordt geadviseerd bij patiënten die zich presenteren met een ernstige bloeding en waarbij er, naar verwachting, bij endoscopie door veel bloed een slecht zicht zal zijn (erytromycine i.v. 3 mg/kg, 30 minuten voor de endoscopie, als er geen verlengde QT-tijd bestaat)^{12,13}.

Alle patiënten die zich presenteren met verdenking op een klinisch relevante hoge tractus digestivus bloeding, dienen een gastroduodenoscopie te krijgen.	Sterke aanbeveling Moderate evidence
De gastroscopie dient binnen 24 uur gedaan te worden. Een gastroscopie binnen 12 uur kan overwogen worden bij patiënten met hemodynamische instabiliteit, massale bloeding of ernstige comorbiditeiten.	Sterke aanbeveling Moderate evidence
Bij verdenking op een ernstige bloeding dient vooraf aan de endoscopie een prokineticum toegediend te worden.	Sterke aanbeveling High evidence

Behandeling van ulcusbloeding

Medicamenteuze therapie van ulcusbloedingen voorafgaand aan endoscopie

Hemostase is in belangrijke mate pH-afhankelijk. Uit in-vitrostudies is bekend dat een pH > 6 nodig is voor stolselvorming. Een pH < 5 heeft daarentegen een lytisch effect op stolsels.

Een PPI vooraf aan de endoscopie kan worden overwogen om de bloeding te doen afnemen door beginnende genezing van de oorzakelijke laesie (verbetering Forrest-classificatie; bijlage 3). Dit verlaagt de noodzaak voor endoscopische interventie, maar mag niet leiden tot uitstel van de endoscopie. In een meta-analyse werd gevonden dat het aantal patiënten met een hoog-risicoafwijking (lage Forrest-classificatie) significant werd verminderd door het gebruik van een PPI; er werd echter geen effect aangetoond op de prognose van de patiënt (geen reductie van recidief bloedingen of mortaliteit)¹⁴. Wel werd er gevonden dat toediening van een PPI voorafgaand aan endoscopie kosteneffectief is¹⁵. Derhalve is ons advies:

- Een i.v.-bolus PPI (80 mg) gevolgd door een continu infuus (8 mg/uur) wordt geadviseerd om het aantal recidief bloedingen en mortaliteit te reduceren in patiënten met hoog-risicolaesies na een succesvolle endoscopische therapie.
- Tranexaminezuur heeft geen toegevoegde waarde in de behandeling van ulcusbloedingen¹⁶.

Patiënten die zich presenteren met een verdenking op een tractus digestivus bloeding, dienen zo snel mogelijk een protompompremmer in hoge dosering (intraveneus bolus 80mg, gevolgd door continu infuus van 8mg/uur) te ontvangen.	Sterke aanbeveling High evidence
---	---

Medicamenteuze therapie na endoscopie

Er is tot op heden discussie of, na het bereiken van endoscopische hemostase, lage dosis PPI net zo effectief is als hoge dosis, orale toediening net zo effectief is als intraveneuze toediening en of intermitterende toediening net zo effectief is als continue toediening. De literatuur lijkt erop te wijzen dat er geen verschil is tussen verschillende doseringen en toedieningsvormen^{17,18}.

Ons advies op basis van de meest recente literatuur is:

- Starten met de bolus van 80mg (zoals hierboven beschreven) gevolgd door een continu infuus totdat endoscopische hemostase is bereikt. Daarna zou een switch naar intermitterende toediening, in plaats van continue toediening, middels driemaal daags 40mg intraveneus PPI voor 72 uur kunnen worden overwogen.
- Na de 72 uur i.v. PPI voor patiënten met hoog risico stigmata kan worden gestart met oraal PPI (1 dd om het ulcus te genezen).
- Behandelen met orale PPI kan direct na het stellen van de diagnose "ulcus met laag-risico stigmata".

- De duur van de PPI-behandeling hangt af van de onderliggende etiologie en van het wel of niet continueren van ASA-/NSAID-therapie. Bij deze laatste therapie dient de PPI altijd gecontinueerd te worden.

Patiënten die een bewezen hoge tractus digestivus bloeding hebben op basis van ulcuslijden met hoog-risico stigmata dienen nog 72 uur hoge dosis intraveneus PPI te ontvangen.	Sterke aanbeveling Moderate evidence
Overwogen kan worden om de PPI in bolussen toe te dienen. In bijvoorbeeld 3 maal daags 40mg intraveneus.	Zwakke aanbeveling Moderate evidence
Bij laag-risico stigmata mag overgegaan worden op orale PPI eenmaal daags.	Sterke aanbeveling Moderate evidence

Endoscopische behandeling van ulcusbloedingen

Een meta-analyse uit 1992 heeft aangetoond dat endoscopische therapie van ulcera met hoog-risico stigmata (Forrest I en II; bijlage 3) verbetering van de prognose van de patiënt geeft met reductie van het aantal recidief bloedingen en mortaliteit¹⁹. Er zijn verschillende modaliteiten die gebruikt kunnen worden; namelijk adrenaline injectie, thermocoagulatie, hemoclip-applicatie en de meest recente ontwikkeling is de hemospray²⁰.

- Endoscopische behandeling is geïndiceerd bij Forrest-klassen Ia, Ib, IIa en IIb.
- Monotherapie met adrenaline-injectie lokaal wordt niet aanbevolen. Adrenaline-injectietherapie moet bij voorkeur worden gebruikt in combinatie met een andere modaliteit, zoals gold probe of hemoclipapplicatie²¹.
- Op basis van literatuur tot dusver beschikbaar, is ons advies om bij een ulcus met adherent stolzel (Forrest IIb) het stolzel te verwijderen en het onderliggende ulcus te behandelen als bovenstaand^{22,23}.
- Hemospray kan worden overwogen bij bovenste tractus digestivus bloedingen die moeilijk endoscopisch op een andere manier te behandelen zijn, of als rescue therapie om eventuele radiologische interventie of chirurgie te voorkomen²⁴⁻²⁶. Bij ongeveer 90% van de patiënten die werden behandeld met Hemospray werd hemostase bereikt. Echter, deze resultaten zijn gevonden in nog erg kleine studiepopulaties en niet gerandomiseerd vergeleken met andere endoscopische hemostase technieken²⁷.

Endoscopische behandeling van de hoge tractus digestivus bloeding is afhankelijk van de etiologie; er is echter geen ruimte voor adrenaline monotherapie	Sterke aanbeveling High evidence
Bij een ulcus met adherent stolzel (Forrest IIb) dient deze te worden verwijderd en het onderliggende ulcus te worden behandeld	Zwakke aanbeveling

	Moderate evidence
Forrest IIc en III ulcera behoeven geen interventie	Sterke aanbeveling
	High evidence

Endoscopische behandeling van overige bovenste tractus bloedingen

Een Mallory Weiss laesie is een longitudinale laceratie van de distale oesofagus of de proximale maag. Meestal wordt deze aandoening veroorzaakt door veelvuldig kokhalzen en/of braken. De mortaliteit van een actief bloedende Mallory Weiss laesie in hoogrisicopatiënten is vergelijkbaar met ulcus bloedingen²⁸. Wanneer dit wordt aangetroffen dient er dus endoscopische behandeling plaats te vinden. Er zijn multipale behandelstrategieën mogelijk waarbij mechanische behandeling door middel van hemoclips of bandligatie de voorkeur lijkt te hebben boven adrenaline injectie. Echter, hard bewijs is er niet en de keuze voor de behandeling is afhankelijk van de ervaring van de endoscopist²⁹⁻³¹. Patiënten zonder actieve bloeding behoeven geen endoscopische behandeling³².

Een Dieulafoy laesie is een oppervlakkig slijmvliesdefect waarbij er net onder de lamina muscularis mucosae een relatief te grote, kwetsbare arterie loopt welke makkelijk kan gaan bloeden. De Dieulafoy laesie manifesteert zich voornamelijk in de maag, maar komt bij een derde van de patiënten ook extragastrisch voor, van oesofagus tot in het rectum³³⁻³⁵.

Behandeling dient in eerste instantie endoscopisch te gebeuren en is in 90% van de gevallen succesvol. Mechanische behandeling is wederom succesvoller dan injectietherapie, met name op het voorkomen van nabloedingen. Injectietherapie zou wel gecombineerd kunnen worden met mechanische behandeling³⁶.

Erosieve aandoeningen als oorzaak van tractus digestivus bloedingen manifesteren zich met name door erosieve oesofagitis, erosieve gastritis en duodenitis. Maar ook een cameronse laesie door hiatus hernia is hier een voorbeeld van. Endoscopische behandeling van deze aandoeningen is meestal niet nodig³¹.

Tumor-gerelateerde bloedingen zijn notoir vanwege de moeizame endoscopische behandeling. Kleine laesies (< 2 cm) en laesies met een zogenaamde visible vessel kunnen op de conventionele manier nog wel behandeld worden. Echter, grotere laesies zijn moeilijk behandelbaar³⁷. Als alternatief is er radiotherapie of transarteriële embolisatie. Ook de optie om Hemospray te gebruiken bestaat; er zijn tot nu toe enkele studies gedaan met kleine studiepopulaties die veelbelovende resultaten laten zien³⁸.

Controle van de patiënt na endoscopische interventie

- Patiënten moeten worden opgenomen op een afdeling met adequate bewaking. Hoogrisicopatiënten (met grote kans op recidief bloeding) en patiënten met comorbiditeit dienen op een MCU/ICU te worden bewaakt.
- Patiënten die endoscopische therapie hebben gekregen voor hoog risico stigmata (Forrest Ia, Ib en Ila, IIb) moeten ten minste 72 uur worden opgenomen. Studies laten zien dat de meeste hoog-risicostigmata in 72 uur een laag-risicostigmata zijn geworden. De grootste kans op een recidief bloeding is dan ook in de eerste 72 uur³⁹.
- Patiënten met een hoog risico op een recidief bloeding worden overlegd met de interventieradioloog en/of de chirurg.
- Wanneer de patiënt 24 uur hemodynamisch stabiel is kan worden gestart met voeding per os.
- Bij alle patiënten met een ulcusbloeding moet worden getest op de aanwezigheid van *Helicobacter pylori*-infectie. Indien *H. pylori*-infectie aanwezig is dient eradicatietherapie te worden gestart volgens de lokale richtlijn. Let op: het testen op *H. pylori* en het vervolgens starten van eradicatietherapie wordt vaak vergeten! Het succes van de *H. pylori*-eradicatie dient altijd te worden bewezen bij gecompliceerd ulcuslijden, alvorens onderhoudsbehandeling met een PPI wordt gestopt⁴⁰.
- Een negatief *H. pylori*-testresultaat verkregen tijdens de acute bloeding, dient te worden herhaald. De sensitiviteit van histologie, kweek en rapid/urease (CLO-)testen is laag als er een recente bloeding is geweest. Tijdens de acute bloeding is 25-55% van de testen fout-negatief^{40,41}.
- Routine second-look-endoscopie wordt niet geadviseerd. Een second-look-endoscopie kan worden verricht bij patiënten met een duidelijk hoog risico op recidief bloeding (Forrest Ia ulcus) of wanneer de endoscopische therapie suboptimaal was^{42,43}.

Bewaking van de patient na een bovenste tractus digestivus bloeding is afhankelijk van de ernst van de bloeding.	Sterke aanbeveling Moderate evidence
Voeding kan gestart worden na 24 uur hemodynamische stabiliteit en na bereiken van hemostase.	Sterke aanbeveling Moderate evidence
Er dient getest te worden op <i>H. Pylori</i> . Indien positief: eradicatie.	Sterke aanbeveling High evidence
Routine second-look endoscopie is niet geïndiceerd	Sterke aanbeveling High evidence

Behandeling van recidief bloedingen

- Bij een recidief bloeding wordt bij voorkeur een tweede endoscopie verricht met hernieuwde endoscopische interventie. Een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek laat zien dat het aantal complicaties minder is en er geen grotere mortaliteit/sterfte is bij de groep met

hernieuwde endoscopische therapie versus directe operatie, al is dit wel een gedateerd onderzoek⁴⁴.

- Radiologische diagnostiek en behandeling is de volgende stap bij een endoscopisch niet te stabiliseren ulcusbloeding.

Bij recidief bloedingen dient allereerst een tweede endoscopische interventie overwogen te worden.	Sterke aanbeveling High evidence
Indien dit niet succesvol is, is radiologische behandeling of anders chirurgische behandeling het vervolg.	Sterke aanbeveling High evidence

Radiologische diagnostiek en behandeling

In sommige gevallen is een CT-angiografie van waarde bij een bloeding van de bovenste tractus digestivus. Bij vermoeden van een aorto-enterale fistel is CT-angiografie altijd het onderzoek van eerste keuze. Bij vermoeden van of endoscopisch waargenomen hemobilie, of Wirsungorrhagie, is CT-angiografie ook aangewezen om de onderliggende oorzaak op te sporen.

Wanneer na endoscopie de bloedingsbron onbekend blijft, kan met CT-angiografie worden gezocht naar een contrast-extravasaat als uiting van een persisterende arteriële bloeding. Hiermee kan de locatie van de bloeding worden aangetoond en kan tevens worden aangetoond of er een actieve bloeding is. Dit helpt bij het stellen van de indicatie voor angiografie en kan ook meteen richting aan de angiografie geven.

De sensitiviteit van een CT-angiografie voor het aantonen van een bloeding is ongeveer net zo hoog als die van een selectieve angiografie. In twee reviews is de sensitiviteit respectievelijk 85 en 89%^{45,46}.

Bij patiënten met een gestoorde nierfunctie moet wel rekening worden gehouden met het risico op contrastnefropathie en is te overwegen om direct een angiografie te verrichten.

Angiografie en embolisatie

Indicaties

De meeste arteriële bloedingen in de bovenste tractus digestivus zijn in principe geschikt voor angiografische embolisatie (met uitzondering van de aorto-enterale fistel). De meest voorkomende indicatie is het bloedende ulcus duodeni of ventriculi, waarbij endoscopisch geen hemostase wordt verkregen van de ulcusbloeding, of een ulcusbloeding die na herhaaldelijke (tweemaal) endoscopische interventie recidiveert. Embolisatie wordt verricht wanneer contrastextravasatie wordt gezien. Het nut van embolisatie bij patiënten bij wie tijdens angiografie geen actieve bloeding gevonden wordt is controversieel.

Er bestaat geen indicatie voor 'profylactische' embolisatie bij patiënten met een hoog risico op een recidief bloeding na eerdere ulcusbloeding.

Bij bloedingsoorzaken waarbij geen endoscopische behandeling mogelijk is bestaat er een 'primaire' indicatie voor angiografische embolisatie, zoals het bloedend aneurysma spurium bij pancreatitis (hemosuccus pancreaticus); een bloeding in het darmlumen uit een visceraal aneurysma of hemobilie.

In het algemeen is een bloeding angiografisch te detecteren wanneer:

- Er klinisch tekenen zijn van een acute bloeding (bloeddrukdaling, tachycardie, hematemesis);
- De patiënt minstens 0,5-1,5 ml per minuut bloedt (hetgeen niet goed meetbaar is);
- Er een transfusiebehoefte van minstens drie units erythrocyten per 24 uur bestaat;
- Er endoscopisch een actieve bloeding zichtbaar is;
- Er op een CT-angiografie een actieve bloeding (contrast-extravasatie) zichtbaar is.

Techniek/logistiek

- Dient te geschieden door ervaren interventieradioloog en ervaren interventieteam.
- Patiënt van tevoren zo veel mogelijk stabiliseren.
- Standaard angiografietechniek via de arteria femoralis communis met selectieve series van truncus coeliacus en arteria mesenterica superior.
- Embolisatie bij voorkeur zo selectief mogelijk.

Resultaten

Er zijn slechts enkele studies (geen goede gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken) waarin de resultaten van angiografie en embolisatie met resultaten van een operatie worden vergeleken^{47,48}. In deze studies waren er geen verschillen in uitkomst, terwijl de embolisatiepatiënten ouder waren en meer comorbiditeit hadden. Er zijn wel veel case series; hierin bedragen de klinische succespercentages van embolisatie bij ulcusbloedingen 50-80%⁴⁹⁻⁵².

Bij embolisatie van aneurysmata en pseudoaneurysmata worden hogere succespercentages beschreven. Recidief bloedingen na embolisatie komen voor bij 30% van de patiënten, waarbij herhaalde embolisatie meestal mogelijk is. Ischemische complicaties komen in < 5% van de gevallen voor. Andere complicaties zijn hematoom op de punctieplaats, contrastnefropathie of allergische reactie.

Tweede recidief bloeding

Na falen van endoscopie- en angiografie-interventies wordt chirurgie aanbevolen. Bij recidief bloeding na angiografische embolisatie is re-embolisatie vaak nog wel mogelijk.

N.B. Chirurgische behandeling is geïndiceerd bij een endoscopisch niet te behandelen bloeding, afwezige interventieradiologie en niet-transporteerbare patiënten. Chirurgische interventie is gericht op het verkrijgen van hemostase middels het overhechten van een bloedend ulcus of een kleine resectie of onderbinding van aanvoerende vaten⁵³.

Persisterende tractus digestivusbloeding zonder aantoonbare oorzaak

Indien bij een patiënt noch bij gastroscopie, noch bij ileocoloscopie of CT-angiografie, een bloedingsbron wordt gevonden valt dubbelballonendoscopie te overwegen. Bij persistent occult bloedverlies (niet acute bloeding) is videocapsule-endoscopie (VCE) te overwegen.

Wanneer bij een arteriële bloeding van de bovenste tractus digestivus endoscopisch geen hemostase kan worden verkregen of wanneer na herhaalde endoscopische therapie de bloeding recidiveert, dienen angiografie en embolisatie als volgende behandelstap te worden verricht.	Sterke aanbeveling. High evidence.
Wanneer angiografie en embolisatie niet beschikbaar zijn, dienen afspraken te worden gemaakt met een centrum waar deze behandelingen wel beschikbaar zijn.	Sterke aanbeveling. No evidence.
Indien angiografie niet voorhanden is en er geen radiologisch interventiecentrum in de nabijheid is gelegen, kan een chirurgische interventie worden verricht. Het is belangrijk zich hierbij te realiseren dat het doel van de interventie is om de bloeding tot staan te brengen.	Sterke aanbeveling. No evidence.

Referenties

1. Van Leerdam M, Vreeburg E, Rauws E, et al. Acute upper GI bleeding: did anything change? Time trend analysis of incidence and outcome of acute upper GI bleeding between 1993/1994 and 2000. *Am j gastroenterol.* 2003;98:1494-9
2. Blatchford O, Davidson LA, Murray WR, et al. Acute upper gastrointestinal haemorrhage in west of Scotland; case ascertainment study. *BMj.* 1997;315:510-4.
3. Ohmann C, Imhof M, Ruppert C, et al. Time-trends in the epidemiology of peptic ulcer bleeding. *Scand j gastroenterol.* 2005;40(8):914-20
4. Stanley AJ, Laine L, Dalton HR, et al. Comparison of risk scoring systems for patients presenting with upper gastrointestinal bleeding: international multicentre prospective study. *BMJ* 2017; 356:i6432
5. Marmo R, Koch M, Cipolletta L, et al. Predicting mortality in patients with in-hospital nonvariceal upper GI bleeding: a prospective, multicenter database study. *Gastrointest Endosc* 2014; 79(5):741-49
6. Jairath V, Martel M, Logan RF, et al. Why do mortality rates for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding differ around the world? A systematic review of cohort studies. *Can J Gastroenterol* 2012;26(8):537-43
7. Sengupta N, Tapper EB, Patwardhan VR et al. High Glasgow Blatchford Score at admission is associated with recurrent bleeding after discharge for patients hospitalized with upper gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2016;48(1):9-15
8. Kanwal F, Barkun A, Gralnek IM et al. Measuring quality of care in patients with nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: development of an explicit quality indicator set. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1710 – 1718
9. Jairath V, Kakan BC, Logan RF et al. Outcomes following acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in relation to time to endoscopy: results from a nationwide study. *Endoscopy* 2012; 44: 723– 730
10. Spiegel BM, Vakil NB, Ofman JJ. Endoscopy for acute nonvariceal upper gastrointestinal tract hemorrhage: is sooner better? A systematic review *Arch Intern Med* 2001; 161: 1393 – 1404
11. Lim L, Ho K, Chan Y et al. Urgent endoscopy is associated with lower mortality in high-risk but not low-risk nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2011; 43: 300 – 306
12. Theivanayagam S, Lim RG, Cobell WJ et al. Administration of erythromycin before endoscopy in upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Saudi J Gastroenterol* 2013; 19: 205 – 210
13. Winstead NS, Wilcox CM. Erythromycin prior to endoscopy for acute upper gastrointestinal haemorrhage: a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1371 – 1377
14. Sreedharan A, Martin J, Leontiadis GI et al. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 7:CD005415
15. Tsoi KKF, Lau JYW, Sung JYJ. Cost-effectiveness analysis of high-dose omeprazole infusion before endoscopy for patients with upper-GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 1056 – 1063
16. Gluud LL, Klingenberg SL, Langholz E. Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1:CD006640
17. Sachar H, Vaidya K, Laine L. Intermittent vs continuous proton pump inhibitor therapy for high-risk bleeding ulcers: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1755 – 1762
18. Neumann I, Letelier LM, Rada G, et al. Comparison of different regimens of proton pump inhibitors for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst rev* 2013; 12(6):CD007999
19. Cook DJ, Guyatt GH, Salena BJ, et al. Endoscopic therapy for acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage; a metaanalysis. *Gastroenterology.* 1992;102:139-48.
20. Barkun AN, Martel M, Toubouti Y, et al. Endoscopic hemostasis in peptic ulcer bleeding for patients with high-risk lesions: a series of meta-analyses. *gastrointest Endosc.* 2009;69:786-99
21. Vergara M, Bennett C, Calvet X et al. Epinephrine injection versus epinephrine injection and a second endoscopic method in high risk bleeding ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 10: CD005584
22. Kahi CJ, Jensen DM, Sung JYJ et al. Endoscopic therapy versus medical therapy for bleeding peptic ulcer with adherent clot: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2005; 129: 855 – 862
23. Jensen DM, Kovacs TO, Jutabha R et al. Randomized trial of medical or endoscopic therapy to prevent recurrent ulcer hemorrhage in patients with adherent clots. *Gastroenterology* 2002; 123: 407 – 413

24. Sung JJ, Luo D, Wu JC et al. Early clinical experience of the safety and effectiveness of Hemospray in achieving hemostasis in patients with acute peptic ulcer bleeding. *Endoscopy* 2011; 43: 291 – 295
25. Smith LA, Stanley AJ, Bergman JJ et al. Hemospray application in non- variceal upper gastrointestinal bleeding: results of the survey to evaluate the application of hemospray in the luminal tract. *J Clin Gastro- enterol* 2014; 48: 89 – 92
26. Masci E, Arena M, Morandi E, et al. Upper gastrointestinal active bleeding ulcers: review of literature on the results of endoscopic techniques and our experience with Hemospray. *Scand J Gastroenterol* 2014;49(11):1290-5
27. Barkun AN, Moosavi S, Martel M. Topical hemostatic agents; a systematic review with particular emphasis on endoscopic application in GI bleeding, *Gastrointest Endosc* 2013;77:692-700
28. Ljubičić N, Budimir I, Pavić T et al. Mortality in high-risk patients with bleeding Mallory–Weiss syndrome is similar to that of peptic ulcer bleeding. Results of a prospective database study. *Scand J Gastroen- terol* 2014; 49: 458 – 464
29. Kim Hs. Endoscopic management of mallory-weiss tearing. *Clin Endosc* 2015;48(2):102-5
30. Huang SP, Wang HP, Lee YC et al. Endoscopic hemoclip placement and epinephrine injection for Mallory-Weiss syndrome with active bleed- ing. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 842 – 846
31. Tjwa ET, Holster IL, Kuipers EJ. Endoscopic management of nonvariceal, nonulcer upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 2014;43(4):707-19
32. Chung IK, Kim EJ, Hwang KY et al. Evaluation of endoscopic hemostasis in upper gastrointestinal bleeding related to Mallory–Weiss syn- drome. *Endoscopy* 2002; 34: 474 – 479
33. Ahn DW, Lee SH, Park YS, et al. Hemostatic efficacy and clinical outcome of endoscopic treatment of Dieulafoy's lesions: comparison of endoscopic hemoclip placement and endoscopic band ligation. *Gastrointest Endosc* 2012;75(1): 32-8
34. Ljubicic N. Efficacy of endoscopic clipping and long-term follow-up of bleeding Dieulafoy's lesions in the upper gastrointestinal tract. *Hepatogastroenterology* 2006; 53(68):224-7
35. Romaozinho JM, Pontes JM, Leria C, et al. Dieulafoy's lesion: management and long-term outcome. *Endoscopy* 2004; 36(5):416-20
36. Kasapidis P, Georgopoulos P, Delis V et al. Endoscopic management and long-term follow-up of Dieulafoy's lesions in the upper GI tract. *Gas- trointest Endosc* 2002; 55: 527 – 531
37. Koh KH, Kim K, Kwon DH et al. The successful endoscopic hemostasis factors in bleeding from advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2013; 16: 397 – 403
38. Leblanc S, Vienne A, Dhooge M et al. Early experience with a novel he- mostatic powder used to treat upper GI bleeding related to malignancies or after therapeutic interventions. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 169 – 175
39. Lau JY, Chung SC, Leung JW, et al. The evolution of stigmata of hemorrhage in bleeding peptic ulcers: a sequential endoscopic study. *Endoscopy* 1998; 30(6):513-8
40. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66(1):6-30
41. Gisbert JP, Abaira V. Accuracy of *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta- analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 848 – 863
42. El OualiS, Barkun AN, Wyse J et al. Is routine second-look endoscopy effective after endoscopic hemostasis in acute peptic ulcer bleeding? A meta-analysis *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 283 – 292
43. Imperiale TF, Kong N. Second look endoscopy for bleeding peptic ulcer disease: a decision and cost-effectiveness analysis. *J Clin Gastroenter- ol* 2012; 46: e71 – e75
44. Lau jY, Sung jj, Lam YH, et al. Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcers. *N Engl j Med.* 1999;340:751-6.
45. Wu LM, Xu JR, Yin Y, Qu XH Usefulness of CT angiography in diagnosing acute gastrointestinal bleeding: a meta-analysis.*World J Gastroenterol.* 2010 Aug 21;16(31):3957-63.
46. García-Blázquez V, Vicente-Bártulos A, Olavarria-Delgado A, Plana MN, van der Winden D, Zamora J; EBM-Connect Collaboration. Accuracy of CT angiography in the diagnosis of acute gastrointestinal bleeding: systematic review and meta-analysis.*Eur Radiol.* 2013 May;23(5):1181-90
47. Eriksson Lg, Ljungdahl M, Sundbom M et al. Transcatheter arterial embolization versus surgery in the treatment of upper gastrointestinal bleeding after therapeutic endoscopy failure. *j Vasc Interv Radiol.* 2008;19(10):1413-8.
48. Ripoll C, Bañares R, Beceiro I, et al. Comparison of transcatheter arterial embolization and surgery for treatment of bleeding peptic ulcer after endoscopic treatment failure. *j Vasc Interv Radiol.* 2004;15(5):447-50.
49. Millward SF, ACR Appropriateness Criteria on treatment of acute nonvariceal gastrointestinal tract bleeding. *j Am Coll Rad* 2008;5:550-4.

50. Burke SJ, Golzarian J, Weldon D, et al. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Eur Radiol.* 2007;17:1714-26.
51. Aina R, Oliva VL, Therasse E, et al. Arterial embolotherapy for upper gastrointestinal hemorrhage: outcome assessment. *JVIR.* 2001;12:195-200.
52. Schenker MP, Duszak R Jr, Soulen MC, et al. Upper gastrointestinal hemorrhage and transcatheter embolotherapy: clinical and technical factors impacting success and survival. *JVIR.* 2001;12:1263-71.
53. Cheung FK, Lau JY. Management of massive ulcer bleeding (review). *Gastroenterol Clin North Am.* 2009;38(2):231-43.

Varicesbloedingen

Epidemiologie en etiologie

Gastro-oesofageale varices komen bij gemiddeld 50% van de patiënten met een recent vastgestelde levercirrose voor; dit varieert van 40% bij patiënten met Child-Pugh A-levercirrose tot 85% bij patiënten met een Child-Pugh C-status (Child-Pugh-classificatie; zie bijlage 7). Voor de inschatting van het bleedingsrisico werden in het verleden verschillende endoscopische varices graderingen gebruikt. In 1990 werd op de Baveno I consensus bijeenkomst voorgesteld gastro-oesofageale varices te graderen in grote varices (diameter > 5mm) en kleine varices (diameter < 5mm). Deze gradering wordt sindsdien aangehouden (gastro-oesofageale varices; zie bijlage 8)¹. In mindere mate treden varices op in cardia, fundus of in dunne darm, colon en rectum. Varices zijn een direct gevolg van portale hypertensie. Van portale hypertensie wordt gesproken als het verschil tussen de wiggedruk in de vena hepatica en de druk in de vena cava (*hepatic venous pressure gradient, HVPG*) groter is dan 5 mmHg. Bij een HVPG > 10 mmHg treedt varicesvorming op². Er is geen lineaire relatie tussen de ernst van de portale hypertensie en het bleedingsrisico. Wel wordt een HVPG van > 12mmHg geaccepteerd als drempel voor het ontstaan van een bloeding³. Bij verlaging van de druk onder 12 mmHg treedt geen bloeding op⁴.

Maagvarices kunnen wel bloeden bij portale drukken onder 12mmHg⁵. Varices ontwikkelen zich door aanhoudende leverbeschadiging bij een onbehandelde onderliggende oorzaak van de cirrose. Regressie van varices is mogelijk na succesvolle therapie van de leverziekte, bijvoorbeeld door succesvolle therapie van een chronische virushepatitis⁶. De Child-Pugh-classificatie is geassocieerd met de mate van levercelverval en de mate van fibrosering van de lever. Hoe uitgebreider de pre-sinusoidale fibrosering, hoe hoger de portale hypertensie (de HVPG) zal zijn. Een bloeding uit slokdarmvarices treedt jaarlijks bij 5 tot 15% van de patiënten met portale hypertensie op. Van alle patiënten met een cirrose krijgt 20-50% een bloeding uit varices tijdens de follow-up periode. De meeste bloedingen treden reeds 2 jaar na het stellen van de diagnose op⁷. Hierbij is de ernst van de leverziekte, zoals blijkt uit de Child-Pugh score, de omvang van de varices (zie bijlage 8) en het aanwezig zijn van venectasieën, zogenaamde red wales/cherry red spots, op de varices bepalend voor het bleedingsrisico⁸.

Maagvarices komen veel minder voor dan slokdarmvarices. Varices in cardia of fundus komen bij 5-33% van de patiënten met portale hypertensie voor. Varices langs de kleine curvatuur (gastro-oesophageale varices (GOV1)) en in de cardia (GOV2) kunnen worden beschouwd als extensie van slokdarmvarices. Fundusvarices (isolated gastric varices type 1 (IGV1)) en varices in maagcorpus, -antrum, of -pylorus (isolated gastric varices type 2 (IGV2)) zijn een veel groter risico voor ernstige bloedingen en zijn niet altijd goed endoscopisch te behandelen.

Naast levercirrose kunnen ook schistosomiasis, een trombose van de vena porta of vena lienalis en het syndroom van Budd Chiari tot portale hypertensie en varicesbloedingen leiden. Bloedingen bij patiënten met schistosomiasis hebben ten opzichte van bloedingen bij patiënten met cirrose een gunstigere prognose⁹.

Beloop en prognose van actieve varicesbloedingen

In een review van zeven prospectieve gerandomiseerde onderzoeken bleek op het moment van initiële endoscopie slechts 27% van de patiënten met een varicesbloeding een actieve bloeding te hebben. De prognose van patiënten met een actieve bloeding is in de laatste decennia duidelijk verbeterd, maar nog steeds is de zes-weken-mortaliteit na een bloeding 20% en de ziekenhuismortaliteit 15%¹⁰.

Bij de behandeling van een vastgestelde actieve varicesbloeding dienen drie doelen te worden gesteld:

1. Herstel van de circulatie en het hemodynamisch evenwicht;
2. Behandeling van de oorzaak van de bloeding, preventie van een recidiefbloeding;
3. Behandeling van complicaties van de bloeding (en van de behandeling).

Gezien de complexiteit van de behandeling en de nazorg zal dit inhouden dat de patiënt bij voorkeur dient te worden opgenomen op een MCU/ICU, dan wel een ervaren klinische afdeling met expertise bij de behandeling van bloedingen.

Uit gerandomiseerd onderzoek is duidelijk dat de verdere afname van de bloedingsrecidiefkans en sterfte na een varicesbloeding in de laatste tien jaar voornamelijk een gevolg zijn van antibioticaprofylaxe en strikte criteria om overtransfusie te voorkomen¹¹.

De hoogte van de MELD-score (zie bijlage 9) blijkt significant geassocieerd met de vijfde-dag-sterfte bij univariate analyse en de zes-weken-mortaliteit bij multivariate analyse. De toegediende hoeveelheid erythrocytenconcentraat in de eerste 24 uren na bloeding blijkt een sterk significante risicofactor voor de sterfte na zes weken. Een MELD-score hoger dan 18 en meer dan vier zakjes erythrocyten binnen 24 uur, gaan gepaard met een 50% groter risico op overlijden binnen zes weken. De MELD-score is geschikter dan de Child-Pugh score of de gangbare intensive care scores voor een inschatting van de zes-weken-mortaliteit¹².

Na behandeling van een acute varicesbloeding is de kans op recidiefbloeding of mortaliteit in 5 jaar na de bloeding episode 50%¹³.

De behandeling van de acute slokdarmvaricesbloeding

De algemene behandeling is gericht op hemodynamische stabilisatie en bewaking (zie "eerste behandeling gericht op hemodynamische stabilisatie en bewaking", blz. 12)

Overtransfusie zou een ongunstig effect hebben op de controle van de bloeding. Een restrictief transfusiebeleid met een streef Hb van hooguit 5.0 mmol/l verbetert de controle van de bloeding en vermindert de HVPG, aldus een monocentrische studie uit Barcelona¹⁴. De betere controle van de bloeding blijft echter zonder effect op de 45-dagen overleving. Een al te terughoudend transfusie- en infuusbeleid zou moeten worden vermeden.

Medicamenteuze behandeling met vasoactieve middelen

Bij verdenking op een varicesbloeding wordt geadviseerd zo spoedig mogelijk een therapie met vasoactieve middelen te starten alvorens definitieve bevestiging van de diagnose door een

endoscopie. Gebruik van vasoactieve middelen gelijktijdig met, of voorafgaand aan de endoscopische behandeling verlaagt de portale druk en draagt ertoe bij dat het werkterrein voor endoscopische behandeling beter zichtbaar is. Behandeling met alleen vasoactieve middelen kan al succesvol zijn in het stoppen van een actieve bloeding¹⁵.

In de Baveno V consensus van 2010 wordt continue toediening van vasoactieve middelen gedurende vijf dagen geadviseerd¹⁶. Alhoewel in recentere studies is aangetoond dat mogelijk ook een kortere therapie, bijvoorbeeld voor maar 2 dagen na succesvolle endoscopische therapie, voldoende en kosteneffectiever is wordt de behandelduur van 5 dagen nog steeds aangehouden^{1,17,18}. Het voordeel van vasoactieve middelen is dat ze meteen kunnen worden gestart en dat er geen specifieke expertise en geen speciale apparatuur nodig is. Er is een aanzienlijke kans dat hiermee de bloeding reeds stopt¹⁹. De condities voor endoscopische therapie zijn daarna veel gunstiger. Indien de bloeding niet uit varices afkomstig is, maar bijvoorbeeld uit een peptisch ulcus, heeft de behandeling met vasoactieve middelen geen negatief effect op de uitkomst.

Vasoactieve middelen hebben de voorkeur boven vasoconstrictieve middelen vanwege een iets beter effect op het stoppen van de bloeding, maar vooral omdat ze minder bijwerkingen geven²⁰. Voor vasopressine is geen plaats meer bij de behandeling van varicesbloedingen.

Het alternatief voor octreotide (of somatostatine) is terlipressine²¹. Terlipressine is het enige middel waarmee een reductie van de mortaliteit in placebo-gecontroleerde onderzoeken is aangetoond²². Bij een directe vergelijking van terlipressine, octreotide en somatostatine gevolgd door endoscopische therapie wordt echter geen verschil in therapeutische efficiëntie tussen deze middelen gezien. In een gerandomiseerd onderzoek is het vijfdaagse succes, gemeten in controle van de bloeding zonder noodzaak voor rescue therapie, recidiefloeding en mortaliteit voor alle middelen hetzelfde met respectievelijk 83,8% tot 86,2%, 3,4 tot 4,4% en 8 tot 8,8%²³. Dit werd in een meta-analyse van zes studies in 2015 bevestigd²⁴.

Terlipressine

Terlipressine is een synthetische vasopressine analoog. De portale druk wordt verminderd door langzame conversie tot vasopressine. De aanbevolen dosis van terlipressine is 2mg i.v. om de 4 uur. De toediening als i.v. bolus is logistiek vaak moeilijk. De toediening als snel infuus in NaCl 0,9% is een alternatief. Voor de behandeling van een bloeding is niet uitgezocht of de continue toediening van terlipressine dezelfde hemodynamische effecten heeft als de bolus therapie. Bij de behandeling van het hepatorenale syndroom is de continue toediening gunstiger²⁵. Terlipressine heeft meer bijwerkingen dan somatostatine en octreotide, voornamelijk van een cardiovasculaire aard zoals hartritme stoornissen of ischemie, beiden gerelateerd aan de vasoconstrictieve werking. Mortaliteit ten gevolge van cardiovasculaire bijwerkingen of de noodzaak om vasoactieve therapie in verband met bijwerkingen te stoppen is zeldzaam²⁶. Cardiale monitoring bij toediening van terlipressine wordt aanbevolen. Ernstige hyponatraemie als complicatie van terlipressine is beschreven en zou vooral voorkomen bij jongere patiënten met een lage body mass index. Monitoren van het serum natrium verdient aanbeveling^{27,28}.

Somatostatine en octreotide

Somatostatine en octreotide (een somatostatine analoog) leiden tot een selectieve afname van de splanchnische flow met vermindering van de portale druk. Dit effect wordt mogelijk veroorzaakt door remming van glucagon met als gevolg vasodilatatie. De hemodynamische effecten van beide middelen zijn maar van korte duur wat een continue intraveneuze toediening noodzakelijk maakt. Somatostatine wordt in een dosis van 250mg als bolus toegediend, gevolgd door een intraveneus infuus van 250mg per uur. De aanbevolen dosis voor octreotide is een bolus van 50ug, gevolgd door een infuus van 25 tot 50ug per uur¹.

Terlipressine versus somatostatine en octreotide

Omdat er geen verschil is tussen deze middelen in effectiviteit, zullen bij de therapeutische keuze andere criteria een rol spelen zoals de logistiek van de behandeling (bolusinjectie versus continue infuus), de bijwerkingen en de kosten. Voor de toediening van terlipressine moet cardiologische evaluatie plaatsvinden en moet de patiënt tijdens de behandeling nauwkeurig bewaakt worden op het ontstaan van ischemische complicaties (bron: [farmacotherapeutisch kompas](#)). De werkgroep is van mening dat alle drie de middelen uitwisselbaar zijn qua effectiviteit en bijwerkingen en dat bij de uiteindelijke lokale protocollen ook andere argumenten zoals kosten mee kunnen worden gewogen.

Antibioticaprofylaxe

De incidentie van bacteriële infecties bij patiënten met levercirrose die wegens een tractus digestivusbloeding worden opgenomen, is groter dan 40%. Hierbij gaat het naast spontane bacteriële peritonitis, om luchtweg- en urineweginfecties. Bij een Cochrane meta-analyse bleek dat kortdurende profylaxe met antibiotica met een gramnegatief spectrum, significant gunstige invloed op de prevalentie van infecties en op de korte termijn, overleving van cirrotische patiënten met een gastro-intestinale bloeding had²⁹. Ook neemt het aantal bloedingsrecidieven af³⁰. Er werd geen verschil in effect gevonden tussen de diverse antibiotica. Het advies is de keuze te baseren op lokale omstandigheden en bacteriële resistenties.

Uit een andere gerandomiseerde studie bleek dat bij patiënten met een gevorderde cirrose, intraveneus ceftriaxon in een dosis van 1gr per dag binnen 10 dagen na inclusie, beter infecties kan voorkomen dan norfloxacin oraal in een dosis van 400mg tweemaal per dag. Er werd echter geen verschil gezien in de ziekenhuisterfte tussen beide middelen³¹. De antibioticaprofylaxe zou bij voorkeur al bij opname gestart moeten worden¹. Bij een nationale audit in Engeland bleek dat er maar in 27% van de gevallen daadwerkelijk antibiotica wordt voorgeschreven vóór de endoscopie zoals in de richtlijn wordt geadviseerd³². De recente Engelse richtlijn stelt voor de toediening van antibiotica bij opname als mogelijke prestatie indicator op te nemen bij de kwaliteitsaudits van hepatologische afdelingen³³.

Patiënten met een Child-Pugh A cirrose hebben een zeer lage kans op infectieuze complicaties na varicesbloedingen. Om overgebruik van antibiotica en het ontstaan van resistentie te voorkomen wordt in een retrospectief onderzoek uit 2015 voorgesteld te overwegen om deze groep met gunstige prognose te weerhouden van antibiotica profylaxe³⁴.

Dit geldt overigens niet voor patiënten met Child-Pugh A cirrose en alcoholgebruik. Deze groep heeft een hoog risico op infecties³⁵. In alle internationale richtlijnen wordt voor de antibiotica profylaxe geen onderscheid gemaakt tussen hoogrisico- en laagrisicogroepen.

De duur van de antibiotica therapie is niet goed uitgezocht. In het algemeen wordt een therapieduur van 7 dagen geadviseerd³⁶. In een zeer kleine studie uit Azië wordt bij een profylaxe van maar 3 dagen geen verschil gezien bij het optreden van recidiefbloeding en 28-dagen overleving, ten opzichte van de standaardduur van de antibiotische profylaxe³⁷. Op dit moment is er nog te weinig bewijs om deze korte profylaxe aan te kunnen bevelen.

Trombocyten en stollingsfactoren

De interpretatie van stollingsstoornissen bij patiënten met levercirrose is zeer complex en de standaard bloedtests zoals PT of INR volstaan niet om de stollingssituatie bij deze patiënten in voldoende mate te beoordelen. Vaak wordt er een balans gezien tussen procoagulatorische en anticoagulatorische effecten³⁸. Er is geen bewijs voor het nut van het routinematige gebruik van stollingsfactoren of trombocyten concentraten bij varicesbloedingen. Het gebruik van recombinant factor VIIa bij varicesbloedingen blijft zonder effect en heeft geen plaats bij de behandeling van acute varicesbloeding³⁹. Voor het nut van het gebruik van tranexaminezuur bij varicesbloeding bestaat geen wetenschappelijk bewijs. Uiteraard moeten de vigerende lokale adviezen en interne protocollen voor stollingscorrectie bij massaal bloedverlies gevolgd worden.

Protonpompremmers

In 2013 werd in een gecontroleerde studie het effect van protonpompremmers (PPI) vergeleken met de vasoactieve middelen terlipressine en somatostatine na succesvolle bandligatie van de varices. Eindpunten van dit onderzoek waren initiële hemostase, vroege recidiefbloeding en bijwerkingen. Er was geen verschil tussen de twee behandelarmen. In de groep die PPI's kreeg kwamen wel minder bijwerkingen voor⁴⁰. Zeer recent werd in een retrospectief onderzoek opnieuw geen meerwaarde van een PPI gezien op de vermindering van mortaliteit of kans op recidiefbloeding na een acute varicesbloeding⁴¹. In de retrospectieve analyse leken de PPI geassocieerd te zijn met een grotere kans op spontaan bacteriële peritonitis. Standaard toediening van PPI bij varicesbloeding wordt daarom niet geadviseerd.

In een systematische review werd er geconcludeerd dat kortdurende behandeling met PPI's na bandligatie bij de behandeling van een acute bloeding, zinvol zou kunnen zijn om de grootte van de ulceraties na ligatie te beperken⁴². Omdat ulcera na bandligatie in de meeste gevallen spontaan genezen blijft dit advies eigenlijk zonder klinische relevantie. Voor routinematig gebruik van PPI's na de ligatie van bloedende varices ontbreekt bewijs.

Preventie hepatische encefalopathie

Een acute varicesbloeding is een belangrijke, uitlokkende factor voor het ontstaan van een hepatische encefalopathie. Ter voorkoming van hepatische encefalopathie na de bloedingsepisode wordt lactulose toegediend. Lactulose vermindert het risico op encefalopathie na een bloeding. In een

multivariate analyse waren de bloed ammoniak spiegel bij opname en het aantal bloedtransfusies naast de therapie met lactulose, voorspellende factoren voor het ontstaan van een encefalopathie⁴³. Een vergelijkende studie met lactulose in een dosis van 30ml per 6 uur versus het niet-absorbeerbare antibioticum rifaximin 400mg per 8 uur gedurende 5 dagen na een bloeding, liet zien dat de effectiviteit in het voorkomen van een encefalopathie of de mortaliteit niet verschillend was. Omdat de kosten van rifaximin duidelijk hoger zijn, blijft lactulose eerste keuze bij de profylaxe van een encefalopathie na een bloedingsepisode. Overigens ontwikkelden ondanks therapie 52,6% van de patiënten alsnog een encefalopathie minimaal graad 2⁴⁴. De optimale dosis lactulose bij de profylaxe van een encefalopathie bij cirrosepatiënten na een bloeding is overigens nooit nader onderzocht. De Baveno VI consensus refereert hier aan de vigerende EASL-AASLD richtlijn van 2014⁴⁵. In deze richtlijn wordt bij een manifeste hepatische encefalopathie 25ml lactulose per 12 uur geadviseerd totdat de patiënt 2 tot 3 dunne stoelgangen heeft. Over de profylactische toediening wordt in de richtlijn geen uitspraak gedaan. Bij een hoog aspiratierisico kan lactulose als klysma worden toegediend (300ml lactulose in 700ml water).

Voeding na acute bloeding

Het vroege starten van (vloeibare) enterale voeding na endoscopische therapie van een acute varicesbloeding verhoogt het risico op een recidiefbloeding niet⁴⁶. Ten aanzien van de vaak slechte voedingsconditie met vaak sarcopenie bij patiënten met levercirrose, valt het aan te bevelen de enterale voeding na succesvolle therapie en stabilisatie op te starten¹.

Bij een acute varicesbloeding dient zo spoedig mogelijk, nog voor de endoscopische therapie, een behandeling met vasoactieve middelen gestart te worden. Deze is octreotide gedurende 5 dagen i.v. met als gelijkwaardig alternatief terlipressin en somatostatine. Onder terlipressin komt hyponatriaemie voor. Het monitoren van serum-natrium wordt geadviseerd.	Sterke aanbeveling. High evidence.
Tegelijkertijd is vroegtijdige antibiotica profylaxe noodzakelijk (start direct bij opname).	Sterke aanbeveling. High evidence.
Een middel met een gramnegatief spectrum (bijvoorbeeld fluorochinolonen oraal) is aan te bevelen. Bij gevorderde levercirrose wordt i.v. therapie met bijvoorbeeld ceftriaxon in een dosis van 1gr/dag aanbevolen. De duur van de profylaxe is 7 dagen.	Sterke aanbeveling. High evidence.
Overtransfusie dient te worden vermeden. Gestreefd zou moeten worden naar een Hb van 5.0 – 6.0 mmol/l.	Sterke aanbeveling. High evidence.
Het routinematige corrigeren van de stolling of het toedienen van trombocytenconcentraten heeft geen meerwaarde.	Sterke aanbeveling. High evidence.

Er is geen plaats voor protonpompremmers bij de therapie van acute varicesbloedingen.	Sterke aanbeveling. Moderate evidence.
Na bereiken van hemostase bij patiënten met een levercirrose dient gestart te worden met lactulose in een dosis van 2 maal 25 ml ter voorkoming van bloeding-gerelateerde encefalopathie. Als alternatief kunnen lactulose klysma's toegediend worden. Rifaximin is een gelijkwaardig alternatief.	Sterke aanbeveling. Low evidence.
Na een acute bloeding valt het aan te bevelen enterale voeding zo spoedig mogelijk op te starten.	Sterke aanbeveling. Moderate evidence.

Endoscopische behandeling van de acute bloeding

Er dient onderscheid te worden gemaakt tussen bloeding uit oesofagus- en maagvarices.
(voor time out procedure zie bijlage 10)

Timing van de endoscopie

Bij voorkeur dient de endoscopische therapie van een varicesbloeding na initiële resuscitatie binnen 12 uur plaats te vinden. Patiënten die zich presenteren met hematemesis hebben een hogere mortaliteit dan patiënten zonder initiële hematemesis (39,7% versus 10,7%). De zogenaamde deur-tot-endoscopietijd lijkt enige relevantie te hebben. De mortaliteit wordt verminderd bij bereiken van hemostase binnen 12 uur na opname (27% versus 52,8% mortaliteit bij een latere endoscopie)⁴⁷. Een vertraging van de endoscopie van meer dan 15 uur na opname bleek een onafhankelijke risicofactor geassocieerd met een verhoogde mortaliteit⁴⁸. Bij hemodynamisch stabiele patiënten zonder hematemesis is de timing van de endoscopie minder relevant⁴⁹.

Slokdamvarices

Een meta-analyse naar het effect van verschillende behandelingsmogelijkheden bij een actieve oesofagusvaricesbloeding wees uit dat rubberbandligatie de meest effectieve behandeling lijkt voor het stoppen van een actieve bloeding bij initiële endoscopie. Bandligatie heeft vergeleken met sclerotherapie, een lager percentage recidiefbloedingen, een lagere mortaliteit, minder lokale complicaties (stricturen) en minder benodigde sessies om de varices te oblitereren⁵⁰. Sclerotherapie van varices wordt niet meer geadviseerd.

De combinatie uit farmacologische therapie met een vasoactief middel en endoscopische therapie is effectiever dan de endoscopische therapie alleen^{51,52}.

Ligatie kan bij een actieve bloeding moeilijker zijn wanneer er een grote hoeveelheid bloed in de oesofagus is. Ligatie wordt daarom bij voorkeur verricht nadat de hemodynamische toestand is gestabiliseerd en reeds is begonnen met een vasoactief middel waardoor de bloeding is gestopt of verminderd.

N-butyl-2-cyanoacrylaat (Histoacryl®) heeft bij de therapie van oesofagusvarices geen voordeel ten opzichte van de bandligatie en zou potentieel ernstige embolische complicaties kunnen veroorzaken⁵³.

Er zijn op dit moment nog weinig gegevens over het gebruik van hemospray bij varicesbloedingen. In de literatuur zijn vooral casuïstieken en kleine series te vinden. Hemospray lijkt een bloeding uit slokdarmvarices effectief te kunnen stoppen bij applicatie in het distale deel van de slokdarm van de cardia tot 15 cm boven de gastro-oesofageale overgang. Er worden geen lange termijn complicaties beschreven⁵⁴. In een latere publicatie van dezelfde auteur was de behandeling met hemospray bij een bewezen varicesbloeding (83,4% oesofagusvarices, 10% maagvarices, 6,6% duodenumvarices) effectief bij het stelpen van de bloeding. Een patiënt had een recidiefbloeding die succesvol met bandligatie behandeld kon worden⁵⁵. Hemospray is kennelijk ook effectief bij het stelpen van een bloeding uit slokdarmulcera na bandligatie⁵⁶. In de internationale richtlijnen wordt Hemospray nog niet geadviseerd bij de therapie van varicesbloedingen. Lange termijn gevolgen van de therapie zijn niet bekend en het endoscopische overzicht wordt na gebruik van Hemospray ongunstig beïnvloed. Bij de endoscopische behandeling (ligatie) van een acute varicesbloeding dient géén onderscheid te worden gemaakt tussen patiënten met levercirrose en patiënten met een andere oorzaak van portale hypertensie, zoals vena portatrombose, schistosomiasis en het syndroom van Budd-Chiari⁵⁷.

Bloedende varices in de maag en duodenum

Ook bij bloedende maag- en duodenumvarices wordt geadviseerd om analoog aan de therapie van een acute slokdarmvaricesbloeding, zo spoedig mogelijk te beginnen met het toedienen van vasoactieve middelen, alhoewel de effectiviteit van deze therapie bij een acute bloeding uit maag- of duodenumvarices niet specifiek onderzocht is. De classificatie van maagvarices in GOV 1 en 2 en IGV 1 en 2 heeft invloed op de therapiekeuze. GOV 1 kunnen worden beschouwd als uitbreiding van slokdarmvarices langs de curvatura minor naar de maag. Echter, deze varices zijn meestal te groot voor het plaatsen van een rubberband. Deze therapie is daarom minder effectief^{58,59}.

Bij de endoscopische therapie van maag- of duodenumvarices verdient de injectie met n-butyl-2-cyanoacrylaat (Histoacryl®) de voorkeur. Dit middel wordt bij deze indicatie al sinds 30 jaar succesvol gebruikt; de effectiviteit en veiligheid is in een veeltal studies bewezen. Cyanoacrylaat is zeer effectief bij het stelpen van een acute bloeding uit maag- of duodenumvarices met een risico op een recidief van 7% tot 28%⁶⁰. Als zeldzame complicatie van deze therapie kunnen long- of hersenenembolieën optreden⁶¹.

Voor het gebruik van cyanoacrylaat is een gedetailleerd werkprotocol vereist. De weefsellijm n-butyl-2-cyanoacrylaat is een waterige oplossing die bij contact met fysiologische vloeistoffen (ook bij contact met NaCl 0.9%) binnen 20 seconden, en bij contact met bloed vrijwel direct hard wordt en zo bij correcte intravasale injectie de bloedende varix afsluit. Voor betere applicatie is het vereist om cyanoacrylaat 50/50 met het contrastmiddel lipiodol in 2ml spuiten te mengen (tweemaal 0.5ml). Lipiodol bevat jodium; patiënten met een (bekende) allergie kunnen hierop reageren⁶².

Er zijn enkele publicaties over het succesvolle gebruik van hemospray bij een acute bloeding uit maagvarices. Deze therapie is veelbelovend⁶³. In vergelijkende studies moet echter de effectiviteit en veiligheid ten opzichte van de standaardtherapie aangetoond worden. De lange termijn effecten van hemospray zijn niet bekend.

Tamponade

Bij ernstige varicesbloedingen die endoscopisch niet gestelpt kunnen worden, kan tijdelijk de Sengstaken-Blakemore-ballon (maag- en oesofagusballon; bijlage 10) of een Linton-ballon 700ml (alleen maagballon) worden toegepast. Tevens valt deze tijdelijke therapie tijdens de initiële resuscitatie te overwegen als overbrugging tot de endoscopie. Echter, dit is dankzij de zeer effectieve farmacologische therapie door vasoactieve middelen zelden nodig. Na desufflatie van de ballon moet een definitieve therapie volgen, anders is het recidiefbloedingsrisico zeer hoog.

Voor de tijdelijke controle van een bloeding uit fundusvarices zou theoretisch de Linton-Nachlas ballon met een grotere maagballon zinvoller zijn⁶⁴. Directe, vergelijkende studies ontbreken. Het endoscopisch plaatsen van de ballons, eventueel met een voerdraad, verdient de voorkeur en vermindert het risico op slokdarmruptuur³³.

Ballontamponade is een behandelvorm die effectief is in het tijdelijk stoppen van de bloeding; het gebruik van de ballon gaat echter gepaard met vele complicaties zoals slokdarmulceraties en aspiratie in bijna 20% van de gevallen. Ook de juiste positionering van de ballonnen is in de praktijk moeilijk. Radiologische controle na plaatsing is noodzakelijk. De ballonnen dienen na 24 tot uiterlijk 48 uur verwijderd te worden.

Verwijderbare zelfexpanderende metalen stents

Als alternatief voor de ballontamponade valt het gebruik van een verwijderbare, volledig gecoverde metalstent (SEMS) te overwegen⁶⁵. Voor dit doeleinde is een speciale metalstent verkrijgbaar: de SX-ELLA Stent Danis^R. Deze stent is zonder endoscoop te plaatsen. Voor de verwijdering is een speciale extractor beschikbaar. In een recente systematische review was de bloeding door een SEMS in 96% van de gevallen te stoppen. Complicaties na stentplaatsing zoals recidiefbloeding en ulceraties worden bij 36% van de patiënten gezien⁶⁶. Wel waren de beschikbare studies voor deze meta-analyse zeer inhomogeen en vaak van lage kwaliteit, mede door het geringe aantal geïnccludeerde patiënten. De metalen stents dienen na 7 dagen te worden verwijderd. Over procedure-gerelateerde complicaties bij het verwijderen van de stent wordt niet gerapporteerd⁶⁷.

Bij een gerandomiseerd onderzoek bleek de tijdelijke tamponade met deze metalstent succesvoller dan de ballontamponade (66% versus 20%) waarbij succes gedefinieerd werd als "overleving 15 dagen na controle van de bloeding en ontbreken van ernstige complicaties". De controle van de bloeding lukte vaker bij gebruik van de stent dan met de ballon (85% versus 47%) en het voorkomen van ernstige complicaties was minder (15% versus 47%). In de stent-groep waren minder TIPS nodig als rescue therapie⁶⁸. Het plaatsen van een SEMS is slechts een overbrugging tot verdere, definitieve therapie door bijvoorbeeld endoscopie of TIPS. Op dit moment kan nog geen definitief advies over deze therapie worden gegeven. Vooral gebaseerd op dit onderzoek beveelt de werkgroep de SX-ELLA Stent Danis aan als optie bij de rescue therapie bij bloedende oesophagus varices.

De rol van de verwijderbare, zelfexpanderende metalstent als overbrugging tot TIPS is nog niet in studies onderzocht, maar is wel een behandeloptie die moet worden overwogen.

De endoscopische therapie van initieel hemodynamisch instabiele patiënten met een acute varicesbloeding moet bij voorkeur binnen 12 uur plaatsvinden.	Sterke aanbeveling. Low evidence.
Slok darmvarices worden door middel van endoscopische rubberbandligatie behandeld. Bij maagvarices wordt injectietherapie met cyanoacrylaat geadviseerd.	Sterke aanbeveling. High evidence.
Tijdelijke overbrugging met ballontamponade tot definitieve hemostase is een optie. Het endoscopisch plaatsen van een zelfexpanderende, gecoverde metalstent is een goed alternatief en lijkt een hogere kans op succes te hebben en gaat tevens gepaard met minder complicaties vergeleken met ballontamponade.	Zwakke aanbeveling. Low evidence.
De rol van hemostatisch poeder (hemospray) bij de behandeling van acute varicesbloedingen is nog onduidelijk en kan op dit moment nog niet geadviseerd worden.	Zwakke aanbeveling. Low evidence.

Secundaire profylaxe (farmacologisch en endoscopisch)

Secundaire profylaxe na acute bloeding uit slokdarmvarices

De noodzaak voor endoscopische vervolgbehandeling is gelegen in het grote risico van recidiefbloedingen op de lange termijn. Voor de vervolgbehandeling ter voorkoming van recidief varicesbloedingen, is de combinatie van endoscopische ligatie met β -blokkers effectiever dan een β -blokker of ligatie alleen⁶⁹. Interessant is dat in een recentere meta-analyse de combinatie van rubberbandligatie met een β -blokker bij de secundaire preventie na een doorgemaakte varicesbloeding, een recidiefbloeding beter kon voorkomen dan bandligatie alleen, maar niet beter was dan de farmacologische monotherapie met β -blokkers⁷⁰. In Baveno VI wordt na een bloeding nog steeds de combinatie van endoscopische en farmacologische behandeling aanbevolen. De combinatie van β -blokkers met nitraten is effectiever bij de bloedingspreventie dan de monotherapie met β -blokkers, maar veroorzaakt wel meer bijwerkingen met de noodzaak de medicatie te staken. De combinatie had geen effect op vermindering van de mortaliteit⁶⁹. De optimale dosis van een niet-selectieve β -blokker is onduidelijk. Bij een systematische review bleek de vaak gebruikte standaarddosis van 80mg propranolol per dag inferieur ten opzichte van de bandligatie. Mogelijkerwijs moet hoger gedoseerd worden⁷¹.

De endoscopische bandligatie wordt gecontinueerd tot volledige eradicatie van alle varices. Aanvullende sclerotherapie van kleine restvarices die niet in het kanaal van de bandapplicator gezogen kunnen worden, wordt niet geadviseerd⁷². Bandligatie om de 4 weken in plaats van om de 2 weken vermindert het risico op ligatie-gerelateerde ulceraties⁷³. Eradicatie van de varices door wekelijkse bandligatie leidt wel tot een snellere eradicatie zonder de kans op complicaties te verhogen. In dit onderzoek wordt geadviseerd het interval voor electieve bandligatie na een bloeding op individuele basis te bepalen⁷⁴. Bij de electieve bandligatie valt een profylaxe met PPI te overwegen.

Bloedingen uit ligatie-ulcera worden onder PPI verminderd (OR 8,8); voor een generaal advies is er nog te weinig bewijs⁷⁵.

Bij de primaire profylaxe van een bloeding kan in plaats van niet-selectieve β -blokkers, al dan niet in combinatie met nitraten, ook carvedilol gebruikt worden⁷⁶. Carvedilol is een niet-selectieve β -blokker met tevens vasodilatatie door het aanvullende alfa-blokkerende effect. Deze farmacologische eigenschappen hebben een gunstige invloed op de hemodynamiek in de collateralen van de portale circulatie en in de lever sinusoiden met een goede vermindering van de portale druk⁷⁷. Uit een meta-analyse bleek dat carvedilol in een gemiddelde dosis van 12,5 mg/dag mogelijk effectiever de HVPG vermindert dan propranolol of nebivolol. Het is net zo effectief als het, in Nederland niet beschikbare, nadolol of electieve bandligatie. De kwaliteit van de studies die aan deze meta-analyse ten grondslag lagen werd als laag ingeschat⁷⁸. Carvedilol biedt geen echt voordeel ten opzichte van de farmacologische standaardtherapie met propranolol bij de verlaging van de HVPG, met uitzondering bij patiënten met gevorderde cirrose en een MELD score van groter dan 15. Dit gaat wel ten koste van meer bijwerkingen⁷⁹. Omdat er geen kwalitatief goede, direct vergelijkende onderzoeken tussen propranolol en carvedilol zijn gedaan blijft propranolol nog steeds de eerste keuze bij de farmacologische recidiefprofylaxe na een varicesbloeding.

Simvastatine vermindert de portale druk, verbetert de hepatocellulaire functie en heeft mogelijk ook antifibrotische effecten. In een recent placebo gecontroleerde studie leidde de combinatie van simvastatine met bandligatie en β -blokkers tot een verbeterde overleving bij Child-Pugh A- en B-patiënten zonder verandering van het risico op een recidiefbloeding. De combinatie met simvastatine veroorzaakte wel meer gevallen van rhabdomyolyse⁸⁰. Omdat overleving niet het primaire eindpunt van de studie was, moet de meerwaarde van simvastatine in verdere onderzoeken nog gevalideerd worden. Op dit moment kan geen advies worden gegeven over de rol van simvastatine bij de preventie van recidiefbloedingen na een acute varicesbloeding⁸¹.

Secundaire profylaxe na acute bloeding uit maagvarices

De combinatie van electieve, endoscopische injectietherapie met cyanoacrylaat en een niet-selectieve β -blokker vermindert het recidiefbloedingsrisico en de mortaliteit⁸². Mogelijkerwijs kan de therapie van maagwandvarices na een acute bloeding in de electieve situatie geoptimaliseerd worden door endo-echografisch geleide injectie van cyanoacrylaat⁸³. Ook endo-echografisch geplaatste endovasculaire coils zijn effectief bij deze indicatie⁸⁴.

Na het einde van de vasoactieve therapie van een acute varicesbloeding dient gestart te worden met een niet-selectieve beta-blokker als recidiefprofylaxe.	Sterke aanbeveling. High evidence.
Als alternatief kan carvedilol gebruikt worden.	Sterke aanbeveling. High evidence.

De farmacologische profylaxe dient gecombineerd te worden met volledige endoscopische eradicaie van de varices: bij slokdarmvarices door middel van bandligatie en bij maagwandvarices door injectietherapie met cyanoacrylaat.	Sterke aanbeveling. High evidence.
Bij de slokdarmvarices heeft een snelle eradicaie met endoscopische ligatie om de 2-4 weken de voorkeur.	Sterke aanbeveling. Moderate evidence.
Tijdelijke behandeling met een protonpompremmer vermindert de kans op bloeding uit ligatieulcera bij electieve rubberbandligatie.	Zwakke aanbeveling. Low evidence.
Simvastatine bij de profylaxe van een recidiefbloeding kan nog niet geadviseerd worden.	Zwakke aanbeveling. Low evidence.

Radiologische behandeling bij varicesbloedingen

Transjugulaire intrahepatische portosystemische shunt (TIPS)

Wanneer endoscopisch geen hemostase kan worden verkregen bij een bloeding uit slokdarm- of fundusvarices, of wanneer een recidiefbloeding ontstaat na eerdere endoscopische therapie (minstens tweemaal bij slokdarmvarices, minstens eenmaal bij fundusvarices), bestaat er een indicatie voor TIPS als rescue therapie.

De bloeding kan in 90-100% van de gevallen gecontroleerd worden en het recidiefbloedingsrisico is laag met maar 6% tot 16%. Bij een TIPS als rescue therapie van een niet anders te controleren varicesbloeding, blijft de ziekenhuismortaliteit en de 30-dagen sterfte wel zeer hoog⁸⁵. De snelle verwijzing van de – vaak instabiele patiënt – naar een centrum met expertise bij het plaatsen van TIPS is noodzakelijk. Met polytetrafluoroethyleen (PTFE) gecoverde stents als TIPS hebben een beter lange termijn effect⁸⁶.

Het vroegtijdig plaatsen van een TIPS bij patiënten met een ongunstige prognose kan de overleving verbeteren. In een studie uit 2010 werden 63 patiënten met een acute varicesbloeding en een Child-Pugh B- of C cirrose gerandomiseerd naar twee behandelarmen: TIPS 72 uur na succesvolle endoscopische therapie, versus vasoactieve middelen gedurende 3 tot 5 dagen gevolgd door niet-selectieve beta-blokkers of rescue-TIPS bij een niet te controleren bloeding. Het falen van de behandeling was in de TIPS-arm veel geringer (1% versus 50%) met een verbeterde éénjaarsoverleving (86% versus 61%)⁸⁷. De resultaten met betrekking tot controle van de bloeding en voorkomen van een recidiefbloeding werden van dezelfde auteur in een onderzoek in eigen centrum bevestigd; de verbetering van de éénjaarsoverleving was echter niet verschillend⁸⁸. In een recente observationele studie had vroegtijdige TIPS geen beter effect met betrekking tot overleving, ten opzichte van de standaardtherapie. Dit is verklaarbaar door de over het algemeen slechte prognose van deze patiënten met gevorderde levercirrose. In de TIPS-groep komt hartfalen vaker voor (25,8% versus 6,4%) door de extra volumebelasting op basis van de shunt⁸⁹. In een zeer recente meta-

analyse van 9 studies met in totaal 608 patiënten was het plaatsen van een TIPS binnen 5 dagen na een acute bloeding geassocieerd met een vermindering van de éénjaarsmortaliteit en het recidiefbloedingsrisico⁹⁰. Uit een retrospectief onderzoek uit de Verenigde Staten bleek dat het vroegtijdig plaatsen van een TIPS na een acute varicesbloeding bij patiënten met een gedecompenseerde levercirrose de ziekenhuissterfte, de mortaliteit en de kans op recidiefbloeding significant verminderd⁹¹.

Na initiële controle van een acute varicesbloeding door endoscopische en farmacologische therapie bij patiënten met een Child-Pugh B- of C cirrose is het advies contact op te nemen met een centrum voor eventuele, vroegtijdige TIPS plaatsing.

TIPS is een effectieve techniek bij de secundaire profylaxe na bloeding uit maagvarices. Een gecoverde TIPS kan een recidiefbloeding na endoscopische hemostase op de lange termijn beter voorkomen dan endoscopische bandligatie in combinatie met beta-blokker profylaxe (0% versus 29%). De mortaliteit verschilt echter niet in beide groepen; na plaatsing van een TIPS komt hepatische encefalopathie vaker voor⁹².

Ten opzichte van de secundaire endoscopische profylaxe met cyanoacrylaat na bloeding uit varices in de maag, lijkt plaatsing van een TIPS een effectievere techniek (kans op recidiefbloeding 38% versus 11% respectievelijk). Dit gaat wel gepaard met een verhoogd risico op encefalopathie⁹³. Deze resultaten werden echter in een latere, niet-gerandomiseerde studie niet bevestigd⁹⁴.

Met volgende contra-indicaties is rekening te houden:

(Relatieve) contra-indicaties voor TIPS omvatten: polycystic liver disease, aanwezigheid van een grote levertumor, sepsis, hepatische encefalopathie, ernstige stollingsstoornissen en afwijkingen aan arteria hepatica of vena portae (bijvoorbeeld trombose). Het verrichten van een echo hart met bepaling van de ejectie fractie valt aan te bevelen. Zeldzame procedure gerelateerde complicaties bevatten intra-abdominale bloeding, hemobilie, arterio-portale fisteling en trombose van de vena porta. Shunt-gerelateerde complicaties zijn: pulmonale hypertensie, verslechtering van de leverfunctie en encefalopathie.

Encefalopathie komt bij 30% van de patiënten voor na TIPS. Risicofactoren voor een encefalopathie zijn vrouwelijk geslacht, leeftijd > 60 jaar, niet-alcoholische cirrose, hypalbuminaemie en pre-existente encefalopathie⁹⁵.

Ballon-occluded retrograde transvenous obliteration (BRTO)

Deze - al in de jaren 80 van de vorige eeuw - ontwikkelde techniek wordt vooral in Azië gebruikt als alternatief voor de TIPS bij de behandeling van bloedende maagvarices. Bij deze endovasculaire techniek worden outflow venen van de portosystemische collateralen, zoals gastrorenale venen met een ballon, geoccludeerd en vervolgens gescleroseerd⁹⁶. Deze techniek is net zo effectief als de TIPS bij de controle van een bloeding, maar met een geringer risico op recidiefbloeding en encefalopathie. BRTO is geen causale therapie van de portale hypertensie zoals de TIPS. De omvang van de varices kan na BRTO zelfs toenemen. BRTO speelt in Nederland een beperkte rol.

Wanneer bij een bloeding uit slokdarm- of maagvarices endoscopisch geen hemostase kan worden verkregen of wanneer een recidiefbloeding optreedt na eerdere endoscopische therapie is TIPS plaatsing een effectieve rescue therapie. Binnen de eerste vijf dagen na bandligatie kan een tweede endoscopische behandeling overwogen worden alvorens een TIPS te plaatsen.	Sterke aanbeveling. High evidence.
Bij patiënten met gevorderde (Child-Pugh B of C) cirrose is het vroegtijdige (binnen 5 dagen) plaatsen van een TIPS na succesvolle hemostase aan te bevelen. Met contra-indicaties en het risico op encefalopathie of hartfalen dient rekening te worden gehouden.	Sterke aanbeveling. High evidence.
Andere radiologische technieken bij de behandeling van een acute varicesbloeding spelen in Nederland geen rol.	Geen aanbeveling. Very low evidence.

Chirurgie

In de literatuur is te vinden dat een, bij voorkeur electieve chirurgische distale splenorenale shunt, een zinnig alternatief kan zijn wanneer TIPS niet mogelijk is. Bij falen van een niet-operatieve therapie van een acute bloeding lijkt een H-graft portocavale shunt ten opzichte van de TIPS een gunstiger langetermijneffect te hebben⁹⁷. Door de effectiviteit van endoscopische-, farmacologische- en radiologische interventies is de ervaring met dergelijke ingrepen (zowel wereldwijd als in Nederland) echter zeer gering geworden⁹⁸. Patiënten die in aanmerking kunnen komen voor een levertransplantatie dienen na afdoende behandeling van de varicesbloeding zo snel mogelijk naar een levertransplantatiecentrum te worden verwezen.

Chirurgische therapie bij de behandeling van een acute varicesbloeding of secundaire profylaxe na een acute bloeding speelt in Nederland geen rol.	Zwakke aanbeveling. Very low evidence.
--	---

Referenties

1. de Franchis R, Abraldes J, Bajaj J et al. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol.* 2015;63(3):743-52.
2. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Patch D, Matloff DS, Gao H, Makuch R; Portal Hypertension Collaborative Group. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 2005 ;353(21):2254-61.
3. Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, Conn HO, Atterbury CE, Glickman M. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding *Hepatology.* 1985; 5(3):419-24.
4. Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, Conn HO, Garcia-Tsao G, Navasa M, Alberts J, Rodes J, Fischer R, Bermann M, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology.* 1990; 99(5):1401-7.
5. Tripathi D, Therapondos G, Jackson E, Redhead DN, Hayes PC. The role of the transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt (TIPSS) in the management of bleeding gastric varices: clinical and haemodynamic correlations. *Gut.* 2002; 51(2):270-4.
6. Jwa HY, Cho YK, Choi EK, Kim HU, Song HJ, Na SY, Boo SJ, Jeong SU, Kim BS, Lee BW, Song BCC Regression of esophageal varices during entecavir treatment in patients with hepatitis-B-virus-related liver cirrhosis. *Clin Mol Hepatol.* 2016; 22(1):183-7.
7. Christensen E, Fauerholdt L, Schlichting P, Juhl E, Poulsen H, Tygstrup N. Aspects of the natural history of gastrointestinal bleeding in cirrhosis and the effect of prednisone. *Gastroenterology.* 1981; 81(5):944-52.
8. North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med.* 1988; 319(15):983-9.
9. Mohammed SE, Abdo AE, Mudawi HM Mortality and rebleeding following variceal haemorrhage in liver cirrhosis and periportal fibrosis. *World J Hepatol.* 2016; 8(31):1336-42.
10. Stokkeland K, Brandt L, Ekbohm A, Hultcrantz R. Improved prognosis for patients hospitalized with esophageal varices in Sweden 1969-2002. *Hepatology.* 2006; 43(3):500-5.
11. Bambha K, Kim WR, Pedersen R, Bida JP, Kremers WK, Kamath PS Predictors of early re-bleeding and mortality after acute variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Gut.* 2008; 57(6):814-20.
12. Reverter E, Tandon P, Augustin S, Turon F, Casu S, Bastiampillai R, Keough A, Llop E⁴, González A, Seijo S, Berzigotti A, Ma M, Genescà J, Bosch J, García-Pagán JC, Abraldes JG. MELD-based model to determine risk of mortality among patients with acute variceal bleeding. *Gastroenterology.* 2014; 146(2):412-19.
13. Cho H, Nagata N, Shimbo T, Sakurai T, Sekine K, Okubo H, Imbe K, Watanabe K, Mikami S, Yokoi C, Kobayakawa M, Mizokami M, Yanase M, Akiyama J, Uemura N Recurrence and prognosis of patients emergently hospitalized for acute esophageal variceal bleeding: A long-term cohort study *Hepatol Res.* 2016; 46(13):1338-1346.
14. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, Graupera I, Poca M, Alvarez-Urturi C, Gordillo J, Guarner-Argente C, Santaló M, Muñoz E, Guarner C Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med.* 2013; 368(1):11-21.
15. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J *Hepatology.* The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review 1995; 22(1):332-54.
16. de Franchis R; Baveno V Faculty Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension *J Hepatol.* 2010; 53(4):762-8.
17. Azam Z, Hamid S, Jafri W, Salih M, Abbas Z, Abid S, Shah H Short course adjuvant terlipressin in acute variceal bleeding: a randomized double blind dummy controlled trial *J Hepatol.* 2012; 56(4):819-24.
18. Rengasamy S, Ali SM, Sistla SC, Lakshmi CP, Harichandra Kumar KT Comparison of 2 days versus 5 days of octreotide infusion along with endoscopic therapy in preventing early rebleed from esophageal varices: a randomized clinical study *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015; 27(4):386-92.
19. Gross M, Schiemann U, Mühlhöfer A, Zoller WG Meta-analysis: efficacy of therapeutic regimens in ongoing variceal bleeding. *Endoscopy.* 2001; 33(9):737-46.
20. Corley DA, Cello JP, Adkisson W, Ko WF, Kerlikowske K Octreotide for acute esophageal variceal bleeding: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2001; 120(4):946-54.

21. Ioannou G, Doust J, Rockey DC. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; (1):CD002147.
22. Ioannou G, Doust J, Rockey DC Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (1):CD002147.
23. Seo YS, Park SY, Kim MY, Kim JH, Park JY, Yim HJ, Jang BK, Kim HS, Hahn T, Kim BI, Heo J, An H, Tak WY, Baik SK, Han KH, Hwang JS, Park SH, Cho M, Um SH Lack of difference among terlipressin, somatostatin, and octreotide in the control of acute gastroesophageal variceal hemorrhage. *Hepatology.* 2014; 60(3):954-63.
24. Wang C, Han J, Xiao L, Jin CE, Li DJ, Yang Z. Efficacy of vasopressin/terlipressin and somatostatin/octreotide for the prevention of early variceal rebleeding after the initial control of bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int.* 2015; 9(1):120-9.
25. Gerbes AL, Huber E, Gülberg V. Terlipressin for hepatorenal syndrome: continuous infusion as an alternative to i.v. bolus administration *Gastroenterology.* 2009; 137(3):1179
26. Krag A, Borup T, Møller S, Bendtsen F. Efficacy and safety of terlipressin in cirrhotic patients with variceal bleeding or hepatorenal syndrome. *Adv Ther.* 2008; 25(11):1105-40.
27. Wang YK, Hwang DY, Wang SS, Hwang SJ, Chen LT, Kuo MC Terlipressin-induced hyponatremic encephalopathy in a noncirrhotic patient. *Kaohsiung J Med Sci.* 2013; 29(12):691-4.
28. Yim SY, Seo YS, Jung CH, Kim TH, Kim ES, Keum B, Kim JH, An H, Yim HJ, Yeon JE, Jeon YT, Lee HS, Chun HJ, Byun KS, Um SH, Kim CD, Ryu HS. Risk Factors for Developing Hyponatremia During Terlipressin Treatment: A Retrospective Analyses in Variceal Bleeding. *J Clin Gastroenterol.* 2015; 49(7):607-12.
29. Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F, Soares-Weiser K, Mendez-Sanchez N, Gluud C, Uribe M Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding - an updated Cochrane review. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 34(5):509-18..
30. Agarwal A, Kumar SS, Sadasivan J, Kate V. Antibiotic prophylaxis in the prevention of rebleeding in acute variceal hemorrhage: A randomized trial *J Pharmacol Pharmacother.* 2015; 6(1):24-9.
31. Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, Planas R, Arroyo V, Navasa M Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage *Gastroenterology.* 2006; 131(4):1049-56.
32. Jairath V, Rehal S, Logan R, Kahan B, Hearnshaw S, Stanworth S, Travis S, Murphy M, Palmer K, Burroughs A. Acute variceal haemorrhage in the United Kingdom: patient characteristics, management and outcomes in a nationwide audit. *Dig Liver Dis.* 2014; 46(5):419-26.
33. Tripathi D, Stanley AJ, Hayes PC, Patch D, Millson C, Mehrzad H, Austin A⁷, Ferguson JW, Olliff SP, Hudson M, Christie JM; Clinical Services and Standards Committee of the British Society of Gastroenterology. U.K. guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut.* 2015; 64(11):1680-704.
34. Tandon P, Abralde JG, Keough A, Bastiampillai R, Jayakumar S, Carbonneau M, Wong E, Kao D, Bain VG, Ma M. Risk of Bacterial Infection in Patients With Cirrhosis and Acute Variceal Hemorrhage, Based on Child-Pugh Class, and Effects of Antibiotics. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13(6):1189-96.
35. Conejo I, Augustin S, Pons M, Ventura-Cots M, González A, Esteban R, Genescà J. Alcohol consumption and risk of infection after a variceal bleeding in low-risk patients. *Liver Int* 2016; 36(7):994-1001.
36. Lee YY, Tee HP, Mahadeva S. Role of prophylactic antibiotics in cirrhotic patients with variceal bleeding. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(7):1790-6.
37. Lee TH, Huang CT, Lin CC, Chung CS, Lin CK, Tsai KC. Similar rebleeding rate in 3-day and 7-day intravenous ceftriaxone prophylaxis for patients with acute variceal bleeding. *J Formos Med Assoc.* 2016; 115(7):547-52.
38. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med.* 2011; 365(2):147-56.
39. Bendtsen F, D'Amico G, Rusch E, de Franchis R, Andersen PK, Lebrech D, Thabut D, Bosch J. Effect of recombinant Factor VIIa on outcome of acute variceal bleeding: an individual patient based meta-analysis of two controlled trials. *J Hepatol.* 2014; 61(2):252-9.
40. 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. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013; 28(4):684-9.
41. Wu CK, Liang CM, Hsu CN, Hung TH, Yuan LT, Nguang SH, Wang JW, Tseng KL, Ku MK, Yang SC, Tai WC, Shih CW, Hsu PI, Wu DC, Chuah SK. The Role of Adjuvant Acid Suppression on the Outcomes of Bleeding Esophageal Varices after Endoscopic Variceal Ligation *PLoS One.* 2017; 12(1):e0169884

42. Lo EA, Wilby KJ, Ensom MH. Use of proton pump inhibitors in the management of gastroesophageal varices: a systematic review. *Ann Pharmacother.* 2015; 49(2):207-19.
43. Sharma P, Agrawal A, Sharma BC, Sarin SK. Prophylaxis of hepatic encephalopathy in acute variceal bleed: a randomized controlled trial of lactulose versus no lactulose. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 26(6):996-1003.
44. Maharshi S, Sharma BC, Srivastava S, Jindal A. Randomised controlled trial of lactulose versus rifaximin for prophylaxis of hepatic encephalopathy in patients with acute variceal bleed. *Gut.* 2015; 64(8):1341-2.
45. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol.* 2014.
46. Lo GH, Lin CW, Hsu YC. A controlled trial of early versus delayed feeding following ligation in the control of acute esophageal variceal bleeding. *Chin Med Assoc.* 2015; 78(11):642-7.
47. Chen PH, Chen WC, Hou MC, Liu TT, Chang CJ, Liao WC, Su CW, Wang HM, Lin HC, Lee FY, Lee SD. Delayed endoscopy increases re-bleeding and mortality in patients with hematemesis and active esophageal variceal bleeding: a cohort study. *J Hepatol.* 2012; 57(6):1207-13.
48. Hsu YC, Chung CS, Wang HP. Application of endoscopy in improving survival of cirrhotic patients with acute variceal hemorrhage. *Int J Hepatol.* 2011; 2011:893973.
49. Cheung J, Soo I, Bastiampillai R, Zhu Q, Ma M. Urgent vs. non-urgent endoscopy in stable acute variceal bleeding. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104(5):1125-9.
50. Bendtsen F, Krag A, Møller S. Treatment of acute variceal bleeding. *Dig Liver Dis.* 2008; 40(5):328-36.
51. Bañares R, Albillos A, Rincón D, Alonso S, González M, Ruiz-del-Arbol L, Salcedo M, Molinero LM. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology.* 2002; 35(3):609-15.
52. Villanueva C, Piqueras M, Aracil C, Gómez C, López-Balaguer JM, Gonzalez B, Gallego A, Torras X, Soriano G, Sáinz S, Benito S, Balanzó J. A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding. *J Hepatol.* 2006; 45(4):560-7.
53. Ljubčić N, Bisćanin A, Nikolić M, Supanc V, Hrabar D, Pavić T, Boban M. A randomized-controlled trial of endoscopic treatment of acute esophageal variceal hemorrhage: N-butyl-2-cyanoacrylate injection vs. variceal ligation. *Hepatogastroenterology.* 2011; 58(106):438-43.
54. Ibrahim M, El-Mikkawy A, Mostafa I, Devière J. Endoscopic treatment of acute variceal hemorrhage by using hemostatic powder TC-325: a prospective pilot study. *Gastrointest Endosc.* 2013; 78(5):769-73.
55. Ibrahim M, El-Mikkawy A, Abdalla H, Mostafa I, Devière J. Management of acute variceal bleeding using hemostatic powder. *United European Gastroenterol J.* 2015; 3(3):277-83.
56. Ibrahim M, Lemmers A, Devière J. Novel application of Hemospray to achieve hemostasis in post-variceal banding esophageal ulcers that are actively bleeding. *Endoscopy.* 2014; 46 Suppl 1.
57. Spaander MC, Darwish Murad S, van Buuren HR, Hansen BE, Kuipers EJ, Janssen HL. Endoscopic treatment of esophagogastric variceal bleeding in patients with noncirrhotic extrahepatic portal vein thrombosis: a long-term follow-up study. *Gastrointest Endosc.* 2008; 67(6):821-7.
58. 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.
59. Tan PC, Hou MC, Lin HC, Liu TT, Lee FY, Chang FY, Lee SD. 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.
60. Kahloon A, Chalasani N, DeWitt J, Liangpunsakul S, Vinayek R, Vuppalanchi R, Ghabril M, Chiorean M. Endoscopic therapy with 2-octyl-cyanoacrylate for the treatment of gastric varices. *Dig Dis Sci.* 2014; 59(9):2178-83.
61. Cheng LF, Wang ZQ, Li CZ, Lin W, Yeo AE, Jin B. Low incidence of complications from endoscopic gastric variceal obturation with butyl cyanoacrylate. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010; 8(9):760-6.
62. Mahmoudi N, Whittaker JS. Glueing of fundal varices. *Can J Gastroenterol.* 2006; 20(11):691-3.
63. Stanley AJ, Smith LA, Morris AJ. Use of hemostatic powder (Hemospray) in the management of refractory gastric variceal hemorrhage. *Endoscopy.* 2013; 45 Suppl 2 UCTN:E86-7.
64. Terés J, Cecilia A, Bordas JM, Rimola A, Bru C, Rodés J. Esophageal tamponade for bleeding varices. Controlled trial between the Sengstaken-Blakemore tube and the Linton-Nachlas tube. *Gastroenterology.* 1978; 75(4):566-9.

65. Dechêne A, El Fouly AH, Bechmann LP, Jochum C, Saner FH, Gerken G, Canbay A. Acute management of refractory variceal bleeding in liver cirrhosis by self-expanding metal stents. *Digestion*. 2012; 85(3):185-91.
66. McCarty TR, Njei B. Self-expanding metal stents for acute refractory esophageal variceal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Dig Endosc*. 2016; 28(5):539-47.
67. Shao XD, Qi XS, Guo XZ. Esophageal Stent for Refractory Variceal Bleeding: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2016; 2016:4054513.
68. Escorsell À, Pavel O, Cárdenas A, Morillas R, Llop E, Villanueva C, Garcia-Pagán JC, Bosch J; Variceal Bleeding Study Group. Esophageal balloon tamponade versus esophageal stent in controlling acute refractory variceal bleeding: A multicenter randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2016; 63(6):1957
69. Gonzalez R, Zamora J, Gomez-Camarero J, Molinero LM, Bañares R, Albillos A. Meta-analysis: Combination endoscopic and drug therapy to prevent variceal rebleeding in cirrhosis. *Ann Intern Med*. 2008; 149(2):109-22.
70. Thiele M, Krag A, Rohde U, Gluud LL. Meta-analysis: banding ligation and medical interventions for the prevention of rebleeding from oesophageal varices. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 35(10):1155-65.
71. Cheung J, Zeman M, van Zanten SV, Tandon P. Systematic review: secondary prevention with band ligation, pharmacotherapy or combination therapy after bleeding from oesophageal varices. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 30(6):577-88.
72. Karsan HA, Morton SC, Shekelle PG, Spiegel BM, Suttorp MJ, Edelstein MA, Gralnek IM. Combination endoscopic band ligation and sclerotherapy compared with endoscopic band ligation alone for the secondary prophylaxis of esophageal variceal hemorrhage: a meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2005; 50(2):399-406.
73. Wang HM, Lo GH, Chen WC, Chan HH, Tsai WL, Yu HC, Tsay FW, Hsu PI. Randomized controlled trial of monthly versus biweekly endoscopic variceal ligation for the prevention of esophageal variceal rebleeding. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014; 29(6):1229-36.
74. Sheibani S, Khemichian S, Kim JJ, Hou L, Yan AW, Buxbaum J, Dara L, Laine L. Randomized trial of 1-week versus 2-week intervals for endoscopic ligation in the treatment of patients with esophageal variceal bleeding. *Hepatology*. 2016; 64(2):549-55.
75. Kang SH, Yim HJ, Kim SY, Suh SJ, Hyun JJ, Jung SW, Jung YK, Koo JS, Lee SW. Proton Pump Inhibitor Therapy Is Associated With Reduction of Early Bleeding Risk After Prophylactic Endoscopic Variceal Band Ligation: A Retrospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(8):e2903.
76. Lo GH, Chen WC, Wang HM, Yu HC. Randomized, controlled trial of carvedilol versus nadolol plus isosorbide mononitrate for the prevention of variceal rebleeding. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012; 27(11):1681-7.
77. Hobolth L, Møller S, Grønbaek H, Roelsgaard K, Bendtsen F, Feldager Hansen E. Carvedilol or propranolol in portal hypertension? A randomized comparison. *Scand J Gastroenterol*. 2012; 47(4):467-74.
78. Li T, Ke W, Sun P, Chen X, Belgaumkar A, Huang Y, Xian W, Li J, Zheng Q. Carvedilol for portal hypertension in cirrhosis: systematic review with meta-analysis. *BMJ Open*. 2016; 6(5):e010902.
79. Kim SG, Kim TY, Sohn JH, Um SH, Seo YS, Baik SK, Kim MY, Jang JY, Jeong SW, Lee B, Kim YS, Suk KT, Kim DJ. Randomized, Multi-Center, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy of Carvedilol vs. Propranolol to Reduce Portal Pressure in Patients With Liver Cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111(11):1582-1590.
80. Abraldes JG, Villanueva C, Aracil C, Turnes J, Hernandez-Guerra M, Genesca J, Rodriguez M, Castellote J, García-Pagán JC, Torres F, Calleja JL, Albillos A, Bosch J; BLEPS Study Group. Addition of Simvastatin to Standard Therapy for the Prevention of Variceal Rebleeding Does Not Reduce Rebleeding but Increases Survival in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2016; 150(5):1160-1170.
81. Chaudhry T, Dillon A, Rowe IA. Uncertain Benefits of Simvastatin in the Treatment of Patients With Variceal Hemorrhage. *Gastroenterology*. 2016; 151(5):1035.
82. 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.
83. Rajoriya N, Forrest EH, Gray J, Stuart RC, Carter RC, McKay CJ, Gaya DR, Morris AJ, Stanley AJ. Long-term follow-up of endoscopic Histoacryl glue injection for the management of gastric variceal bleeding. *QJM*. 2011; 104(1):41-7.
84. Romero-Castro R, Ellrichmann M, Ortiz-Moyano C, Subtil-Inigo JC, Junquera-Florez F, Gornals JB, Repiso-Ortega A, Vila-Costas J, Marcos-Sanchez F, Muñoz-Navas M, Romero-Gomez M, Brullet-

- Benedi E, Romero-Vazquez J, Caunedo-Alvarez A, Pellicer-Bautista F, Herrerias-Gutierrez JM, Fritscher-Ravens A. EUS-guided coil versus cyanoacrylate therapy for the treatment of gastric varices: a multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 2013; 78(5):711-21.
85. Vangeli M, Patch D, Burroughs AK. Salvage tips for uncontrolled variceal bleeding. *J Hepatol.* 2002; 37(5):703-4.
86. Weber CN, Nadolski GJ, White SB, Clark TW, Mondschein JI, Stavropoulos SW, Shlansky-Goldberg RD, Trerotola SO, Soulen MC. Long-Term Patency and Clinical Analysis of Expanded Polytetrafluoroethylene-Covered Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Stent Grafts. *J Vasc Interv Radiol.* 2015; 26(9):1257-65.
87. García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, Abraldes JG, Nevens F, Vinel JP, Mössner J, Bosch J; Early TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt) Cooperative Study Group. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. *N Engl J Med.* 2010; 362(25):2370-9.
88. Garcia-Pagán JC, Di Pascoli M, Caca K, Laleman W, Bureau C, Appenrodt B, Luca A, Zipprich A, Abraldes JG, Nevens F, Vinel JP, Sauerbruch T, Bosch J. Use of early-TIPS for high-risk variceal bleeding: results of a post-RCT surveillance study. *J Hepatol.* 2013; 58(1):45-50.
89. Rudler M, Cluzel P, Corvec TL, Benosman H, Rousseau G, Poynard T, Thabut D. Early-TIPSS placement prevents rebleeding in high-risk patients with variceal bleeding, without improving survival. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 40(9):1074-80.
90. Halabi SA, Sawas T, Sadat B, Jandali A, Halabi HA, Halabi FA, Kapoor B, Carey WD. Early TIPS versus endoscopic therapy for secondary prophylaxis after management of acute esophageal variceal bleeding in cirrhotic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016; 31(9):1519-26.
91. Njei B, McCarty TR, Laine L. Early TIPS in U.S. Patients Hospitalized with Acute Esophageal Variceal Bleeding. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016; DOI 10.1111/jhg.13593 (online publication)
92. Holster IL, Tjwa ET, Moelker A, Wils A, Hansen BE, Vermeijden JR, Scholten P, van Hoek B, Nicolai JJ, Kuipers EJ, Pattynama PM, van Buuren HR. Covered transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy + β -blocker for prevention of variceal rebleeding. *Hepatology.* 2016; 63(2):581-9.
93. Lo GH, Liang HL, Chen WC, Chen MH, Lai KH, Hsu PI, Lin CK, Chan HH, Pan HB. A prospective, randomized controlled trial of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus cyanoacrylate injection in the prevention of gastric variceal rebleeding. *Endoscopy.* 2007; 39(8):679-85.
94. 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. *Gastrointest Endosc.* 2009; 70(5):881-7.
95. Siramolpiwat S. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts and portal hypertension-related complications. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(45):16996-7010.
96. 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.* 2016; 31(4):727-33.
97. Rosemurgy AS, Bloomston M, Clark WC, Thometz DP, Zervos EE. H-graft portacaval shunts versus TIPS: ten-year follow-up of a randomized trial with comparison to predicted survivals. *Ann Surg.* 2005; 241(2):238-46.
98. Henderson JM, Boyer TD, Kutner MH, Galloway JR, Rikkers LF, Jeffers LJ, Abu-Elmagd K, Connor J; DIVERT Study Group. Distal splenorenal shunt versus transjugular intrahepatic portal systematic shunt for variceal bleeding: a randomized trial. *Gastroenterology.* 2006; 130(6):1643-51.

Bloeding uit het onderste deel van de tractus digestivus

Begripsbepaling

Met een lage tractus digestivusbloeding wordt een bloeding uit een bron in het onderste deel van de tractus digestivus bedoeld, gekenmerkt door macroscopisch bloedverlies uit de anus. Het onderste deel van de tractus digestivus omvat het distale terminale ileum, colon en rectum¹.

Etiologie

De oorzaken van bloedverlies per anum zijn bloedende hemorrhoiden, thermometerlaesies (tegenwoordig minder frequent door gebruik van andere methoden om de temperatuur te meten), anale fissuren, solitair rectaal ulcus, radiatie proctitis, rectumcarcinoom of -adenoom en afwijkingen in het colon, zoals divertikels, carcinomen, poliepen, angiodyplasieën, ontstekingsziekten en ischemische colitis, of na een poliepectomie of rubberbandligatie.

Epidemiologie

De meest voorkomende oorzaken zijn een divertikelbloeding of bloedverlies uit hemorrhoiden. Goede epidemiologische gegevens ontbreken. De jaarlijkse incidentie in de Verenigde Staten is 20-27 per 100.000^{2,3}. Ruim 80-85% van de bloedingen stopt spontaan.

Het voorkomen van bloedingen uit het colon stijgt met een stijgende leeftijd met een meer dan 200-voudige toename van 20 tot 80 jaar⁴. Deze stijging kan worden verklaard door de stijgende prevalentie van diverticulosis. Acute bloeding uit het colon is meestal zelf-limiterend. Diverse factoren spelen een rol bij de mortaliteit: ernstige bloeding met shock, comorbiditeit, hoge leeftijd, intestinale ischemie en recidiverende bloedingen⁵.

Bij ongeveer 10-15% van de patiënten met helder rood bloedverlies per anum is een oorzaak gelokaliseerd in het bovenste deel van het maag-darmkanaal.

Klinische indeling van bloeding

1. Patiënten met een milde bloeding die spontaan stopt (75-90% van de gevallen).
2. Patiënten met chronisch intermitterend bloedverlies: coloscopie is het beste diagnosticum.
3. Patiënten met een kortdurende heftige bloeding met hemodynamische instabiliteit die spontaan stopt; tussendoor is er geen bloedverlies. Coloscopie met spoed of electief lijkt de beste diagnostische optie.
4. Patiënten met een continue actieve bloeding: coloscopie of CT-angiografie (zo nodig gevolgd door selectieve angiografie met embolisatie als therapie), zijn de beste diagnostische opties⁶. Bij patiënten met massale bloeding (hemodynamische instabiliteit) kan het beste direct een CT-angiografie, zonodig gevolgd door een selectieve angiografie met embolisatie verricht worden. Coloscopie in onvoorbereide, instabiele patiënten is niet goed uitvoerbaar^{1,7}. Bovendien is laxeren in een dergelijke klinische situatie erg belastend voor de patiënt.

Diagnostiek

Endoscopie

Coloscopie is effectief in het opsporen van de bloeding⁸. Een acute endoscopie zonder darmvoorbereiding is zinloos. Bij de meeste patiënten met een bloeding uit het onderste deel van de tractus digestivus die hemodynamisch stabiel zijn en blijven, is er tijd voor een adequate voorbereiding. De voorbereiding en de logistiek zijn de grootste uitdagingen voor een spoedcoloscopie⁹. Een volledige colonlavage kan binnen een paar uur worden uitgevoerd. Een vroege coloscopie bij bloedingen is veilig uit te voeren. De oorzaak van de bloeding is te identificeren in een groot aantal van de gevallen. Echter, er is geen verschil met betrekking tot mortaliteit in vergelijking met een electieve scopie^{10,11}. De opbrengst van een vroege coloscopie is in het algemeen niet anders dan van een electieve coloscopie¹². De diagnostische accuratesse van coloscopie bij een acute bloeding varieert van 72-86%¹³. Er wordt gesuggereerd dat er een kortere ziekenhuisopname is, minder recidief bloeding en minder chirurgisch ingrijpen. Echter, gerandomiseerde studies ontbreken⁹. Uit een recente meta-analyse bleek weer dat er geen significant verschil is voor recidief bloedverlies, benodigde chirurgische interventie, bloedtransfusie of opnameduur indien een spoedcoloscopie vergeleken werd met een electieve coloscopie¹⁴.

CT-angiografie

Wanneer na endoscopie de bloedingsbron onbekend blijft (bijvoorbeeld bij bloedingsbron in dunne darm of moeilijke beoordeelbaarheid van het colon bij endoscopie door veel bloed), is CT-angiografie aangewezen als volgende diagnostische stap. De sensitiviteit van een CT-angiografie voor het aantonen van een lage tractus digestivusbloeding is ongeveer net zo hoog als die van een selectieve angiografie. CT-angiografie heeft bij een bloedingsnelheid van 0.3 ml/min een sensitiviteit van 50-86% en een specificiteit van 92-95% voor het aantonen van de bloedingslokalisatie¹⁵ (zie ook de paragraaf over bovenste tractus digestivusbloeding). Een recente meta-analyse komt ook tot een dergelijke hoge opbrengst van CT-angiografie wanneer alleen naar lage tractus digestivus bloedingen werd gekeken¹⁶.

Een ander artikel waarin alleen naar lage tractus digestivus bloedingen werd gekeken beschrijft zelfs een sensitiviteit van 100% met een specificiteit van 95% voor de detectie van een actieve bloeding¹⁷.

Tevens kunnen de CT-angiografie bevindingen worden gebruikt als routekaart voor selectieve angiografie en embolisatie. In een onderzoek met 223 patiënten met een lage bloeding bleek spoed CT-angiografie een hogere opbrengst te hebben dan een spoed coloscopie¹⁸.

Chan et al. vonden dat na een negatieve CT-angiografie bij een lage tractus digestivus bloeding, meestal geen radiologische- of operatieve interventie nodig was en dat CT-angiografie dus hiervoor ook als triage gebruikt kan worden¹⁹.

Bij patiënten met een gestoorde nierfunctie moet rekening worden gehouden met het risico op contrastnefropathie.

De werkgroep adviseert om bij hemodynamisch instabiele acute lage tractus digestivus bloedingen direct een CT-angiografie te verrichten en eventuele aanvullende interventie middels angiografie en embolisatie in te zetten in plaats van endoscopie (zie bijlage 11).

Eerste behandeling

Hemodynamische stabilisatie

Zie "Bloedingen uit bovenste deel van de tractus digestivus" en bijlage 11.

Overweging

De meeste bloedingen zijn veneus en self-limiterend. Hemodynamische instabiliteit komt zelden voor.

Endoscopische behandeling (voor time out procedure; zie bijlage 6)

De endoscopische behandeling wordt bepaald door de oorzaak van de bloeding¹.

- Bij zichtbare divertikelbloeding: injectietherapie met adrenaline, eventueel met plaatsing van een hemoclip. Indien hemostase niet wordt bereikt of plaatsing van de hemoclip moeilijk is kan bipolaire coagulatie worden gebruikt. Pas op voor een perforatie van de dunne divertikelwand.
- Bij bloedende poliep: injectie met adrenaline in de steel gevolgd door poliepectomie. Plaatsen van een endo-loop of hemoclip rond de steel op indicatie.
- Bij bloedende tumor: coagulatietherapie of injectietherapie. Echter, het is lastig endoscopisch te behandelen. Diagnostisering van de tumor is het belangrijkste. Verdere behandeling is afhankelijk van de aard van de tumor.
- Bij angiodyplasie kan gebruik worden gemaakt van argon-plasma-coagulatie.
- Dieulafoy-laesie: adrenaline-injectie in combinatie met coagulatietherapie of hemoclip.
- Post-poliepectomiebloeding: injectietherapie in combinatie met plaatsing hemoclip, eventueel coagulatietherapie.
- Bij hemorroïden: Barron-ligatie.
- Indien een radiatieproctitis de oorzaak is van de bloeding kan behandeling met sucralfaatklysma's worden gestart^{20,21}. Bij uitblijvend effect kan met argonplasmacoagulatie worden behandeld.

Het gebruik van hemospray is effectief. Van negen succesvol behandelde patiënten kregen er twee een recidief bloeding²².

Angiografie en embolisatie bij bloeding van lage tractus digestivus

Indicaties

Wanneer endoscopische behandeling niet afdoende of onmogelijk is en de bloeding persisteert, kan er een plaats zijn voor radiologische interventie. De meeste arteriële bloedingen in de lage tractus digestivus zijn in principe geschikt voor angiografische embolisatie (met uitzondering van de meeste bloedingen uit een tumor of een angiodyplasie). De meest voorkomende indicatie is de divertikelbloeding waarbij endoscopisch geen hemostase wordt verkregen, of die na herhaaldelijke

(tweemaal) endoscopische interventie recidiveert. Een andere veelvoorkomende indicatie is een lage tractus digestivusbloeding waarvan de oorzaak met endoscopie niet wordt gevonden (dunne darm of slechte beeldvorming van colon door het vele bloed in het colon). Super selectieve embolisatie bij een lage bloeding is veilig en effectief²³.

Voor voorspellers voor het vinden van een bloeding zie ook de paragraaf “Indicaties voor angiografie en embolisatie bij bovenste tractus digestivusbloeding”.

Techniek/logistiek

- Ter lokalisatie wordt een CT-angiografie verricht (zie “Angiografie en embolisatie bij bovenste tractus digestivusbloeding”). Bij aangetoonde bloedingsfocus volgt een angiografie.
- Standaard angiografietechniek via de arteria femoralis communis met selectieve series van truncus coeliacus, arteria mesenterica superior en arteria mesenterica inferior.
- Embolisatie moet zeer selectief gebeuren, bij voorkeur met coils en op het niveau van de vasa recta.

Resultaten

Er zijn geen goede studies waarin de resultaten van angiografie en embolisatie met resultaten van operaties worden vergeleken. Er zijn wel veel case series: hierin bedragen de klinische succespercentages van embolisatie bij lage tractus digestivusbloedingen 70-90%²⁴⁻²⁶. Recidief bloedingen na embolisatie komen voor bij tot 30% van de patiënten, waarbij herhaalde embolisatie meestal mogelijk is. Ischemische complicaties komen in recente series bij minder dan 10% voor. Cave: contrastnefropathie bij pre-existente nierfunctiestoornis.

Bij een klinisch relevante, lage tractus digestivus bloeding en hemodynamische instabiliteit wordt CT-angiografie, eventueel gevolgd door selectieve angiografie en embolisatie, als eerste diagnostische (en therapeutische) stap aanbevolen.	Sterke aanbeveling van de werkgroep. Moderate evidence.
Wanneer bij een significante arteriële bloeding van de lage tractus digestivus de bloeding endoscopisch niet wordt gevonden, kan als volgende stap een CT-angiografie worden verricht. Deze kan eventueel gevolgd worden door angiografie en embolisatie of een diagnostische angiografie met direct hierbij embolisatie. De keuze voor één van deze technieken wordt bepaald door lokale infrastructuur en expertise.	Sterke aanbeveling van de werkgroep. Moderate evidence.
Wanneer bij een significante arteriële bloeding van de lage tractus digestivus endoscopisch geen hemostase kan worden verkregen of wanneer na herhaalde endoscopische therapie de bloeding recidiveert, dienen selectieve angiografie en embolisatie als volgende stap te worden verricht.	Sterke aanbeveling van de werkgroep. High evidence.

Wanneer angiografie en embolisatie niet beschikbaar zijn dienen er afspraken gemaakt te worden met een centrum, waar deze behandelingen wel beschikbaar zijn.	Sterke aanbeveling van de werkgroep. No evidence.
---	--

Chirurgie

Bij een persisterende bloeding en hemodynamische instabiliteit na bovenstaande interventies dient een chirurgische exploratie plaats te vinden op geleide van de endoscopische en/of radiologische/angiografische bevindingen. Eventueel met behulp van pre-operatieve endoscopie en/of superselectieve angiografietechnieken. Blinde resecties dienen zo veel mogelijk te worden voorkomen²⁷⁻²⁹.

Referenties

1. Wong Kee Song LM, Baron TH. Endoscopic management of acute lower gastrointestinal bleeding. *Am j gastroenterol* 2008; 103:1881-1887.
2. Farrell JJ, Friedman LS. Gastrointestinal bleeding in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am*. 2001; 30:377-407.
3. Bramley PN, Masson JW, McKnight G, et al. The role of an open-access bleeding unit in the management of colonic haemorrhage. A 2-year prospective study. *Scand j gastroenterol*. 1996; 31:764-9.
4. Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal haemorrhage: a population-based study. *Am j gastroenterol*. 1995; 90:206-10.
5. Barnert J, Messmann H. Diagnosis and management of lower gastrointestinal bleeding. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009; 6(11):637-46.
6. Farrell JJ, Friedman LS. Review Article: The management of lower gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 21:1281-98.
7. Edelman DA, Sugawa C. Lower gastrointestinal bleeding: a review. *Surg Endosc* 2007; 21:514-520
8. Cirocchi R, Grassi V, Cavaliere D, Renzi C, Tabola R, Poli G, Avenia S, Farinella E, Arezzo A, Vettoretto N, D'Andrea V, Binda GA, Fingerhut A. New Trends in Acute Management of Colonic Diverticular Bleeding: A Systematic Review. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(44):e1710.
9. Lhewa DY, Strate LL. Pros and cons of colonoscopy in management of acute lower gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol* 2012; 18(11):1185-1190.
10. Nagata N, Niikura R, Sakurai T, Shimbo T, Aoki T, Moriyasu S, Sekine K, Okubo H, Imbe K, Watanabe K, Yokoi C, Yanase M, Akiyama J, Uemura N. Safety and Effectiveness of Early Colonoscopy in Management of Acute Lower Gastrointestinal Bleeding on the Basis of Propensity Score Matching Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 14(4):558-64
11. Angtuaco TL, Reddy SK, Drapkin S, et al. The utility of urgent colonoscopy in the evaluation of acute lower gastrointestinal tract bleeding: a 2 year experience from a single center. *Am j gastroenterol*. 2001; 96:1782-5.
12. Green BT, Rockey DC, Portwood G, et al. Urgent colonoscopy for evaluation and management of acute lower gastrointestinal hemorrhage: a randomized controlled trial. *Am H gastroenterol*. 2005; 100:2395-402.
13. Rossini FP, Ferrari A, Spandre M, et al. Emergency colonoscopy. *World j Surg* 1989;13:190-2. Zuckerman gR, Prakash C. Acute lower intestinal bleeding: part 1: clinical presentation and diagnosis. *gastrointest Endosc*.1998; 48:606-17.
14. Sengupta N, Tapper EB, Feuerstein JD. Early versus delayed colonoscopy in hospitalized patient with lower gastrointestinal bleeding. A meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2016; 51(4):352-59.
15. Ramaswamy RS, Choi HW, Mouser HC, Narsinh KH, McCammack KC, Treesit T, Kinney TB. Role of interventional radiology in the management of acute gastrointestinal bleeding. *World J Radiol* 2014; 6(4):82-92.
16. He B, Yang J, Xiao J, Gu J, Chen F, Wang L, Zhao C, Qian J, Gong S. Diagnosis of lower gastrointestinal bleeding by multi-slice CT-angiography: a meta-analysis. *Eur J Radiol* 2017; 93:40-45.
17. Mart M, Artigas JM, Garzon G, Alvarez-Sala R, Soto JA. Acute lower intestinal bleeding: feasibility and diagnostic performance of CT angiography. *Radiology* 2012; 262(1):109-16.
18. Nagata N, Niikura R, Aoki T, Moriyasu S Sakurai T, Shimbo T, Shinozaki M, Sekine K, Okubo H, Watanabe K, Yokoi C, Yanase M, Akiyama J, Uemura N. Role of urgent contrast-enhanced multidetector computed tomography for acute lower gastrointestinal bleeding in patients undergoing early colonoscopy. *J Gastroenterol*. 2015; 50(12):1162-72.
19. Chan V, Tse D, Dixon S, Shrivastava V, Bratby M, Anthony S, Patel R, Tapping C, Uberoi R. Outcome following a negative CT angiogram for gastrointestinal hemorrhage. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015; 38(2):329-35.
20. Kochhar R, Patel F, Dhar A, et al. Radiation-induced proctosigmoiditis. Prospective, double-blind, controlled trial of oral sulfasalazine plus rectal steroids versus rectal sucralfate. *Dig Dis Sci*. 1991; 36:103-7.
21. Kochhar R, Shiram PV, Sharma SC, et al. Natural history of late radiation proctosigmoiditis treated with topical sucralfate suspension. *Dig Dis Sci*. 1999; 44:973-8
22. Holster IL, Brullet E, Kuipers EJ1, Campo R, Fernández-Atutxa A, Tjwa ET. Hemospray treatment is effective for lower gastrointestinal bleeding. *Endoscopy*. 2014; 46(1):75-8.

23. Urbano J, Manuel Cabrera J, Franco A, Alonso-Burgos A. Selective arterial embolization with ethylene-vinyl alcohol copolymer for control of massive lower gastrointestinal bleeding: feasibility and initial experience. *J Vasc Interv Radiol.* 2014; 25(6):839-46.
24. Millward, S.F. ACR Appropriateness Criteria on treatment of acute nonvariceal gastrointestinal tract bleeding. *J Am Coll Rad.* 2008; 5:550-4
25. Lipof T, Sardella WV, Bartus CM, et al. The efficacy and durability of super-selective embolization in the treatment of lower gastrointestinal bleeding. *Dis. Colon Rectum.* 2008; 51:301-5.
26. Kuo WT, Lee DE, Saad WE, et al. Superselective microcoil embolization for the treatment of lower gastrointestinal hemorrhage. *J Vasc Interv Radiol.* 2003; 14:1503-9
27. Lewis M. Bleeding colonic diverticula. *J Clin gastroenterol.* 2008; 42(10):1156-8.
28. Edwards AJ, Maskell GF. Acute lower gastrointestinal haemorrhage. *BMj.* 2009; 339:b4156.
29. Lee j, Costantini TW, Coimbra R. Acute lower GI bleeding for the acute care surgeon: current diagnosis and management. *Scand j Surg.* 2009; 98(3):135-42.

Bijlage 1

Indeling van de literatuur op basis van GRADE

Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

Grade of Evidence	
High	Randomised controlled trials <i>We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect</i>
Moderate	Controlled trials without randomization Cohort or case-control analytic studies <i>We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different</i>
Low	Multiple time series, dramatic uncontrolled experiments <i>Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect</i>
Very low	Opinions of respected authorities, descriptive epidemiology <i>We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect</i>
Grade of Recommendation	
Strong recommendation	Factors influencing the strength of the recommendation included the quality of the evidence, presumed patient-important outcomes, and cost
Weaker recommendation	Variability in preferences and values, or more uncertainty. Recommendation is made with less certainty, higher cost or resource consumption

Bijlage 2

Rockall-score

Variable	Score			
	0	1	2	3
Age (years)	<60	60-79	≥80	
Shock	"No shock," SBP ≥100 mmHg, pulse <100/min	"Tachycardia," SBP ≥100 mmHg, pulse ≥100/min	"Hypotension," SBP <100 mmHg	
Comorbidity	No major comorbidity		Cardiac failure, ischemic heart disease, any major comorbidity	Renal failure, liver failure, disseminated malignancy
Diagnosis	Mallory-Weiss tear, no lesion identified	All other diagnosis	Malignancy of upper GI tract	
Major SRH	None or dark spot only		Blood in upper GI tract, adherent clot, visible vessel or squirting vessel	

Score ≤5 – Recurrent bleeding risk <14.1%, risk of death <5.3%. Score >5 – Recurrent bleeding risk >24.1%, risk of death >10.8%. Out of these five variables, the first three are pre-endoscopy variables. (SBP: Systolic blood pressure, GI: Gastrointestinal, SRH: Signs of recent hemorrhage)

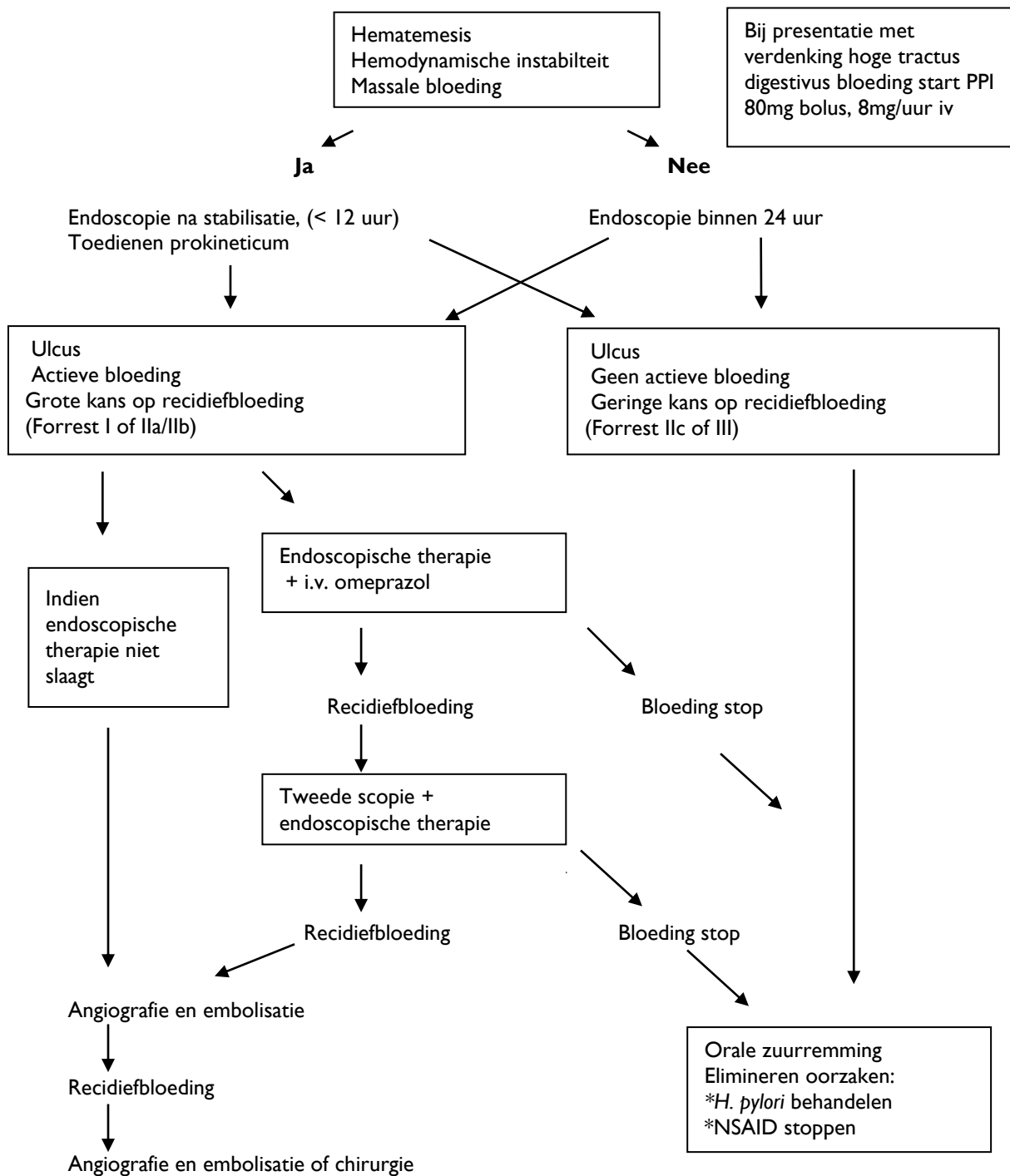
Bijlage 3

Forrest-classificatie

Forrest Classificatie Bloedende Ulcera		
Classificatie	Endoscopisch Aspect	Recidiefkans zonder interventie
Ia	arteriële spouter	100%
Ib	sijpelende bloeding	30%
IIa	visible vessel	50%
IIb	adherent stolsel	30%
IIc	hematine beslag	<8%
III	schoon ulcus	<3%

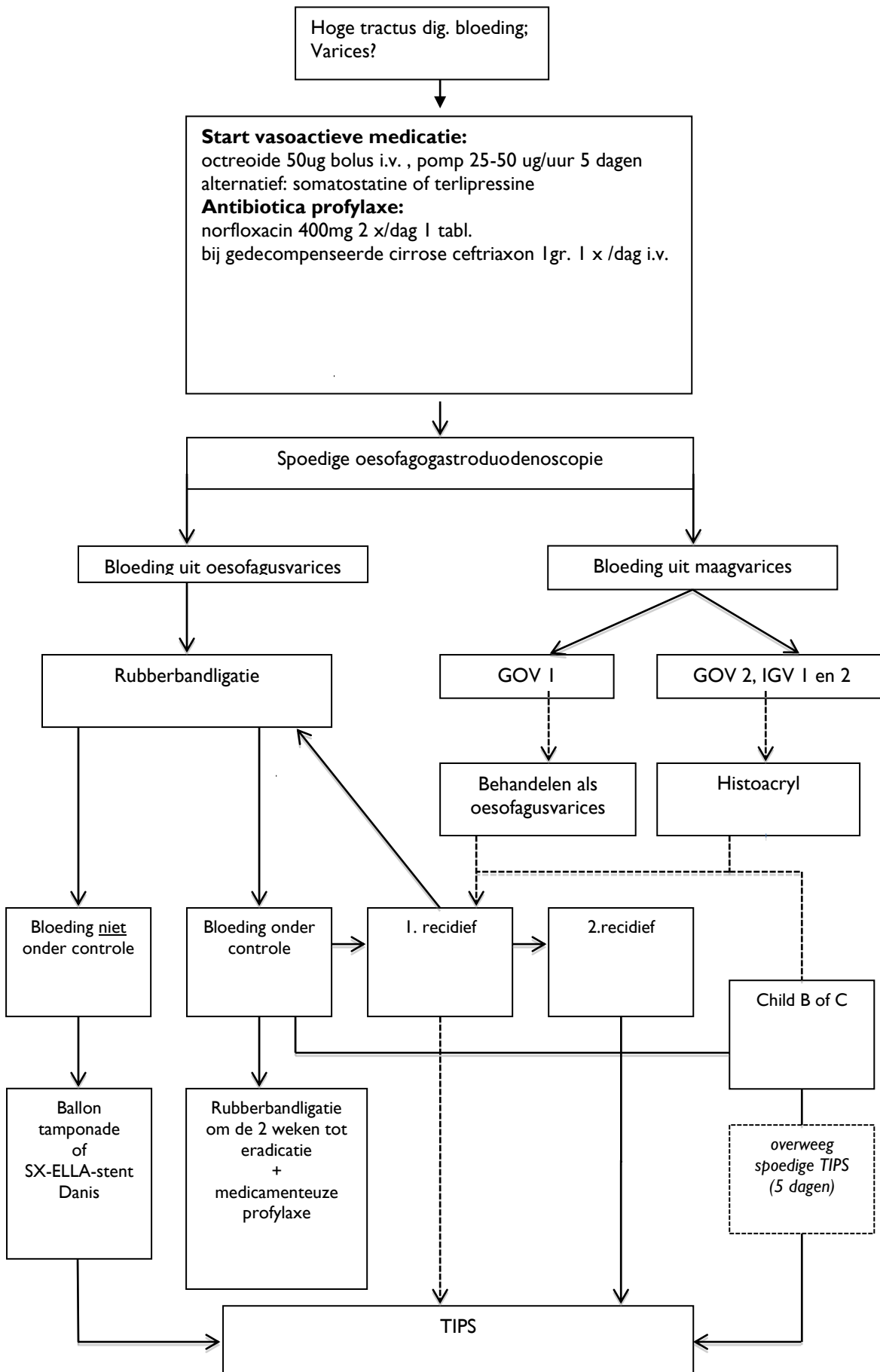
Bijlage 4

Algoritme voor het beleid bij ulcusbloeding



Bijlage 5

Algoritme voor het beleid bij varicesbloeding



Bijlage 6

Time out-procedure

Controleer vooraf aan procedure

Naam patiënt

Geboortedatum patiënt

Klinische toestand van de patiënt/evt. ASA-classificatie: invloed op scopie en/of sedatie

Antistolling gecoupeerd voor zover nodig? INR?

Zuurstoftoediening geregeld

Afzuigslangen klaar, spoelsysteem klaar

Verslagsysteem goed aangesloten, beeldverslaglegging standby?

Welke procedure voeren we uit?

 Kritieke punten?

 Welke endoscoop, instrumenten en hulpmiddelen nodig?

 Alles binnen handbereik, bedrijfsklaar?

Patiënt in goede positie

Antibiotica nodig? Toegediend?

Medicatie klaar?

 Sedatie? Dosis?

 Pijnstilling? Dosis?

Na afloop van procedure

Na afloop debriefing over bijzonderheden

 Endoscopisch?

 Sedatiegerelateerd?

 Endoscoop of instrumentgerelateerd

Overdracht

Bijzonderheden genoteerd?

Medicatie en zuurstofgebruik genoteerd

Nazorg duidelijk?

Bijlage 7

Child-Pugh classificatie

Child-Pugh Classificatie voor ernst leverziekte

factor	eenheid	1	2	3
Serum-bilirubine	µmol/l	< 34	34 - 51	> 51
Serum-albumine	g/l	> 35	30 - 35	< 30
Prothrombinetijd	seconden	0 – 4	4 – 6	> 6
INR	verlenging	< 1,7	1,7 – 2,3	> 2,3
Ascites		geen	eenvoudig gecontroleerd	moeilijk te controleren
Hepatische encephalopathie		geen	minimaal	geavanceerd

De werkgroep adviseert voor de berekening van de Child-Pugh score onderstaande internet calculator te gebruiken:

NIV calculator Child-Pugh score:

<https://internisten.nl/niv/calculatoren/maag-darm-leverziekten/child-pugh-classificatie-voor-ernst-leverziekte>

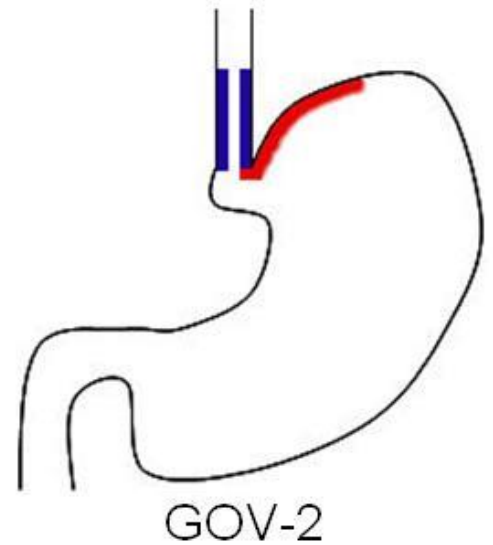
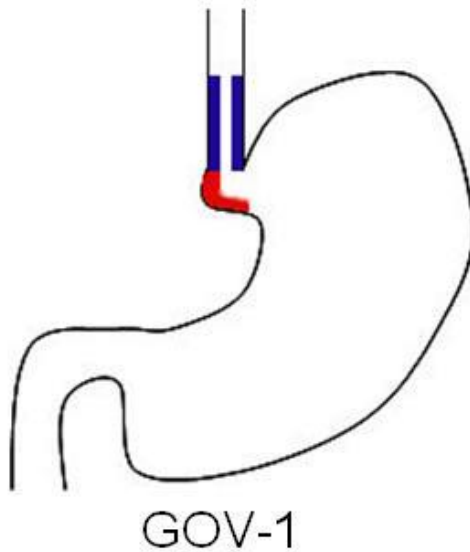
Bijlage 8

Gastro-oesofageale varices

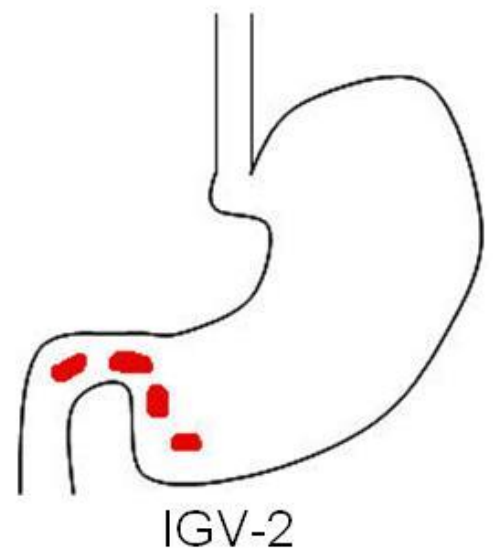
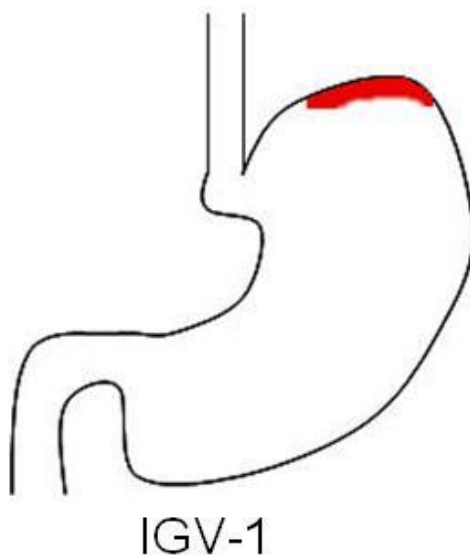
Gradering

- Kleine varices (< 5mm)
- Grote varices (> 5mm)

Gastro-esophageal varices (GOV)



Isolated gastric varices (IGV)



* Sarin classificatie; plaatje zie bijgevoegd

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 Dec; 16(6):1343-9.

Bijlage 9

MELD-score

Modified Model for End stage Liver Disease score. Scoort serumbilirubine, serumcreatinine en PT/INR. Er volgt een score van 6 tot 40 punten.

Berekenen:

$(3,8 \times \log (e) (\text{bilirubin mg/dL})) + (11,2 \times \log (e) (\text{INR})) + (9,6 \log (e) (\text{creatinine mg/dL})) + 6,4 \times \text{cause of cirrhosis (0=alcohol or cholestatic; 1=other causes)}$

De score voorspelt de driemaandsmortaliteit bij patiënten met chronische leverziekte op de wachtlijst voor levertransplantatie.

Wordt ook gebruikt voor voorspelling van mortaliteitsrisico voorafgaande aan TIPS-procedure.

Voor de berekening van de MELDNa of MELD-score adviseert de werkgroep onderstaande internet calculatoren te gebruiken:

MELDNa calculator:

<https://www.mdcalc.com/meldna-meld-na-score-liver-cirrhosis>

MELD calculator:

<https://www.mdcalc.com/meld-score-model-end-stage-liver-disease-12-older>

Bijlage 10

Sengstaken – Blakemore-ballon

Methode

- Controleren of de ballon intact is.
- Glijmiddel op de ballon(nen) aanbrengen en na eventuele sedatie en keelverdooving nasaal inbrengen.
- Vervolgens alleen de maagballon opblazen (SB) en de sonde terugtrekken tot weerstand wordt gevoeld.
- Tractie uitoefenen met een flesje gevuld met 240 ml water (=240 gram).
- Tractiegewicht van de Lintonballon: 1000 mg.
- Bij voortgaand bloedverlies controleren of de ballon goed ligt, dan pas de oesofagusballon opblazen.
- Oesofagusballon indien nodig opblazen tot een druk van 40 mmHg.
- De ballon niet langer dan 24 uur in situ laten.
- Direct na inbrengen de ligging van de ballon radiologisch controleren, cave tracheacompressie.
- Na 24 uur opnieuw een scopie verrichten.
- Vóór desuffleren eerst het gewichtje losmaken!
- Na desuffleren van de ballon en voor verwijderen van de ballon eerst controleren of niet direct een recidief bloeding ontstaat.
- De ballon is een tijdelijke maatregel in afwachting van meer definitieve therapie.

Bijlage 11

Algoritme voor het beleid bij lage tractus digestivusbloeding

