

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V07220459

Endoskopisk behandling af gastrisk antral vaskulær ektasi

Carina N. Bagge¹, Mustafa Bulut^{2, 3}, John Gásdal Karstensen^{3, 4}, Stig Borbjerg Laursen⁵ & Thomas Blixt²

1) Medicinsk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Køge, 2) Kirurgisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Køge, 3) Institut for Klinisk Medicin, Sundhedsvidenskabeligt Fakultet, Københavns Universitet, 4) Gastroenheden, Kirurgisk Sektion, Københavns Universitetshospital – Hvidovre Hospital, 5) Afdeling for Medicinske Mavetarmsygdomme, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger 2022;184:V07220459

HOVEDBUDSKABER

- Gastrisk antral vaskulær ektasi med dilaterede kar i antrum ventriculi kan forårsage blødningsanæmi.
- Medicinsk behandling er ikke fundet at være effektiv, og abdominal kirurgi er ikke udbredt.
- Endoskopiske behandlingsmuligheder er tolerable og relativt effektive med mulighed for at skifte ved svigt.

Tegn til øvre gastrointestinal blødning er en hyppig indlæggelses- og henvisningsårsag til gastroenterologiske afdelinger og ambulatorier. Hvor ulcus er den hyppigste årsag til øvre gastrointestinal blødning, findes der også andre sjældnere, men betydningsfulde årsager, herunder gastrisk antral vaskulær ektasi (GAVE) [1]. GAVE er en tilstand, hvor blodkarrene i antrum af ventriklen dilaterer og kan bløde intermitterende. F.eks. udgør GAVE op til 4% af øvre ikkevaricebetingede blødninger og 6% af øvre blødninger hos patienter med levercirrose [2]. Patogenesen er fortsat ikke kendt til fulde, men tilstanden er associeret til autoimmun sygdom, levercirrose og nyresygdom (Tabel 1), hvorfor de underliggende patologiske mekanismer muligvis er forskellige [3]. Mulige sygdomsfremkaldende årsager spænder bl.a. over hypergastrinæmisk stress til gastrisk motilitetsforstyrrelse, hvilket resulterer i øget kronisk mekanisk stress, som medfører fibromukosal hyperplasi og vaskulær ektasi [3].

TABEL 1 De hyppigste associerede tilstande til gastrisk antral vaskulær ektasi [3].

Immunologiske

Raynauds syndrom

Sklerodaktyli

Sjögrens syndrom

Systemisk sklerose

Primær biliær cirrose

Systemisk lupus erythematosus

Ikkeimmunologiske

Portal hypertension

Levercirrose

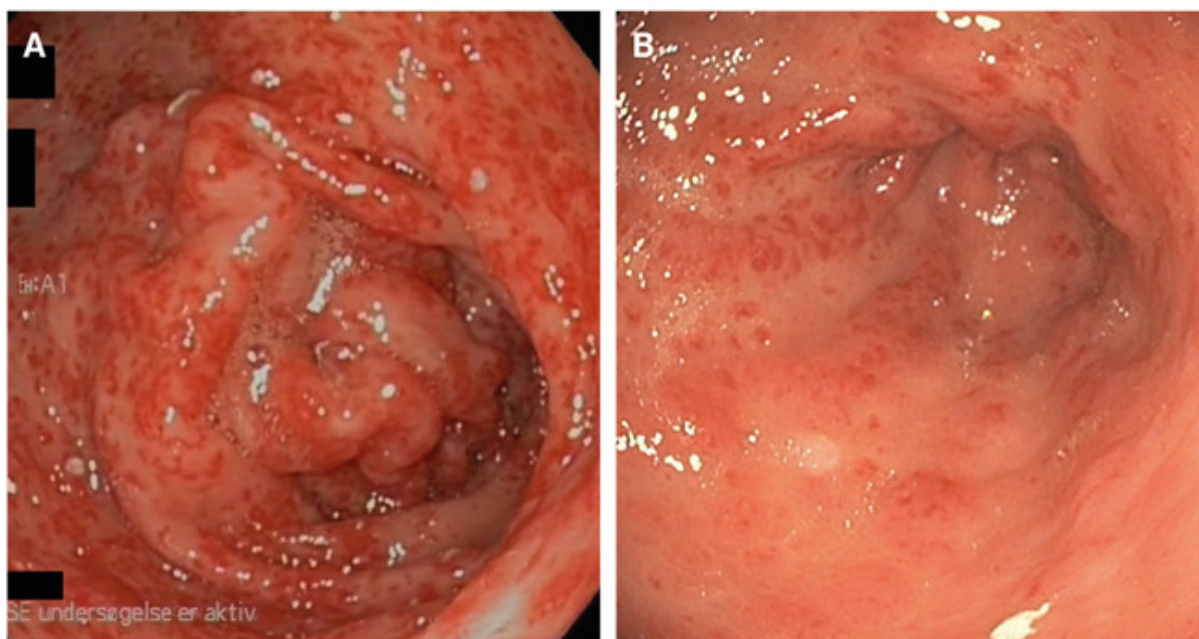
Kronisk nyreinsufficiens

Knoglemarvstransplantation

Hjertesygdomme

Diagnosen stilles endoskopisk, hvor GAVE har et karakteristisk makroskopisk udseende med longitudinale, dilaterede kar eller prikker oftest radierende fra pylorus ud i antrum, deraf navnet watermelon stomach, eller en mere diffus udbredelse, også kaldet honeycomb stomach [4, 5] (**Figur 1**). Sidstnævnte er bl.a. dominerende hos patienter med levercirrose [2, 5, 6].

FIGUR 1 Endoskopiske billeder af gastrisk antral vaskulær ektasi-forandringer. **A.** Honeycomb stomach. **B.** Watermelon stomach.



Differentialdiagnostisk er GAVE væsentlig at adskille fra portal hypertensiv gastropati (PHG). Hvor GAVE som udgangspunkt udgår fra antrum ventriculi, ses PHG hyppigst udgående fra fundus. Histologisk set er GAVE beskrevet med hyperplasi af foveolae i mucosa, lamina propria med dilaterede trombeholdige kar samt let fibromuskulær hyperplasi uden inflammatoriske celler [3, 4]. Bioptering fra GAVE er dog med risiko for falsk negative biopsier, idet man ofte ikke får væv nok til at fremstille submucosa og lamina propria tilstrækkeligt til, at de tromboseerede kar kan identificeres. Dette sammenholdt med de karakteristiske karforandringer ved endoskopi samt risikoen for at inducere blødning ved bioptering synes forsøg på histologisk verifikation sjældent indiceret.

Siden den første beskrivelse af GAVE i 1950'erne har behandlingsstrategierne skiftet [7]. Den farmakologiske behandling, herunder østrogen-progesteron, thalidomid, tranexamsyre, octreotid, betablokkere og methylprednisolon, har i mindre studier og caseserier ikke haft en overbevisende effekt og er ofte forbundet med ikke ubetydelige bivirkninger [2, 8-11]. Behandling af GAVE med disse lægemidler er derfor stort set forladt.

Omend den ultimative kirurgiske behandling af GAVE er antrektomi, findes der flere typer af endoskopisk terapi, som alle er mere skånsomme, hvorfor den endoskopiske behandling betragtes som den primære behandling af GAVE.

ENDOSKOPISK BEHANDLING

Endoskopisk findes flere behandlingsmodaliteter til behandling af GAVE, som overordnet kan inddeles i to grupper – de superficielle og dybe teknikker (Tabel 2). Hvor de superficielle teknikker kun involverer mucosa i ventriklen, berører de dybe teknikker også submucosa (Figur 2).

TABEL 2 Endoskopiske behandlingsteknikker ved gastrisk antral vaskulær ectasi.

Overfladiske

Argonplasmakoagulation

Radiofrekvensablation

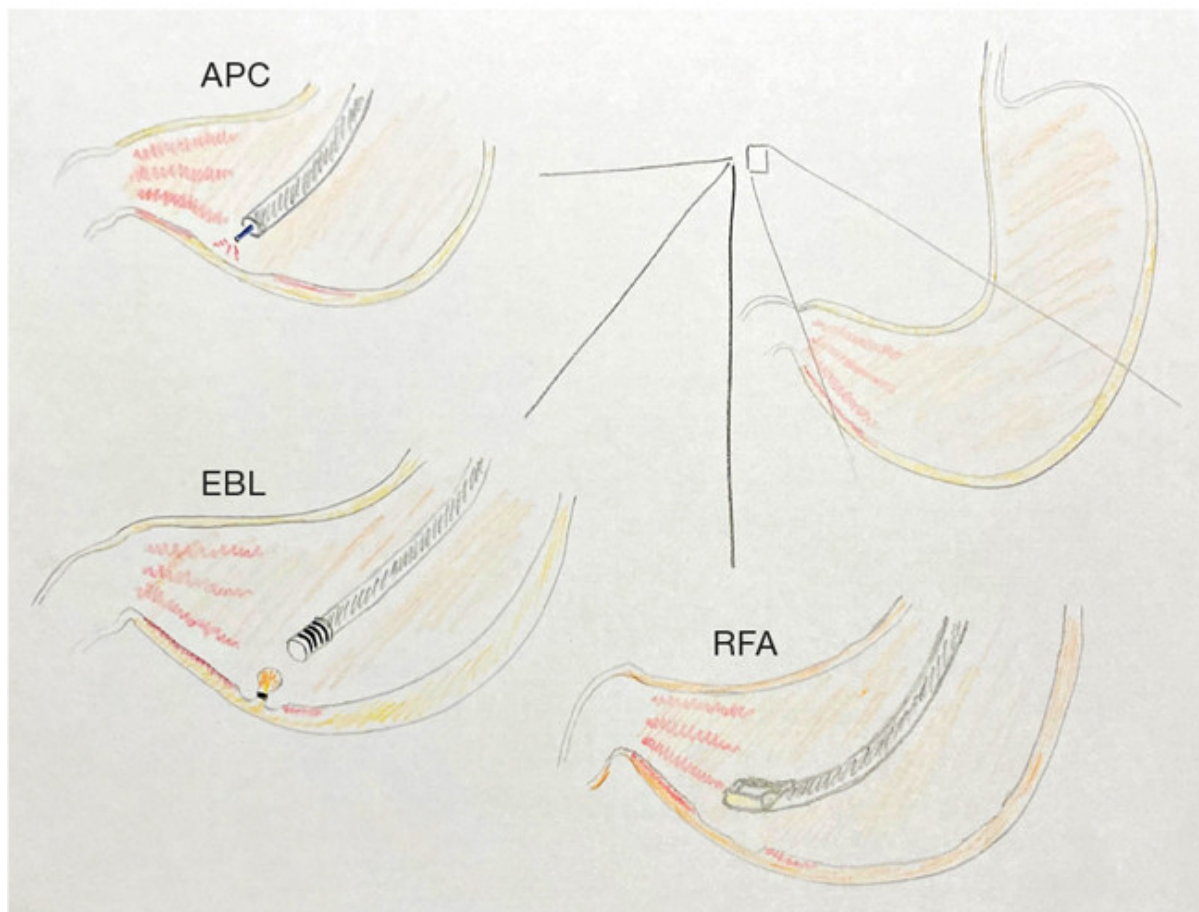
Laserbehandling

Kryobehandling

Dybe

Endoskopisk liggering

FIGUR 2 Skematisk tegning af de endoskopiske behandlingsmodaliteter af gastrisk antral vaskulær ektasi.



APC = argonplasmakoagulation; EBL = endoskopisk ligering;
RFA = radiofrekvensablation.

De superficielle teknikker omfatter bl.a. argonplasmakoagulation (APC) og radiofrekvensablation (RFA) samt neodmium-yttrium-aluminum (Nd:YAG)-laserterapi.

Mens der findes flere overfladiske teknikker, så er den eneste anvendte dybe teknik endoskopisk ligering (EBL).

Både APC-, RFA- og EBL-teknikkerne benyttes internationalt og er tilgængelige i Danmark, mens laserterapi og kryobehandling generelt er forladt pga. ineffektiviteten, højere komplikationsrater med risiko for bl.a. perforation, ulcus og pylorusstenose samt lav tilgængelighed [3].

I den videre gennemgang er fokus derfor lagt på APC-, EBL- og RFA-behandling. Definitionerne på effektivitet og behandlingssvigt varierer på tværs af den eksisterende litteratur. Hvor et sufficent respons ofte er rapporteret som en kombination af endoskopisk eradikation, stabilisering eller stigning i hæmoglobin samt fald i transfusionsbehovet, bliver recidiv ofte defineret som en kombination af endoskopiske forandringer foreneligt med GAVE samtidig med kliniske tegn på gastrointestinal blødning, fortsat jernmangelanæmi, stigende eller opstået transfusionsbehov og/eller fald i hæmoglobinniveauet. Derudover er sammenligning studierne imellem

vanskeliggjort af bl.a. manglende beskrivelse og inddeling af endoskopiske fund, manglende konsensus om transfusionskriterier og endemål samt heterogenitet mellem studiepopulationerne.

I Tabel 3 er de tre endoskopiske behandlingsmodaliteter anført med angivelse af fundet effekt og recidivrate, men det er væsentligt at gøre sig klart, at effekten og recidivrate af de forskellige behandlinger ikke direkte kan sammenlignes bl.a. grundet førnævnte årsager.

TABEL 3 Effekt af de endoskopiske behandlinger af gastrisk antral vaskulær ektasi.

Behandlingsmodalitet	Succesrate af 1. behandlingsseance, %	Behandlinger, gennemsnitligt n	Recidivrate, %
Argonplasmakoagulation	40-100	3,4	10-79
Endoskopisk ligation	78-100	2,4	8-48
Radiofrekvensablation	67-100	2,1	20-40

ARGONPLASMAKOAGULATION

APC har været benyttet ved kirurgi siden slutningen af 1970'erne og er blevet brugt endoskopisk siden 1990'erne. Ved APC udnyttes argongassens ledende egenskaber til at levere termisk energi til mucosa med relativt lav penetrationsdybde på 0,5-3 mm (Figur 2). Ved denne ikkekontaktbaserede teknik føres argongas via et kateter gennem gastroskopet, således at gassen bringes tæt på læsionerne. Idet den ioniserede gas har højere affinitet for mucosa, søger gassen fra spidsen af kateteret ned til den nærliggende mucosa, hvorved selv læsioner i en fold eller de læsioner, som ikke er placeret direkte foran endoskopet, kan behandles.

Behandlingen betragtes generelt som sikker, hvor milde komplikationer, som forbigående og selvlimiterende mavesmerter, opstår hos op mod 21% [12-14]. Sjældent forekommer blødninger, og alvorligere komplikationer som peritonitis og sepsis ses yderst sjældent [12-14].

Effekten er varierende med opnåelse af endoskopisk elimination af GAVE og/eller stigning i blodprocenten hos 40-100% af de behandlede [12, 13]. For at opnå en høj responsrate er der ofte behov for gentagelse af behandlingerne med ugers mellemrum. I et systematisk review over 24 studier gennemførtes i gennemsnit 3,4 APC-behandlinger for at opnå behandlingsrespons. Definitionen af respons inkluderer såvel endoskopisk eradikation som kliniske parametre, herunder stigning af hæmoglobin og fald i transfusionsbehov [15]. Trods det initiale positive respons beskrives tilbagefald blandt 10-79%, ofte med behov for yderligere intervention [12, 13, 16]. Ved recidiv kan APC-behandlingen gentages, alternativt kan skift til anden endoskopisk behandlingsmodalitet som EBL eller RFA overvejes.

ENDOSKOPISK LIGERING

Det første behandlingsforsøg med EBL til GAVE-forandringer blev beskrevet i 2006 [17].

Teknikken er den samme, som benyttes ved ligation af varicer i øsofagus, hvor slimhinden suges op i en plastikcap, hvorefter der frigives en elastik over den opsugede slimhinde. Den mekaniske strangulation af læsionerne resulterer i trombosering af kapillærerne, iskæmisk nekrose og senere fibrose. Behandlingen når dybere end APC, idet både mucosa og en del af submucosa suges op i plastikcappen, og fibrosen dermed opnås i submucosa (Figur 2).

Prævalensen af komplikationer er observeret ved 8-16%, og som oftest opleves forbigående kvalme og milde

mavesmerter. Derudover er der en lille risiko for blødning og hyperplastiske polypper, og risiciene er på niveau med APC-behandling [13, 14, 18-20].

Endoskopisk succes med komplet eller nærkomplet makroskopisk eradikation af GAVE og hæmoglobinkontrol er fundet hos 78-100%, hvor tilbagefaldsprocenten er 8-48 [13, 19].

I en samlet analyse over effekten af EBL ved GAVE opnåede 81% behandlingsrespons, defineret som komplet eller nærkomplet endoskopisk eradikation samtidig med stabilisering af hæmoglobin og/eller fald i transfusionsbehovet [20]. Af den inkluderede population i studiet var 22% tidligere APC-behandlet, og det gennemsnitlige antal behandlinger var 2,4 med i alt 15 elastikker pr. patient for at opnå respons.

I flere retrospektive undersøgelser og randomiserede kontrollerede undersøgelser er der fundet et bedre behandlingsrespons ved EBL end ved APC med behov for færre behandlingssessioner, større stigning i hæmoglobinniveauet, mindre blodtransfusionsbehov samt lavere forekomst af reblødninger [14, 18, 21-23]. Derudover viser undersøgelser en tendens mod en lavere recidivfrekvens og transfusionsbehov ved EBL end ved APC-behandling [23, 24].

RADIOFREKVENSABLATION

RFA er baseret på vævskontakt og leverer højfrekvente radiobølger til en elektrode, som sætter vævets protoner i svingninger og dermed frembringer varme til vævsødelæggelse. Ablationsdybden er typisk 0,5-1 mm, og man opnår generelt en mere ensartet ablation med mere kontrolleret dosis end ved APC-behandling. RFA er dog omkostningstung og ofte kun tilgængelig på større centre, men behandlingen er effektiv og sikker. Overordnet set opnås hæmoglobinkontrol hos 67-100%, og op mod 90% opnår endoskopisk eradikation [12, 13, 15, 25-27], særligt for de APC-refraktære [25]. Recidivfrekvensen, herunder transfusionsbehov, synes mindre end ved APC-behandling og ligger på 20-40% i retrospektive studier [13, 26, 28]. Der findes dog intet randomiseret komparativt studium af RFA over for APC, og langtidsobservationerne efter RFA er begrænsede. En sammenlignende analyse af 35 studier rapporterede det endoskopiske behandlingsrespons ved followup større ved RFA end APC, hhv. 95% og 66%, hertil også lavere gennemsnitsantal behandlinger for RFA end for APC: hhv. 2,1 og 3,4 behandlinger [15]. Dette er i tråd med andre observationelle studier med forkortet behandlingstid og hospitalsophold, mere markant stigning i hæmoglobinniveauet samt længere tid til recidivbehandling ved RFA-behandling [13]. Derimod var kliniske parametre, heriblandt den relative stigning i hæmoglobinniveauet, postprocedure og lavere transfusionsbehov, til fordel for APC-behandling [15]. Værd at nævne er imidlertid, at pooled gennemsnitlig followup var tre gange så langt for APC, og omtrent halvdelen af patienterne behandlet med RFA havde svigtet på APC [15].

Komplikationer ved RFA, herunder hyperplastiske polypper samt superficielle og blødende ulcera, er beskrevet hos op til 15% [13, 25, 26, 28]. Overordnet set synes komplikationerne dog ikke hyppigere end ved APC-behandling [26, 28-30].

Konklusion

GAVE er en velbeskrevet årsag til øvre gastrointestinal blødning. Behandlingen kan være udfordrende, og ofte medfører tilstanden recidiverende transfusionskrævende anæmi og behov for jernbehandling. De medicinske behandlinger er beskrevet med begrænset effekt og forbundet med betydelige bivirkninger. Endoskopisk har APC været benyttet i årtier og er ofte betragtet som førstevalget til behandling af GAVE, men flere studier tyder på, at RFA og EBL er sikre og relativt effektive som både primær og APC-refraktær behandling af GAVE. Nogle studier finder de to modaliteter APC-overlegne med hensyn til opnåelse af hæmostase, gennemsnitsantal

behandlinger og recidivfrekvens. Sammenligning af den eksisterende litteratur er dog besværliggjort af bl.a. heterogeniteten i studiepopulationerne, manglende gradering af endoskopiske fund, varierende transfusions- og succeskriterier samt apparaturindstillinger. Derudover er studierne generelt retrospektive og præget af lav styrke med inklusion af højst 44 patienter i de originale studier. I betragtning af mangel på sammenlignende randomiserede studier af tilstrækkelig styrke, langtidsopfølgning og differentiering mellem subgrupper, herunder komorbiditeter og antikoagulerende behandling, er det ikke muligt på nuværende tidspunkt at lave en evidensbaseret anbefaling af endoskopisk behandlingstilgang. Alle tre modaliteter betragtes som sikre, tolerable og relativt effektive, hvorfor de samlet set må anslås som attraktive behandlingsalternativer til hinanden.

Korrespondance Carina N. Bagge. E-mail: c.n.bagge@gmail.com

Antaget 12. oktober 2022

Publiceret på ugeskriftet.dk 19. december 2022

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V07220459

SUMMARY

Endoscopic treatment of gastric antral vascular ectasia

Carina N. Bagge, Mustafa Bulut, John Gásdal Karstensen, Stig Borbjerg Laursen & Thomas Blixt

Ugeskr Læger 2022;184:V07220459

Gastric antral vascular ectasia is characterized endoscopically by stripes of dilated blood vessels in the antrum. It is a well-known cause of gastrointestinal blood loss, anaemia, and recurrent need for blood transfusion. The treatment may be challenging, and an overview is given in this review. Pharmacological treatment has not been effective, endoscopic treatment is more tolerable than abdominal surgery. The endoscopic modalities, including argon plasma coagulation, endoscopic band ligation, and radiofrequency ablation are safe and relative efficient. Comparative studies are sparse but indicate the modalities as equally effective.

REFERENCER

1. Laine L, Yang H, Chang SC, Datto C. Trends for incidence of hospitalization and death due to GI complications in the United States from 2001 to 2009. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(8):1190-5; quiz 1196.
2. Dulai GS, Jensen DM, Kovacs TOG et al. Endoscopic treatment outcomes in watermelon stomach patients with and without portal hypertension. *Endoscopy.* 2004;36(1):68-72.
3. Fuccio L, Mussetto A, Laterza L et al. Diagnosis and management of gastric antral vascular ectasia. *World J Gastrointest Endosc.* 2013;5(1):6-13.
4. Jabbari M, Cherry R, Lough JO et al. Gastric antral vascular ectasia: the watermelon stomach. *Gastroenterology.* 1984;87(5):1165-70.
5. Ito M, Uchida Y, Kamano S et al. Clinical comparisons between two subsets of gastric antral vascular ectasia. *Gastrointest Endosc.* 2001;53(7):764-70.
6. Fuccio L, Zagari RM, Serrani M et al. Endoscopic argon plasma coagulation for the treatment of gastric antral vascular ectasia-related bleeding in patients with liver cirrhosis. *Digestion.* 2009;79(3):143-50.
7. Rider JA, Klotz AP, Kirsner JB. Gastritis with veno-capillary ectasia as a source of massive gastric hemorrhage. *Gastroenterology.* 1953;24(1):118-23.

8. Tran A, Villeneuve JP, Bilodeau M et al. Treatment of chronic bleeding from gastric antral vascular ectasia (GAVE) with estrogen-progesterone in cirrhotic patients: an open pilot study. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(10):2909-11.
9. Novitsky YW, Kercher KW, Czerniach DR, Litwin DEM. Watermelon stomach: pathophysiology, diagnosis, and management. *J Gastrointest Surg.* 2003;7(5):652-61.
10. Klímová K, Padilla-Suárez C, Giménez-Manzorro Á et al. Octreotide long-active release in the treatment of gastrointestinal bleeding due to vascular malformations: cost-effectiveness study. *Rev Esp Enferm Dig.* 2015;107(2):79-88.
11. Peng M, Guo X, Yi F et al. Pharmacotherapy for the treatment of gastric antral vascular ectasia: a narrative review. *Adv Ther.* 2021;38(10):5065-5077.
12. Zepeda-Gómez S. Endoscopic treatment for gastric antral vascular ectasia: current options. *GE Port J Gastroenterol.* 2017;24(4):176-182.
13. Peng M, Guo X, Yi F et al. Endoscopic treatment for gastric antral vascular ectasia. *Ther Adv Chronic Dis.* 2021;12:20406223211039696.
14. Fábíán A, Bor R, Szabó E et al. Endoscopic treatment of gastric antral vascular ectasia in real-life settings: argon plasma coagulation or endoscopic band ligation? *J Dig Dis.* 2021; 22(1):23-30.
15. McCarty TR, Rustagi T. Comparative effectiveness and safety of radiofrequency ablation versus argon plasma coagulation for treatment of gastric antral vascular ectasia: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2019;53(8):599-606.
16. Boltin D, Gingold-Belfer R, Lichtenstein L et al. Long-term treatment outcome of patients with gastric vascular ectasia treated with argon plasma coagulation. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26(2):588-93.
17. Sinha SK, Udawat HP, Varma S et al. Watermelon stomach treated with endoscopic band ligation. *Gastrointest Endosc.* 2006;64(6):1028-31.
18. Sato T, Yamazaki K, Akaike J. Endoscopic band ligation versus argon plasma coagulation for gastric antral vascular ectasia associated with liver diseases. *Dig Endosc.* 2012;24(2):237-42.
19. Zepeda-Gómez S, Sultanian R, Teshima C et al. Gastric antral vascular ectasia: a prospective study of treatment with endoscopic band ligation. *Endoscopy.* 2015;47(6):538-40.
20. Mohan BP, Toy G, Kassab LL et al. Endoscopic band ligation in the treatment of gastric antral vascular ectasia: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2021;94(6):1021-1029.e10.
21. Keohane J, Berro W, Harewood GC et al. Band ligation of gastric antral vascular ectasia is a safe and effective endoscopic treatment. *Dig Endosc.* 2013;25(4):392-6.
22. Wells CD, Harrison ME, Gurudu SR et al. Treatment of gastric antral vascular ectasia (watermelon stomach) with endoscopic band ligation. *Gastrointest Endosc.* 2008;68(2):231-6.
23. Hirsch BS, Ribeiro IB, Funari MP et al. Endoscopic treatment of gastric antral vascular ectasia. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2022;68(2):125-134.
24. McCarty TR, Hathorn KE, Chan WW, Jajoo K. Endoscopic band ligation in the treatment of gastric antral vascular ectasia: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open.* 2021;9(7):E1145-E1157.
25. Senzolo M, Realdon S, Zanetto A et al. Endoscopic radiofrequency ablation for the treatment of severe gastric antral vascular ectasia in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021;33(11):1414-1419.
26. McGorisk T, Krishnan K, Keefer L, Komanduri S. Radiofrequency ablation for refractory gastric antral vascular ectasia (with video). *Gastrointest Endosc.* 2013;78(4):584-8.
27. Magee C, Lipman G, Alzoubaidi D et al. Radiofrequency ablation for patients with refractory symptomatic anaemia secondary to gastric antral vascular ectasia. *United European Gastroenterol J.* 2019;7(2):217-224.
28. Markos P, Bilic B, Ivekovic H, Rustemovic N. Radiofrequency ablation for gastric antral vascular ectasia and radiation proctitis. *Indian J Gastroenterol.* 2017;36(2):145-148.
29. Gross SA, Al-Haddad M, Gill KRS et al. Endoscopic mucosal ablation for the treatment of gastric antral vascular ectasia with the HALO90 system: a pilot study. *Gastrointest Endosc.* 2008;67(2):324-7.
30. Dray X, Repici A, Gonzalez P et al. Radiofrequency ablation for the treatment of gastric antral vascular ectasia. *Endoscopy.* 2014;46(11):963-9.