

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. Jens Ricke

**Untersuchungen zur Schaumsklerosierung der männlichen Varikozele
und zur Anwendung eines neuen Gefäßverschlusssystemes**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Alma Ali

aus

Constanta

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Marcus Treitl

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Armin J. Becker
Priv.-Doz. Dr. med. Tobias F. Jakobs

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: Priv.-Doz. Dr. med. Karla Maria Treitl

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 17.01.2019

Eidesstattliche Versicherung

Ali, Alma

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema Untersuchungen zur Schaumsklerosierung der männlichen Varikozele und zur Anwendung eines neuen Gefäßverschlussystems

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 17.04.2018

Ort, Datum

Alma Ali

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

Eidesstattliche Versicherung

Stand 31.01.2013

INHALTSVERZEICHNIS

A.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	7
B.	PUBLIKATIONSLISTE.....	8
1.	Erstautorenschaft.....	8
2.	Ko-Autorenschaft.....	8
C.	EINLEITUNG.....	9
1.	Einführung.....	9
1.1.	Die männliche Varikozele.....	9
1.2.	Gefäßverschlussysteme.....	13
2.	Zielsetzung und übergeordnete Fragestellung der Dissertationsarbeit.....	18
3.	Beschreibung der durchgeführten Studien.....	19
3.1.	Ambulante, endovaskuläre Schaumsklerosierung der männlichen Varikozele... 19	
3.2.	Einsatz des FISH ControlClose™ Gefäßverschlussystems nach transfemorale Zugängen.....	21
4.	Beitrag der Doktorandin.....	24
D.	ZUSAMMENFASSUNG.....	25
1.	Deutsche Zusammenfassung.....	25
2.	English Summary.....	28
3.	Literaturverzeichnis der Einleitung und Zusammenfassung.....	30
E.	PUBLIKATION I: TREATMENT OF MALE VARICOCELES BY TRANSCATHETER POLIDOCANOL FOAM SCLEROTHERAPY: EVALUATION OF CLINICAL SUCCESS, COMPLICATIONS, AND PATIENTS' SATISFACTION WITH REGARD TO ALTERNATIVE TECHNIQUES.....	33
1.	Abstract.....	34
2.	Introduction.....	36
3.	Materials and Methods.....	37

Patients.....	37
Venography and transcatheter sclerotherapy.....	37
Follow-up.....	38
Statistical analysis.....	39
4. Results.....	40
Technical success.....	40
Clinical success.....	40
Complications and periprocedural pain or discomfort.....	41
5. Discussion.....	42
Percutaneous sclerotherapy versus surgery.....	42
Percutaneous sclerotherapy versus other endovascular treatment options.....	43
6. Conclusion.....	46
7. References.....	47
8. Tables.....	51
9. Figures.....	55
F. PUBLIKATION II: SAFETY AND EFFICIENCY OF FEMORAL ARTERY ACCESS CLOSURE WITH A NOVEL BIODEGRADABLE CLOSURE DEVICE: A PROSPECTIVE SINGLE-CENTRE PILOT STUDY.....	57
1. Abstract.....	58
2. Introduction.....	60
3. Materials and Methods.....	62
Patient cohort.....	62
Arterial access.....	62
Application of FISH.....	63
Study endpoints and follow-up.....	64
Statistical analysis.....	64
4. Results.....	66

Patient cohort.....	66
Procedural data.....	66
Technical results.....	66
Subgroup analysis of re-punctures.....	67
5. Discussion.....	68
6. References.....	72
7. Tables.....	74
8. Figures.....	79
G. DANKSAGUNG.....	82
H. LEBENSLAUF.....	83

A. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BMI	Body mass index
CFA	Common femoral artery
CHD	Coronary heart disease
DNA	Deoxyribonucleic acid
FISH	Femoral introducer sheath & stasis
Fr	French
NBCA	N-butyl-cyano-acrylate
NBCA-MS	N-butyl-cyano-acrylate + methacryloxysulfolane
PAOD	Peripheral arterial occlusive disease
STS	Sodium tetradecyl sulfate
SFA	Superficial femoral artery
TTA	Time to ambulation
TTH	Time to haemostasis
VAS	Visual analogue scale
VCD	Vascular closure device

B. PUBLIKATIONSLISTE

1. Erstautorenschaft

Treatment of male varicoceles by transcatheter polidocanol foam sclerotherapy: evaluation of clinical success, complications, and patients' satisfaction with regard to alternative techniques

Ali A, Wirth S, Treitl KM, Treitl M. Eur Radiol (2015) 25: 2889

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3684-5>

URL: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00330-015-3684-5>

The original publication is available at www.springerlink.com

2. Ko-Autorenschaft

Safety and efficiency of femoral artery access closure with a novel biodegradable closure device: a prospective single-centre pilot study

Treitl KM, **Ali A**, Treitl M. Eur Radiol (2016) 26: 2359

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00330-015-4023-6>

URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00330-015-4023-6>

The original publication is available at www.springerlink.com

C. EINLEITUNG

1. Einführung

Ambulante endovaskuläre Kathetereingriffe gewinnen heutzutage zunehmend an Bedeutung und werden aufgrund des technischen Fortschrittes, des sich stetig verbessernden Langzeitüberlebens und der deutlich geringeren Mortalitäts- und Morbiditätsraten im Vergleich zu offen-chirurgischen Verfahren immer häufiger durchgeführt [1].

Endovaskuläre Eingriffe bieten im Vergleich zu den invasiveren chirurgischen Verfahren mehrere Vorteile. Die schnellen, minimal invasiven Verfahren zeichnen sich meistens durch das fehlende Risiko einer Allgemeinnarkose, eine kürzere Liegezeit, sowie durch weniger Beschwerden für den Patienten aus. Ebenso ermöglicht eine endovaskuläre Vorgehensweise im Bereich der interventionellen Radiologie eine genaue Darstellung der Gefäßanatomie durch die einer Therapie vorhergehende Angiographie. Alle diese Vorteile sind für ein ambulantes Setting wichtig.

Die vorliegende kumulative Dissertationsarbeit befasst sich mit der ambulanten, isolierten endovaskulären Schaumsklerosierung der männlichen Varikozele und mit Untersuchungen zu einem neuen Gefäßverschlussystem, dessen Zweck es ist, nach einem endovaskulären Eingriff eine schnellere Hämostase an der Einstichstelle zu erreichen und somit Komplikationen, die im Zusammenhang mit dem Zugangsweg auftreten, zu verringern. Durch diese Aspekte können die Voraussetzungen für den ambulanten Bereich optimiert werden.

1.1. Die männliche Varikozele

Die Varikozele zeichnet sich durch eine pathologische Dilatation und Schlingelung der Vena testicularis und des Plexus pampiniformis des Samenstrangs aus. Ätiologisch werden anatomische Varianten, ein kongenitales Fehlen oder eine Fehlfunktion der Venenklappen, sowie eine venöse Abflussbehinderung unterschieden. Becken-, Bauch-, und Nierentumore können zu einer solchen erworbenen Abflussbehinderung der Vena testicularis und somit zu einer sekundären Varikozele führen. Eine sekundäre Varikozele

kann auch durch eine Kompression der Vena renalis sinistra zwischen der Arteria mesenterica superior und der Aorta bedingt werden (das Nussknackersyndrom).

Die Varikozele tritt häufiger links als rechts auf, da die linke Vena testicularis einen größeren hydrostatischen Druck und eine längere Blutsäule aufweist. Dies kann dadurch erklärt werden, dass die linke Vene länger als die rechte ist und rechtwinklig in die linke Nierenvene mündet, während die rechte Vena testicularis direkt in die Vena cava inferior mündet [2].

Die Varikozele stellt die häufigste behandelbare Ursache der Unfruchtbarkeit beim Mann dar, mit einer Prävalenz von bis zu 30-40% unter unfruchtbaren Männern [3]. Die Prävalenz in der männlichen Allgemeinbevölkerung wird auf 15-20% geschätzt [4]. Diese Tatsachen unterstreichen die klinische Bedeutung der Erkrankung.

Unbehandelt kann die Varikozele die Spermatogenese beeinträchtigen und somit zur Infertilität führen [5]. Studien ergaben, dass Varikozelen zu verschiedenen Ursachen für männliche Unfruchtbarkeit führen: zur Gewebshypoxie, Steigerung der Skrotaltemperatur, Reflux von renalen und adrenalen Stoffwechselprodukten, einem vermehrten Auftreten reaktiver Sauerstoffspezies, DNA-Schäden der Spermien, sowie zur reversiblen Unterdrückung des Nebenhodens [6-8].

Patienten mit Varikozele klagen über verschiedene Symptome: zum einen Infertilität mit unerfülltem Kinderwunsch, zum anderen Hoden- oder Leistenschmerzen, Hodenschwellung oder Hodenatrophie. Meistens sind Patienten asymptomatisch und die Diagnose wird oft im Rahmen einer Infertilitätsabklärung gestellt. Ebenso sind Zufallsbefunde bei der körperlichen Untersuchung häufig.

Die Diagnosestellung erfolgt durch die klinische Untersuchung und die farbkodierte Dopplersonographie des Hodens, welche sich auch für die Behandlungsvor- und -nachsorge optimal eignen [2].

Infertilität mit pathologischen Sperma-Parametern, Hodenschmerzen, Hodenschwellung, Hodenatrophie oder Prophylaxe stellen Indikationen zur Behandlung dar.

Es gibt mehrere Therapiemöglichkeiten für die Varikozele. Zum einen gibt es die chirurgischen Behandlungsmöglichkeiten: den offenen, den laparoskopischen oder den mikroskopischen Eingriff. Zum anderen gibt es die endovaskulären Therapieansätze: die Schaum- oder Flüssigsklerosierung mit Verödungsmitteln (z.B. mit Polidocanol wie in

der vorliegenden Arbeit, Natriumtetradecylsulfat, Natriummorrhuat oder Ethanolaminoleat), die Embolisation durch Spiralen, Ballons, Gewebekleber (z.B. N-butyl-cyano-acrylat, NBCA, oder N-butyl-cyano-acrylat + Methacryloxysulfolan, NBCA-MS), heißes Kontrastmittel und Gelatineschwämmen und die Sklero-Embolisation, das heißt, die Kombination zwischen Verödungsmitteln und Spiralen und/oder Ballons.

Chirurgische Verfahren sind allerdings mit den Risiken einer Allgemeinnarkose und längeren Liegezeiten assoziiert. Für ein ambulantes Setting sind endovaskuläre Verfahren geeigneter. Die minimale Invasivität einer endovaskulären Therapie bedeutet auch weniger Beschwerden für den Patienten. Zudem sind die Komplikationen während und nach endovaskulären Behandlungen weniger schwerwiegend, da die Hodenarterie oder der Samenleiter nicht verletzt werden. Postprozedurale Hydrozelen sind sehr selten [2].

Eine endovaskuläre Behandlungsmöglichkeit ist die Embolisation der Varikozele durch Metallspiralen. Spiralen sind aufgrund der breiten Verfügbarkeit und der in Bezug auf Sicherheit guten Ergebnisse das am häufigsten verwendete Embolisationsmaterial. Zunächst werden Spiralen unterhalb der am untersten gelegenen Kollateraläste der Vena testicularis eingebracht, in der Regel auf Höhe der Symphyse. Beim Zurückziehen des Katheters können zusätzliche Spiralen auf verschiedenen Höhen der Vena testicularis eingebracht werden. Spiralen verschließen das Venenlumen, entweder mechanisch, oder indem sie eine Venenthrombose herbeiführen, jedoch ohne die für ein Rezidiv relevanten Kollateralvenen zu beeinflussen [2]. In der Fachliteratur wurden folgende mögliche Komplikationen nach Embolisation durch Metallspiralen beschrieben: Verschleppung und Korrosion der eingesetzten Spiralen, die zur Lungenembolie beziehungsweise zum Varikozelenrezidiv führen können [9,10]. Die geringere Wirksamkeit auf Kollateralvenen, die erschwerte Rekatheterisierung der Vena testicularis im Falle einer unzureichenden Embolisation [11], sowie die höheren Kosten stellen Nachteile der Spiralembolisation dar [12]. Des Weiteren ist das Venenverletzungsrisiko bei der Spiralembolisation größer, da Spiralen in der Regel sehr weit distal eingesetzt werden.

Analog zur Spiralembolisation gibt es die Embolisation mithilfe von Ballons, die ebenfalls das Venenlumen verschließen. Jedoch werden Ballons selten verwendet und sind, wie die Spiralen, im Vergleich zur Sklerosierung kostspielig.

Bei der Embolisation der Varikozele mithilfe von intravenösen Gewebeklebern löst die Polymerisation der Gewebekleber eine exotherme Reaktion aus und die dadurch entstandene Wärme führt zur Schädigung des Gefäßendothels. Die Cyanoacrylate führen sowohl zum Venenverschluss als auch zu einem chemischen Entzündungsprozess, der wiederum zur Venenfibrose führt [13,14]. Trotz guter Ergebnisse gibt es einige mögliche Komplikationen der Varikozelenembolisation durch Gewebekleber. Es kann zur Verschleppung des Klebers mit sekundärer Lungenembolie, zu einer Verklebung des Katheters und zu einer Phlebitis des Plexus pampiniformis kommen. Außerdem sind Schmerzen während oder nach der Intervention nicht selten [10].

Die endovaskuläre retrograde Sklerosierung der Varikozele wurde erstmals im Jahr 1977 durch Lima et al. beschrieben, die eine hypertone Glucoselösung und Monoethanolaminoleat als Verödungsmittel verwendeten. Die Methode wurde in den folgenden Jahren von verschiedenen Autoren weiterentwickelt und geändert, sodass auch weitere Verödungsmittel, wie Polidocanol, eingeführt wurden [15-17]. Polidocanol ist ein Polyalkylenglycolether, der eine zur Endothelnekrose und Venenfibrose führenden Entzündungsreaktion herbeiführt [2]. Bei der endovaskulären retrograden Sklerosierung erfolgt die Einbringung eines Katheters in die Vena testicularis in Seldinger-Technik nach Punktion der rechten Vena femoralis. Kontrastmittel wird durch den Katheter in die Vene injiziert, während der Patient das Valsalva-Manöver durchführt, um den venösen Reflux und die Venenklappenfehlfunktion im Falle eines positiven Befundes nachzuweisen. Durch den Katheter wird Verödungsmittel, entweder flüssig oder als Schaum, injiziert, nachdem der Katheter auf der Höhe des Iliosakralgelenkes vorgeschoben wurde.

Die Schaumsklerosierung bietet gegenüber den oben genannten endovaskulären Verfahren und der Sklerosierung mit flüssigen Verödungsmitteln mehrere Vorteile: eine weitreichende Wirkung auf Kollateralvenen; eine gleichmäßige, im Vergleich zur Flüssigsklerosierung kontrolliertere Verteilung in den Venen, ein verbessertes Anhaften an der Venenwand, sowie eine längere Einwirkzeit. Zudem wird Schaum weniger durch Blut verdünnt. Alle diese Aspekte sollen zu einer besseren Wirksamkeit der Therapie und somit zu besseren Langzeitergebnissen führen. Schaum erlaubt außerdem eine geringere Dosierung des Verödungsmittels, welche Nebenwirkungen reduziert [9,12,18].

Studien ergaben, dass die Varikozelensklerosierung nicht nur die Spermiendichte, -motilität und -morphologie, und den Serumspiegel von Inhibin B verbessert, sondern auch Schwangerschaftsraten [9,19,20]. Trotzdem können Komplikationen auftreten. Die

häufigste Komplikation, die im Zusammenhang mit der endovaskulären Varikozelensklerosierung auftritt, ist die Thrombophlebitis des Plexus pampiniformis. Sie kann entstehen, wenn der Leistenring während der Injektion des Verödungsmittels manuell nicht stark genug komprimiert wird, sodass das Verödungsmittel in den Plexus pampiniformis gelangt. Sie wird mit oralen Glucocorticoiden, Antibiotika und Schmerzmitteln behandelt [3]. Auch von vorübergehenden Schmerzen in den Flanken während und nach der Injektion des Verödungsmittels wird häufig berichtet. Zu den möglichen Komplikationen während und nach der Sklerosierung zählen noch: die Ausbildung eines Hämatoms an der Einstichstelle, Venenverletzung, Hodenschwellung, allergische Reaktion, Lungenembolie, Venenspasmus, und intraarterielle Injektion des Verödungsmittels [9,21].

Die endovaskulären Behandlungsverfahren profitieren von der der tatsächlichen Therapie vorhergehenden diagnostischen Phlebographie, die einen Vorteil gegenüber den chirurgischen Verfahren darstellt. Die Phlebographie erlaubt eine präzise Darstellung der Anatomie der Varikozele und deren Kollateralen. Kollateralgefäße sind wichtige ätiologische Faktoren für die Erkrankung und können im Falle einer chirurgischen Behandlung zur Varikozelenpersistenz beziehungsweise zum Rezidiv beitragen, da chirurgische Verfahren keine genaue Visualisierung dieser Kollateralen ermöglichen. Ebenso erlaubt die Phlebographie die Identifizierung von beeinträchtigten Venenklappen der Vena testicularis, sowie die Darstellung vom Kontrastmittelrückfluss bis in den Plexus pampiniformis, welcher den Verdacht auf Varikozele bestätigt [20,22]. Eine genaue Abgrenzung von Kollateralgefäßen und viszeralen Anastomosen ist außerdem für die weitere Therapieentscheidung relevant, da eine Sklerosierung in Anwesenheit von mehreren Kollateralgefäßen mit Verbindung zur Pfortader oder zu den vertebren und lumbalen Venen kontraindiziert ist. In solchen Fällen ist eine Verödungsmittelinjektion in die Vena testicularis aufgrund des erhöhten Risikos einer Venenthrombose oder einer systemischen Resorption des Verödungsmittels nicht mehr möglich [21].

1.2. Gefäßverschlusssysteme

Weltweit werden jährlich mehr als 7 Millionen endovaskuläre Kathetereingriffe durchgeführt. Diese Zahl dürfte angesichts des stetig wachsenden Markts für endovaskuläre Eingriffe in der Therapie von onkologischen und peripheren vaskulären

Erkrankungen, der immer älter werdenden Bevölkerung und des technischen Fortschrittes noch weiter steigen [1,23]. Die Punktion eines Gefäßes und die anschließende Einbringung einer Schleuse durch die Seldinger-Technik bleibt die Standardmethode für diese minimal-invasiven Verfahren. Bei der überwiegenden Mehrheit dieser Verfahren wird die A. femoralis communis als Zugangsweg gewählt [23].

Die steigende Anzahl an endovaskulären Eingriffen zieht kürzere Wechselzeiten und einen steigenden Zeitdruck für den Interventionalisten nach sich. Die Zahl ambulant durchgeführter Eingriffe steigt, sowie die Zahl von Hochrisikointerventionen bei stark antikoagulierten Patienten. Hinzu kommen die Perspektive der periprozeduralen Patientenzufriedenheit und die zunehmende Verwendung von großlumigen Schleusen bei Eingriffen wie Thrombektomien oder endovaskulären Aortenaneurysmreparaturen mithilfe aortaler Stentgrafts [1]. Alle diese Aspekte erfordern wirksame Techniken zur raschen Hämostase an der Einstichstelle, die für eine hochwertige Patientenversorgung unentbehrlich geworden sind. Die Hämostase hat auf die Erholung des Patienten, die Patientenbehandlungszeit, sowie auf die Effizienz in der Interventionsabteilung einen großen Einfluss [24]. Die manuelle Kompression der Punktionsstelle, Kompressionsverbände und Bettruhe sind herkömmliche Verfahren, um eine Hämostase zu erreichen. Jedoch gelangen diese Verfahren in den obengenannten Situationen an ihre Grenzen und sind zeitintensiv und unangenehm, da sie eine genaue postprozedurale Beobachtung und Immobilisierung des Patienten erfordern [1]. Somit können Komplikationen an der Einstichstelle nicht immer sicher verhindert werden. In diesen Situationen zeigt sich ein steigender Bedarf an Alternativlösungen, die einen unmittelbaren und sicheren Zugangsverschluss erlauben.

Insgesamt treten Komplikationen, die die Punktionsstelle betreffen, in 2-5% der Eingriffe auf. In bis zu 1% der Fälle bedürfen diese Komplikationen einer Operation. Bei arteriellem Zugangsweg hängen die häufigsten Komplikationen mit der Einstichstelle zusammen. Am häufigsten kommt es zu Pseudoaneurysmen (0,2-8%), Blutungen (1-7%), Hämatomen (1-5%) und AV-Fisteln (< 0,1%). Arterielle Thrombosen und Infektionen sind auch mögliche Komplikationen, die mit der Punktionsstelle assoziiert sind [1]. Komplikationen, die die Punktionsstelle betreffen, sind eine wichtige Ursache der periprozeduralen Morbidität und können zu einer verlängerten Immobilitätsdauer und einem verlängerten stationären Aufenthalt führen [24]. Ebenso haben diese Komplikationen zunehmende Auswirkungen auf die gesamten Behandlungskosten. Eine Studie aus dem Jahr 1993 zeigte, dass Komplikationen an der Einstichstelle häufiger nach

Eingriffen mit neuen Medizinprodukten auftraten, zum Beispiel nach Einbringung von intrakoronaren Stents und nach Extraktionsatherektomien. Bedingt wurden die Komplikationen auch durch die größeren Schleusen und der damit einhergehenden verlängerten Antikoagulationsdauer [25].

Vor diesem Hintergrund wurden Hilfsmittel zur schnelleren Hämostase eingeführt. Diese Hilfsmittel können nach ihrem Wirkmechanismus in drei Kategorien eingeteilt werden: Kompressionshilfen, topische Hämostasepads und Gefäßverschlussysteme. Die Entwicklung der Gefäßverschlussysteme hat das Erreichen der Hämostase nach endovaskulären Eingriffen revolutioniert [26].

Die Gefäßverschlussysteme sind seit Mitte der 1990er Jahre verfügbar [26]. Sie wurden konzipiert und entwickelt, um Patientenkomfort und –zufriedenheit zu erhöhen, um eine raschere Hämostase und eine kürzere Zeit zur Mobilisierung und Beobachtungsdauer zu erlauben und nicht zuletzt, um das Personal, das an der Intervention beteiligt ist, zu entlasten [1]. Die Sicherheit und Effizienz von Gefäßverschlussystemen im Vergleich zur manuellen Kompression wurde in randomisierten Studien belegt. Studien belegten ebenfalls eine Verringerung der Zeit bis zur Hämostase sowie eine frühere Mobilisierung nach Anwendung eines Gefäßverschlussystems [1]. Die Frage nach einer Verringerung der Komplikationen an der Punktionsstelle ist in der Fachliteratur umstritten, da die Gefäßverschlussysteme selber die Möglichkeit neuer Komplikationen einführen, die einer besonderen Versorgung bedürfen: Infektionen der Leistengegend, Verschleppung von Teilen des Verschlussystems ins Gefäßsystem, sowie akute thrombembolische Verschlüsse. Obwohl diese Komplikationen selten sind, muss deren Schwere in Betracht gezogen werden [26]. Jedoch wurde in Studien belegt, dass die Komplikationsraten der Gefäßverschlussysteme die Komplikationsraten der manuellen Kompression nicht signifikant übersteigen [27].

Die Vorteile, die Gefäßverschlussysteme mit sich bringen, wie die schnelle Mobilisierung des Patienten und der effizientere Workflow, schaffen bessere Voraussetzungen für einen ambulanten Behandlungsrahmen. Ein Gefäßverschlussystem sollte sicher und einfach anwendbar sein, den Punktionskanal sofort und stabil verschließen, dabei möglichst wenig Gewebsreaktion auslösen und eine Wiederpunktion desselben Gefäßes erlauben [26].

Man kann zwischen passiven und aktiven Gefäßverschlussystemen unterscheiden. Passive Gefäßverschlussysteme komprimieren die Punktionsstelle von intravaskulär oder unterstützen durch prokoagulatorische Substanzen den Verschluss des Punktionskanals. Jedoch bedürfen sie einer zusätzlichen manuellen Kompression und gehen, trotz der geringeren Gewebsreaktion, insbesondere bei kachektischen, adipösen und stark antikoagulierten Patienten, mit einer höheren Versagerquote einher [1].

Aktive Gefäßverschlussysteme können naht- oder fremdkörperbasiert sein. Nahtbasierte Systeme werden seltener und vor allem bei großlumigen Zugängen angewendet. Die fremdkörperbasierten Systeme verwenden verschließendes Fremdmaterial, welches an der Gefäßwand fixiert wird und den Defekt okkludiert. Resorbierbare Pfropfen oder Platten, z.B. aus Kollagen, Polyethylenglykol oder Thrombin und nicht-resorbierbare Gefäßclips, in der Regel aus Nitinol, können als okkludierende Fremdkörper eingesetzt werden. Die Anwendung solcher okkludierender Fremdkörper birgt das Risiko einer allergischen Reaktion, Infektion und Verschleppung der intraluminalen Anteile in sich [1,26].

Durch dessen erhöhte Verfügbarkeit am Punktionsdefekt steigert das Rinderkollagen der kollagen-basierten Verschlussysteme die Hämostase. Zusätzlich trägt die Schwellung der Kollagenmasse zur Hämostase bei, indem sie den Punktionskanal mechanisch verschließt. Das Kollagen wird innerhalb von 4 bis 6 Wochen resorbiert [26]. Kollagen-basierte Verschlussysteme weisen jedoch Nachteile auf. Eine Wiederpunktion des Gefäßes innerhalb von 90 Tagen nach Anwendung sollte aufgrund der Dislokationsgefahr und der möglichen resultierenden Gefäßschäden kritisch abgewogen werden. Ebenfalls birgt eine Leistenoperation auf derselben Seite innerhalb von 90 Tagen nach Anwendung die Gefahr in sich, dass die Naht durchtrennt wird, welches zu einer Embolisation von intraluminalen Anteilen des kollagen-basierten Systems führen kann [1,26]. Darüber hinaus wurde in einer Studie am Hundemodell belegt, dass kollagen-basierte Systeme eine lokale proliferative entzündliche Reaktion mit Gewebsvernarbung und Verengung des Gefäßlumens hervorruften [28]. Auch im klinischen Setting sind diese Vernarbungen an der Punktionsstelle teilweise bis zu 90 Tagen tastbar. Die Vernarbungen können künftige Punktionen beeinträchtigen oder sogar verhindern und die Rate an Komplikationen, die im Zusammenhang mit dem Zugangsweg auftreten, erhöhen. Angesichts der zunehmenden Wiederpunktionswahrscheinlichkeit z.B. bei Chemoembolisationen oder perkutanen transluminalen Angioplastien bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit kann diese Situation für den Patienten folgenreich sein.

Aufgrund dessen sind Gefäßverschlussysteme mit besserer Biokompatibilität und weniger einhergehender Gewebsreaktion gefragt.

Das Femoral Introducer Sheath and Hemostasis (FISH) ControlClose™ Gefäßverschlussystem (Morris Innovative, Inc., Bloomington, IN, USA) wendet zum sofortigen Verschluss des Punktionskanals ein resorbierbares Stückchen Submukosa aus Schweinedünndarm an, welches in der Behandlung von Verbrennungen etabliert ist, da es die Wundheilung optimiert und wenig oder keine Narbenbildung hervorruft. Auf diese Weise soll das FISH-System zu weniger Vernarbungen an der Einstichstelle und einer vollständigen Heilung des Punktionsdefektes binnen 90 Tagen führen. Das System funktioniert wie eine Schleuse, mit der das L-förmige Stückchen Schweinedarmsubmukosa implantiert wird. Das Stückchen ist an einem Faden fixiert, der nach Freisetzung im Hautniveau durchtrennt wird. Submukosa aus Schweinedünndarm enthält extrazelluläre Matrixbestandteile und Wachstumsfaktoren, die die Wundheilung unterstützen. Das FISH-Gefäßverschlussystem kann im Gegensatz zu den meisten anderen Gefäßverschlussystemen auch bei sehr kleinen Gefäßen in Anwendung kommen und besteht nur aus einem einzigen Okklusionskörper, sodass das Risiko einer Embolisation von intraluminalen Anteilen minimiert wird.

2. Zielsetzung und übergeordnete Fragestellung der Dissertationsarbeit

Die unterschiedlichen Symptome von Männern mit Varikozele und Indikationen zur Behandlung führen zu einer heterogenen Patientengruppe und zu uneinheitlichen Definitionen des klinischen Erfolgs, da die Therapieziele für die einzelnen Patienten je nach Behandlungsgrund unterschiedlich sind. Dies macht ein klinisches Follow-up notwendig, welches unter anderem auch den Aspekt der Patientenzufriedenheit berücksichtigt. Dieser Aspekt wird jedoch in den meisten bisher veröffentlichten Studien über endovaskuläre Behandlungen der Varikozele vernachlässigt, da sie nur den technischen Erfolg oder andere objektive Parameter betonen. Ziel der Studie „Treatment of male varicoceles by transcatheter polidocanol foam sclerotherapy: evaluation of clinical success, complications, and patients' satisfaction with regard to alternative techniques“ war es, die klinische Erfolgsquote, die Patientenzufriedenheit, das Abklingen der Beschwerden, die Kinderwünscherfüllungsquote, das Hodenaufholwachstum, sowie die Komplikationen nach ambulanter endovaskulärer Schaumsklerosierung mit Polidocanol zu evaluieren.

Gefäßverschlussysteme können die Zeit zur Hämostase verringern und ermöglichen eine frühere Mobilisierung des Patienten. Jedoch rufen viele der verfügbaren Gefäßverschlussysteme, insbesondere die kollagen-basierten Systeme, Narbenbildungen an der Punktionsstelle hervor, die angesichts der steigenden Wiederpunktionswahrscheinlichkeit folgenreich für den Patienten sein können. Die Studie „Safety and efficiency of femoral artery access closure with a novel biodegradable closure device: a prospective single-centre pilot study“ verfolgte das Ziel, die klinische Umsetzbarkeit des FISH ControlClose™ Gefäßverschlussystems, sowie dessen Komplikationsraten und Einschränkungen zu analysieren.

Das übergeordnete Ziel der Dissertationsarbeit war das Aufzeigen von Möglichkeiten zur Optimierung von ambulanten endovaskulären Interventionen am Gefäßsystem angesichts der Mobilisierung, Entlassung und Zufriedenheit der Patienten, einerseits durch die im Vergleich zu offen-chirurgischen Verfahren schnellere Varikozelenschaumsklerosierung und andererseits durch die Anwendung eines neuen Gefäßverschlussystems mit verbesserter Biokompatibilität im Bereich von Interventionen mit arteriellem Zugangsweg.

3. Beschreibung der durchgeführten Studien

3.1. Ambulante, endovaskuläre Schaumsklerosierung der männlichen Varikozele

In die Studie „Treatment of male varicoceles by transcatheter polidocanol foam sclerotherapy: evaluation of clinical success, complications, and patients' satisfaction with regard to alternative techniques“ wurden retrospektiv 141 Patienten mit 146 Varikozelen eingeschlossen, welche eine ambulante endovaskuläre Sklerotherapie mit Injektion von 2%-igem Polidocanol-Schaum zwischen Januar 2007 und Dezember 2013 am Institut für klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität erhielten. Die Patienten- und Untersuchungsdaten, sowie die periprozeduralen Komplikationen wurden erfasst. 135 der Varikozelen waren linksseitig, während 5 Patienten eine beidseitige Varikozele und ein Patient eine isolierte rechtsseitige Varikozele aufwiesen. Die Patienten waren zwischen 13 und 60 Jahre alt und das Durchschnittsalter lag bei 29.3 Jahre. Bei der Mehrheit der Patienten (80.8%) lag eine hochgradige Varikozele vor. 8 Rezidivfälle, bei denen vor der Sklerosierung eine chirurgische Therapie durchgeführt wurde, wurden in die Studie eingeschlossen.

Über die rechte Vena femoralis wurde in Seldinger-Technik mithilfe eines Führungsdrahtes mit gebogener Spitze und eines Cobra C2-Katheters die linke Vena testicularis selektiv sondiert. Unter Valsalva-Pressversuch erfolgte dann die Kontrastmittelinjektion in die Vena testicularis, welche im Falle einer Varikozele einen Kontrastmittelreflux erkennen ließ. Im Falle einer misslungenen Sondierung der Vena testicularis wurde die Vena renalis phlebographisch dargestellt, um die Mündung der Vena testicularis zu lokalisieren und anatomische Varianten auszuschließen. Die Sklerosierung erfolgte im Anschluss zur Venographie unter Valsalva-Pressversuch mit einem durch einen Dreiwegehahn erzeugten Schaumgemisch aus Raumluft und 2%-igem Polidocanol im 1 zu 1 Verhältnis. Die Durchschnittsmenge von Polidocanol, die verwendet wurde, lag bei 6.022 ml. In der Regel wurde der Katheter für die Schauminjektion bis auf die Höhe des Sakroiliakalgelenkes vorgeschoben und die Schaumapplikation erfolgte unter fluoroskopischer Führung. In Anwesenheit von Kollateralen unterhalb des Sakroiliakalgelenkes wurde der Katheter weiter unten positioniert, um eine flächendeckende Wirkung auf alle Kollateralen zu erzielen. Bei Bedarf erfolgte ein Katheterwechsel mit Einführung eines GlideCath Katheters, da dieser

eine bessere Gleitfähigkeit aufweist, welche die Sondierung vereinfachte. Bei den rechtsseitigen Varikozelen wurde ein Simmons 1 Sidewinder Katheter verwendet. Nachdem der Katheter entfernt wurde, wurde die Punktionsstelle zunächst für 5 bis 10 Minuten manuell und dann mit einem Sandsack für 2 Stunden komprimiert.

Die technischen Daten für die Studie wurden retrospektiv erfasst und die Langzeitergebnisse in telefonischen Interviews mit den Patienten erhoben. Die Durchschnitts-Follow-up-Zeit lag bei 46.4 Monaten. In den telefonischen Interviews wurde nach folgenden Endpunkten gefragt: partielle oder komplette Varikozelenheilung, Komplikationen, Beschwerden während oder nach der Intervention, Rezidiv oder Persistenz der Varikozele, Abklingen der Beschwerden, erneuter postprozeduraler Varikozeleneingriff und Patientenzufriedenheit. Die Patientenzufriedenheit wurde auf einer Skala von 1 bis 5 erfasst, 1 bedeutet „absolut zufrieden“ und 5 „absolut unzufrieden“. Schmerzen und Beschwerden wurden mithilfe der quantitativen Schmerzskala (0-10) erfasst.

Dabei ergaben sich folgende Ergebnisse: 134 von den 146 Sklerosierungen waren technisch erfolgreich (91.8%) und 72 von den 129 Patienten, bei denen die Sklerosierung technisch erfolgreich war, nahmen am telefonischen Follow-up-Gespräch teil (55.8% Teilnahmerate). Der klinische Erfolg wurde als komplette Varikozelenheilung definiert. Die so ermittelte klinische Erfolgsrate lag bei 83.9%, während die Persistenz- bzw. Rezidivrate bei 16.1% lag, mit einem Persistenzfall, 3 Rezidivfällen und 6 Fällen von inkompletter Heilung. In 94.9% der Fälle (in 37 von 39 Fällen) klangen die Hodenbeschwerden bzw. Schmerzen ab und in 97% der Fälle (in 32 von 33 Fällen) verschwand die Hodenschwellung. Bei einem Patienten blieben die Schmerzen gleich stark und bei einem anderen Patienten verschlimmerten sich die Schmerzen. In einem Fall blieb die Hodenschwellung unverändert. 50% der Patienten (3 von 6 Patienten) beobachteten Hodenaufholwachstum, wohingegen bei 2 Patienten die Atrophie unverändert blieb und sich in einem Fall verschlimmerte. 63.2% der Patienten (12 von 19 Patienten) mit Kinderwunsch erfüllten diesen. 59 von den befragten Patienten (81.9%) waren absolut zufrieden mit dem Ergebnis, 6 waren zufrieden (8.3%), ein Patient war neutral (1.4%), 3 Patienten konnten sich nicht festlegen (4.2%) und 3 waren unzufrieden (4.2%).

Im Verlauf der Katheterisierung trat bei einem Patienten eine Venenläsion mit Paravasat an der Vena testicularis ein, die jedoch harmloser Natur war und keiner weiteren Intervention bedarf. Kontrastmittelallergische Reaktionen leichter Art konnten bei 4 Patienten beobachtet werden und in einem Fall kam es zu einer Blutdrucksenkung während des Eingriffs. Die erfassten postprozeduralen Komplikationen basieren auf den telefonischen Follow-up-Gesprächen. 5 von den befragten Patienten wiesen nach Sklerosierung eine vorübergehende Schwellung der Leisten- und Skrotalregion auf und in 4 Fällen trat ein minimales Leistenhämatom ein, während sich 2 Patienten über vorübergehende Flankenschmerzen beschwerten. Bei 24 von den 72 befragten Patienten traten Leistenschmerzen während des Eingriffs auf und 30 Patienten gaben postprozedurale Leistenschmerzen an. Die Schmerzen während des Eingriffs lagen im Median bei 3.5 und nach dem Eingriff bei 3. Ein Patient entwickelte eine Phlebitis des Plexus pampiniformis, die 5 Tage stationär behandelt wurde, jedoch keine Langzeitschäden verursachte.

3.2. Einsatz des FISH ControlClose™ Gefäßverschlussystems nach transfemorale Zugängen

In die Studie „Safety and efficiency of femoral artery access closure with a novel biodegradable closure device: a prospective single-centre pilot study“ wurden prospektiv 255 Patienten eingeschlossen, bei welchen das FISH ControlClose™ Gefäßverschlussystem nach endovaskulärer Behandlung zwischen März 2013 und Februar 2015 am Institut für klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität verwendet wurde. Als Einschlusskriterien galten die Indikation für eine endovaskuläre Behandlung von peripheren oder viszerale Arterien, eine mindestens 24 Stunden vor dem Eingriff erfolgte Aufklärung und schriftliche Einwilligungserklärung des Patienten, ein Mindestdurchmesser des Zugangsgefäßes von 3 mm, sowie die Einwilligung des Patienten zur Verwendung eines Gefäßverschlussystems statt der manuellen Kompression. Ausschlusskriterien waren Hautinfektion im Bereich der Leiste, die Verwendung eines anderen Gefäßverschlussystems in den letzten 30 Tagen vor dem Eingriff, sowie die Verweigerung der Teilnahme an der Studie. 183 der Patienten (71.8%) waren männlich. Die Patienten waren zwischen 36 und 98 Jahre alt. Die kardiovaskulären Risikofaktoren, der Kreatinin-Wert, die Gerinnungswerte, sowie die Art der Antikoagulationstherapie wurden erfasst.

Der häufigste Zugangsweg bei den endovaskulären Eingriffen war die Arteria femoralis communis (92.9% der Eingriffe, 237 von 255). Die Arteria femoralis superficialis (5.9%, 15 von 255), Bypässe (0.8%, 2 von 255) und ein Shunt (0.4%) wurden auch als Zugangswege verwendet. Die Eingriffe erfolgten entweder antegrad (55.7%, 142 von 255) oder retrograd (44.3%, 113 von 255). Nachdem eine 6F (92.9%, 237 von 255) oder 7F (7.1%, 18 von 255) Einführschleuse unter fluoroskopischer Führung ins Zugangsgefäß eingebracht wurde, wurden 5000 Einheiten Heparin verabreicht. Zusätzliche 2500 Einheiten wurden bei Eingriffen verabreicht, die länger als 2 Stunden dauerten. Die Dauer des Eingriffs, die Punktionsstelle, die Größe und die Verweildauer der Schleuse wurden erfasst. Die Mehrheit der Eingriffe war therapeutischer Art (96.9%, 247 von 255 Eingriffen). Am häufigsten erfolgte die perkutane transluminale Angioplastie (87.5%, 223 von 255).

Um das FISH-System vorzubereiten, wurde der Seitenanschluss des Systems mit heparinierter Kochsalzlösung gespült und offen gelassen, da durch den Seitenanschluss fließendes Blut die richtige Positionierung des Systems anzeigt. Der Dilator wurde ins System eingeführt und der extravaskuläre Anteil des L-förmigen intestinalen Schweinesubmukosastückchens, welcher um die äußere Oberfläche der Vorrichtung gewickelt ist, wurde mit heparinierter Kochsalzlösung befeuchtet, um Widerstand während des Einsatzes zu reduzieren. Mithilfe eines Führungsdrahtes wurde anschließend die Einführschleuse mit dem FISH-Gefäßverschlussystem ersetzt, welches ins Zugangsgefäß vorgeschoben wurde, bis Blut durch den Seitenanschluss floss. Der extravaskuläre Anteil des Schweinesubmukosastückchens wurde dabei gegen die äußere Gefäßwand durch das verschiebbare Rohr des FISH-Schleusensystems gedrückt und somit in der richtigen Position gehalten. Das Verschlussystem wurde anschließend durch das Zurückziehen eines Auslösedrahtes aktiviert, der mit einem hinter dem Seitenanschluss lokalisierten Knopf in Verbindung steht und den Faden des Nahtsystems freigibt. Die Schleusennabe wurde ins Zugangsgefäß vorgeschoben, bis sie das verschiebbare Rohr des Systems berührte. Der Faden wurde zurückgezogen, bis der Faden gerade und Widerstand spürbar waren. So wurde der intravaskuläre Anteil des Schweinesubmukosastückchens gegen die innere Gefäßwand gedrückt. Das intestinale Schweinesubmukosa verschließt somit den Punktionsdefekt sowohl an der äußeren als auch an der inneren Gefäßwand. Die Schleuse und der Führungsdraht wurden ohne das verschiebbare Rohr entfernt. Anschließend wurde das verschiebbare Rohr gegen die

äußere Gefäßwand gedrückt und der Faden zurückgezogen, bis eine komplette Hämostase erreicht wurde. Nach Erreichen der Hämostase wurde das verschiebbare Rohr entfernt und der Faden im Hautniveau durchtrennt. Die Patienten wurden für 1 Stunde bei Bettruhe überwacht; danach wurden sie gebeten, 10 Meter unter Beobachtung zu gehen. In den technisch nicht erfolgreichen Fällen wurde die manuelle Kompression der Punktionsstelle angewendet.

Das Ausmaß der Verkalkung des Zugangsgefäßes wurde nach dem Eingriff anhand der Bilder in Zahlen ausgedrückt (0-3). Im Falle einer Wiederpunktion nach Verwendung des FISH-Systems wurde der Grad der Narbenbildung an der Punktionsstelle auch quantifiziert (0-2).

Die Endpunkte der Studie waren der technische Erfolg, die Zeit bis zur Hämostase, die Zeit bis zur Mobilisierung, der mit dem Verfahren verbundene Patientenkomfort, sowie die Erfassung von Komplikationen. Der Patientenkomfort wurde durch das Schmerzniveau ermittelt, das wiederum mithilfe der visuellen Analogskala erfasst wurde. Die Follow-up-Untersuchung erfolgte am ersten Tag nach der Anwendung des Verfahrens und bestand aus der Inspektion der Einstichstelle, Palpation der Pulse, Ultraschalluntersuchung der Punktionsstelle und Ermittlung des Knöchel-Arm-Index.

Folgende Ergebnisse konnten erhoben werden: der technische Erfolg betrug 98.8% (das Gefäßverschlussystem konnte in 252 von 255 Fällen erfolgreich eingesetzt werden), die durchschnittliche Zeit zur Hämostase lag bei 11.3 ± 26.9 Sekunden und die durchschnittliche Zeit zur Mobilisierung bei 73.0 ± 126.3 Minuten. 12 Patienten (4.7%) gaben Schmerzen während des Verfahrens an (im Durchschnitt 3.1 ± 1.7 auf der visuellen Analogskala). Die Komplikationsrate lag bei 3.6% mit 1.6% schwerwiegender Komplikationen (3 Pseudoaneurysmen und 1 hämoglobinwirksame retroperitoneale Blutung) und 2.0% leichter Komplikationen (5 kleine Hämatome an der Einstichstelle). Weder die kardiovaskulären Risikofaktoren noch die Untersuchungsdaten in Bezug auf das Zugangsgefäß beeinflussten die Komplikationsrate statistisch signifikant. 32 von den Patienten (12.5%) wurden nach 155 ± 128.8 Tagen komplikationslos wieder punktiert. 4 Patienten (12.5%) zeigten eine tastbare Resistenz an der Punktionsstelle, jedoch war kein Widerstand während der Gefäßpunktion spürbar. Die übrigen 28 Patienten (87.5%) zeigten weder Resistenzen noch Narbenbildungen an der Punktionsstelle.

4. Beitrag der Doktorandin

Alma Ali ist seit dem Jahre 2013 an der Klinik und Poliklinik für Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität in der Arbeitsgruppe vom Herrn Prof. Dr. med. Marcus Treitl als Doktorandin tätig.

Für die Studie „Treatment of male varicoceles by transcatheter polidocanol foam sclerotherapy: evaluation of clinical success, complications, and patients‘ satisfaction with regard to alternative techniques“ erledigte Alma Ali selbstständig folgende Aufgaben: die retrospektive Datenerhebung, die telefonischen Follow-up-Gespräche, die Datenauswertung, die Literaturrecherche, die Ergebnisinterpretation, sowie die Manuskriptausrbeitung. Ins Studiendesign und in die Formulierung der Studienendpunkte war sie auch komplett integriert. Aus diesem Grund ist Alma Ali als Erstautorin dieser Publikation aufgeführt.

Die Arbeitsanteile der Ko-Autoren lagen bei der Studienplanung, Patientenauswahl, Durchführung der Interventionen, sowie Studiendesign.

In der Studie „Safety and efficiency of femoral artery access closure with a novel biodegradable closure device: a prospective single-centre pilot study“ beteiligte sich die Doktorandin an der Erhebung und Auswertung der Daten. Daher ist sie als Ko-Autorin der Veröffentlichung aufgeführt.

D. ZUSAMMENFASSUNG

1. Deutsche Zusammenfassung

Das Indikationsspektrum für endovaskuläre Eingriffe am Gefäßsystem hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen, bei verbesserten Langzeitergebnissen und im Vergleich zu offenen Behandlungen geringeren periprozeduralen Mortalitäts- und Morbiditätsraten [1]. Die Vorteile, die endovaskuläre Eingriffe mit sich bringen, schaffen zudem bessere Voraussetzungen für ein ambulantes Patientenmanagement.

Hinsichtlich der Varikozelenbehandlungen zeichnen sich offen-chirurgische Therapieansätze durch einen längeren Aufenthalt und geringeren Patientenkomfort aus. Die in der vorliegenden Dissertationsarbeit beschriebene endovaskuläre Schaumsklerosierung mit Polidocanol ergibt mehrere Vorteile. Im Vergleich zur operativen Behandlung entfällt das Risiko einer Allgemeinnarkose und die Behandlung kann ambulant erfolgen. Zudem beschränkt sich die Zeit der Arbeitsunfähigkeit meistens auf einen bis 2 Tage. In der Fachliteratur ist die Rate von postinterventioneller Hydrozele im Gegensatz zu offen-chirurgischen Verfahren fast 0%. Darüber hinaus ermöglicht die der Sklerosierung vorausgehende Phlebographie der Vena testicularis eine genaue Darstellung der Varikozelenanatomie.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bezüglich des technischen und klinischen Erfolgs (91.8% und 83.9%) sind mit den in der Fachliteratur zur Varikozelensklerosierung und – embolisation beschriebenen Ergebnissen (80 – 100% technischer und klinischer Erfolg) vergleichbar. Wichtige Aspekte der Studie waren die Patientenzufriedenheit und das Erreichen der Therapieziele, welche für jeden Patienten unterschiedlich sein können. Die vorliegende Studie ergab eine hohe Patientenzufriedenheitsquote, ein erfolgreiches Abklingen der Hodenbeschwerden und Verschwinden der Hodenschwellung mit deutlichem Hodenaufholwachstum und Kinderwunscherfüllung. Komplikationen, die mit offen-chirurgischen Verfahren assoziiert sind, wie Hydrozele oder Hodennekrose, traten nicht auf. Die Schaumsklerosierung mit Polidocanol erwies sich als ein sicheres und effektives Verfahren zur Behandlung einer Varikozele, das hohe technische und klinische Erfolgsraten aufweist und einfach im ambulanten Setting durchführbar ist.

Das Erreichen der Hämostase und die Komplikationen an der Punktionsstelle haben einen maßgeblichen Einfluss auf die Dauer des Aufenthaltes und den Patientenkomfort und somit auf die Abläufe im ambulanten Setting [24]. Da die manuelle Kompression in Interventionen mit großlumigen Schleusen und bei stark antikoagulierten Patienten an ihre Grenzen gelangt, werden Gefäßverschlussysteme immer mehr eingesetzt. Diese können die Zeiteffizienz und den Patientenkomfort nach der Intervention steigern. Das in der vorliegenden Arbeit beschriebene FISH-Gefäßverschlussystem erwies sich als sicher und effektiv und zeigte eine hohe technische Erfolgsquote und eine niedrige Komplikationsrate, die vergleichbar zu den Komplikationsraten anderer Verschlussysteme ist. Die Ausfallquote des Systems war entweder genauso niedrig wie oder niedriger als die Ausfallquote anderer Verschlussysteme. In der Studie wurde keine Embolisation des Gefäßverschlussystems oder Infektion der Punktionsstelle festgestellt. Im Gegensatz zu anderen Gefäßverschlussystemen hatten morphologische Veränderungen des Zugangsgefäßes, wie zum Beispiel Verkalkungen, keinen Einfluss auf die Komplikationsrate. Die anderen, auf dem Markt verfügbaren Gefäßverschlussysteme, vor allem die kollagen-basierten Systeme, führen oft zu Vernarbungen an der Punktionsstelle, die Wiederpunktionen erschweren oder unmöglich machen können. Die vorliegende Arbeit legt nahe, dass das FISH-Gefäßverschlussystem dieses Problem löst: unter den 32 Patienten, die sich einer Wiederpunktion des Zugangsgefäßes unterzogen, wurde keine Vernarbung festgestellt, die die Punktionsnadel abwehrte oder die Wiederpunktion erschwerte.

Beide Studien zeigen Verfahren, die endovaskuläre Interventionen am Gefäßsystem optimieren und die Voraussetzungen für deren ambulante Durchführung verbessern. Angesichts der Patientenmobilisierung und –entlassung ermöglicht die Schaumsklerosierung der Varikozele im Vergleich zu offen-chirurgischen Verfahren eine raschere Mobilisierung und Entlassung aufgrund der geringeren schwerwiegenden Komplikationen und des fehlenden Narkoserisikos. Ebenso führt der nach der Intervention durch das FISH-Gefäßverschlussystem erreichte, sofortige und sichere Zugangsverschluss zu einer rascheren Mobilisierung des Patienten, da die Zeit zur Hämostase verkürzt wird. Auch die Patientenzufriedenheit ist ein gemeinsamer Aspekt beider Verfahren: eine schnelle Hämostase wirkt sich positiv auf die Patientenzufriedenheit aus, während die Studie „Treatment of male varicoceles by transcatheter polidocanol foam sclerotherapy: evaluation of clinical success,

complications, and patients' satisfaction with regard to alternative techniques" eine hohe Patientenzufriedenheitsquote für die Varikozelenschaumsklerosierung ergab.

2. English Summary

Due to improved long-term results and lower procedure-related mortality and morbidity rates in comparison with open surgical approaches, the indication range of endovascular procedures has increased in recent years [1]. The advantages of endovascular procedures create better conditions for the performance of these procedures in an outpatient setting.

Surgical varicocelectomy techniques are flawed by a long in-patient stay and a lower grade of patient comfort. The endovascular polidocanol foam sclerotherapy, which is described in this thesis, has various advantages over surgery. It does not require general anaesthesia, which eliminates the risks related to it and it can be performed in an outpatient setting. The time of work disability is limited to a period of one to two days. The rate of postinterventional hydroceles reported in the literature is nearly 0% in contrast to surgical techniques. Moreover, phlebography of the testicular vein, which precedes sclerotherapy, allows for an exact visualization of varicocele anatomy.

The present results concerning technical and clinical success (91.8% and 83.9%) are consistent with the results reported in the literature, in both sclerotherapy and embolization (80-100% technical and clinical success rates). Patient satisfaction and achievement of the therapeutic goals, which were individual for each patient, were important aspects of the study. The present study yielded a high rate of patients' satisfaction and varicocele symptom resolution, with considerable catch-up growth of the testicle and pregnancy achievement. Surgery-related complications, such as hydrocele or testicular necrosis, did not arise. Endovascular polidocanol foam sclerotherapy proved to be a safe and effective varicocele treatment option, which is easily feasible in an outpatient setting and shows high rates of technical and clinical success.

Achieving hemostasis and puncture site-related complications have a crucial influence on the length of in-hospital stay, on patient comfort and therefore on workflow in the outpatient setting [24]. As manual compression reaches its limits, especially in interventions using large sheaths and in patients receiving potent anticoagulation, increasing use is being made of vascular closure devices. These can increase time efficiency and patient comfort after an intervention. The FISH vascular closure device, which is described in the present thesis, proved to be safe and efficient and showed a high technical success rate and a low overall complication rate, which is comparable to the

complication rates of other vascular closure devices. The failure rate of the device was as low as or lower than that of other vascular closure devices. In the study it came to no embolization of the device or infection of the puncture site. In contrast to other vascular closure devices morphological features of the access vessel, for example calcifications, had no influence on the complication rate. Other vascular closure devices, which are available on the market, especially collagen-plug-based devices, lead often to scarring of the puncture site, which may impede or even prevent re-puncture of the access vessel. The present study suggests that the FISH closure device solves this problem: among the 32 patients, who underwent re-puncture of the access vessel, there was no scarring, which hindered the puncture needle.

Both studies show procedures, which optimise endovascular interventions and improve the conditions for an outpatient setting. In view of patient ambulation and discharge, varicocele foam sclerotherapy allows for a more rapid ambulation and discharge in contrast to surgery, due to having fewer major complications and the absent risk of general anaesthesia. The immediate and safe access closure, which is achieved by the FISH vascular closure device after the intervention, leads also to a more rapid patient ambulation, as time to hemostasis is reduced. Patient satisfaction is also a common aspect of both procedures: a fast hemostasis is favourable for patient satisfaction, while the study „Treatment of male varicoceles by transcatheter polidocanol foam sclerotherapy: evaluation of clinical success, complications, and patients' satisfaction with regard to alternative techniques” yielded a high rate of patients' satisfaction for varicocele foam sclerotherapy.

3. Literaturverzeichnis der Einleitung und Zusammenfassung

1. Treitl M, Eberhardt KM, Maxien D, Behrends B, Reiser MF (2013) Arterielle Verschlussysteme. Welches wofür? *Radiologe* 53:230–245
2. Kwak N, Siegel D (2014) Imaging and interventional therapy for varicoceles. *Curr Urol Rep* 15(4):399
3. Bittles MA, Hoffer EK (2008) Gonadal vein embolization: treatment of varicocele and pelvic congestion syndrome. *Semin Intervent Radiol* 25(3):261–270
4. Iosa G, Lazzarini D (2013) Hemodynamic classification of varicoceles in men: our experience. *J Ultrasound* 16(2):57-63
5. Chakraborty J, Hikim AP, Jhunjhunwala JS (1985) Stagnation of blood in the microcirculatory vessels in the testes of men with varicocele. *J Androl* 6(2):117-126
6. Will MA, Swain J, Fode M, Sonksen J, Christman GM, Ohl D (2011) The great debate: varicocele treatment and impact on fertility. *Fertil Steril* 95(3):841-852
7. Lehtihet M, Arver S, Kalin B, Kvist U, Pousette A (2014) Left-sided grade 3 varicocele may affect the biological function of the epididymis. *Scand J Urol* 48(3):284-289
8. Xue J, Yang J, Yan J et al (2012) Abnormalities of the testes and semen parameters in clinical varicocele. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 32(4):439-442
9. Li L, Zeng XQ, Li YH (2010) Safety and effectiveness of transcatheter foam sclerotherapy for testicular varicocele with a fluoroscopic tracing technique. *J Vasc Interv Radiol* 21(6):824–828
10. Iaccarino V, Venetucci P (2012) Interventional radiology of male varicocele: current status. *Cardiovasc Intervent Radiol* 35(6):1263– 1280
11. Lord DJ, Burrows PE (2003) Pediatric Varicocele Embolization. *Tech Vasc Interv Radiol* 6(4):169–175
12. Chan P (2011) Management options of varicoceles. *Indian J Urol* 27(1):65–73
13. Urbano J, Cabrera M, Alonso-Burgos A (2014) Sclerosis and varicocele embolization with N-butyl-cyanoacrylate: experience in 41 patients. *Acta Radiol* 55(2):179–185
14. Heye S, Maleux G, Wilms G (2006) Pain experience during internal spermatic

- vein embolization for varicocele: comparison of 2 cyano- acrylate glues. *Eur Radiol* 16(1):132–136
15. Lima SS, Castro MP, Costa OF (1978) A new method for the treatment of varicocele. *Andrologia* 10(2):103-106
 16. Zeitler E, Jecht E, Herzinger R, Richter EI, Seyferth W, Grosse-Vorholt R (1979) The technique and results of spermatic vein phlebography in 136 men with primary sterility (author's transl). *RoFo* 131(2):179-184
 17. Wilms G, Oyen R, Casselman J, Baert AL (1987) Percutaneous sclerotherapy of the internal spermatic vein for varicocele through an open ended guide wire. *RoFo* 147(2):168-170
 18. Gandini R, Konda D, Reale CA et al (2008) Male varicocele: trans- catheter foam sclerotherapy with STS - outcome in 244 patients. *Radiology* 246(2):612–618
 19. Di Bisceglie C, Bertagna A, Baldi M et al (2007) Varicocele sclero- therapy improves serum inhibin B levels and seminal parameters. *Int J Androl* 30(6):531–536
 20. Gazzera C, Rampado O, Savio L, Di Bisceglie C, Manieri C, Gandini G (2006) Radiological treatment of male varicocele: technical, clin- ical, seminal and dosimetric aspects. *Radiol Med* 111(3):449–458
 21. Wunsch R, Efinger K (2005) The interventional therapy of varico- celes amongst children, adolescents and young men. *Eur J Radiol* 53(1):46–56
 22. Rais-Bahrami S, Montag S, George AK, Rastinehad AR, Palmer LS, Siegel DN (2012) Angiographic findings of primary versus salvage varicoceles treated with selective gonadal vein embolization: an ex- planation for surgical treatment failure. *J Endourol* 26(5):556–560
 23. Patel MR, Jneid H, Derdeyn CP et al (2010) Arteriotomy closure devices for cardiovascular procedures: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 122:1882–1893
 24. Das R, Ahmed K, Athanasiou T, Morgan RA, Belli AM (2011) Arterial closure devices versus manual compression for femoral haemostasis in interventional radiological procedures: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 34:723–738
 25. Popma JJ, Satler LF, Pichard AD et al (1993) Vascular complica- tions after balloon and new device angioplasty. *Circulation* 88: 1569–1578

26. Hon LQ, Ganeshan A, Thomas SM, Warakaulle D, Jagdish J, Uberoi R (2010) An overview of vascular closure devices: what every radiologist should know. *Eur J Radiol* 73:181–190
27. Schulz-Schupke S, Helde S, Gewalt S et al (2014) Comparison of vascular closure devices vs manual compression after femoral artery puncture: the ISAR-CLOSURE randomized clinical trial. *JAMA* 312:1981–1987
28. Gargiulo NJ 3rd, Veith FJ, Ohki T et al (2007) Histologic and duplex comparison of the Perclose and Angio-Seal percutaneous closure devices. *Vascular* 15:24–29

**E. PUBLIKATION I: TREATMENT OF MALE VARICOCELES BY
TRANSCATHETER POLIDOCANOL FOAM SCLEROTHERAPY:
EVALUATION OF CLINICAL SUCCESS, COMPLICATIONS, AND
PATIENTS' SATISFACTION WITH REGARD TO ALTERNATIVE
TECHNIQUES**

Alma Ali¹; Stefan Wirth, MD¹; Karla Maria Treitl, MD¹; Marcus Treitl, MD¹

¹ Institute for Clinical Radiology, Hospital of the Ludwig-Maximilians University
of Munich, Nussbaumstr. 20, 80336 Munich, Germany

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3684-5>

URL: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00330-015-3684-5>

The original publication is available at www.springerlink.com

1. Abstract

Objectives:

We report our experience with polidocanol foam sclerotherapy with no additional coils, evaluating clinical success, patients' satisfaction, and complications.

Methods:

We conducted a retrospective study of 141 patients with 146 varicoceles (mean age: 29.3 years; range: 13 – 60 years) who underwent foam sclerotherapy with polidocanol 2 % (range: 2 – 12 ml) in an outpatient setting between January 2007 and December 2013. For the follow-up, telephone interviews with the patients were conducted (mean follow-up time: 46.4 months, standard deviation: 20.17 months).

Results:

The technical success rate was 91.8 %. There was a 55.8 % response rate to the telephone interviews. Follow-up revealed a clinical success rate of 83.9 % and a persistence or relapse rate of 16.1 %. Of the patients, 81.9 % were absolutely satisfied with the outcome. In 94.9 % of cases, pain or discomfort resolution was reported, and in 97 % of cases, aesthetic issues were no longer a problem. Of partners, 63.2 % achieved pregnancy, and in 50 % of patients with preprocedural testicular atrophy, catch-up growth was observed. One patient with pampiniform plexus phlebitis received inpatient treatment with no long-term damage recorded.

Conclusions:

Polidocanol foam varicocele sclerotherapy is a safe and effective procedure, with a high rate of patients' satisfaction, clinical and technical success, and considerable catch-up growth and pregnancy achievement.

Key Points:

- Varicocele treatment using polidocanol foam sclerotherapy is a safe and effective procedure.
- It is easily feasible in an outpatient setting.
- The clinical and technical success rates are high.
- It shows a high rate of patients' satisfaction and symptom

resolution. • Postinterventional catch-up growth and pregnancy achievement are considerable.

Keywords:

Varicocele, Sclerotherapy, Polidocanol, Radiology, Interventional, Phlebography

2. Introduction

Varicocele, the most common correctable cause of male infertility [1], can be treated in multiple ways. First, there are the endovascular methods, which include embolization using coils [2–4], detachable balloons [5], tissue adhesives (e.g. N- butyl-cyano-acrylate, NBCA, or N-butyl-cyano-acrylate + methacryloxysulfolane, NBCA-MS) [6–9], hot contrast material [10], gelatin sponges [10] or Amplatzer vascular plugs [11], foam or liquid sclerotherapy using sclerosing agents (e.g. polidocanol [12–14], sodium tetradecyl sulfate [15–17], sodium morrhuate [18], or ethanolamine oleate [19]), and sclero-embolization, which uses sclerosants in combination with coils and/or balloons [20–22], (Fig. 1 and 2).

Second, varicocele can also be treated with a spectrum of surgical techniques comprising open varicocelectomy [23, 24], laparoscopic ligation [24], and microscopic varicocelectomy [25, 26].

Because of the different symptoms varicocele patients may present, clinical follow-up evaluating patients' satisfaction is necessary.

The aim of this study is to analyze the outcome of sclero- therapy using isolated transcatheter polidocanol 2 % injection with regard to the following study end-points: varicocele re- currence, pain resolution, pregnancy achievement, testicular swelling resolution, catch-up growth, and assessment of procedure-related complications. Moreover, we reviewed the literature of the last 10 years on sclerotherapy and alternative techniques, also comparing our method to both endovascular and surgical approaches.

3. Materials and methods

Patients

We conducted a retrospective study of 141 patients with 146 varicoceles who underwent percutaneous sclerotherapy between January 2007 and December 2013. Patient demographics, imaging data, periprocedural parameters and complications, technical aspects, history of previous varicocele repair, and clinical grading of the varicoceles were recorded. Clinical grading was determined according to the Dubin and Amelar classification [27]; no subclinical varicoceles were considered. Patients' characteristics are listed in Table 1.

Indications for treatment included testicular pain and/or discomfort, infertility, testicular atrophy, testicular or inguinal swelling, palpable 'bag of worms', and prophylactic treatment.

Venography and transcatheter sclerotherapy

Sclerotherapy was performed in an outpatient setting. We placed a lead testicle pouch over the testes to limit gonadal radiation exposure. With the patient in the supine position, the right femoral vein was punctured under local anaesthesia. Using the Seldinger technique, a 0.035-inch (0.89 mm) angled hydrophilic guidewire (Radifocus®; Terumo; Tokyo; Japan) and a 4 Fr Cobra C2 catheter (Radifocus® Optitorque®; Terumo; Tokyo; Japan) were introduced and advanced under fluoroscopic guidance into the left renal vein. The internal spermatic vein was then superselectively catheterized and contrast medium was injected at the level of the orifice while the patient performed the Valsalva manoeuvre to determine venous reflux and valve incompetence. If the orifice of the internal spermatic vein could not be catheterized, a renal venography was performed in order to visualize the insertion of the refluxing vein and to identify unusual anatomy. In some cases, we encountered difficulties with the stiffness of the standard Cobra catheter and we subsequently used a 4 Fr GlideCath® hydrophilic coated catheter (Terumo; Tokyo; Japan), which allowed for a smoother passage and a more flexible navigation of tortuous veins. Sheath placement was, therefore, not necessary, as the GlideCath® catheter alone was flexible enough to prevent vein lesion and allow cannulation.

In one case though, we experienced difficulty even with the GlideCath® catheter because of unusual venous anatomy (Baehren Type 2), and as a result, we successfully used a Progreat® co-axial microcatheter additionally to the GlideCath® catheter, also without using a sheath. In the case of the right-sided and five bilateral varicoceles, the right

internal spermatic vein was selectively catheterized using a 4 Fr Simmons 1 sidewinder catheter (Radifocus® Optitorque®; Terumo; Tokyo; Japan).

Varicocele anatomy was determined according to the classification by Baehren et al [28] for the left side (Table 2) and by Siegel et al [19] for the right side. Of the right-sided varicoceles, two were classified as Siegel type 1 and two as Siegel type 2 and 3, respectively.

In order to perform sclerotherapy, one syringe containing polidocanol (Aethoxysclerol) at 2 % (range: 2 – 12 ml; mean: 6.022 ml; median: 6 ml; standard deviation: 1.86 ml; inter-quartile range: 2 ml) was mixed through a three-way stopcock with another syringe containing unfiltered room air (1:1 ratio) to create foam sclerosant. Before administering the foam sclerosant, we injected about a 0.5-ml air bubble that could be visualized under fluoroscopy. The foam was then administered under fluoroscopic guidance through the catheter that was placed, in most of the cases, at the level of the sacroiliac joint. In the presence of further collateral vein origins below the sacroiliac joint, the catheter was positioned at the level of these origins to allow for extensive sclerotherapy of all collaterals. During polidocanol injection, the patient performed the Valsalva manoeuvre once again to prevent reflux of the sclerosing agent into the renal vein, while the interventional radiologist compressed manually the inguinal ring for 1 min to prevent sclerosant from passing in the pampiniform plexus, which would lead to a thrombophlebitis of the pampiniform plexus. During Valsalva, the position of the air bubble that we previously injected was monitored, in order to determine how intensely the manoeuvre was to be performed by the patient. As no contrast medium was added to the foam, we could not, however, absolutely rule out reflux of the sclerosant into the renal vein. After the desired result of vein obstruction was attained, the catheter was withdrawn and the puncture site was compressed manually for 5 – 10 min, followed by compression with a sandbag for 2 h after sterile wound dressing. Patients were ordered to stay in bed for 2 h, during which they were closely monitored. In addition, they were advised to avoid strenuous exercise and heavy lifting for 5 days and also to avoid hot showers for a day. In case of postprocedural pain, patients were given three doses of 400 mg/day of Ibuprofen.

Follow-up

For the follow-up, we used patients' medical records and conducted telephone interviews with the patients, requesting information concerning postinterventional visits to the

referring urologist, indication for treatment, history of previous varicocele repair, partial or complete varicocele resolution, complications, pain or discomfort related to the procedure, varicocele recurrence or persistence, symptom resolution, postprocedural varicocele repair, and patients' satisfaction. Depending on the initial indication, we asked in addition, in cases of infertility, whether pregnancy was achieved and, in cases of testicular atrophy, whether catch-up growth was observed. Catch-up growth was observed by patients themselves and documented in the telephone follow-up. Mean and median follow-up time were 46.4 and 52 months, respectively (range: 6-85 months; standard deviation: 20.17 months; interquartile range: 30 months). We graded patients' satisfaction on a scale from 1 to 5, 1 signifying 'absolutely satisfied' and 5 signifying 'absolutely unsatisfied'. Preprocedural pain, as well as pain related to the procedure, were assessed using the quantitative pain scale (0- 10).

Statistical analysis

Descriptive statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics version 22 and Microsoft Excel for Mac 2011 version 14.

4. Results

Technical success

Of the 146 varicocele sclerotherapy attempts, 134 sclerotherapies in 129 patients were technically feasible (91.8 % technical success rate). The 12 technical failures occurred in the following cases: three varicoceles were recurrent and the vein could not be venographically identified due to prior endovascular treatment; four varicoceles had sufficient valves, making the catheterization of the vein impossible; and two varicoceles had a difficult venous anatomy (Baehren type 2), leading to failure. In another three cases, the origin of the internal spermatic vein could not be selectively catheterized, a renal venography was made and no orifice could be found.

Clinical success

We contacted the 129 patients, in whom the sclerotherapy proved feasible and 72 of them responded to the interview questions (55.8 % response rate). The 72 patients are the group the clinical results are mainly based on. We defined clinical success as the complete resolution of varicocele.

We achieved a clinical success rate of 83.9 %, a complete resolution of the disease was documented by the referring urologist in 52 out of 62 patients (10 patients did not complete a urological follow-up visit after the procedure). One case of persistence, three cases of relapse, and six cases of partial resolution were noted, with a resulting persistence and relapse rate of 16.1 %.

In 37 out of 39 cases (94.9 %) a complete resolution of pain or discomfort was recorded; in one case, there was no change in pain or discomfort and in another, the pain worsened after the procedure (the median pain prior to sclerotherapy was 5 out of 10 on the quantitative pain scale). Thirty-two out of 33 cases (97 %) of testicular swelling or palpable 'bag of worms' resolved. In one case there was no change in swelling or appearance. Three out of six cases (50 %) of testicular atrophy showed postprocedural catch-up growth. Two cases showed no change, whereas in one case, the atrophy worsened. Of 19 patients who desired pregnancy, 12 achieved pregnancy with a resulting pregnancy achievement rate of 63.2 %.

Concerning patients' satisfaction, of the 72 patients, 59 (81.9 %) were absolutely satisfied with the outcome; six (8.3 %) were satisfied; one (1.4 %) was neutral; three could not give an answer (4.2 %); and another three were not satisfied (4.2 %). No patient was absolutely unsatisfied. The three cases of unsatisfied patients comprised a case with

varicocele persistence and 45 days lasting flank pain and two cases with varicocele relapse.

Complications and periprocedural pain or discomfort

We encountered the following periprocedural complications: one case of vein lesion with contrast agent extravasation, two cases of perioral and lingual paraesthesia, one case of acute nausea, one case of pruritus and erythema, and one case of hypotensive reaction with 110/80 mmHg. The one case of vein lesion with contrast agent extravasation did not require treatment and the patient had no clinical sequelae, as it proved to be self-limiting. We interpreted the two cases of perioral and lingual paraesthesia, as well as the case of acute nausea as allergic reactions to contrast agent. Therefore, two ampoules of cimetidine and dimetindene, respectively, were administered in each case, after which symptoms resolved. The patient with pruritus and erythema was treated with two ampoules of cimetidine and dimetindene, respectively, and 1,000 mg prednisolone. The case of hypotensive reaction resolved spontaneously after 10 min, not requiring further treatment.

The postprocedural complications are based on the 72 patients, who responded to the telephone interviews. A pampiniform plexus phlebitis was diagnosed in one patient who developed severe swelling with pain after sclerotherapy and received inpatient treatment for 5 days. There were no long-term complications, such as testes loss. Other postprocedural complications include four cases of temporary inguinal/scrotal swelling, four cases of temporary minimal groin hematoma, and two cases of temporary pain in the flanks.

Twenty-four of the 72 interviewed patients (33.3 %) reported pain or discomfort during the procedure. The median pain or discomfort during the procedure was 3.5 on the quantitative pain scale with a range of 1 to 10. Postsclerotherapy pain or discomfort related to the procedure was reported by 30 of 72 patients (41.7 %). The median postprocedural pain or discomfort was 3 on the quantitative pain scale with a range of 1 to 8 and a median duration of 2 days (maximum: 45 days; minimum: 1 day).

5. Discussion

Percutaneous sclerotherapy versus surgery

Percutaneous varicocele sclerotherapy is a rapid and minimally invasive procedure, usually performed in an outpatient setting and not requiring general anaesthesia. Radiologic treatment offers the advantages of less patient discomfort and rapid recovery in comparison to the more invasive approach of varicocelectomy [29]. In addition, surgery does not provide the possibility to visualize the exact varicocele anatomy.

Concerning open varicocelectomy techniques – Palomo (high retroperitoneal ligation of the spermatic vein) and Ivanissevich (ligation within the inguinal canal) – high recurrence and complication rates have been reported, with complications ranging from hydrocele formation, testicular artery injury, epididymitis, or vas deferens occlusion, which are rarely seen with sclerotherapy [30].

Laparoscopic varicocelectomy can preserve the testicular artery and in some cases also the lymphatics, lowering the risk of artery injury or hydrocele [31]. Disadvantages include the high cost, the need for an experienced surgeon, and the long operating times [30].

The microscopic inguinal or subinguinal varicocelectomy spare the testicular artery and the lymphatics, which accounts for lower recurrence rates. Hydrocele also hardly occurs. Another advantage is its possible outpatient setting as local anaesthesia is feasible [30, 31].

In 2009, Cayan et al [32] compared the outcomes of various studies on open, laparoscopic, microscopic, and radiologic embolization treatment and found that the best results (lowest overall postoperative recurrence rate and hydrocele formation rate, as well as the highest overall spontaneous pregnancy rates) occurred with microscopic varicocelectomy, while the Palomo technique showed the highest recurrence and hydrocele formation rates. Table 3 offers a comparison regarding persistence or recurrence rates, pregnancy rates and hydrocele formation between our data and studies on the Palomo technique, laparoscopy and microsurgery, respectively. The table shows that in comparison to these techniques, we achieved the highest pregnancy rate of 63.2 %. Our method did not lead to any hydrocele formation either, as with percutaneous sclerotherapy, the testicular artery and the lymphatics are not at risk of injury. The lowest recurrence rates and a low hydrocele formation rate were recorded with the microsurgical methods, explained by the good identification of distended plexus pampiniformis veins and lymphatics, respectively, during surgery [30]. The complication rates in the literature

are also low, between 0 and 2 %, making microsurgery the most favourable in outcome among surgical options [30].

In conclusion, sclerotherapy with polidocanol can achieve higher pregnancy rates than surgical treatment options and has the advantage of no hydrocele formation. Regarding recurrence, however, microsurgery proves to be more effective.

Percutaneous sclerotherapy versus other endovascular treatment options

In the interventional radiology literature, technical and clinical success rates of 80 – 100 % [7, 18, 20, 21, 33] in both sclerotherapy and embolization have been reported, which are consistent with our technical and clinical success rates of 91.8 % and 83.9 %, respectively. We observed a slightly higher persistence and relapse rate (16.1 %) than those of 0 – 16 % described in the literature [7, 15, 20, 34], possibly due to the longer follow-up time. Kim et al. likewise describe a comparatively high persistence and relapse rate of 20 % in a study using coils alone or coils combined with 3 % STS foam [21].

Although varicocele sclerotherapy is generally safe and well tolerated with minimal complication rates [12, 15, 18], complications may appear, as with any other medical procedure. The most common complication associated with varicocele sclerotherapy is the pampiniform plexus thrombophlebitis [1], which occurs as a result of insufficient manual compression of the inguinal ring during polidocanol injection, allowing the sclerosant to pass in the pampiniform plexus. It is usually treated with oral corticosteroids, antibiotics, and pain medication [1]. We observed one such case. As polidocanol induces an inflammatory reaction resulting in endothelial necrosis and secondary phlebitis with thrombosis and fibrosis of the vein [7, 35], transitory pain in the flanks during and after injection is also commonly observed. Other complications include groin hematomas due to inadequate compression of the puncture site, vessel lesion with contrast agent extravasation, testicular swelling, and allergic reactions. Possible complications that were not seen in our study population include pulmonary embolism, venous spasms, oedema of the scrotum, and intra-arterial puncture [14, 18].

Sclerotherapy has been proven to improve not only testicular function and seminal parameters, increasing sperm density, motility and morphology, and serum inhibin B levels [12, 13, 18], but also pregnancy rates. In a study using STS foam sclerotherapy, Gandini et al. achieved improvement of sperm density, motility and morphology, as well as a pregnancy rate of 39 % [16]. In the present study, we achieved a higher pregnancy rate of 63.2 %, explicable by the longer follow-up time.

An important aspect is the achievement of the therapeutic goal, which may be different for each patient, pregnancy achievement, pain resolution, catch-up growth, or testicular swelling resolution. In the age of patient-centred care, patients' satisfaction is, of course, the central element. However, the individual study of these end-points is limited in the literature and focuses almost exclusively on the resolution of pain, without considering catch-up growth or aesthetic goals. We took all these aspects into account, achieving a catch-up growth rate of 50 % and a swelling resolution rate of 97 %. We also recorded a high patients' satisfaction rate.

Concerning painful varicoceles, I. Puche-Sanz et al. [3] reported significant differences in pain after coil embolization and Gandini et al. [22] described pain resolution in 96.5 % of cases after STS foam sclerotherapy, comparable to our pain and discomfort resolution rate of 94.9 %. We did not differentiate between pain and discomfort after seeing that patients had difficulties differentiating the two.

Among the endovascular methods, coils are the most commonly used. Coils obliterate the lumen, either mechanically, in the case of hydrogel-coated coils, or by inducing thrombosis, in the case of fibered coils [35]. A disadvantage of coils is that they are not as effective in the presence of collateral vessels, which may lead to the recanalization of the varicocele. Sclerosing agents also occlude collaterals [30], preventing recurrence. Coils, as well as occlusive balloons, are also more expensive than sclerosants [36].

Tissue adhesives, introduced by M. Kunnen in 1980 [37], are nowadays represented by NBCA and NBCA-MS, a copolymer of NBCA with a lower temperature of polymerization [9]. The endothelium of the vessel is damaged as a result of the exothermic heat, activated by the polymerization of the glue [7]. However, both coil and glue embolization have been shown to lead to several complications: coil migration and corrosion, causing pulmonary embolism and late varicocele recurrence [18, 30], lipiodol pneumonia, and glued catheter [30]. Furthermore, coils may prevent further selective catheterization of the internal spermatic vein, in case the embolization was insufficient [38].

Hot contrast material is also used [10], its effect being explained by the damage to the vessel endothelium caused by the thermic injury. However, it has been reported to be painful [30].

In the present study, we used isolated polidocanol foam sclerotherapy, which presents various advantages: its extensive effect on collaterals, the steadier and more controlled distribution in the veins in comparison to liquid sclerotherapy, the decreased dilution by

blood, the improved adherence to the vein, and the increase in contact time compared to liquid agents, leading to more effective results. Foam also allows the use of lower doses of sclerosant, minimizing the side effects [16, 18, 36]. We performed the sclerotherapy mostly at the sacroiliac joint level and in the presence of collateral origins below this level; we also applied sclerosant at the level of these origins. This is a further technical advantage over coil embolization, as coils mostly need to be placed far distally with a resulting higher risk of vein damage.

Table 4 offers an overview of the studies on sclerotherapy and the aforementioned alternative techniques with the highest number of patients included in the last 10 years, reviewing technique, technical and clinical success, relapse rates, and complications. The table highlights the good results of endovascular options, with the highest technical and clinical success rate, and therefore, the lowest relapse rate having been achieved by Jargiello et al using 3 % aethoxysclerol with fibered coils [20]. The highest relapse rates were seen in the study of Puche-Sanz et al [2] and Wunsch and Efinger [14] when using fibered coils alone and aethoxysclerol alone in various concentrations, respectively. Similarly, our relapse rate was 16.1 % and although we had a longer follow-up time, which allows for a more thorough relapse identification, the following question arises: does a combination of sclerotherapy and embolization provide better results? Kwak and Siegel describe in their 2014 review on interventional therapy for varicoceles the so-called sandwich technique, involving the placement of a nest of coils at the level of the inguinal canal prior to sclerotherapy [35]. This would prevent sclerosant reflux into the plexus pampiniformis and, simultaneously, occlude the small collaterals that otherwise would not be embolized with coils alone. The question could be answered via a prospective, randomized controlled study comparing sclerotherapy with sclero-embolization. However, although there are a few studies comparing surgery to endovascular techniques, one cannot help but notice the lack of studies comparing two endovascular techniques with each other.

The table also shows that complications after endovascular techniques are less serious than with surgery, as hydrocele formation was only observed by Puche-Sanz et al using fibered coils, and in the sclerotherapy studies, including ours, no hydrocele or arterial or vas deferens injury was observed.

6. Conclusion

Treatment of male varicocele via transcatheter polidocanol foam injection proves to be a safe and effective procedure, easily feasible in an outpatient setting with high clinical and technical success rates. It shows a high rate of patients' satisfaction and symptom resolution, with considerable catch-up growth and pregnancy achievement.

Surgery-related complications, such as testicular necrosis or hydrocele formation, did not occur in any case with polidocanol sclerotherapy. Moreover, there is no need for general anaesthesia, making sclerotherapy a quick and comfortable outpatient treatment.

To compare sclerotherapy further with other endovascular treatments, such as coil or glue embolization or sclero-embolization, prospective, randomized controlled studies are needed.

7. References

1. Bittles MA, Hoffer EK (2008) Gonadal vein embolization: treatment of varicocele and pelvic congestion syndrome. *Semin Intervent Radiol* 25(3):261–270
2. Lehtihet M, Arver S, Kalin B, Kvist U, Pousette A (2014) Left-sided grade 3 varicocele may affect the biological function of the epididymis. *Scand J Urol* 48(3):284–289
3. Puche-Sanz I, Flores-Martín JF, Vázquez-Alonso F, Pardo-Moreno PL, Cozar-Olmo JM (2014) Primary treatment of painful varicocele through percutaneous retrograde embolization with fibred coils. *Andrology* 2(5):716–720
4. Nabi G, Asterlings S, Greene DR, Marsh RL (2004) Percutaneous embolization of varicoceles: outcomes and correlation of semen improvement with pregnancy. *Urology* 63(2):359–363
5. Zuckerman AM, Mitchell SE, Venbrux AC et al (1994) Percutaneous varicocele occlusion: long-term follow-up. *J Vasc Interv Radiol* 5(2): 315–319
6. Vanlangenhove P, Everaert K, Van Maele G, Defreyne L (2014) Tolerance of glue embolization under local anesthesia in varicoceles: a comparative study of two different cyanoacrylates. *Eur J Radiol* 83(3):559–563
7. Urbano J, Cabrera M, Alonso-Burgos A (2014) Sclerosis and varicocele embolization with N-butyl-cyanoacrylate: experience in 41 patients. *Acta Radiol* 55(2):179–185
8. Sze DY, Kao JS, Frisoli JK (2008) Persistent and recurrent postsurgical varicoceles: venographic anatomy and treatment with NBCA embolization. *J Vasc Interv Radiol* 19(4):539–545
9. Heye S, Maleux G, Wilms G (2006) Pain experience during internal spermatic vein embolization for varicocele: comparison of 2 cyanoacrylate glues. *Eur Radiol* 16(1):132–136
10. Hawkins CM, Racadio JM, McKinney DN, Racadio JM, Vu DN (2012) Varicocele and retrograde embolization with boiling contrast medium and gelatin sponges in adolescent subjects. *J Vasc Interv Radiol* 23(2):206–210
11. Rais-Bahrami S, Montag S, George AK, Rastinehad AR, Palmer LS, Siegel DN (2012) Angiographic findings of primary versus salvage varicoceles treated with selective gonadal vein embolization: an explanation for surgical treatment failure. *J Endourol*

26(5):556–560

12. Di Bisceglie C, Bertagna A, Baldi M et al (2007) Varicocele sclerotherapy improves serum inhibin B levels and seminal parameters. *Int J Androl* 30(6):531–536
13. Gazzera C, Rampado O, Savio L, Di Bisceglie C, Manieri C, Gandini G (2006) Radiological treatment of male varicocele: technical, clinical, seminal and dosimetric aspects. *Radiol Med* 111(3):449–458
14. Wunsch R, Efinger K (2005) The interventional therapy of varicoceles amongst children, adolescents and young men. *Eur J Radiol* 53(1):46–56
15. Fayad F, Sellier N, Chabaud M et al (2011) Percutaneous retrograde endovascular occlusion for pediatric varicocele. *J Pediatr Surg* 46(3): 525–529
16. Gandini R, Konda D, Reale CA et al (2008) Male varicocele: trans catheter foam sclerotherapy with STS - outcome in 244 patients. *Radiology* 246(2):612–618
17. Granata C, Oddone M, Toma P, Mattioli G (2008) Retrograde percutaneous sclerotherapy of left idiopathic varicocele in children. *Pediatr Surg Int* 24(5):583–587
18. Li L, Zeng XQ, Li YH (2010) Safety and effectiveness of transcatheter foam sclerotherapy for testicular varicocele with a fluoroscopic tracing technique. *J Vasc Interv Radiol* 21(6):824–828
19. Siegel Y, Gat Y, Bacher GN, Gornish M (2006) A proposed anatomic typing of the right internal spermatic vein: importance for percutaneous sclerotherapy of varicocele. *Cardiovasc Intervent Radiol* 29(2): 192–197
20. Jargiello T, Drelich-Zbroja A, Falkowski A, Sojka M, Pyra K, Szczerbo-Trojanowska M (2014) Endovascular transcatheter embolization of recurrent postsurgical varicocele: anatomic reasons for surgical failure. *Acta Radiol*. doi:10.1177/0284185113519624
21. Kim J, Shin JH, Yoon HK et al (2012) Persistent or recurrent varicocele after failed varicocelectomy: outcome in patients treated using percutaneous transcatheter embolization. *Clin Radiol* 67(4):359–365
22. Reiner E, Pollak JS, Henderson KJ, Weiss RM, White RI Jr (2008) Initial experience with 3 % sodium tetradecyl sulfate foam and fibered coils for management of adolescent varicocele. *J Vasc Interv Radiol* 19(2 Pt 1):207–210
23. Palomo A (1949) Radical cure of varicocele by a new technique; preliminary

report. *J Urol* 61(3):604–607

24. Sangrasi AK, Leghari AA, Memon A, Talpur KA, Memon AI, Memon JM (2010) Laparoscopic versus inguinal (Ivanissevich) varicocelectomy. *J Coll Physicians Surg Pak* 20(2):106–111

25. Hopps CV, Lemer ML, Schlegel PN, Goldstein M (2003) Intraoperative varicocele anatomy: a microscopic study of the inguinal versus subinguinal approach. *J Urol* 170(6 Pt 1):2366–2370

26. Kim SO, Jung H, Park K (2012) Outcomes of microsurgical subinguinal varicocelectomy for painful varicoceles. *J Androl* 33(5):872–875

27. Dubin L, Amelar RD (1970) Varicocele size and results of varicocelectomy in selected subfertile men with varicocele. *Fertil Steril* 21(8):606–609

28. Baehren W, Biehl C, Danz B (1992) Failed sclerotherapy trials with the V. spermatica interna. A retrospective analysis in 1141 patients with idiopathic varicocele. *RöFo* 157(4):355–360

29. Bechara CF, Weakley SM, Kougiaris P et al (2009) Percutaneous treatment of varicocele with microcoil embolization: comparison of treatment outcome with laparoscopic varicocelectomy. *Vascular* 17(Suppl 3): S129–S136

30. Iaccarino V, Venetucci P (2012) Interventional radiology of male varicocele: current status. *Cardiovasc Intervent Radiol* 35(6):1263–1280

31. Choi WS, Kim SW (2013) Current issues in varicocele management: a review. *World J Mens Health* 31(1):12–20

32. Cayan S, Shavakhabov S, Kadioglu A (2009) Treatment of palpable varicocele in infertile men: a meta-analysis to define the best technique. *J Androl* 30(1):33–40

33. Baehren W, Lenz M, Porst H, Wierschin W (1983) Side effects, complications and contraindications for percutaneous sclerotherapy of the internal spermatic vein in the treatment of idiopathic varicocele. *RöFo* 138(2):172–179

34. Riedl P, Kumpan W, Maier U, Stackl W, Lunglmayr G (1985) Long-term results after sclerotherapy of the spermatic vein in patients with varicocele. *Cardiovasc Intervent Radiol* 8(1):46–49

35. Kwak N, Siegel D (2014) Imaging and interventional therapy for varicoceles.

Curr Urol Rep 15(4):399

36. Chan P (2011) Management options of varicoceles. *Indian J Urol* 27(1):65–73
37. Kunnen M (1980) New techniques for embolisation of the internal spermatic vein: intravenous tissue adhesive (author's transl). *Röfo* 133(6):625–629
38. Lord DJ, Burrows PE (2003) Pediatric varicocele embolization. *Tech Vasc Interv Radiol* 6(4):169–175
39. Cayan S, Kadioglu TC, Tefekli A, Kadioglu A, Tellaloglu S (2000) Comparison of results and complications of high ligation surgery and microsurgical high inguinal varicocelectomy in the treatment of varicocele. *Urology* 55(5):750–754
40. Watanabe M, Nagai A, Kusumi N, Tsuboi H, Nasu Y, Kumon H (2005) Minimal invasiveness and effectivity of subinguinal microscopic varicocelectomy: a comparative study with retroperitoneal high and laparoscopic approaches. *Int J Urol* 12(10):892–898
41. Marmar JL, Kim Y (1994) Subinguinal microsurgical varicocelectomy: a technical critique and statistical analysis of semen and pregnancy data. *J Urol* 152(4):1127–1132

8. Tables

No. of patients (total)	141
No. of varicoceles	146
Affected side	135 (92.5%) left-sided
	1 (0.68%) right-sided
	5 (3.4%) bilateral
Age range	13-60 years (mean: 29.3 years; median: 27 years)
Grade	118 (80.8%) Grade III
	25 (17.1%) Grade II
	3 (2%) Grade I
No. of recurrent varicoceles included in the study	8 (5.5%)
Mean ISV diameter	5.2 mm (range: 1.9 mm-9mm)

Table 1. Patient characteristics

Baehren Anatomic Type	Features	No. of patients ^a
0	Single ISV with sufficient valves and no evidence of venous reflux	4 (3.3%)
1	Reflux into a single ISV without duplication	30 (25%)
2	Reflux into a single ISV that communicates with collaterals to Vv.lumbales and/or V.cava inferior (Fig.2a)	12 (10%)
3	Reflux into an ISV showing two or more parallel collaterals that eventually coalesce into a single trunk (Fig. 1a)	71 (59.2%)
4	Reflux into a single ISV that communicates with renal and perirenal collaterals	2 (1.7%)
5	Renal vein anomaly (bifurcation of the renal vein, circumaortic renal vein)	1 (0.8%)

^a for 22 varicoceles no images were available

Table 2. Venographic anatomy

Study	Number of patients	Technique	Persistence/recurrence	Pregnancy rates	Hydrocele formation
Our study	141; 72 had follow-up	Sclerotherapy with polidocanol	16.1% (10/62)	63.2% (12/19)	0% (0/72)
Cayan et al (2000) [39]	232	Palomo technique	15.51% (36/232)	33.57% (47/140)	9.09% (12/132)
Watanabe et al (2005) [40]	50	Palomo technique	12% (6/50)	35.8% (18/50)	10% (5/50)
Watanabe et al (2005) [40]	33	Laparoscopy	6.1% (2/33)	40.4% (12/30)	3.3% (1/33)
Marmar and Kim (1994) [41]	466	Microscopic subinguinal varicoelectomy	0.82% (4/606 varicoelectomies)	35.6% (186/466)	0.2% (1/466)
Cayan et al (2000) [39]	236	Microscopic inguinal varicoelectomy	2.11% (5/236)	42.85% (57/133)	0.69% (1/143)

Table 3. Surgical varicocele repair versus our data

Authors	Technique	Technical + Clinical Success	Patients Follow-up Time	Inclusion Criteria	Results	Complications
I. Puche-Sanz et al. (2014)	Fibered coils	95.9% TSR ^a 86.9% CSR ^b 13.1% relapse/persistence	154 (Jan. 07- Nov. 13) 39 months median follow-up	Primary, painful varicocele	Statistically significant differences in pain before embolization and at 3-6 months; technique especially effective in patients with high preoperative pain	4.5% hydrocele; 0.6% femoral phlebitis
T. Jargiello et al. (2014)	3% Aethoxysclerol with fibered coils	100% TSR 100% CSR 0% relapse/persistence	33 (Jan.06-Jun.13) 14 months mean follow-up	Recurrent postsurgical varicocele	Recurrent varicocele most frequently after a laparoscopic clipping with mid-portion vein duplication (39%)	2 patients: venous spasm (subsidised spontaneously)
P. Vanlangenhove et al. (2012)	NBCA or NBCA-MS	98.1% TSR for NBCA 94.7% TSR for NBCA-MS	112 veins in 83 adult patients	Impotence, clinical inconvenience, primary or secondary infertility, prophylactic embolization	Both glues equally efficient and safe, both cause a similar degree of discomfort	1 case of acute allergic reaction in the NBCA-MS group
C.M. Hawkins et al. (2012)	Boiling hot contrast medium and gelatin sponge pledgets	94% TSR 95% CSR 6.66% relapse rate	15 mean follow-up 11 months	Adolescents	Promising technique, that appears effective	1 patient: temporary paraesthesia of the left upper thigh
L. Li et al. (2010)	Sodium morrhuate (5%) foam	100% TSR 91.4% CSR 8.6% residual varicocele	58 (Sept. 02- Jan. 2007) 6-month follow-up	Left varicocele with abnormal semen parameters	Seminal parameters showed significant increases after treatment; foam sclerotherapy effective, safe	1 case of venous spasm, 1 case of edema of the left scrotum
R. Gandini et al. (2008)	STS (3%) foam	97.1% TSR 96.4% CSR 3.6 % relapse rate	244 (Jan. 00- Jan. 04)	All patients referred for treatment	96.5% resolution of pain, statistically significant improvement of semen parameters, 39% pregnancy rate	1 allergic reaction to the contrast agent, 4 cases retroperitoneal leakage of contrast medium, 2 cases short episode of fever, 2 cases of testicular swelling
R. Wunsch; K. Efinger. (2005)	Aethoxysclerol 0,25-4%	87% TSR (last 100 patients 96%) 89.5% CSR 10.5 % relapse rate	Roughly 5500 patients since 1981	All patients referred for treatment	Method very safe and efficient	0.5% (21/4219) phlebotrombosis of the plexus pampiniformis

Table 4. Review of the literature for each endovascular method of treatment in the last ten years

9. **Figures**



Figure 1a. Image of a Baehren type 3 varicocele before sclerotherapy.



Figure 1b. The same varicocele, as in Fig. 1a, after sclerotherapy

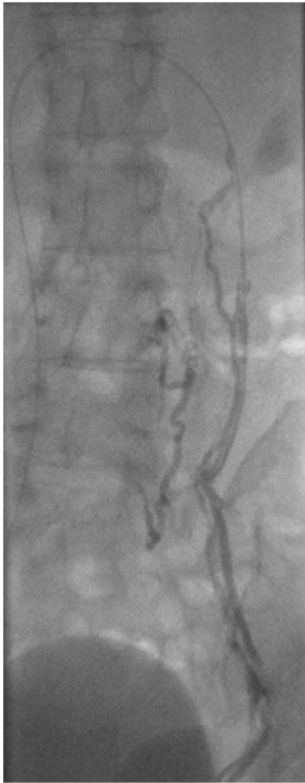


Figure 2a. Image of a Baehren type 2 varicocele with multiple collateral pathways to lumbar veins, before sclerotherapy.

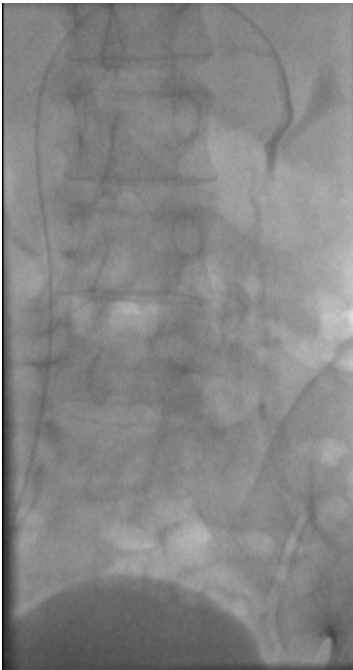


Figure 2b. The Baehren type 2 varicocele after sclerotherapy

F. PUBLIKATION II: SAFETY AND EFFICIENCY OF FEMORAL ARTERY ACCESS CLOSURE WITH A NOVEL BIODEGRADABLE CLOSURE DEVICE: A PROSPECTIVE SINGLE-CENTRE PILOT STUDY

Karla Maria Treitl, MD¹; Alma Ali¹; Marcus Treitl, MD¹

¹ Institute for Clinical Radiology, Hospitals of the Ludwig-Maximilian-University of Munich, Nussbaumstr. 20, D-80336 Munich, Germany

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00330-015-4023-6>

URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00330-015-4023-6>

The original publication is available at www.springerlink.com

1. Abstract

Objectives:

Vascular closure devices can accelerate haemostasis after arteriotomy, but induce scarring. The aim of the study was to prospectively analyse the feasibility of a novel biodegradable arterial closure device (CD).

Methods:

Two hundred fifty-five patients (183 male; age 36–98 years) with an access vessel diameter >3 mm received the biodegradable CD after endovascular therapy. Technical success rate, time-to-haemostasis (TTH) and time-to-ambulation (TTA) were measured. Puncture site complications were categorized as minor (local hematoma, minor bleeding) or major (pseudoaneurysm, embolization, dissection, thrombotic occlusion, hematoma/major bleeding requiring surgery, access site infection).

Results:

Technical success was achieved in 98.8 % (252 cases); device failure occurred in three cases (1.2 %). The average TTH and TTA were 11.3 ± 26.9 s and 73.0 ± 126.3 min. The major complication rate was 1.6 %, with three pseudoaneurysms and one retroperitoneal bleeding. The minor complication rate was 2.0 %, with five small hematomas. Neither cardiovascular risk factors nor access vessel characteristics had statistically significant influence on adverse events. Re-puncture was uncomplicated in 32 cases after 155.0 ± 128.8 days.

Conclusions:

Handling of the new biodegradable CD is safe. The complication rates are tolerably low and comparable to other CDs. Post-procedural sonography showed no significant palpable subcutaneous changes in the access site.

Key Points

- VCDs can increase time efficiency and patient comfort after intervention.
- In this prospective single-centre-study, biodegradable CD was safe and easily applicable.
- Its major and minor complication rates are comparable to other CDs.
- Its mean time-to-haemostasis and time-to-ambulation were 11.3 ± 26.9 s and 73.0 ± 126.3 min.
- Post-

procedural sonography showed no significant palpable subcutaneous changes at the access site.

Keywords:

Vascular closure device, Biodegradable implants, Time-to-haemostasis, Time-to-ambulation, Endovascular techniques

2. Introduction

As the indications for endovascular treatments of oncologic and occlusive artery disease have evolved over recent decades, the number of interventions and arterial punctures has risen. Consequently, access-related complications are associated with higher rates of morbidity and mortality, and have an increasing impact on treatment expense and length of in-hospital stay [1, 2]. The common femoral artery (CFA) is most often used as the access site, and conservative strategies for achieving haemostasis involve time-consuming manual compression, uncomfortable compression bandages and bed rest, depending on sheath size [3].

In light of the increasing complexity of endovascular procedures, new medications for anticoagulation, and the growing economic factors in public health care, the market for vascular closure devices (VCDs) is growing. Three categories of VCDs with corresponding characteristics and limitations can be distinguished: compression assist devices, topical haemostasis devices and active closure devices [2, 4]. The last include suture-based devices, collagen-based plug devices that accelerate the clotting cascade and mechanically seal the artery, and non-collagen-based plug devices that close the arteriotomy with a bioabsorbable plug. Angio-Seal (St. Jude Medical, Inc., St. Paul, MN, USA), ExoSeal (Cordis Corporation, Fremont, CA, USA) and Perclose ProGlide (Abbot Vascular, Abbott Park, IL, USA) have been on the market long enough to have been investigated in two randomized controlled trials [5–7]. The more recently developed mechanical plug devices have been evaluated in non-randomized or retrospective studies with similar endpoints [2].

Several study centres have observed that repeat use of collagen-based devices or devices employing artificial materials can cause scarring, which limits or even prohibits future punctures, although this experience has not been not proven in clinical studies thus far. Animal studies have demonstrated that collagen-based VCDs induce a stronger vessel narrowing and peri-adventitial inflammation than suture-based devices [8]. Consequently, there is a demand for active closure devices with better biocompatibility. The Femoral Introducer Sheath and Hemostasis (FISH) ControlClose™ device (Morris Innovative, Inc., Bloomington, IN, USA) uses porcine small intestinal submucosa (SISTM; Cook Biotech Inc., West Lafayette, IN, USA) as an active part of its plug-based closure device. SIS has been in use for decades in medicine; it is used as a wound drape for burn wounds, and induces little or no scarring of the wound [9]. The aim of this

study was to prospectively assess the feasibility, limitations and complication rates of the novel biodegradable FISH mechanical plug closure device.

3. Materials and methods

Patient cohort

Patients with symptomatic peripheral or visceral artery occlusive disease, who were hospitalized at our centre between March 2013 and February 2015 were included, according to the following criteria: 1) indication for endovascular treatment of peripheral or visceral arteries determined in an interdisciplinary consensus conference according to the current national guidelines of the German Society for Angiology and Vascular medicine [10]; 2) at least 24-h prior written informed consent; 3) access vessel ≥ 3 mm in diameter; application of an access sheath with 6F or 7F; and 4) agreement to the use of a VCD instead of manual compression.

Predefined exclusion criteria included skin infection or implantation of any other VCD within the last 30 days, and denial of study participation. Of a total of 850 patients screened, 255 were included in the study. Case history and cardiovascular risk factors were collected from patient records (Table 1). The study protocol followed the tenets of the Declaration of Helsinki.

Arterial access

Pre-existing anticoagulation treatment with a vitamin K antagonist was changed to subcutaneous injections of low-molecular heparin and medication with factor Xa inhibitors, which was paused 24 h prior to the intervention. After disinfection of the site and local anaesthesia (20 ml of 1 % mepivacaine), an interventional radiologist with more than 10 years of experience (M.T.) accessed the CFA or superficial femoral artery (SFA) using an antegrade or retrograde approach (18G puncture needle; Peter Pflugbeil GmbH, Zorneding, Germany). All patients received 5000 I.U. of heparin after the insertion of a braided 6 F (Glidesheath®; Terumo Medical Corporation, Somerset, NJ, USA) or 7 F sheath (BriteTip®; Cordis Corporation, Fremont, CA, USA) under fluoroscopic guidance. An additional 2500 I.U. was administered if the procedure lasted longer than 2 h. Angiographic images were obtained in a single projection by uniplanar digital subtraction angiography (DSA; Polystar T.O.P.®, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) with non-ionic water-soluble contrast agent (Solutrast® 300, iopamidol 300 mg/ml; Bracco Imaging Deutschland GmbH, Konstanz, Germany). The degree of calcification of the access vessel was rated post-procedurally from fluoroscopic images on a four-point scale: 0 = none; 1 = discrete; 2 = moderate; 3 = severe. In cases of re-puncture after FISH, the level of scarring of the access site was clinically evaluated on a three-point scale: 0 = none; 1 = palpable resistance, but no resistance during puncture; 2

= palpable resistance and resistance during puncture. Procedural data such as the duration of the endovascular treatment, the puncture site, the sheath size and its intra-arterial dwell time were recorded.

Application of FISH

An experienced interventional radiologist (M.T.) performed all FISH implantation procedures. The initial ten procedures were excluded from the analysis to avoid the effects of a learning curve.

The FISH device is constructed like a standard access sheath (Fig. 1), but carries an L-shaped piece of SIS consisting of a longer and a shorter part. The shorter part is wrapped around the body of the sheath and kept in place by a sliding tube called a “cuff stabilizer”. The longer portion is located inside the sheath body and fixed by a suture that can be withdrawn to fold it against the inner vessel wall (Fig. 2a/b). The SIS therefore seals the puncture defect at the inner and outer surfaces of the vessel wall. Since it is made from one piece, the risk of an intravascular loss is minimized. Figure 2 illustrates the preparation for the FISH procedure. The side-port of FISH was flushed with heparinized saline and left open as a bleeding indicator. The dilator was advanced into the device, and the extravascular part of the L-shaped SIS-fragment, which is wrapped around the outer surface, was wetted with heparinized saline to reduce resistance during implantation. With the use of a standard 0.035-inch guide wire, the introducer sheath was replaced with the FISH device, which was advanced until bleeding through the open side-port indicated its correct placement. Acting as a support, the cuff stabilizer kept the SIS-fragment in the correct position until the deployment was complete (Fig. 2a). To activate FISH, a release wire, which was connected to a violet knob next to the hub of the device, was withdrawn. The sheath hub was advanced into the vessel until it gained contact with the cuff stabilizer. In order to interfold the intravascular part of the SIS-fragment against the vessel wall, the suture tab was withdrawn until the suture straightened completely and was felt as resistance (Fig. 2b/c). In this step, is advisable to pull gently to avoid withdrawal of the entire SIS-fragment. With the cuff stabilizer kept in position, the sheath and the guide wire were removed. Residual trickling blood flow was stopped by slightly pressing the cuff stabilizer against the vessel wall, and by pulling back the suture again and holding that position for a few more seconds until complete hemostasis was achieved. Finally, the cuff stabilizer was removed and the suture was cut below skin level (Fig. 2d). A sterile wound dressing was applied, and the patient was required to remain immobile for 1 h, after which time they were allowed to get up and were asked to walk 10 m under

observation to observe whether they could do so without assistance. In cases of VCD failure, the access site was manually compressed for at least 15 min, and a compression bandage was applied for 24 h. These patients were required to remain immobile for 6 h.

Study endpoints and follow-up

The primary feasibility endpoints were as follows: technical success (deployment of the plug at the puncture site and achieving haemostasis with no complications), time to haemostasis (TTH, defined as the time from sheath removal until the stopping of arterial bleeding, recorded in seconds), and time to ambulation (TTA, defined as the time from sheath removal until the patient was able to comfortably walk a distance of 10 m, recorded in hours.). The secondary feasibility endpoint was procedure-related comfort ascertained by the level of pain during implantation using a ten-point visual analogue scale (VAS). The safety endpoints distinguished major from minor complications according to current quality improvement guidelines of the Society of Interventional Radiology [2]. According to their definitions, a major complication (pseudoaneurysm, device embolization, dissection, thrombotic occlusion, access site infection, major bleeding requiring surgery) results in admission to a hospital or an unplanned increase in the level of care, prolonged hospitalization, permanent adverse sequelae, or death. Minor complications (local hematoma, minor bleeding not requiring surgery or transfusion) should not lead to permanent restraints and require only nominal therapy or a short hospital stay for observation.

The follow-up examination on the first post-procedural day assessed the safety endpoints and included inspection of the access area, palpation of the pulses, duplex ultrasound of the puncture site, and measurement of the ankle brachial index. Follow-up medication included lifelong aspirin (100 mg/day). After stent implantation or the use of drug-eluting devices, the patients received an oral loading dose of 300 mg clopidogrel on the first post-procedural day, which was continued at 75 mg/day for 1 or 3 months. In patients who were receiving vitamin K antagonists or factor Xa inhibitors prior to the intervention, tissues were resaturated.

Statistical analysis

IBM SPSS statistical software, version 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) was used for calculation. A p value of < 0.05 was considered statistically significant. Technical success, TTH and TTA, minor and major complications, cardiovascular risk factors and medication were reported in absolute values and percentages. Fisher's exact test and the chi-square test were applied to evaluate the association between categorical variables and

post-interventional access complications. The association between interval-scaled variables and post-interventional access complications was evaluated using bivariate correlation analysis.

4. Results

Patient cohort

Two hundred fifty-five patients (183 men), with an average age of 71.4 ± 10.9 years (range 36–98), were enrolled. The baseline characteristics are presented in Table 1. The distribution of cardiovascular risk factors was high, with 103 (40.4 %), 237 (92.9 %) and 205 (80.4 %) patients suffering from diabetes, arterial hypertension and hyperlipidemia, respectively. The average thrombocyte volume (236 ± 97 G/l) and partial thromboplastin time (PTT; 34 ± 12 s) were within normal range, but the international normalized ratio (INR; 1.5 ± 6.5) was slightly elevated. Prior to the intervention, 185 (72.5 %) and 32 (12.5 %) patients were taking single and double antiplatelet medications, respectively. Body mass index (BMI) above 25 kg/m² was observed in 157 (61.6 %) patients.

Procedural data

The number of endovascular interventions was significantly higher than the number of diagnostic procedures (247/96.9 % vs. 8/3.1 %; $p < 0.001$). Percutaneous transluminal angioplasty (PTA) was the most frequent intervention (223/87.5 % vs. 23/ 12.5 %; $p < 0.001$; Table 2). The CFA was the most frequent access vessel (CFA: 237/92.9 %; SFA: 15/5.9 %; bypass: 2/0.8 %; shunt: 1/0.4 %; Table 3), and neither access site was significantly preferred (left: 123/48.2 %; right: 132/51.8 %; $p < 0.738$). There was no significant difference in puncture direction (antegrade: 142/55.7 %; retrograde: 113/ 44.3 %). All retrograde punctures occurred at the CFA. The most frequently used sheath and FISH device size was 6 F (237/92.9 %) at an average access vessel diameter of 6.5 ± 1.7 mm. A 7F sheath and a 7F FISH were used in 18cases (7.1 %). The average duration of the entire endovascular procedure was 61.1 ± 189 min, ranging from 4 to 2400 min (long-term thrombolysis overnight), while the time for sheath localization in situ was longer, at 71.3 ± 221.7 min, ranging from 7 to 2405 min.

Technical results

Successful deployment of FISH was achieved in 252 of 255 patients (98.8 %; Table 4). Primary device failure occurred in three cases (1.2 %), but haemostasis was achieved by manual compression. The average TTH was 11.3 ± 26.9 s, and average TTA was 73.0 ± 126.3 min. Only 12 patients (4.7 %) experienced pain during the implantation of FISH, in a range of 1.4– 4.8 on the VAS and an average of 3.1 ± 1.7 , but implantation was successful in all of these.

The overall complication rate was 3.6 %, and it comprised four cases (1.6 %) with major complications and five (2.0 %) with minor complications, which were all small local hematomas, with an average size of 3.4 ± 1.5 cm. The most frequent major complication was a pseudoaneurysm (3/1.2 %), but these patients did not obey immobilization instructions and left the bed immediately after they were back in the ward. However, none of these required surgery; all were treated by sonographic compression and/or thrombin injection. One patient required surgery due to retroperitoneal bleeding that affected the haemoglobin level (1/0.4 %).

The major and the overall complication rates correlated positively with the PTT (PR = 0.187, $p = 0.003$; PR = 0.215, $p = 0.001$). There was no difference in overall complication rates based on puncture direction ($p = 0.732$), sheath size ($p = 0.982$) or any other characteristic of the access vessel (e.g., level of calcification: $p = 0.602$; plaque: $p = 0.963$; tortuosity: $p = 0.738$, patch: $p = 0.613$), nor was there any association with age ($p = 0.453$), BMI ($p = 0.994$), dwell time of the sheath ($p = 0.699$), medication, or any cardiovascular risk factor (diabetes: $p = 0.813$; hypertension: $p = 0.646$; hyperlipidemia: $p = 0.132$; smoking: $p = 0.128$; renal insufficiency; $p = 0.770$). The distribution of all complications and device failures was homogenous throughout the study period.

Subgroup analysis of re-punctures

After a period of 155 ± 128.8 days, of the initial study cohort underwent re-puncture (Table 5). All re-punctures were uncomplicated, and no defacing resistance or luminal narrowing was observed (Fig. 3). Division of this subgroup according to the time at which FISH was completely resolved (90 days) revealed four patients (12.5 %) who had a manual palpable resistance at the access vessel, but no defacing resistance of the vessel during re-puncture (0–90 days/>90 days: 2.0/0.8 %). Re-puncture was performed in two of these on the first post-procedural day. The remaining 28 patients (87.5 %) showed no resistance whatsoever (0–90 days: 8/3.1 %; >90 days: 20/7.8 %). There was no observance of device displacement or peripheral embolization.

5. Discussion

VCDs were designed and developed in order to achieve satisfactory bleeding control and to reduce access-related complications, patient discomfort and post-procedural monitoring time after arteriotomy [11]. The quality improvement guidelines for vascular access and closure devices released by the Society of Interventional Radiology state that most of the currently available data derive from cardiovascular interventions and low-risk procedures among patients with low to moderate mortality risk, but data regarding interventional radiologic procedures are limited [2]. VCD complication rates do not significantly exceed those associated with manual compression, but they have introduced new VCD-related complications, including device failure, infection, and embolization of device components or acute thromboembolic occlusion. However, the advantages of VCDs, especially the fast ambulation, accelerated workflow, and shorter periods of patient immobilization, are important in an outpatient setting, and spur the growth of VCDs. In addition, patients are increasingly undertaking multi-agent anticoagulation and antiplatelet regimens, which raises the demand for a safe and stable closure of vascular access [12].

The VCDs currently available can be divided into three categories [2–4]. Passive closure devices prevent embolization or arterial occlusion as a result of their explicit extravascular components, but they require additional manual compression and encounter higher failure rates, especially in obese or cachectic patients and in those receiving multi-agent anticoagulation therapy [2, 13]. In contrast, active closure devices involve the implantation of some non-bioabsorbable foreign material, such as a mechanical plug device, suture, or nitinol clip and pro-coagulant material. The bioabsorbable components usually consist of bovine collagen, thrombin, polylactic acid or polyethylene glycol, and resolve within 60–90 days. They pose a potential risk of allergic reaction and a higher risk of infection and peripheral embolization. Some prohibit re-puncture within the first 30 days after implantation to avoid device dislocation and late failure. Collagen-based plugs, in particular, induce not only clot formation, but a local peri-adventitial inflammatory response that results in significant scarring and luminal narrowing, which are palpable for up to 90 days (personal observation; animal studies [8]). Considering the improving long-term survival rates after endovascular interventions, and the progressively greater possibility of re-punctures due to repetitive transarterial chemoembolization or selective internal radiation therapy in oncologic diseases and PTA in peripheral arterial occlusive disease (PAOD), scarring is of concern, as it may limit the

future use of this access vessel increase the risk of access-related complications due to reduced vessel conformability, elasticity and luminal diameter.

FISH deploys a plug consisting of bioabsorbable SIS, which is well established for the treatment of burns [9], because it improves the wound-healing process and prevents scarring. Under development since 2000, the premise behind FISH was to be a biocompatible VCD for vessel diameters starting at 3 mm, with a minimal risk of peripheral embolization. The plug acts in an intra- and extraluminal manner to achieve haemostasis quickly and safely. In contrast to other VCDs, whose intra- and extraluminal sealants are divided into separate parts, the FISH plug consists of only one piece, reducing the risk of intravascular dislodgement. Because FISH sought to combine the function of a sheath and a VCD, there are two models available: FISH ControlClose, which incorporates a cuff stabilizer and provides arterial closure over the wire, and FISH CombiClose™, which additionally maintains access during the endovascular procedure.

FISH ControlClose works like an access sheath, which is used to implant a small L-shaped piece of SIS to seal the puncture defect. SIS contains extracellular matrix and growth factors that induce healing rather than inflammation. Aside from the initial registration trial of the US Food and Drug Administration from 2004 to 2006, there are no available data available yet on FISH. This first prospective study including 255 patients with transfemoral access shows that FISH is an efficient and safe biodegradable mechanical plug device with a high technical success rate (98.8 %) and tolerably low minor and major complication rates (2.0 % and 1.6 %, respectively), based on current recommendations [2].

The overall failure rate was as low as or lower than those reported in meta-analyses of other VCDs, and met the criteria of the Society of Interventional Radiology [2, 14, 15]. The three cases with primary device failure had a very steep puncture channel in common, which caused a rectangular entry of FISH into the vessel and impaired its release. There was no device embolization and no infection of the device or of the puncture site. The only minor complication was a small local hematoma, which did not affect the length of in-hospital stay. One patient with a major complication required surgery, but achieving haemostasis in this case was complicated by additional risk factors: the patient was receiving triple-antiplatelet therapy due to a severe PAOD and coronary heart disease (CHD), and had already undergone a dozen interventions with access over the left CFA. Three other patients developed a pseudoaneurysm that was successfully treated by ultrasound- assisted compression combined with thrombin injection. Reconstruction of

the post-procedural course of these patients revealed that the period of immobilization was too short in all cases, as they had left the bed when unobserved, due to inconvenience and/or non-compliance. All complications and device failures were homogeneously distributed across the study period. In order to avoid the effects of a learning curve, one experienced interventionalist performed all arterial punctures and FISH deployments. Moreover, the initial ten implant procedures were excluded, although no device failure or complication occurred.

Prior studies have reported that the average TTH and TTA (11.3 ± 26.9 s; 73.0 ± 126.3 min) were reduced compared to the institutional standard of manual compression (678 ± 252 s; 360 ± 150 min) [11, 16]. FISH was well accepted in all patients, and no allergic reaction was observed. Only 12 patients (4.7 %) experienced pain during implantation, and the average level of pain never exceeded the median of the visual analogue scale, and was fairly low, at 3.1 ± 1.7 . Neither the type of access vessel nor the puncture direction had an impact on complication rates, as FISH is multifunctional, independent of the type and length of sheath, and available in 6 F and 7 F, adapting to a broader range of vessel diameters and able to seal defects of 5 F–7 F sheath systems. In contrast to other VCDs, morphological impairment of the access vessel such as calcifications or obesity did not affect the complication rate. Only the PTT correlated positively with the rate of complications, which is reasonable given that a high PTT promotes bleeding complications. No other predictor for complications or device failure was observed, although the average age of the study cohort was high, and a high incidence of cardiovascular risk factors were encountered.

One disadvantage of mechanical plug devices is the risk of secondary scarring caused by peri-adventitial inflammation. Objective evaluation of scarring is difficult, however, because there is no standard scoring system. The results of this study suggest that the biodegradable FISH device has overcome this imitation: among the 32 patients who underwent re-puncture, there was no evidence of luminal narrowing or relevant scarring deflecting the puncture needle, and patients did not suffer from device displacement or embolization. Only four patients had a manually palpable resistance, which did not deface the puncture needle. Two underwent re-puncture on the day after the initial puncture, and in these two, the resistance was explained by local induration due to slight bleeding and swelling of the vessel wall and residuals of FISH, which resolved after 90 days. The other two underwent re-puncture after 90 days. One was the patient discussed above, who required surgery, which causes more distinctive scarring. The other had suffered a groin

infection after coronary PTA 5 years ago.

Finally, certain limitations must be addressed. First, this is a single-arm evaluation of FISH that lacks a randomized comparison to manual compression, although a corresponding trial is under preparation. Second, the follow-up period was rather short, but the study included a subgroup analysis of patients who underwent re-puncture after 155 ± 128.8 days, and no one in this group reported any subjective discomfort. Moreover, re-puncture was uncomplicated in all cases, and 87.5 % showed no resistance of the groin whatsoever. A third limitation is the heterogeneity of the cohort, which may have biased the risk factor analysis. However, this is a feasibility study, and the rather unselective cohort with a high average age, high incidence of cardiovascular risk factors, and various anticoagulation medications represents a realistic patient group, although further evaluations in larger subgroups with specific risk factors are necessary.

6. References

1. Patel MR, Jneid H, Derdeyn CP et al (2010) Arteriotomy closure devices for cardiovascular procedures: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 122:1882–1893
2. Sheth RA, Walker TG, Saad WE et al (2014) Quality improvement guidelines for vascular access and closure device use. *J Vasc Interv Radiol* 25:73–84
3. Hon LQ, Ganeshan A, Thomas SM, Warakaulle D, Jagdish J, Uberoi R (2010) An overview of vascular closure devices: what every radiologist should know. *Eur J Radiol* 73:181–190
4. Treithl M, Eberhardt KM, Maxien D, Behrends B, Reiser MF (2013) Arterial closure devices. What device for which clinical situation? *Radiologe* 53:230–245
5. Schulz-Schupke S, Helde S, Gewalt S et al (2014) Comparison of vascular closure devices vs manual compression after femoral artery puncture: the ISAR-CLOSURE randomized clinical trial. *JAMA* 312:1981–1987
6. Nelson PR, Kracjer Z, Kansal N et al (2014) A multicenter, randomized, controlled trial of totally percutaneous access versus open femoral exposure for endovascular aortic aneurysm repair (the PEVAR trial). *J Vasc Surg* 59:1181–1193
7. Chevalier B, Lancelin B, Koning R et al (2003) Effect of a closure device on complication rates in high-local-risk patients: results of a randomized multicenter trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 58:285–291
8. Gargiulo NJ 3rd, Veith FJ, Ohki T et al (2007) Histologic and duplex comparison of the Perclose and Angio-Seal percutaneous closure devices. *Vascular* 15:24–29
9. Zhu J, Clark RA (2014) Fibronectin at select sites binds multiple growth factors and enhances their activity: expansion of the collaborative ECM-GF paradigm. *J Investig Dermatol* 134:895–901
10. Huppert P, Tacke J, Lawall H, Deutsche Gesellschaft für AG (2010) S3 guidelines for diagnostics and treatment of peripheral arterial occlusive disease. *Radiologe* 50:7–15
11. Koreny M, Riedmüller E, Nikfardjam M, Siostrzonek P, Mullner M (2004) Arterial puncture closing devices compared with standard manual compression after cardiac catheterization: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 291:350–357
12. Popma JJ, Satler LF, Pichard AD et al (1993) Vascular complications after

balloon and new device angioplasty. *Circulation* 88: 1569–1578

13. Lewis-Carey MB, Kee ST (2003) Complications of arterial closure devices. *Tech Vasc Interv Radiol* 6:103–106

14. Das R, Ahmed K, Athanasiou T, Morgan RA, Belli AM (2011) Arterial closure devices versus manual compression for femoral haemostasis in interventional radiological procedures: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 34:723–738

15. Reekers JA, Muller-Hulsbeck S, Libicher M et al (2011) CIRSE vascular closure device registry. *Cardiovasc Intervent Radiol* 34: 50–53

16. Biancari F, D'Andrea V, Di Marco C, Savino G, Tiozzo V, Catania A (2010) Meta-analysis of randomized trials on the efficacy of vascular closure devices after diagnostic angiography and angioplasty. *Am Heart J* 159:518–531

7. Tables

			Number	Percentage or range
Demographics	<i>Total patients</i>		255	
		Male	183	71.8%
		Female	72	28.2%
	<i>Age (years)</i>		71.4 ± 10.9	36 - 98
Risk factors	<i>Diabetes</i>		103	40.4%
		Insulin-dependent	52	20.4%
	<i>Arterial hypertension</i>		237	92.9%
	<i>Hyperlipidemia</i>		205	80.4%
	<i>Renal failure (stage)</i>	1 - 2	135	52.9%
		3	85	33.3%
		4	15	5.9%
		5	20	7.8%
	<i>PAOD</i>		238	93.3%
	<i>Smoking history</i>		145	56.9%
		Pack-years	45.1 ± 24.7	10 - 120
	<i>BMI (kg/m²)</i>		26.5 ± 4.3	20.3 - 33.1
		<18.5	9	3.5%
		18.5 - 24.9	88	34.5%
		25 - 29.9	119	46.7%
		30 - 34.9	31	12.2%
		35 - 39.9	6	2.4%
		>40	2	0.8%
	<i>Systolic blood pressure (mmHg)</i>		143 ± 19	120 - 240
Blood testing	<i>INR</i>		1.5 ± 6.5	0.9 - 103
	<i>PTT (s)</i>		34 ± 12	23 - 120
	<i>Thrombocytes (G/l)</i>		236 ± 97	34 - 799
	<i>Creatinine (mg/dl)</i>		1.6 ± 1.6	0.4 - 8.8
Medication	<i>Single antiplatelet therapy</i>		185	72.5%
	<i>Double antiplatelet therapy</i>		32	12.5%
	<i>Oral anticoagulant</i>		50	19.6%
		Coumarin	37	14.5%
		Rivaroxaban	13	5.1%
	<i>Heparin</i>		25	9.8%

PAOD peripheral arterial occlusive disease, BMI body mass index, INR international normalized ratio, PTT partial thromboplastin time

Table 1. Demographics, cardiovascular risk factors and anticoagulation among the study cohort (n=255)

		Number	Percentage or range
Type of procedure	<i>Diagnostic</i>	8	3.1%
	<i>Intervention</i>	247	96.9%
Kind of intervention	<i>PTA</i>	223	87.5%
	<i>Embolisation</i>	10	3.9%
	<i>Thrombectomy</i>	2	0.8%
	<i>Thrombolysis</i>	8	3.1%
	<i>TACE</i>	1	0.4%
	<i>Renal denervation</i>	1	0.4%
	<i>Removal of foreign bodies</i>	1	0.4%
Puncture direction	<i>Antegrade</i>	142	55.7%
	<i>Retrograde</i>	113	44.3%
Duration of procedure (min)		61.1 ± 189	4 - 2400
Sheath in place (min)		71.3 ± 221.7	7 - 2405
Heparin i.a.	<i>5000</i>	248	97.3%
	<i>7500</i>	3	1.2%
	<i>10,000</i>	2	0.8%

PTA percutaneous transluminal angioplasty, TACE transcatheter arterial chemoembolization, i.a. intra-arterial

Table 2. Procedural data of the study cohort (n=255)

		Number	Percentage or range
Access vessel	<i>CFA</i>	237	92.9%
	<i>SFA</i>	15	5.9%
	<i>Bypass or shunt</i>	3	1.2%
Side	<i>Left / right</i>	123 / 132	48.2% / 51.8%
	<i>Both</i>	7	2.7%
Sheath size	<i>6 F</i>	237	92.9%
	<i>7 F</i>	18	7.1%
FISH™ ControlClose™ size	<i>6 F</i>	237	92.9%
	<i>7 F</i>	18	7.1%
Vessel diameter (mm)		6.5 ± 1.7	2.7 – 14.5
Calcification	<i>None</i>	63	24.7%
	<i>Discrete</i>	61	23.9%
	<i>Moderate</i>	79	31%
	<i>Severe</i>	52	20.4%
Plaque		63	24.7%
Patch		20	7.8%
Tortuosity		69	27.1%
Arteriotomy (without closure device) within last 30 days		11	4.3%

CFA common femoral artery, SFA superficial femoral artery, F French

Table 3. Characteristics of the access vessel and of FISH™ ControlClose™ (n=255)

		Number	Percentage or range
Technical success		252	98.8%
	<i>Compression bandage in case of failure</i>	3	1.2%
Time to hemostasis (s)		11.3 ± 26.9	3 - 300
Time to ambulation (min)		73.0 ± 126.3	60 - 1440
Pain during implementation		12	4.7%
	<i>Severity (VAS 10 steps)</i>	3.1 ± 1.7	1.4 – 4.8
Bed rest (hours)		1.21 ± 2.1	1 - 24
Major complications		4	1.6%
	<i>Bleeding requiring surgery or transfusion</i>	1	0.4%
	<i>Pseudoaneurysm</i>	3	1.2%
Minor complications		5	2.0%
	<i>Small hematomas</i>	5	2.0%

VAS visual analogue scale

Table 4. Technical results, minor and major complication rates of FISH™ ControlClose™ (n=255)

		Number	Percentage or range
Re-punctures		32	12.5%
	<i>After interval</i>	155 ± 128.8	1 - 500
	<i>0 - 1 days</i>	2	0.8%
	<i>2 – 90 days</i>	8	3.1%
	<i>> 90 days</i>	22	8.6%
Access site scarring			
0 – 90 days	<i>None</i>	8	3.1%
	<i>Palpable resistance, no resistance during puncture</i>	2	0.8%
	<i>Palpable resistance, resistance during puncture</i>	0	0.0%
>90 days	<i>None</i>	20	7.8%
	<i>Palpable resistance, no resistance during puncture</i>	2	0.8%
	<i>Palpable resistance, resistance during puncture</i>	0	0.0%
Device displacement/embolization caused by re-puncture		0	0.0%

Table 5. Re-punctures after implantation of FISH™ ControlClose™ (n=255)

8. Figures

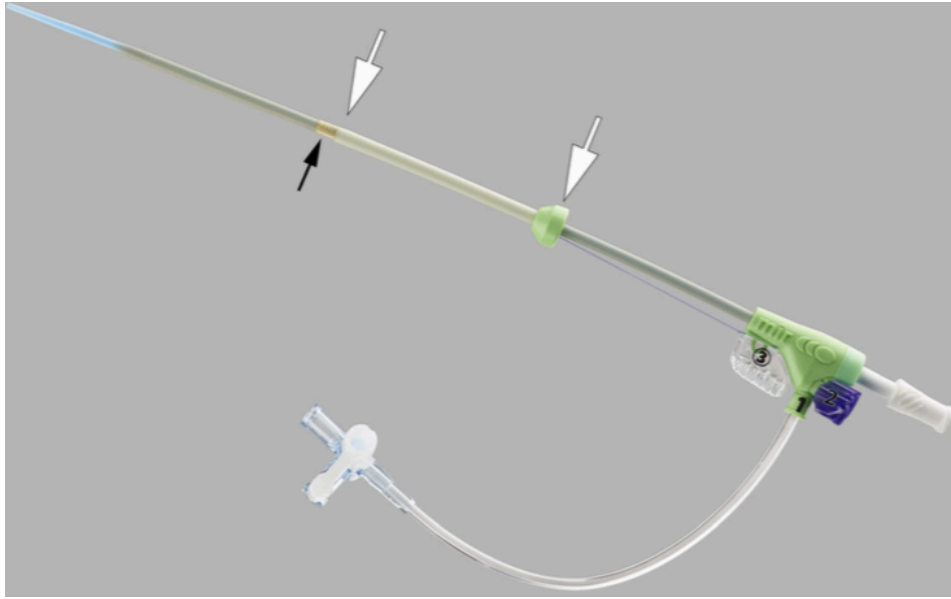


Figure 1 Fig. 1 The FISH™ ControlClose™ device has the look and configuration of a standard access sheath. The sliding tube on the body of the sheath acts as a “cuff stabilizer” (white arrows) to stabilize the position of the extravascular part of the L-shaped piece of SIS™ (black arrow) that acts as the active component. The side port (#1) is initially left open, as bleeding through the side port indicates correct positioning of the SIS. The violet knob next to the hub (#2) activates FISH, because it is connected to the release wire that releases the suture tab (#3) when it is withdrawn. The suture tab (#3) interfolds and presses the intravascular, long part of SIS against the vessel intima. After removal of the sheath and guide wire, hemostasis can be obtained by slightly pressing the cuff stabilizer against the outer vessel wall and simultaneously pulling back the suture tab.

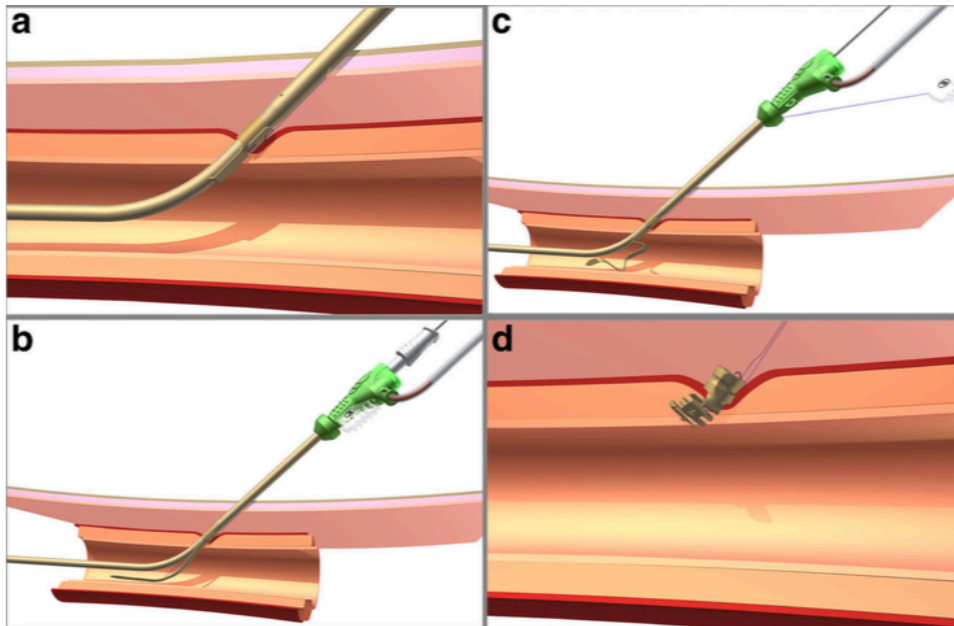


Figure 2. Steps for implantation of FISH™ ControlClose™ device. The FISH device replaces the access sheath, and is advanced into the vessel until blood flows through the side port, which then can be closed. (a) The cuff (smaller outer part of the L-shaped SISTM) is held against the outer surface of the vessel wall by the cuff stabilizer. Withdrawal of the violet knob next to the hub, which is connected to the release wire, releases the suture tab and activates FISH. (b) Advancing the sheath hub into the vessel until it gains contact with the cuff stabilizer releases the intravascular part of SIS. (c) Pulling back the suture tab until the suture straightens completely and until a resistance is felt, will interfold the intravascular, long part of SIS and press it against the inner vessel wall. With the cuff stabilizer kept in position, the sheath and guide wire can be removed. Residual blood flow can be stopped by slightly pressing the cuff stabilizer against the outer vessel wall and simultaneously pulling back the suture, sealing the puncture defect in an intravascular and extravascular manner. (d) When hemostasis is achieved, the cuff stabilizer can be removed, and the suture is cut below skin level. Reprinted with permission of Morris Innovative, Inc., Bloomington, IN, USA.

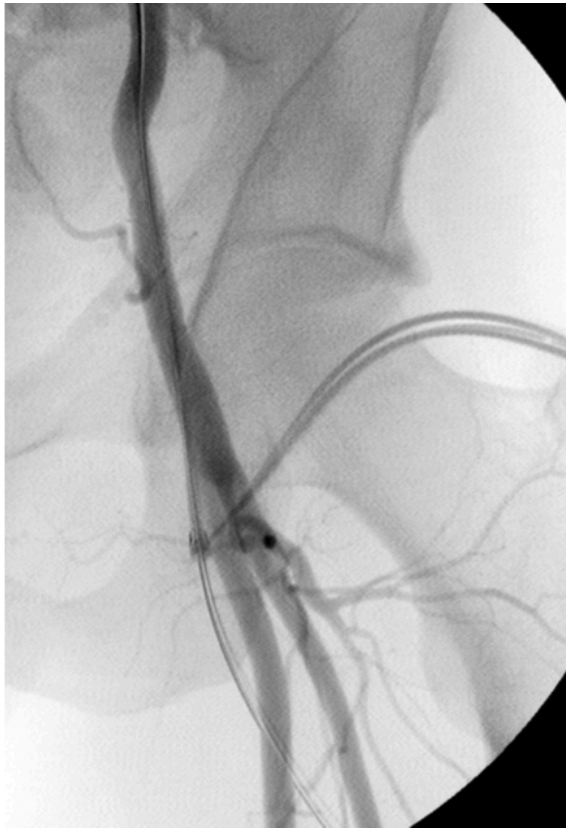


Figure 3. Angiographic image of the left CFA on the first day after the implantation of the FISH™ ControlClose™. No intravascular foreign body or irregularity of the vessel lumen can be seen. No device displacement occurred in this early re-puncture.

G. DANKSAGUNG

Mein besonders herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Marcus Treitl für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe, die Bereitstellung des Themas und des Arbeitsplatzes, die fortwährende Unterstützung und freundliche Betreuung und die zuverlässige Beantwortung all meiner Fragen.

Frau Priv.-Doz. Dr. med. Karla Maria Treitl danke ich besonders für ihre Hilfestellungen und warmherzige Betreuung.

Für das Korrekturlesen der Veröffentlichung „Treatment of male varicoceles by transcatheter polidocanol foam sclerotherapy: evaluation of clinical success, complications, and patients' satisfaction with regard to alternative techniques“ möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. biol. hum. Dipl. inform. MBA Stefan Wirth bedanken.

Bedanken möchte ich mich auch bei den Patienten, die an den zwei Studien teilgenommen haben und ohne deren Bereitschaft diese Arbeit nicht zustande hätte kommen können.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Eltern, Selma und Ozer Ali, die mir das Medizinstudium ermöglicht haben und mich immer unterstützt haben. Meinem Partner, Peter Martl, danke ich ebenfalls für seine Unterstützung.

H. LEBENSLAUF

Persönliche Daten

Name: Ali, Alma

Geboren am 02. Juli 1991 in Constanta, Rumänien

Staatsangehörigkeiten: rumänisch und deutsch, Familienstand ledig

Beruflicher Werdegang

Seit Juni 2017: Assistenzärztin an der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie am Universitätsklinikum Augsburg

Akademische Ausbildung

Dezember 2016: Approbation als Ärztin

Dezember 2016: Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, München

November 2015 - Oktober 2016: Praktisches Jahr

Oktober 2015: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, München

2012 – 2016: Studium der Humanmedizin, klinischer Studienabschnitt, LMU München

September 2012: Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, München

2010 – 2012: Studium der Humanmedizin, vorklinischer Studienabschnitt, LMU München

Schulische Ausbildung

Juli 2010: Diploma de Bacalaureat (rumänische Hochschulreife), Colegiul National Mircea cel Batran, Constanta, Rumänien

September 2002 – Juli 2010: Colegiul National „Mircea cel Batran“, Constanta, Rumänien (Gymnasium)

September 2000 – September 2002: Scoala Generala Nr. 3, Constanta, Rumänien (Grundschule)

September 1998 – September 2000: Scoala Generala Nr. 25, Constanta, Rumänien
(Grundschule)

Augsburg, den 21.01.2019