

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

*Prof. Dr. med. Christian Paetzel
Institut für Radiologische Diagnostik, Interventionelle Radiologie
und Neuroradiologie am Klinikum Weiden
Lehrkrankenhaus der Universität Regensburg*

TRANSCATHETER ARTERIAL EMBOLISATION IN UPPER
GASTROINTESTINAL BLEEDING IN A SAMPLE OF 29
PATIENTS IN A GASTROINTESTINAL REFERRAL CENTER
IN GERMANY –

RETROSPEKTIVE ANALYSE DES ANGIOGRAPHISCHEN
UND KLINISCHEN ERFOLGES DER INTERVENTIONELLEN
EMBOLISATION BEI 29 OBEREN GASTROINTESTINALEN
BLUTUNGEN DURCH KATHETERANGIOGRAPHIE IN EINEM
SCHWERPUNKTKLINIKUM

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von

Silvia Heining-Kruz

2015

Für meine Eltern Dorotea und Krešimir Kruz

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

*Prof. Dr. med. Christian Paetzel
Institut für Radiologische Diagnostik, Interventionelle Radiologie
und Neuroradiologie am Klinikum Weiden
Lehrkrankenhaus der Universität Regensburg*

*TRANSCATHETER ARTERIAL EMBOLISATION IN UPPER GASTROINTESTINAL
BLEEDING IN A SAMPLE OF 29 PATIENTS IN A GASTROINTESTINAL
REFERRAL CENTER IN GERMANY –*

*RETROSPEKTIVE ANALYSE DES ANGIOGRAPHISCHEN UND KLINISCHEN
ERFOLGES DER INTERVENTIONELLEN EMBOLISATION BEI 29 OBEREN
GASTROINTESTINALEN BLUTUNGEN DURCH KATHETERANGIOGRAPHIE IN
EINEM SCHWERPUNKTKLINIKUM*

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von

Silvia Heining-Kruz

2015

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Christian Paetzel
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Frank Kullmann
Tag der mündlichen Prüfung:	28.10.2015

Inhaltsverzeichnis:

I. Deutsche Zusammenfassung	
I. 1. Einleitung	2
I. 2. Patienten	4
I. 3. Material	5
I. 4. Methoden	6
I. 5. Auswertung	8
I. 6. Ergebnisse	9
I.6.1. Primärer technischer Erfolg der radiologischen Intervention	9
I.6.2. Komplikationsrate der radiologischen Intervention	10
I.6.3. Post-interventionelle Mortalität	10
I.6.4. Post-interventionelle Verlaufskontrolle	11
I.7. Diskussion	12
II. Publikation	16
III. Anhang	
III. 1. Tabelle	34
III. 2. Abbildungen	38
IV. Literaturverzeichnis	42
V. Danksagung	45
VI. Lebenslauf	46
VII. Plagiatserklärung	47

I. Deutsche Zusammenfassung

I.1. Einleitung

Als gastrointestinale (GI) Blutung bezeichnet man einen akuten oder chronischen Blutverlust im Bereich des Verdauungstraktes. Agitation, Blässe, geringer Blutdruck und Tachykardie können Ausdruck eines Schockgeschehens sein und erfordern unmittelbare Volumensubstitution und schnelle diagnostische Maßnahmen. Obere GI-Blutungen (Ösophagus, Magen, Duodenum bis Treitz'sches Band) treten dabei weitaus häufiger als untere auf (80 – 90 % zu 10 – 20%). Die beiden typischen Leitsymptome für obere GI-Blutungen sind Hämatemesis und Meläna. Die häufigsten Ursachen für obere GI-Blutungen sind Magen- oder Duodenal-Ulcera (55%), Ösophagusvarizen (14%), Angiodysplasien (6%) und das Mallory-Weiss-Syndrom (5%). Sie repräsentieren 80% der Fälle. Erosionen und Karzinomblutungen treten jeweils in ca. 4% der oberen GI-Blutungen auf. Die primäre diagnostische und therapeutische Maßnahme ist in aller Regel die Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD), die bei Verdacht auf eine akute obere GI-Blutung zügig durchgeführt werden sollte. Im Rahmen der ÖGD kann eine endoskopische Behandlung mittels Unterspritzung der Blutungsquelle mit Suprarenin und/oder Fibrinkleber, lokaler Argon-Plasma-Koagulation (APC) oder Versorgung mit einem oder mehreren Endoclips erfolgen. Lässt sich die Blutung endoskopisch nicht zum Stillstand bringen, erfolgt in vielen Fällen eine operative Sanierung, welche jedoch ein erhöhtes Risiko bei meist multimorbiden Hochrisikopatienten birgt.

Es besteht aber auch die Möglichkeit der endovaskulären Therapie mittels radiologisch-interventionell durchgeführter Embolisation des blutenden Gefäßes. Die Embolisation ist definiert als kathetergesteuertes, therapeutisches Einbringen verschiedener Substanzen in distinkte Gefäße unter Anwendung der digitalen Subtraktionsangiographie mit dem Ziel, diese Gefäße zu verschließen. Hierbei besteht die Möglichkeit der Freisetzung von flüssigen und festen Embolisaten mit temporärem oder permanentem Effekt, so z. B. von Coils, Spiralen, selektiver Gabe von Flüssigembolisat oder von Mikropartikeln. Radiologisch-interventionell durchgeführte Embolisationen zeichnen sich dabei durch eine hohe Erfolgsquote bei niedriger Morbiditäts- und Mortalitätsrate aus, wodurch notfallmäßige risikoreichere chirurgische Eingriffe gerade bei multimorbiden Patienten verhindert werden können.

Wir berichten über Behandlungserfolge der endovaskulären Versorgung oberer GI-Blutungen am Beispiel von 29 Patienten. Analysiert wurden der technische sowie der klinische Erfolg der Interventionen, das Auftreten von Nachblutungen, die Zahl erforderlicher Blut-Transfusionen und der Prozentsatz interventionsbedingter Komplikationen.

I.2. Patienten

Im Zeitraum von April 2007 bis Februar 2013 wurden im Institut für konventionelle und interventionelle Radiologie, Klinikum Weiden, 29 Patienten, davon 17 Männer und 12 Frauen, bei einer gesicherten akuten oberen gastrointestinalen Blutung angiographisch untersucht. Retrospektiv wurden Geschlecht, Alter, Vorliegen von Komorbiditäten, Tag der Embolisation, Blutungsursache, Lokalisation der Blutung, technischer und klinischer Erfolg, verwendetes Embolisat, die Zahl von Rezidiv-Blutungen, periinterventionelle Mortalität und postinterventioneller Entlassungstag erfasst.

Das mittlere Alter der Patienten belief sich auf 71 Jahre (range 35 bis 90 Jahre; Median 71).

Bei 26 Patienten erfolgte die Diagnosestellung mittels ÖGD, bei zwei mittels Abdomen-Becken-Computertomographie mit intravenöser Kontrastmittelgabe und bei einem Patienten klinisch durch einen Hb-Abfall von 7,8 auf 5,8 g/dl, da bereits ein Magen-Carcinom mit rezidivierenden Blutungen aus der Vorgeschichte bekannt war.

Die Blutungsursache war bei 15 Patienten eine endoluminale Tumorblutung aus einem Ösophagus- (2), Magen- (7) oder Pankreas-Carcinom (5), bzw. eine Tumordinfiltration ins Duodenum bei Bronchial-Carcinom (1). Zwei Patienten wiesen eine Duodenaldivertikelblutung auf. Elf Patienten bluteten aufgrund von Magen- (1) oder Duodenalulcera (10), einer aufgrund eines rupturierten Aneurysmas der A. gastroduodenalis. (Tabelle 1) Bei 20 der 26 gastroskopierten Patienten wurde zunächst eine endoskopische Blutstillung mittels Unterspritzung von Suprarenin und/oder Fibrinkleber durchgeführt, die jedoch nicht erfolgreich war. Bei den anderen 6 Patienten war eine Unterspritzung technisch nicht möglich bzw. war die Blutungsquelle endoskopisch nicht genau lokalisierbar.

27 Patienten gehörten aufgrund ihrer Multimorbidität zu einer Hochrisikogruppe, definiert als eine oder mehrere der folgenden Komorbiditäten: arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, Tumorerkrankung.

I.3. Material

Aufgrund der Entwicklung der interventionellen Radiologie der letzten Jahre gibt es eine Vielzahl von Materialien und Möglichkeiten zur Gefäßokklusion. Hierbei unterscheidet man Materialien für einen definitiven oder solche für einen zeitlich begrenzten Gefäßverschluß, weiterhin flüssige oder feste Embolisate. Eine definitive Okklusion kann durch polymerisierende Kunststoffe, Metallspiralen, Kunststoffpartikel oder ablösbare Ballons erreicht werden. Für einen zeitlich begrenzten Gefäßverschluß verwendet man resorbierbare Embolisationsmaterialien, wie z. B. Stärkepartikel, Lipiodol oder Gelatine. In unserer Klinik werden zur Stillung oberer GI-Blutungen wurden im Rahmen der vorliegenden Studie in erster Linie folgende Materialien zur definitiven Gefäßokklusion verwendet: Onyx, Embolisationspartikel und freie bzw. ablösbare Coils. Nur Gelfoam ist ein biodegradierbares Material.

I.4. Methoden

Nach sterilem Abwaschen und Abdecken sowie Gabe von 10 ml 1%-igem Xylocain als Lokalanästhetikum erfolgte die retrograde Punktion der A. femoralis communis. Anschließend wurde bei allen Patienten eine 5F- oder 6F-Schleuse der Firma Cordis/Johnson & Johnson Company (Roden, Niederlande) eingebracht und 5.000 IE Heparin i. a. verabreicht, um eine Thrombosierung des Zugangsgefäßes oder der Schleuse zu verhindern. Als Diagnostikkatheter wurden je nach Anatomie der Hauptgefäße ein Cobra-, RIM-, SIM-, CHG 2,5- oder KMP-Katheter, alle der Firma Cook (Bloomington, USA), verwendet. Zur superselektiven Sondierung wurde als Mikrokatheter ein REBAR-27-Katheter bzw. REBAR-18-Katheter, beide der Firma ev3/Covidien (Irvine, Kalifornien, USA) verwendet. Unter Kontrastmittelgabe und digitaler Substraktionsangiographie (DSA) folgte die selektive Sondierung der A. mesenterica superior (AMS) bzw. des Truncus coeliacus.

Nun ergaben sich drei Therapieszenarien (Tabelle 4):

1. Bei genauer Lokalisation der Blutung folgte die superselektive Sondierung des blutenden Gefäßes über den bereits liegenden Diagnostikkatheter mittels Mikrokatheter. Um umgebendes, nicht betroffenes Gewebe zu schonen, wurde der Mikrokatheter soweit wie möglich an die Blutungsquelle herangeführt und dann das Gefäß mit Coils oder Flüssigembolisat embolisiert, ggf. auch, wenn es die Situation erforderte, mit beidem.
2. War eine superselektive Sondierung des die Blutung speisenden Gefäßastes technisch nicht möglich, erfolgte der Verschluss des Trägergefäßes distal und proximal des Abganges der zuführenden Arterie in der Regel mit Coils und im Rückzug mit Onyx.
3. Für den Fall, dass es sich um eine diffuse Blutung, z. B. aus einem Tumor, handelte oder die Blutung während der Angiographie persistierte, erfolgte die Embolisation der angenommenen Blutungsausstrittsstelle mit Partikeln, ggf. in Kombination mit einem weiteren Embolisationsmaterial.

Der technische Erfolg der Gefäßokklusion wurde durch eine Kontrollangiographie in gleicher Sitzung festgestellt, bei fehlendem weiterem Kontrastmittelaustritt aus dem blutenden Gefäß wurde die Intervention beendet und die Katheter entfernt. Die Punktionsstelle wurde entweder manuell per Hand für ca. 10-15 Minuten abgedrückt oder mittels Angio-Seal der Fa. St. Jude Medical (Zaventem, Belgien) verschlossen.

Der danach angebrachte Druckverband wurde für 16-24 Stunden belassen, solange bestand für die Patienten auch Bettruhe.

I.5. Auswertung

Als technischer Erfolg der angiographischen Blutstillung wurde der fehlende Kontrastmittelaustritt aus der zuvor blutenden Arterie gewertet. Als klinischer Erfolg wurde eine Stabilisierung des Hb-Wertes (± 1 g/dl), das Fehlen einer aktiven Blutung und das Vorhandensein einer Fibrin-Belegung auf der ehemaligen Blutungsstelle in der Kontroll-ÖGD, oder die fehlende Notwendigkeit einer sekundären operativen oder endoskopischen Blutstillung gewertet. Bei 21 der 29 Patienten wurde nach der Embolisation eine Kontroll-ÖGD durchgeführt. Darüber hinaus wurden die Anzahl der erforderlichen Erythrozytentransfusionen und die Anzahl der Reinterventionen dokumentiert. Kontroll-Angiographien zur Beurteilung des Therapieerfolgs wurden nicht durchgeführt, da eine klinische und/oder endoskopische Kontrolle weniger invasiv ist und deshalb eine Nutzen-Risiko-Abschätzung keine diesbezügliche Indikation vorsieht. Zusätzlich wurden die Patienten im Hinblick auf Nachblutungen bis zu ihrer Entlassung aus der stationären Betreuung nachverfolgt. Die periinterventionelle Mortalität (innerhalb von 30 Tagen nach der Angiographie) wurde in drei Kategorien eingeteilt:

1. im Zusammenhang mit der Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt oder der Intervention stehend;
2. wahrscheinlich im Zusammenhang mit der Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt oder der Intervention stehend,
- und 3. nicht im Zusammenhang mit der Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt oder der Intervention stehend.

I.6. Ergebnisse

I.6.1. Primärer technischer Erfolg der radiologischen Intervention

Insgesamt 29 Patienten mit nachgewiesener, aktiver arterieller Blutung im GI-Trakt wurden radiologisch-interventionell untersucht und therapiert. 22 der 29 (75,9%) Embolisationen waren primär erfolgreich (Tabelle 2). Bei den 29 Patienten wurden insgesamt 33 blutende Gefäßabschnitte embolisch versorgt (Tabelle 3). 21 Patienten wurden postinterventionell gastrokopisch kontrolliert. Bis auf einen Patienten war keine weitere Unterspritzung der Blutungsquelle mittels Suprarenin und/oder Fibrinkleber notwendig.

15 Patienten wurden nach Therapieschema 1, 3 Patienten nach Schema 2 und 11 Patienten nach Therapieschema 3 behandelt. Bei 16 Patienten wurde keine aktive Blutung während der DSA gesehen, jedoch wurden sie entweder aufgrund des Endoskopiebefundes oder einer vorbekannten Tumorlokalisation embolisiert.

Keiner der Patienten mußte postinterventionell aufgrund eines ausbleibenden interventionellen Erfolges sekundär operiert werden. Bei sieben Patienten traten erneut Blutungen auf. In vier von sieben Fällen (13% der Gesamtheit der Patienten) wurde eine Reintervention durchgeführt, hierbei waren drei erfolgreich (75% der Reinterventionen) (Tabelle 2). Der vierte Patient verstarb aufgrund einer nicht-beherrschbaren Blutung aus multiplen Ulcera ventriculi et duodeni am dritten Postangiographietag nach der zweiten angiographischen Intervention an einem hämorrhagischen Schock trotz Gabe von insgesamt 34 Erythrozytenkonzentrationen (EK) als Massentransfusion.

In weiteren drei Fällen (9,6% der Gesamtheit der Patienten) wurde nicht reinterveniert, in einem Fall sistierte die Blutung nach Gabe von 13 EKs von selbst, wie anhand eines stabilen Hb-Verlaufes nachzuweisen war, die anderen beiden Patienten verstarben im Rahmen der aufgrund ihrer Grunderkrankung infausten Prognose.

Postinterventionell erhielten sechs Patienten Erythrozytenkonzentrate (Tabelle 2): Vier aufgrund von noch erniedrigten Hb-Werten zum Auftransfundieren, zwei aufgrund eines erneuten Hb-Abfalls. Diese wurden beide reinterveniert, wobei eine Reintervention erfolgreich war, der andere Patient erhielt die oben genannte Massentransfusion und verstarb aufgrund seiner nicht-beherrschbaren Blutung nach der zweiten angiographischen Intervention an einem hämorrhagischen Schock.

I.6.2. Komplikationsrate der radiologischen Intervention

Bei keiner der 29 angiographischen Interventionen kam es während oder nach der Intervention zu interventionsassoziierten Komplikationen, wie iatrogene Gefäßverletzungen oder Nachblutung aus der Punktionsstelle. Darüber hinaus konnten keine Komplikationen im Zusammenhang mit dem Verfahren dokumentiert werden.

I.6.3. Post-interventionelle Mortalität

Während einer 30-tägigen Nachbeobachtungszeit nach TAE verstarben neun von 29 Patienten (31%):

Nur zwei Patienten verstarben aufgrund nicht kontrollierbarer Blutungen, die weder durch die primäre radiologische Intervention noch die erneute Intervention gestillt werden konnten. Der eine am ersten postangiographischen Tag an den Folgen eines hämorrhagischen Schocks bei fortgeschrittenem Ösophagus-Carcinom ohne erneute Intervention, da eine sekundäre Intervention technisch nicht mehr möglich war. Der andere (bereits oben unter Reinterventionen beschrieben) am dritten postangiographischen Tag an Multiorganversagen bei fehlender Reinterventionsmöglichkeit und nicht-beherrschbarer Blutung aus multiplen Ulcera ventriculi et duodeni.

Ein weiterer Patient starb am Tag 3 nach der Angiographie ohne erneute Intervention im Multiorganversagen bei schlechtem Allgemeinzustand an den Folgen einer Pneumonie.

Fünf weitere angiographisch sowie klinisch primär erfolgreich embolisierte Patienten verstarben an ihren Grunderkrankungen; ein Patient am zweiten Postangiographietag an malignen Herzrhythmusstörungen, ein weiterer am dritten Tag nach der Angiographie im Multiorganversagen. Am fünften Tag nach Intervention verstarb eine Patientin an den Folgen eines metastasierten lobulären Mamma-Carcinoms, ein weiterer am sechsten Tag nach der Angiographie an Herz-Kreislaufversagen aufgrund eines fortgeschrittenen Pankreas-Carcinoms und der fünfte Patient am achten Tag nach Angiographie im akuten Leberversagen bei bekannter Leberzirrhose und NSTEMI. Ein neunter Patient verstarb am 22. postinterventionellen Tage im Multiorganversagen bei äthyltoxischer Leberzirrhose Child C, ohne dass zwischenzeitlich nochmals eine obere gastrointestinale Blutung aufgetreten wäre.

Bei allen Patienten, die an Multiorganversagen starben, konnte kein Zusammenhang mit Nierenversagen durch Verwendung von Kontrastmittel festgestellt werden.

I.6.4. Post-interventionelle Verlaufskontrolle

Ein Follow-up konnte bis zu 4,5 Jahre nach der Embolisation (Bereich 1 bis 1635 Tage, Median 51 Tage, durchschnittlich 228 Tage) dokumentiert werden. Es wurden keine Fälle einer Duodenalstenose bedingt durch die Behandlung festgestellt.

I.7. Diskussion

Die Endoskopie ist in der heutigen Zeit immer noch die Methode der ersten Wahl zur Diagnosesicherung und Behandlung aktiver Blutungen im oberen gastrointestinalen Trakt. Die endoskopische Blutstillung ist dabei bei den meisten Patienten in 75-90% der Fälle erfolgreich, so dass eine Operation, insbesondere bei Patienten mit hohem peri- und postoperativem Risiko aufgrund von fortgeschrittenem Alter oder multiplen Komorbiditäten nicht notwendig wird. In den letzten Jahren haben die Verbesserung der endoskopischen Techniken und Medikamente zu Rezidivblutungsraten unter 15% geführt. Bei Versagen der endoskopischen Therapie ist ein chirurgischer Eingriff zur Blutstillung mit einer hohen Mortalitätsrate von 20 bis 40% assoziiert. Verschiedene Studien konnten mittlerweile auch nachweisen, dass die transarterielle Embolisation gerade oberer gastrointestinaler Blutungen gegenüber der operativen Blutstillung bei gleicher Effektivität weniger Invasivität mit insgesamt niedriger post-interventioneller Mortalität bedeutet und somit präferiert werden sollte. Darüber hinaus zeigte sich, dass die TAE sogar nach fehlgeschlagener Operation oder primärer TAE auch sekundär noch effektiv eingesetzt werden kann. Insgesamt hat sich der Einsatz chirurgischer Verfahren zur Therapie von Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt auf weniger als 2% heute verringert. Die großen Vorteile der TAE sind deshalb, dass sie weniger invasiv ist als eine Operation und zudem meist keine Vollnarkose erfordert. Allein das Narkoserisiko im Rahmen eines chirurgischen Eingriffs beinhaltet mit Herzrhythmusstörungen, Bronchospasmus und auch dem plötzlichen Herztod relevante Komplikationen.

Ein wichtiger Vorteil der Angiographie besteht darin, dass die blutende Arterie nach Lokalisation der Blutung durch extravasalen Kontrastmittelaustritt sofort verschlossen werden kann. Dies wird auch in unserer Studie eindrücklich dadurch belegt, dass 22 der 29 Embolisationen der oberen GI-Blutung primär erfolgreich waren. Bei drei von vier Patienten war eine erneute angiographische Intervention erfolgreich, lediglich ein Patient verstarb an einer massiven unkontrollierten Duodenalulcus-Blutung trotz Erhalt einer Massentransfusion. Bei drei weiteren Patienten sistierte die Blutung ohne erneute Intervention. Darüber hinaus ist besonders zu erwähnen, dass auch dann, wenn eine aktive Blutungen nicht nachgewiesen werden können, in einigen Fällen Angiodysplasien identifiziert und embolisiert werden, die ebenfalls potenzielle Blutungsquellen darstellen.

Auch wenn eine periinterventionelle Mortalität von 31% (9 von 29) auf den ersten Blick sehr hoch erscheint, muss hervorgehoben werden, dass nur zwei Patienten aufgrund einer nicht-beherrschbaren Blutung verstarben, und somit ein Therapieversagen von nur 6,9% in unserem Patientenkollektiv vorliegt. Zum anderen muss berücksichtigt werden, dass nur Patienten, bei welchen primär gastroscopisch keine Blutstillung gelang, oder der Gastroenterologe bereits im voraus keine Chance auf eine endoskopisch erfolgreiche Blutstillung sah, angiographisch-interventionell behandelt wurden, und diese Kollektiv somit eine Negativ-Auswahl von Patienten darstellt. Ein weiterer wesentlicher Aspekt ist die hohe Multimorbiditätsrate des Patientengutes. 27 der 29 Patienten gehörten einer Hochrisikogruppe an, definiert als eine oder mehrere der folgenden Komorbiditäten: arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz oder Tumorerkrankung.

Sieht man sich die 3 skizzierten Therapieszenarien genauer an, zeigt sich, dass die radiologischen Interventionen in Szenario 2, in welchem eine eindeutige Blutung nachgewiesen, jedoch eine superselektive Sondierung des blutenden Gefäßes technisch nicht möglich war, und deshalb distal und proximal des Abganges der zuführenden Arterie embolisiert wurde, am erfolgreichsten waren. Hier gab es keine Therapieversager. Primär verwunderlich erscheint hingegen, dass die superselektive Blutungsquellensondierung und -embolisierung die meisten, nämlich 5, Therapieversager aufwies. Jedoch deckt sich dieses Ergebnis zum einen mit der gängigen Literatur, zum anderen unterstreicht dieses Ergebnis Befunde, wonach es des Öfteren mehrere Mikroblutungsquellen gibt, die manchmal superselektiv nicht erfasst werden können. Somit sollte grundsätzlich überlegt werden, ob eine „en passant“ Embolisierung der Blutungsquelle entsprechend Szenario 2 nicht der superselektiven Embolisation überlegen ist und daher, wenn möglich, als Therapieansatz der ersten Wahl bevorzugt werden sollte.

Zur leichteren angiographischen Lokalisation gastro-intestinaler Blutungen ist eine Clipmarkierung hilfreich. Da zur Diagnosestellung nahezu alle Patienten zunächst gastroscopiert werden, in unserem Fall 26 von 29 (90%) sollte dies als routinemäßige Diagnosesicherung in Erwägung gezogen werden. Dies kann besonders im Therapieszenario 3 von Vorteil sein, wenn es sich um eine diffuse Blutung, z. B. aus einem Tumor, handelt oder die Blutung während der Angiographie bereits sistiert hatte.

Bezüglich der durch die TAE bedingten Komplikationen trat kein einziger Fall einer postembolischen Darm-Ischämie auf. Somit unterstreicht die vorliegende Studie, dass im Gegensatz zur operativen Sanierung der Blutungen die TAE eine deutlich geringere Anzahl an Begleitkomplikationen aufweist. In dieser Hinsicht konnten Lang et al in einer prospektiv über fünf Jahre angelegten Studie zeigen, dass eine der langfristigen Komplikationen nach Blutungsembolisation im Zwölffingerdarm eine Duodenalstenose sein kann. Jedoch war auch hier die Rolle der Embolisation nicht letztlich zu klären, denn das Auftreten von Duodenalstenosen kann auch per se eine Folgekomplikation der zugrundeliegenden Ulkuserkrankung sein. Unsere retrospektive Auswertung zeigte, daß im Nachbeobachtungszeitraum - bei einigen Pat. bis zu 4 ½ Jahren post-Embolisation (range 1 – 1635 d, Median 31 d, Durchschnitt 228 d) bei keinem der Patienten eine behandlungswürdige Duodenalstenose auftrat. Eine weitere Therapiemöglichkeit zur Stillung arterieller Blutungen ist die Vasopressininfusion, welche technisch leichter und aufgrund eines geringeren Materialbedarfs weniger aufwändig und zeitlich schneller durchführbar ist.

Ein Nachteil besteht jedoch darin, dass der Katheter über ein bis zwei Tage im Gefäß des Patienten verbleiben muß und somit das Risiko für Komplikationen, wie Thrombosen oder Infektionen an der A. femoralis communis im Bereich der Schleusenlage, steigt. Darüber hinaus tritt eine erhöhte Anzahl von Rezidiv-Blutungen nach Beendigung der Therapie auf, begleitet von einer hohen Komplikationsrate in Form von Intestinalischämien, arterieller Hypertension oder kardiogenem Schock. Studien belegen eine Überlegenheit der TAE gegenüber der Vasopressininfusion mit einer 88%-ig wahrscheinlichen Erfolgsrate gegenüber einer 52%-igen wahrscheinlichen Erfolgsrate mittels Vasopressin. Insgesamt ist deshalb eine Vasopressininfusion als Therapieoption bei oberer gastrointestinaler Blutung zuletzt eher in den Hintergrund getreten.

Die Stärke unserer Studie besteht aus einer 86% Erfolgsquote von primären und / oder sekundären TAE in einer negativen Selektion des Patientenkollektivs gekennzeichnet durch Komorbidität und bösartige Erkrankungen. Darüber hinaus wurden die Patienten aus der "realen Welt" rekrutiert. Die Ergebnisse zeigen, dass neben einer interventionellen Endoskopie eine interventionelle Radiologie dringend erforderlich ist, um eine gute Betreuung des Patientengutes mit oberen gastrointestinalen Blutungen betreut in Kliniken der sekundären Versorgungstufe zu gewährleisten.

Eine Limitation unserer Studienergebnisse liegt im retrospektiven Charakter der Studie. Eine weitere Einschränkung liegt die Tatsache, dass die TAE mit verschiedenen Embolisaten durchgeführt wurde entsprechend der Notwendigkeit der Blutungslokalisierung und der Expertise des verantwortlichen Radiologen. Außerdem war in unserer Studie ein direkter Vergleich der TAE versus Operation nicht möglich.

Auch wenn die Interpretation der Ergebnisse unserer Studie aufgrund der retrospektiven Auswertung nur zurückhaltend erfolgen sollte, zeigte sich doch, dass die arterielle Embolisation bei oberer gastrointestinaler Blutung an einem Schwerpunktzentrum mit entsprechender Expertise eine schnelle, risikoarme und wirksame Methode ist. In unserer Klinik ist die TAE mittlerweile Therapie der Wahl nach erfolgloser endoskopischer Blutstillung und vermeidet somit in der Regel einen risikoreicheren und umfangreichen operativen Eingriff.

II. Publikation

Transcatheter arterial embolisation in upper gastrointestinal bleeding in a sample of 29 patients in a gastrointestinal referral center in Germany

Heining-Kruz S¹, Finkenzeller T¹, Schreyer A², Dietl K-H³, Kullmann F⁴, Paetzel C¹, Schedel J⁴

1 Institute of Conventional, Interventional Radiology and Neuro-Radiology Hospital of Weiden, Germany

2 Department of Radiology, Hospital of the University of Regensburg, Germany

3 Department of General, Visceral and Thoracic Surgery, Hospital of Weiden, Germany

4 Department of Internal Medicine I, Hospital of Weiden, Germany

Corresponding author:

Silvia Heining-Kruz

Institute of Conventional, Interventional Radiology and Neuro-Radiology

Hospital of Weiden, Academic Educational Hospital of the University of Regensburg

Soellner Strasse 16

92637 Weiden

Germany

tel: +49-961-303-2871

fax: +49-961-303-3402

e-mail: silvia.heining-kruz@kliniken-nordoberpfalz.ag

Transcatheter arterial embolisation in upper gastrointestinal bleeding in a sample of 29 patients in a gastrointestinal referral center in Germany

Abstract

Objective: Retrospective analysis of interventional embolization performed with catheter angiography in 29 patients with upper gastrointestinal bleeding in the setting of a secondary care hospital.

Patients, materials, and methods: From April 2007 to February 2013, 29 patients with upper gastrointestinal bleeding underwent endovascular diagnostics and treatment. The diagnosis was established by endoscopy, computed tomography or clinically based on a significant decrease in hemoglobin. Transcatheter arterial embolization was performed with coils, liquid embolic agents, and particles. The technical and clinical outcome were assessed by postinterventional endoscopy, hemoglobin concentrations, number of necessary transfusions, or surgical interventions, as well as by post-interventional mortality within 28 days after the procedure.

Results: Selective angiographic embolization in upper gastrointestinal bleeding was primarily successful technically and clinically in 22 of 29 patients. In 4/29 cases an angiographic reintervention was performed, which was successful in 3 cases. In three cases of primarily technically unsuccessful procedures reintervention was not attempted. No catheterization-related complications were recorded. Peri-interventional mortality was 31%, but only two of these patients died due to uncontrolled massive bleeding, whereas the lethal outcome in the other seven patients was due to their underlying diseases.

Conclusion: Transcatheter arterial embolization is an effective and rapid method in the management of upper gastrointestinal bleeding. Radiologic endovascular interventions may considerably contribute to reduced mortality in GI bleeding by avoiding a potential surgical procedure therapy following unsuccessful endoscopic treatment.

Advances in knowledge: Radiologic endovascular interventions may considerably contribute to reduced mortality in GI bleeding after unsuccessful endoscopic treatment. The study underlines the importance of the combination of interventional endoscopy with interventional radiology in secondary care hospitals for patient outcome in complex and complicated upper gastrointestinal bleeding situations.

Introduction

Gastrointestinal (GI) bleeding is defined as acute or chronic blood loss from a source within the digestive tract. Hemoglobin (Hb) levels of 5 g/dl accompanied by cardiovascular stability suggest a chronic rather than acute bleeding and do not require emergency diagnostic procedures. Agitation, pallor, low blood pressure, and tachycardia may indicate the development of a shock reaction, which requires immediate volume resuscitation and rapid diagnostic work-up. Upper GI bleeding (involving esophagus, stomach, and duodenum including the ligament of Treitz) is considerably more common (80-90%) than lower GI bleeding (10-20%) [1]. The most common causes of upper GI bleeding are gastric or duodenal ulcers (55%), esophageal varices (14%), angiodysplasia (6%), and the Mallory-Weiss syndrome (5%). In approximately 4% of cases, upper GI bleeding is the result of erosions and cancerous lesions [2]. As a general rule, the primary diagnostic and therapeutic procedure is an esophago-gastro-duodenoscopy (EGD), which should be performed immediately upon diagnosis of suspected acute upper GI bleeding [2,3]. During EGD, endoscopic injection treatment of the bleeding source with suparenin and/or fibrin glue, topical argon-plasma coagulation (APC), or placement of one or more endoclips may be performed [4]. If endoscopic hemostasis is not achieved, many cases require a surgical intervention, which is associated with an increased risk of morbidity and mortality especially in multimorbid high-risk patients [4].

However, there is the possibility of endovascular management by radiologic interventional transcatheter arterial embolization (TAE) of the bleeding vessel [5]. Previous studies have shown that angiography has a 60-80% sensitivity for the detection of active upper gastrointestinal bleeding [14-16]. Embolization is defined as a catheter-assisted therapeutic insertion of various substances into distinct vessels by means of digital subtraction angiography in order to achieve occlusion of those vessels. It involves the use of liquid or solid embolic agents with a temporary or permanent effect, e.g., coils, selective injection of liquid embolic agents such as N-butyl cyanoacrylate, ethylene vinyl alcohol copolymer (Onyx), or microparticles [6-8]. TAE is characterized by its high success rate accompanied by relatively low morbidity and mortality rates, thus, avoiding emergency surgery associated with multiple risks, especially in multimorbid patients [9].

In this retrospective study, we identified 29 patients retrospectively suffering from upper GI bleeding in the setting of a secondary care hospital comprising both departments for interventional endoscopy and interventional radiology. We are presenting the results of the endovascular treatment of upper GI bleeding. The results comprise the analysis and documentation of the technical as well as clinical outcomes of the endovascular interventions, the occurrence of rebleeding, the number of necessary transfusions, the percentage of intervention-related complications and the peri-interventional mortality rate.

Patients, materials, and methods

Patients

Using a radiological information system (RIS) and the key words “upper gastrointestinal bleeding” and “angiography”, 29 patients (17 men and 12 women) were retrospectively identified having been hospitalized from April 2007 to February 2013 in a secondary care hospital. Using a clinical information system, these patients’ clinical data comprising sex, age, existing comorbidities, cause of bleeding, embolization date, bleeding localization, embolizing agents used, technical and clinical outcome, occurrence of rebleeding, peri-interventional mortality, and date of hospital discharge were assessed.

The mean patient age was 71 years (range 35 to 90 years; median 71 years). 26 patients were diagnosed by EGD, two by contrast-enhanced abdominopelvic computed tomography, and one clinically by decreasing hemoglobin levels (from 7.8 to 5.8 g/dl), without further diagnostics as an already bleeding gastric carcinoma from the patient's medical history was known. In 15 patients, the cause of bleeding was an endoluminal hemorrhage caused by an esophageal (2), gastric (7), or pancreatic (5) carcinoma, and a duodenal metastasis in one case of lung cancer. Two patients presented with duodenal diverticular bleeding. The bleeding causes in eleven patients were gastric (1) or duodenal (10) ulcers; one patient had a ruptured aneurysm of the gastroduodenal artery, which was diagnosed by computerized tomography as a mass occupying the head of the pancreas and the duodenum. (table 1) In 20 of the 26 patients who had undergone gastroscopy, endoscopic hemostasis was primarily achieved using injections of suprarenin and/or fibrin glue, but proved unsuccessful. In the other 6 out of these 26 patients, it was not possible to perform endoscopic injection oder clipping for technical reasons, since the source of bleeding could not be precisely located by endoscopy.

27 patients belonged to the high-risk group due to their multimorbidity, defined as one or more of the following comorbidities: arterial hypertension, diabetes mellitus, heart failure, or malignant disease.

Embolic agents

For the purpose of hemostasis in upper GI bleeding, within this study the following materials were used for permanent vessel occlusion: onyx, embolization particles, and free or detachable coils, among which Gelfoam is the only biodegradable material.

Onyx

Onyx is a non-adhesive liquid embolic agent produced by ev3 / Covidien (Irvine, California, USA) that consists of EVOH (ethylene vinyl alcohol copolymer), the organic solvent DMSO (dimethyl sulfoxide), and suspended micronized tantalum powder, a contrast agent. Upon contact with blood and interstitial fluid an X-ray-opaque, viscous substance that hardens from the outside to the inside is formed, so that onyx remains pliable for a limited period of time. Onyx is available in three different mixing ratios: in the form of an 8% EVOH solution (Onyx 34), a 6.5% EVOH solution (Onyx 20), and a 6% EVOH solution (Onyx 18). Prior to use, the solution must be brought to a temperature between 19 and 24°C and is mechanically shaken for a minimum of 20 minutes.

Embolization particles

Contour embolization particles are artificial embolization devices produced by Boston Scientific (Natick, USA) used to achieve vessel occlusion or a reduction of intravascular flow following a selective placement of an angiography catheter. The embolization particles are available in the following seven sizes: 45 – 150 µm, 150 – 250 µm, 250 – 355 µm, 355 – 500 µm, 500 – 710 µm, 710 – 1000 µm, or 1000 – 1180 µm. Prior to application, the embolization particles are added into a contrast-saline mixture and mixed well; the liquid containing the embolization particles is then carefully injected under X-ray guidance in order to observe the flow rate of the contrast medium.

Endovascular embolization coils

Coils can be classified into two groups, free and detachable ones. Coils produced by Balt (Montmorency, France) are used as free coils, and MCS-coils produced by MicroVention / Terumo (Tustin, USA) as detachable coils.

Balt-coils are made of platinum and intended for intravascular use, enabling the treatment of arterial angiodysplasia, fistulas, and aneurysms. They are applied in order to reduce the flow rate. Basically, free coils are available in three different sizes: 0.012", 0.014", and 0.038". In our department, 0.014"-sized coils, also called "free radiology coils 18", are used for interventional treatment. They are available in two different spring diameter sizes. Coils with a 2-4 mm diameter and a length of 25-120 mm have a spring diameter of 0.36 mm (0.014"), whereas coils with a 5-11 mm diameter and a length of 100-150 mm have a spring diameter of 0.40 mm (0.016"). The coil is attached to a loading cartridge, which enables its insertion into the delivery wire. The coils are visible under X-ray and they are non-magnetic. Upon insertion into the catheter, the coil is pushed forward by means of injections of contrast-saline or a guide wire pusher, and finally positioned under radiological guidance.

MCS coils comprise an implantable coil attached to an application system called V-Trak Delivery Pusher. The application system is powered by a V-Grip Detachment Controller. MCS coils are used in the treatment of intracranial aneurysms, other neurovascular abnormalities, e.g., AV fistulas, as well as other arterial or venous defects, to achieve permanent stasis of blood flow. Four different types of coils are available based on their primary diameter and on their complex or spiral configuration. Within each of these types, there is a wide range of secondary coil diameters, forming coil loops, as well as coil lengths.

Gelfoam

Gelfoam, produced by Pfizer (Puurs, Belgium), is a water-insoluble, elastic, pliable product from purified pig gelatin used to achieve hemostasis, especially intraoperatively. It can also be used for intravascular hemostasis / vessel occlusion. The Gelfoam-sponge may be cut without fraying. Although its mode of action has not been fully explained yet, it is believed that the sponge-like physical characteristics of the gelatine sponge stimulate the formation of blood clots [10]. As long as Gelfoam is not applied in excessive amounts, it is fully resorbed within a period of approximately four to six weeks. In interventional angiography, it is cut into small fragments and mixed with sterile saline to form a gel-like substance which is applied through a catheter at the bleeding source in order to achieve hemostasis.

Methods

Angiography

After sterilizing the area and draping the patient, 10 ml Xylonest 1% was given as a local anesthetic, and retrograde puncture of the common femoral artery was performed, followed by insertion of a 5-F or 6-F catheter (Cordis / Johnson & Johnson Company Roden, Netherlands), through which all patients were administered a maximum of 5,000 IU of heparin intra-arterially to prevent thrombosis in the access vessel or the delivery wire. Depending on the main vessel anatomy, Cobra-, RIM-, SIM-, CHG 2.5- or KMP-catheters, all produced by Cook (Bloomington, USA), were used as diagnostic catheters. For superselective microcatheterization, REBAR-27 or REBAR-18 catheters were used both produced by ev3 / Covidien (Irvine, California, USA). This procedure was followed by selective exploration of the superior mesenteric artery (AMS) and/or the celiac trunk under contrast-enhanced digital subtraction angiography (DSA).

Using DSA, the success of the embolization procedures was stratified according to three possible scenarios:

1. Upon a precise localization of bleeding, a superselective microcatheter exploration of the bleeding vessel was performed through the already placed diagnostic catheter. In order to protect the surrounding healthy tissue from collateral damage, the microcatheter was guided as near as possible to the bleeding source, and the vessel was embolized by means of coils or a liquid embolic agent, or, if indicated because one of them did not prove sufficient, a combination of both.
2. If a superselective exploration of the branch supplying the bleeding site was technically impossible, an occlusion of the basic vessel distally and proximally of the afferent artery branching was performed, in most cases using coils, and, if indicated because one of them did not prove sufficient, Onyx as well.
3. In the case of a diffuse bleeding, e.g., from a tumor, or if the bleeding ceased during the angiographic procedure, the presumed bleeding source was embolized with the use of particles or, if indicated, a combination of particles with another type of the above mentioned embolic agents.

The technical success of the vessel occlusion was confirmed by repeat angiography in the course of the same procedure. If there was no contrast-medium leakage from the bleeding site, the intervention was concluded and the catheter removed. The

puncture site was either manually pressed upon for approximately 10-15 minutes or closed by Angio-seal produced by St. Jude Medical (Zaventem, Belgium), followed by the application of a pressure bandage for the next 16-24 hours during which the patients were prescribed bed rest.

Evaluation of the radiological and clinical success

The angiographic hemostasis procedure was considered to be technically successful if there was no further contrast-medium leakage from the previously bleeding artery. Clinical success was documented by the stabilization of Hb levels (± 1 g/dl), the absence of active bleeding and the presence of fibrin at the previous bleeding site confirmed by follow-up EGD, or the absence of a necessary secondary endoscopic or surgical hemostasis procedure. 21 out of the 29 patients underwent a post-embolization follow-up EGD. In addition, the numbers of required erythrocyte transfusions and the number of re-interventions were documented. Elective follow-up angiography for the purpose of assessment of the therapeutic success was not performed, since clinical and/or endoscopic follow-up being less invasive and exhibiting efficient cost-benefit ratios, were primarily performed. Additionally, the patients were observed for rebleeding until their discharge from hospital. Peri-interventional mortality (within 30 days after angiography) was classified according to three categories: 1. Related to upper GI bleeding or intervention; 2. Probably related to upper GI bleeding or intervention, and 3. Not related to upper GI bleeding or intervention.

Results

Overall primary technical success of the radiological intervention

A total of 29 patients with confirmed active arterial bleeding in the upper GI tract were examined and treated by means of transcatheter arterial embolization. 22 out of 29 (75.7%) embolization procedures were considered as primarily successful (tables 2, figures 1-4). In the 29 patients, a total of 33 bleeding vessel sections were embolized (table 3). 21 patients underwent post-interventional follow-up gastroscopies which did not show signs of active bleeding any more. With the exception of one case, there was no need for further injections of suprarenin and/or fibrin glue into the bleeding source.

Outcome stratified according to treatment scenarios

15 patients were treated according to therapeutic scenario 1, three according to scenario 2, and 11 according to scenario 3 (table 4). Although in 16 patients no active bleeding could be identified during DSA, embolization was performed nevertheless because of the previous endoscopic findings or to a known tumor location.

Necessary re-interventions

None of the patients required post-interventional hemostatic surgery due to an unsuccessful primary angiographic procedure. In seven cases, re-bleeding occurred as diagnosed clinically, endoscopically or by falling hemoglobin level. In four of seven cases (13,8% of the total number of 29 patients), it was necessary to perform an angiographic reintervention due to unsuccessful primary angiography; three of these 4 interventions were successful (figure 1, table 4). The fourth patient died after the second angiographic intervention on day 3 post angiography from uncontrolled bleeding caused by multiple ventricular and duodenal ulcers that resulted in a hemorrhagic shock, despite having received 34 erythrocyte concentrates (EC) as a massive transfusion.

Number of required erythrocyte transfusions

Six patients were post-interventionally transfused with erythrocyte concentrates (table 2), four of which due to persistently low Hb levels, and the remaining two due to

continuously decreasing Hb levels. These later two patients underwent reintervention procedures, one of which was successful; the other patient died despite of massive transfusion after uncontrolled bleeding resulting in a hemorrhagic shock after the second angiographic intervention.

Radiological intervention-related complication rate

In none of the 29 angiographic procedures, intervention-associated complications such as iatrogenic vessel damage or rebleeding at the puncture site occurred either during or after the procedure. Moreover, no procedure related complications could be documented.

Peri-interventional mortality

During a 30-day follow-up period after TAE, nine of 29 patients (31%) died.

Only in two cases the fatal outcome was due to uncontrolled bleeding that could not be managed by the primary radiological intervention nor the re-intervention: one patient - described in section “necessary re-interventions” - died on day 3 post-angiography due to ventricular and duodenal ulcer bleeding; the other one with advanced esophageal cancer died on day 1 post-angiography due to a hemorrhagic shock without re-intervention since a secondary intervention was technically not feasible any more.

A further patient died on day 3 post-angiography without re-intervention caused by pneumonia with consecutive multi-organ failure on the basis of a poor general condition.

Five angiographically and clinically primarily successfully embolized patients died due to their underlying diseases: A first patient on day 2 post-angiography due to malignant cardiac arrhythmia, a second patient on day 3 post-angiography to multi-organ failure. A third patient died on day 5 post-angiography owing to the sequelae of a metastatic lobular breast cancer. A fourth patient died on day 6 post-angiography from cardiovascular failure due to advanced pancreatic cancer and a fifth patient on day 8 post-angiography to acute liver failure on the basis of known liver cirrhosis and myocardial infarction. A ninth patient died after 22 days due to multiple organ failure.

In all patients who died after multi-organ failure no relation to renal failure due to use of contrast agents could be established.

In summary, only one patient died related to upper GI bleeding or intervention, another patient died probably related to upper GI bleeding or intervention, and the other seven patients died due to causes not related to upper GI bleeding or intervention.

Post-interventional follow-up

Follow-up time covered up to 4.5 years post embolization (range 1-1635 days, median 51 days, average 228 days). There were no cases of duodenal stenosis that required treatment.

Discussion

Endoscopy is still the method of choice in diagnosing and treating active bleeding in the upper gastrointestinal tract. In 75-90% of patients, endoscopic hemostasis is successful, thus, avoiding surgery which would be associated with an enhanced probability of complications especially in high-risk patients due to advanced age or comorbidities [11]. In the last years, improvement in endoscopic techniques and medication have resulted in rebleeding rates lower than 15% [12]. In cases of unsuccessful endoscopic treatment, surgical hemostatic interventions are associated with a high mortality rate of 20 to 40% [13]. Various studies have shown that in cases of upper gastrointestinal bleeding transarterial embolization as compared to surgical hemostasis has proven to be equally effective while being less invasive; associated with a lower post-interventional mortality, and, thus, being accepted as the method of preference. Moreover, TAE has shown to be effective even after unsuccessful surgery or a previous unsuccessful TAE [17-20]. Overall, the rate of surgical procedures in upper GI bleeding has decreased to less than 2% nowadays [21]. Besides being a less invasive procedure when compared to surgery, one further important advantage of TAE is that in most cases it does not require general anesthesia. Surgery under general anesthesia is still associated with potential complications such as cardiac arrhythmias, bronchospasms, or even sudden cardiac death [23].

The main procedural advantage of angiography constitutes the fact that during the diagnostic process of searching for the bleeding localization by means of contrast-enhanced DSA the bleeding artery may immediately be occluded during the same procedure. This advantage could be confirmed in our study by the fact that 22 of the 29 performed embolizations in upper GI bleeding had a primarily successful outcome. In three of four patients a repeated angiographic intervention was successful, only one patient died from a massive uncontrolled duodenal ulcer hemorrhage despite receiving a massive transfusion. In another three patients the bleeding ceased spontaneously with no further interventions required. In addition, even if active bleeding cannot be documented, in some cases angiodysplasias may be identified and embolized as they represent potential alternative bleeding sources [24].

Most importantly, a marked decrease in the mortality rate within 30 days post-intervention could be confirmed in cases where TAE had been preferred to surgery

[21]. Two recent reviews analysed mortality rates in studies comprising both angiography and surgery and found no significant differences [25, 26]; however, these meta-analyses were limited in their evidence, since data on the decision-making process as to whether patients were enrolled in the one or the other treatment group were not available, and thus, a potential enrollment bias could not be ruled out. In line with these studies, the strategy to avoid emergency surgery could well be underscored by the outcome of our patients, and surgery was not even necessary when looking at the results of TAE.

Even though a peri-interventional mortality of 31% (9 of 29 patients) may appear rather high at first sight, a differential analysis showed that only two patients died due to an uncontrolled hemorrhage despite receiving a massive transfusion, which sets the therapeutic failure of TAE at a percentage of merely 6.9%. All other patients died due to their underlying (most often malignant) disease. Importantly, it has to be taken into account that only those patients underwent interventional angiography in whom a primary gastroscopic hemostasis had failed, or in whom a gastroscopic intervention had a priori been judged as unlikely to be successful. Thus, the patient sample comprised in this study involved a negative-selection population with a primary unfavorable prognosis. A further essential aspect to be considered was the high comorbidity rate in our patient sample: 27 of the 29 patients belonged to a high-risk group defined by comorbidities such as arterial hypertension, diabetes mellitus, heart failure, or malignant disease. Overall, in view of this upper GI bleeding patient group with a primary unfavorable prognosis, the high success rate of TAE accompanied by a relatively low mortality rate stressed the value of this procedure as compared to a potential surgical treatment.

Re-bleeding rate in our study was 14,8% of all 29 patients which seems to be rather low when compared to the pooled analysis of two reviews (25 and 29%, respectively [25, 26]. It was necessary to perform a re-angiography in four cases, three of which were again successful.

A closer look at the 3 therapeutic scenarios revealed that the greatest success was achieved in scenario 2, in which the bleeding site was definitely localized, but in which, due to technical impossibility to perform a superselective exploration of the bleeding vessel, the basic vessels distally and proximally to the branching of the afferent artery were embolized. In this scenario, there were no treatment failures. At first sight, it may seem surprising that a superselective exploration and embolization

of the bleeding sites resulted in the most, i.e., 5, treatment failures. However, this is not only consistent with the relevant literature [27], but also explained by the fact that these cases frequently involve several microscopic bleeding sites which, sometimes, cannot be superselectively managed. Moreover, rebleeding rates are, in general, higher in TAE treated patients than in patients having undergone surgery [25, 26]. This fact could be well explained by the large collateral blood supply of the gastroduodenal artery most often involved in upper GI bleeding. Therefore, it should be reconsidered whether a bleeding site embolization according to scenario 2 may possibly - in general - be more effective than a superselective embolization, and whether it should, thus, become the first-choice therapeutic angiographical procedure. Further studies should focus on this differential aspect of interventional angiography.

Importantly, since almost all patients undergo initial gastroscopy for diagnostic purposes (in our study 26 of 29; 90%), clip marking of a potential or actual bleeding site should be performed as a routine procedure to facilitate the localization of the bleeding site during angiography. This may, thus, enable scenario 3 to be effective in which either a diffus non-localizable bleeding occurs or the bleeding has already stopped up to the time of angiography.

In view of TAE associated complications, no cases of postembolic intestinal ischemia occurred. This is well in line with case series and explained by the fact that vessels supplying the duodenal anatomy are largely collateralized [28]. Furthermore, in a long-term prospective study that lasted for more than five years, Lang et al. showed that duodenal stenosis may develop as one of the long-term complications following duodenal embolization [29]. However, the role that the embolization procedure plays in these cases has not been fully explained yet, since the occurrence of duodenal stenosis may also be a direct complication of the underlying ulcer disease having caused the bleeding. The retrospective evaluation of our patients showed that in the follow-up observation period up to 4.5 years post embolization, there were no cases of duodenal stenosis that required treatment.

A further method of arterial hemostasis constitutes a vasopressin infusion, technically easier to perform since it requires less equipment and time [20, 30-32]. However, one of the disadvantages of this method lies in the fact that the catheter must remain inside the patient's vessel for one to two days, which increases the risk of complications such as thromboses or infections at the catheter site in the common

femoral artery [33]. Moreover, vasopressin infusion has been associated with a considerable number of post-treatment rebleedings, with a subsequently high complication rate including intestinal ischemia, arterial hypertension, or cardiogenic shock [33,34]. Additionally, the superiority of TAE over vasopressin infusions has been confirmed by its 88% probability rate of success as compared to the 52% probability rate of vasopressin infusions [31]. Therefore, vasopressin infusions nowadays play a rather unimportant role as treatment option in upper gastrointestinal bleeding.

The strength of our study comprises a 86% success rate of primary and/or secondary TAE in a negative selection patient collective characterized by comorbid and malignant conditions. In addition, the patients were recruited out of the “the real world”. Furthermore, the results show that beside an interventional endoscopy an interventional radiology is urgently required to grant these convincing success rates in upper GI bleeding to the population cared for by secondary care hospitals.

One limitation relates to the retrospective character of the study; another limitation constitutes the fact that TAE was performed using different embolization agents which were selected according to the very necessity of the bleeding localization and the expertise of the responsible interventional radiologist. Furthermore, no direct comparison of TAE versus surgery was feasible in our study.

Even though the results of our study should be interpreted with caution due to the mentioned retrospective character of the analysis, they showed that arterial embolization in upper gastrointestinal bleeding at a gastrointestinal referral center with adequately trained personnel is a rapid, low-risk, and highly effective method. At our department, TAE in upper gastrointestinal bleeding has meanwhile become the treatment of choice after failure of endoscopic hemostasis, thereby avoiding more complicated surgical procedures, which are generally associated with considerably higher risks.

Conclusion

Arterial embolization in upper gastrointestinal bleeding is a safe and effective hemostatic method. Its advantages lay mainly in the low morbidity and mortality rates compared to other modes of treatment such as surgery in high-risk patients or intra-arterial vasopressin infusions. Therefore, it seems to be the treatment of choice after failed endoscopic hemostasis. Secondary care hospitals with focus on interventional endoscopy should ideally dispose of interventionally experienced radiologists as well in order to grant these advantages to the potential patients.

III. 1. Tables

Table 1: Cause of bleeding

Cause of bleeding	
endoluminal hemorrhage caused by a carcinoma	15
duodenal diverticular bleeding	2
gastric ulcera	1
duodenal ulcera	10
ruptured aneurysm of the gastroduodenal artery	1

Table 2: Transarterial embolization-related success and mortality rates

Interventions		in % all 29 pt
Total	29	100
Primarily successful	22	75,7
Reinterventions	4	13,8
- successful reinterventions	3	10,3
necessary surgery post-intervention	0	0
necessary EC transfusion post-intervention	6	20,6
28-day survival rate	20	69
- lethal outcome due to persistent bleeding or from hemorrhagic shock	2	6,8

Table 3: Localization of transarterially embolized vessels

Embolized vessels	33
of which	
- supraduodenal artery	1
- gastroduodenal artery	18
- gastroepiploic artery	5
- left gastric artery	4
- right gastric artery	2
- jejunal artery	1
- hepatic artery	2

Table 4: Transarterial embolization outcomes depending on the therapeutic scenario

	Therapeutic scenario	Patients	Primarily unsuccessful interventions	in % of resp. pt	Re- interventions
1.	Superselective embolization possible, embolization with liquid embolic agent, coils or both	15	5	30	3
2.	Superselective exploration impossible, embolization with liquid embolic agent and coils	3	0	0	0
3.	Diffuse bleeding from malignant tumor, embolization with particles	11	2	18.2	1

III. 2. Figures

Fig 1: flow-chart

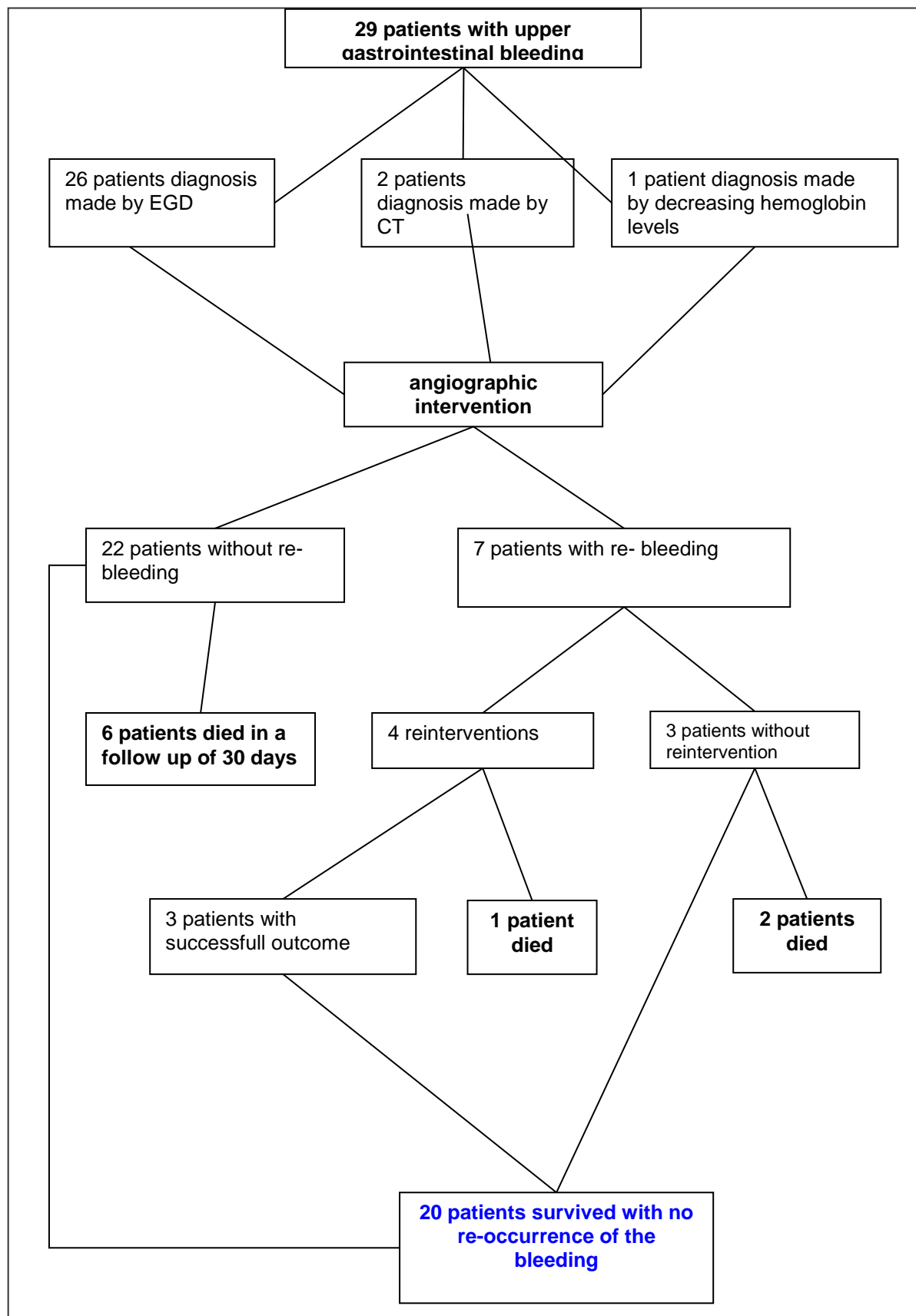
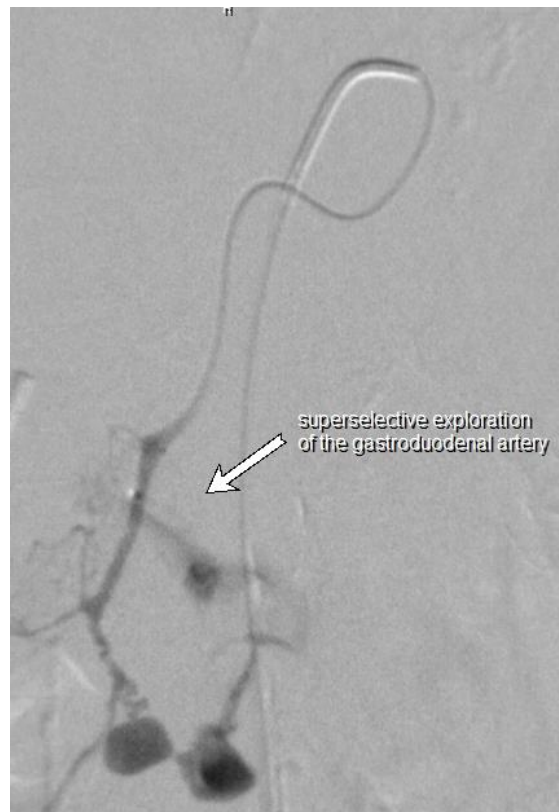


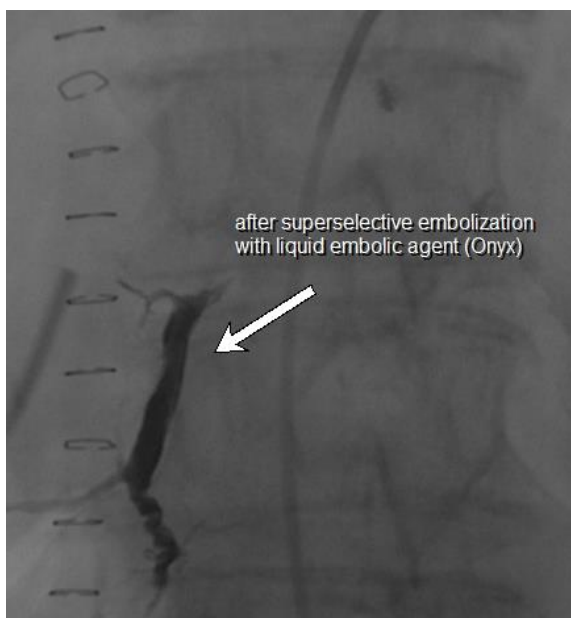
Fig 2: female patient, 89 years old; cause of bleeding: duodenal ulcers



a

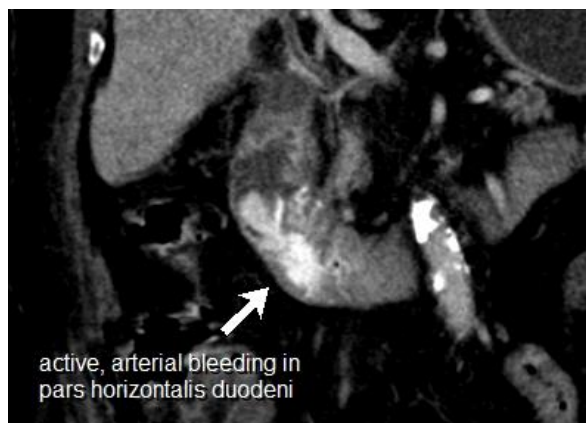


b



c

Fig 3: male patient, 90 years old; cause of bleeding: duodenal ulcers



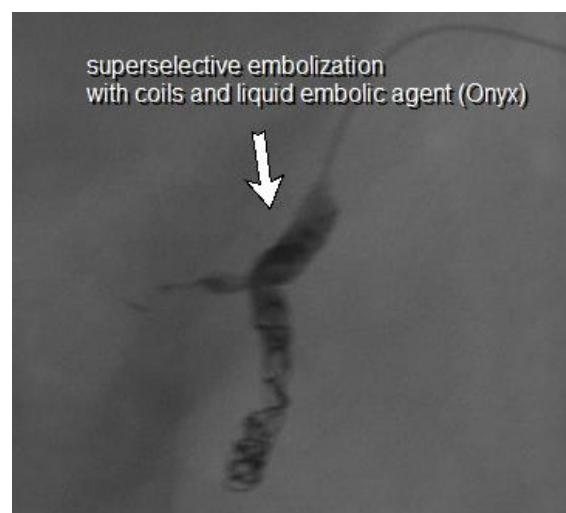
a: diagnosis by CT



b

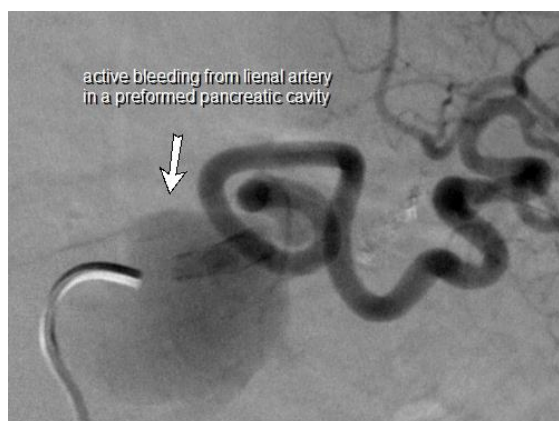


c

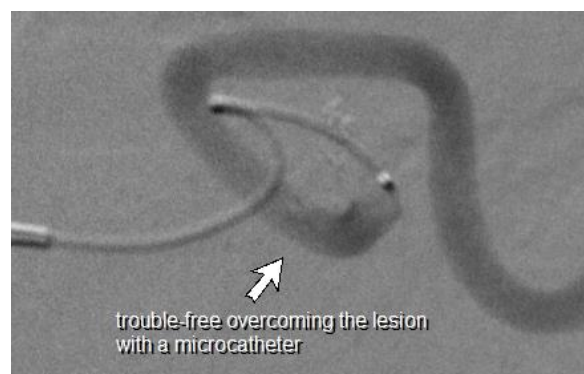


d

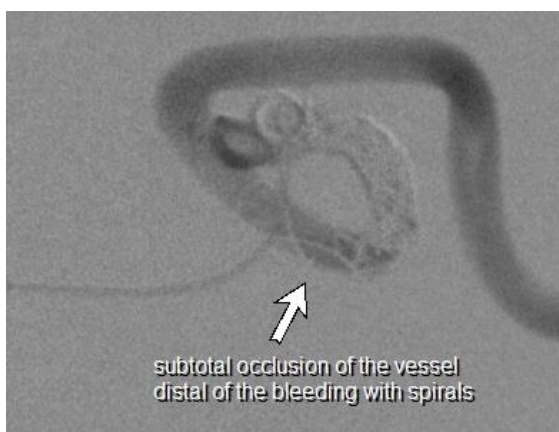
Fig 4: male patient, 57 years old; cause of bleeding: chronic pancreatitis



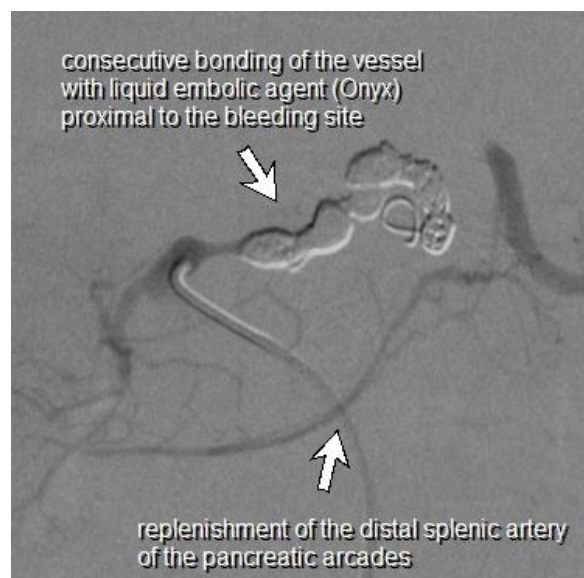
a



b



c



d



e

IV. Literaturverzeichnis

1. El-Tawil AM (2012) Trends on gastrointestinal bleeding and mortality: Where are we standing? *World J Gastroenterol* 18: 1154-1158
2. Ell C, Hagenmueller F, Schmitt W, Riemann JF, Hahn EG, Hohenberger W (2005) Multicenter prospective study of the current status of treatment for bleeding ulcer in Germany. *Deutsche Med Wochenschr* 20: 3-9
3. Bardou M, Benhabrou-Brun D, Le Ray I, Barkun AN (2012) Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 9: 97-104
4. Holster IL, Kuipers EJ (2012) Management of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: current policies and future perspectives. *World J Gastroenterol* 18: 1202-1207
5. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, et al (2010) International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastro-intestinal bleeding. *Ann Intern Med* 152: 101-113
6. Jae HJ, Chung JW, Jung AY, Lee W, Park JH (2007) Transcatheter arterial embolization of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding with N-butylcyanoacrylate. *Korean J Radiol* 8: 48-56
7. Mueller-Wille R, Herold T, Jung E.M, Rennert J, Heiß P, Lenhart M, et al (2009) Onyx (Ethylen-Vinyl-Alkohol-Kopolymer) – Ein neuer Anwendungsbereich in der endovaskulären Behandlung akuter peripherer Blutungen. *Rö Fo* 181: 767-773
8. Loffroy R, Estivalet L, Cherblanc V, Sottier D, Guiu B, Cercueil JP; et al (2012) Transcatheter embolization as the new reference standard for endoscopically unmanageable upper gastrointestinal bleeding. *World J Gastrointest Surg* 4: 223-227
9. Reber PU, Baer HU, Patel AG (1998) Superselective coil embolization: treatment of choice in high risk patients with extrahepatic pseudoaneurysms of the hepatic arteries. *J Am Coll Surg* 186: 325-330
10. Jenkins HP, Senz EH, Owen H, Jampolis RW (1946) Present status of gelatine sponge for control of hemorrhage. *J Am Med Assoc* 132: 614-619
11. Loffroy R, Guiu B, Mezzetta L, Minello A, Michiels C, Jouve JL, et al (2009) Short- and long-term results of transcatheter embolization for massive arterial hemorrhage from gastroduodenal ulcers not controlled by endoscopic hemostasis. *Can J Gastroenterol* 23: 115-120

12. Ang D, Teo EK Tan A, Ibrahim S, Tan PS, Ang TL, et al (2012) A comparison of surgery versus transcatheter angiographic embolization in the treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding uncontrolled by endoscopy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 24: 929-938.
13. Defreyne L, Vanlangenhove P, De Vos M, Pattyn P, Van Maele G, Decruyenaere J, et al (2001) Embolization as a first approach with endoscopically unmanageable acute nonvariceal gastrointestinal hemorrhage. *Radiology* 218: 739-748
14. Sos TA, Jack GL, Wixson D, Sniderman KW (1978) Intermittent bleeding from minute to minute in acute massive gastrointestinal hemorrhage: Arteriographic demonstration. *Am J Roentgenol* 131: 1015-1017
15. Rahn NH, Tishler JM, Han SY, Russinovich NA (1982) Diagnostic and interventional angiography in acute gastrointestinal hemorrhage. *Radiology* 143: 361-366
16. Kelemouridis V, Athanasoulis C, Waltman A (1983) Gastric bleeding sites: An angiographic study. *Radiology* 149: 643-648
17. Eriksson LG, Ljungdahl M, Sundbom M, Nyman R (2008) Transcatheter arterial embolization versus surgery in the treatment of upper gastrointestinal bleeding after therapeutic endoscopy failure. *J Vasc Interv Radiol* 19: 1413-1418
18. Klas JV, Madoff RD (1997) Surgical options in lower gastrointestinal bleeding. *Semin Colon Rectal Surg* 8: 172-177
19. Patel TH, Cordts PR, Abcarian P, Sawyer MA (2001) Will transcatheter embolotherapy replace surgery in the treatment of gastrointestinal bleeding? *Curr Surg* 58: 323-327
20. Zuckermann DA, Bocchini TP, Birnbaum EH (1993) Massive hemorrhage in the lower gastrointestinal tracts in adults: diagnostic imaging and intervention. *AJR* 161: 703-711
21. Toyoda H, Nakano S, Takeda I, Kumada T, Sugiyama K, Osada T, et al (1995) Transcatheter arterial embolization for massive bleeding from duodenal ulcers not controlled by endoscopic hemostasis. *Endoscopy* 27: 304-307
22. Halland M, Young M, Fitzgerald MN, Inder K, Duggan JM, Duggan A (2010) Characteristics and outcomes of upper gastrointestinal hemorrhage in a tertiary referral hospital. *Dig Dis Sci* 55: 3430-3435

23. Chang WC, Liu CH, Hsu HH, Huang GS, Tung HJ, Hsieh TY, et al (2011) Intra-arterial treatment in patients with acute massive gastrointestinal bleeding after endoscopic failure: comparisons between positive versus negative contrast extravasation groups. *Korean J Radiol* 12: 568-578
24. Vernava AM, Moore BA, longo WE, Johnson FE (1997) Lower gastrointestinal bleeding. *Dis Colon Rectum* 40: 846-858
25. Beggs AD, Dilworth MP, Powell SL, Atherton H, Griffiths EA (2014) A systematic review of transarterial embolization versus emergency surgery in treatment of major nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Clin Exp Gastroenterol* 7: 93-104.
26. Lu Y, Loffroy R, Lau JYW, Barkun A. Multidisciplinary management strategies for acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *BJS* 2014;101:e34-350.
27. Lenhart M, Paetzel C, Sackmann M, Schneider H, Jung EM, Schreyer A, et al (2010) Superselective arterial embolisation with a liquid polyvinyl alcohol copolymer in patients with acute gastrointestinal haemorrhage. *Eur Rad* 20: 1994-1999
28. Mirsadraee S, Tirukonda P, Nicholson A, Everett SM, McPherson SJ. (2011) Embolization for non-variceal upper gastrointestinal tract haemorrhage: a systematic review. *Clin Radiol* 66: 500-509
29. Lang EK (1992) Transcatheter embolization in management of hemorrhage from duodenal ulcer: Long-term results and complications. *Radiology* 182: 703-707
30. Johnson WC, Widrich WC (1976) Efficacy of selective splanchnic arteriography and vasopressin perfusion in diagnosis and treatment of gastrointestinal hemorrhage. *Am J Surg* 131: 481-489
31. Gomes AS, Lois JF, Mc Coy RD (1986) Angiographic treatment of gastrointestinal hemorrhage: comparison of vasopressin infusion and embolization. *AJR* 146: 1031-1037
32. Athanasoulis CA, Baum S, Rosch J (1975) Mesenteric arterial infusions of vasopressin for hemorrhage from colonic diverticulosis. *Am J Surg* 129: 212-216
33. Molgaard CP (1997) Mesenteric angiography for the diagnosis and treatment of lower gastrointestinal bleeding. *Semin Colon Rectal Surg* 8: 164-171
34. Conn HO, Ramsby GR, Storer EH (1975) Intraarterial vasopressin in the treatment of upper gastrointestinal hemorrhage: a prospective, controlled clinical trial. *Gastroenterology* 68: 211-221

V. Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Christian Paetzel für die Überlassung des Themas und die intensive Betreuung.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn PD. Dr. med. Jörg Schedel sehr herzlich bedanken für die hervorragende Unterstützung und die hilfreichen Korrekturarbeiten.

Ein besonderer Dank gilt auch meiner Familie, insbesondere meinen Eltern Dorotea und Kresimir Kruz und meinem Sohn Josef K. Heining für die Liebe, Unterstützung und deren unerschütterlichen Glauben an mich.

VI. Lebenslauf

Persönliche Daten:

geboren 25.06.1981 in Zagreb (Croatia)

verheiratet, 1 Kind

Mädchenname: Silvia Kruz

Schulbildung und Studium:

1987 – 1991	Clausnitzer Grundschule
1991 – 1998	Augustinus Gymnasium Weiden
1998 – 2000	Elly-Heuss-Gymnasium Weiden
2000	Abitur
2000 – 2007	Medizinstudium an der Universität von Regensburg
ab 2002	Stipendiatin der Hanns-Seidel-Stiftung
22.05.2007	Approbation

Beruflicher Werdegang:

2007 – 2009	Assistenzärztin in der chirurgischen Abteilung des Klinikum Weiden
seit 2009	Assistenzärztin in der Radiologie des Klinikum Weiden
seit 22.05.2014	Fachärztin für Radiologie

Sprachenkenntnisse:

Deutsch	Muttersprache
Kroatisch	Muttersprache
Englisch	fließend in Wort und Schrift

VII. Plagiatserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

(Promotionsordnung der Medizinische Fakultät und der Naturwissenschaftlichen Fakultät III – Biologie und Vorklinische Medizin (Medizinische Fächer) vom 12. Juni 2008. Universität Regensburg)

Ort, Datum

Silvia Heining-Kruz