

Aus der I. Medizinischen Klinik
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. med. Martin Borggrefe)

**Vergleichende Analyse der Effektivität von zwei Gefäßverschluss-
Systemen nach perkutaner Koronarintervention**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Sebastian Baron

aus
Bruchsal
2020

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Prof. Dr. med. Ibrahim Akin

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit
gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
1 EINLEITUNG	2
1.1 Koronare Herzkrankheit und perkutane Koronarintervention.....	3
1.2 Blutungskomplikationen und Antikoagulation	7
1.3 Gefäßverschluss-Systeme	9
1.4 StarClose SE® und das TR-Band®.....	11
1.5 Fragestellung dieser Arbeit.....	15
2 MATERIAL UND METHODEN	16
2.1 Patientenrekrutierung	16
2.2 Datenerfassung	18
2.3 Ablauf der perkutanen Koronarintervention	18
2.4 Anwendung der Verschluss-Systeme.....	21
2.5 Primäre und sekundäre Endpunkte	25
2.6 Statistische Analyse	28
3 ERGEBNISSE	29
3.1 Studienpopulation.....	29
3.2 Antithrombotische Therapien der Patienten	32
3.3 Primäre und sekundäre Endpunkte	33
3.4 Uni- und multivariate logistische Regressionsanalysen.....	39
4 DISKUSSION	42
4.1 Endpunkte und Patientencharakteristiken	43
4.2 Prävalenz von Blutungskomplikationen	47
4.3 Endpunkte und antithrombotische Therapien	51

4.4 Studienlimitierungen	53
4.5 Schlussfolgerung	55
5 ZUSAMMENFASSUNG	56
6 LITERATURVERZEICHNIS	58
7 EIGENE PUBLIKATIONEN.....	75
8 LEBENSLAUF	76
9 DANKSAGUNG	77

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACS	Akutes Koronarsyndrom (engl.: acute coronary syndrom)
ACVB	Aorto-Coronar-Venöser-Bypass
AP	Angina pectoris
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
CTO	Chronischer (>3 Monate) totaler Koronarverschluss (engl.: chronic total occlusion)
EKG	Elektrokardiogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
MACE	schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (engl.: major adverse cardiovascular events)
MAE	schwere unerwünschte Ereignisse (engl.: major adverse events)
MRT	Magnetresonanztomographie
NACE	Zusammenschau aus MACE und „non-coronary artery bypass graft“ bedingten Blutungen (engl.: net adverse cardiac events)
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt (engl.: non-ST-segment elevation myocardial infarction)
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	perkutane Koronarintervention (engl.: percutaneous coronary intervention)
STEMI	ST-Hebungs-Myokardinfarkt (engl.: ST-segment elevation myocardial infarction)
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TLR	Revaskularisation der Zielläsion (engl.: target lesion revascularization)
TVR	Revaskularisation des Zielgefäßes (engl.: target vessel revascularization)

1 EINLEITUNG

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist sowohl in Deutschland als auch weltweit die häufigste Todesursache (Global 2016). In den Vereinigten Staaten von Amerika liegt die Prävalenz in der Bevölkerung bei 6,3%. Etwa 695.000 US-Amerikaner erleiden innerhalb eines Jahres ein koronares Erstereignis im Sinne eines Myokardinfarkts mit stationärer Behandlung oder den kardialen Tod (Benjamin, Blaha et al. 2017). In Deutschland litten im Jahr 2016 insgesamt 3,7% der Frauen und 6% der Männer an einer KHK (Busch 2017). Auch wenn die Inzidenz und die Mortalität der KHK in Deutschland seit mehreren Jahrzehnten rückläufig ist, beliefen sich die Hospitalisationskosten im Jahr 2015 auf 3,7 Milliarden Euro (Robert Koch-Institut 2015; Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2015).

Die KHK als Manifestation der Atherosklerose an den Koronararterien präsentiert sich klinisch zumeist mit dem Leitsymptom der typischen Angina pectoris (AP) mit retrosternalem Druckschmerz und Ausstrahlung in den linken Arm, Oberbauch oder Rücken. Diagnostisch stehen neben der Anamnese und der körperlichen Untersuchung vor allem die technischen Untersuchungsbefunde aus Elektrokardiographie (EKG) und Ergometrie, sowie bildgebende Verfahren im Mittelpunkt. Das optimale therapeutische Vorgehen beinhaltet neben einer Lebensstilmodifikation, der Detektion und Behandlung von Risikofaktoren, sowie der präventiven und symptomatischen medikamentösen Therapie auch die Revaskularisation durch eine perkutane Koronarintervention (engl.: percutaneous coronary intervention, PCI) oder eine aortokoronarvenöse Bypass-Operation (ACVB) (Fox, Garcia et al. 2006, Graham, Atar et al. 2007). Besonders bei Patienten mit fortgeschrittener KHK und moderater bis schwerer Ischämiebelastung zeigt die Revaskularisation positive Effekte auf die Lebensqualität und das Überleben (Simoons and Windecker 2010).

Die KHK kann sich jedoch ebenfalls als akutes Koronarsyndrom (engl.: acute coronary syndrom, ACS) präsentieren. Hierunter werden neben dem ST-Hebungsinfarkt (engl.: ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) auch der Nicht-ST-Hebungsinfarkt (engl.: non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI) und die instabile Angina pectoris zusammengefasst. Ätiologisch steht in diesen Fällen die Ruptur eines atherosklerotischen Plaques mit dem darauffolgenden partiellen oder vollständigen thrombotischen Verschluss einer Koronararterie im Vordergrund. Auch

hier ist die klinische Präsentation mit Brustschmerzen entscheidend für den nachfolgenden diagnostisch-therapeutischen Ablauf. Neben dem 12-Kanal-EKG komplettieren laborchemisch bestimmte Biomarker, wie das hoch-sensitive kardiale Troponin, die Diagnostik und sind mitentscheidend für die Risikostratifizierung und Therapie (Roffi, Patrono et al. 2016). Wird ein STEMI diagnostiziert, sollte innerhalb von maximal 120 Minuten nach der Diagnosestellung eine PCI durchgeführt werden. Ist dies nicht absehbar möglich, besteht die Möglichkeit der Fibrinolyse (Ibanez, James et al. 2018). Beim NSTEMI wird in der Mehrzahl der Fälle ebenfalls eine invasive Strategie mit Koronarangiographie und möglicher PCI gewählt (Roffi, Patrono et al. 2016).

Blutungen an der arteriellen Zugangsstelle (engl.: access-site bleedings), unabhängig von der Größe, sind im Rahmen PCI eine der relevantesten Komplikationen, da sie zu einer erhöhten Krankenhaus-, 30-Tages-, und Langzeitmortalität führen (Kinnaird, Stabile et al. 2003, Eikelboom, Mehta et al. 2006). Der Einsatz von arteriellen Gefäßverschluss-Systemen (engl.: vascular closure devices) kann die Rate an Komplikationen und Blutungen möglicherweise verringern (Schulz-Schupke, Helde et al. 2014, Su, Chang et al. 2018). Ebenso kann dies durch die Nutzung des radialen Zugangswegs erreicht werden (Mamas, Ratib et al. 2013).

1.1 Koronare Herzkrankheit und perkutane Koronarintervention

Am 16. September 1977 wurde durch Andreas Roland Grüntzig im Universitätsklinikum Zürich die weltweit erste PCI durchgeführt. Zuvor hatte dieser bereits über vier Jahre periphere Angioplastien durchgeführt (Meier 2015). Hiernach nahm die Zahl der Koronarinterventionen über die Jahre beständig zu. Die per Fragebogen erhobenen Zahlen der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zeigten für den Zeitraum von 1992 bis 2004 innerhalb Europas eine Zunahme der durchgeführten PCI von 184.000 auf 885.000 und einen Anstieg der PCI mit Einsatz eines Stents von 3.000 auf 770.000. Die damaligen Zahlen legten einen Anstieg auf über 1,5 Millionen PCI pro Jahr bis 2010 nahe (Cook, Walker et al. 2007). Bevor immer mehr evidenzbasierte Studien zur Überlegenheit des radialen Gefäßzugangs veröffentlicht wurden, ist die Mehrzahl der PCI über den transfemorale Zugang durchgeführt worden. Wurde zunächst ein schrittweiser Wechsel vom femoralen auf den radialen Zugang vorgeschlagen, gilt der radiale Zugang mittlerweile als Goldstandard (Hamon, Pristipino et al. 2013, Neumann, Sousa-Uva et al. 2018).

Für das Auffinden der Zugangstelle an der Leiste wird in 60% der Fälle allein die Puls palpation der A. femoralis durchgeführt. Deutlich seltener wird der Ultraschall oder die Fluoroskopie verwendet (Damluji, Nelson et al. 2017). Da sich in 93% der Fälle der am stärksten zu tastende Femoralispuls direkt über der A. femoralis befindet, kann durch diese Methode eine konstante Treffsicherheit erreicht werden (Cox 2008).

Die Durchführung einer diagnostischen Angiographie oder einer PCI kann unabhängig von der Wahl des Zugangsweges zu lokalen Gefäßkomplikationen (i.e. Pseudoaneurysma, arteriovenöse-Fistel, Dissektion, Retroperitonealhämatom) und Blutungen (i.e. Hämatom, unkontrollierte Blutung) an der Zugangsstelle führen, die wiederum sowohl die Morbidität als auch die Mortalität erhöhen (Bhatty 2011). Die Studienlage bezüglich der Inzidenz dieser Komplikationen ist aufgrund unterschiedlicher Studienpopulationen uneinheitlich. Klar scheint jedoch, dass es im Rahmen von femoralen PCI im Verhältnis zu diagnostischen Angiographien aufgrund der eingesetzten Antikoagulation und dem größeren Schleusendurchmesser zu höheren Komplikationsraten kommt (Bhatty 2011). Zwar ist das Auftreten von Blutungskomplikationen unabhängig von der Punktionshöhe der A. femoralis (Sartorius, Behnes et al. 2017), allerdings wurden sowohl patienten- als auch eingriffsbezogene Risikofaktoren für das Auftreten von Gefäßkomplikationen identifiziert. So zählen sowohl das weibliche Geschlecht, höheres Alter, Niereninsuffizienz und erhöhte Kreatininwerte, die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und niedrige Thrombozytenzahlen als solche Faktoren (Piper, Malenka et al. 2003). Ein kleinerer Schleusendurchmesser und ein früher Schleusenzug hingegen können patientenunabhängig das Komplikationsrisiko reduzieren (Wiley, White et al. 2002, Bhatty 2011). Für die Behandlung von komplexen Koronarläsionen zeigte die transfemorale PCI kürzere Untersuchungs- und Fluoroskopiezeiten im Vergleich zur PCI über den transradialen Zugangsweg (Koifman, Gaglia et al. 2017).

Zum Erreichen der Hämostase wird in der Hälfte der durchgeführten transfemorale Eingriffe die manuelle Kompression verwendet. Etwa 40% der Operateure verwenden darüber hinaus Gefäßverschluss-Systeme unterschiedlicher Art (Damluji, Nelson et al. 2017). Diese haben hohe Erfolgsraten, zeigen ein geringes Auftreten von Komplikationen und können die Dauer bis zur Hämostase zusätzlich verringern (Noori and Eldrup-Jorgensen 2018).

Die PCI über den transradialen Zugangsweg wurde das erste Mal 1993, die erste radiale Koronarangiographie bereits vier Jahre zuvor beschrieben (Campeau 1989, Kiemeneij and Laarman 1993). Seitdem hat der transradiale Zugangsweg in den vergangenen Jahren deutlich an Bedeutung gewonnen. Wurden in den Vereinigten Staaten in den Jahren 2004 - 2007 nur etwa 1,3% der PCI über den radialen Zugangsweg durchgeführt, zeigte sich in einer erneuten statistischen Erhebung im Zeitraum von 2008 - 2011, dass mittlerweile etwa 16% der PCI über den Zugang am Handgelenk stattfinden (Feldman, Swaminathan et al. 2013, Rao, Hess et al. 2014). Ebenso stieg von 2007-2011 die Zahl der transradial behandelten STEMI in den USA von 0,9% auf 6,4% an, ohne dass sich ein signifikanter Unterschied bezüglich des Behandlungserfolges zeigte (Baklanov, Kaltenbach et al. 2013). In Deutschland erreichte der radiale Zugangsweg innerhalb des Zeitraums von 2008-2012 eine Anwendungsquote von 24% (Bauer, Hochadel et al. 2015).

Seit dem Beginn der transradialen Durchführung einer PCI hat sich dieser Zugangsweg insbesondere durch das deutlich verringerte Risiko von zugangsassozierten Blutungen und Gefäßkomplikationen wie arteriovenösen Fisteln oder Pseudoaneurysmata etabliert. Einschränkungen bezüglich technischer Möglichkeiten oder des Behandlungserfolges aufgrund des radialen Zugangs gegenüber dem transfemorale Zugang sind selten (Nathan and Rao 2012). Auch komplexere PCI an Bifurkationen, chronische Koronarverschlüsse (engl.: chronic total occlusion, CTO) oder Rotablationen konnten sicher, effektiv und teils mit geringeren Raten an zugangsassozierten Blutungen als beim femoralen Zugangsweg durchgeführt werden (Khan, Panchal et al. 2018, Sgueglia, Gioffre et al. 2018, Tatlisu 2018). Darüber hinaus wurden kürzere Krankenhausaufenthaltszeiten und ein erhöhter Patientenkomfort nachgewiesen (Campelo-Parada, Carrie et al. 2018). 90% der transradial behandelten Patienten in der RIVAL-Studie würden den transradialen Zugangsweg bei der nächsten Intervention wieder wählen, verglichen mit nur 49% der transfemorale behandelten Patienten, die sich wieder über den femoralen Zugang behandeln lassen würden (Jolly, Yusuf et al. 2011).

Bei einem BMI >35 kg/m² und einem Alter unter 70 Jahren wird von vielen Operateuren der radiale Zugangsweg bevorzugt (Yee, Kumar et al. 2018). Weitere Studien konnten zeigen, dass der radiale im Vergleich zum femoralen Zugangsweg im Falle eines STEMI mit einer deutlichen Reduktion der Mortalität und dem geringeren Auftreten von schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen assoziiert ist (engl.: major

adverse cardiovascular events, MACE). Zudem kommt es zu weniger lokalen Gefäßkomplikationen und Blutungen (Mehta, Jolly et al. 2012, Mamas, Ratib et al. 2013). Die aktuellste Studie hierzu (MATRIX) konnte die geringere Rate an MACE innerhalb von einem Jahr zwar nicht bestätigen, jedoch zeigte sich innerhalb von 30 Tagen ein geringeres Auftreten von NACE (engl.: net adverse cardiac events), definiert als Zusammenschau von MACE und „non-coronary artery bypass graft“-bedingten Blutungen (Valgimigli, Frigoli et al. 2018). Insgesamt reduziert der radiale Zugang das Auftreten lokaler Gefäßkomplikationen an der Zugangsstelle um 65%, das Auftreten von „non-CABG“-bedingten Blutungen um 49% und die Notwendigkeit von Bluttransfusionen um 35% im Vergleich zum femoralen Zugang (Jolly, Yusuf et al. 2011). Deshalb wird der radiale Zugang zum Standard für die invasive Therapie des ACS eingefordert (Valgimigli, Frigoli et al. 2018). Der transradiale Zugang ist in den aktuellen Leitlinien sogar für jede PCI, unabhängig vom klinischen Beschwerdebild, als zu präferierender Zugangsweg deklariert (Neumann, Sousa-Uva et al. 2018).

Darüber hinaus wird der radiale Zugangsweg auch für periphere endovaskuläre Eingriffe gewählt. Hier erweist er sich ebenfalls als sicher, effektiv und weniger komplikationsassoziiert als der femorale Zugang (Kumar, Jones et al. 2017). Im Vergleich zum femoralen Zugang zeigte die Angiographie bei Patienten nach ACVB-Operation keine erhöhte Strahlenbelastung oder verlängerte Untersuchungszeiten, wenn die linke A. radialis als Zugang gewählt wurde (Pasley, Khan et al. 2016). Ebenso konnten PCI an Venen-Grafts, die standardmäßig über den femoralen Zugang erfolgen, durch die Wahl des transradialen Zugangs mit weniger nachfolgenden Gefäßkomplikationen durchgeführt werden (Bundhoo, Earp et al. 2012). Nachdem der transradiale Zugang mittlerweile oftmals favorisiert wird, wurde 2017 die erste Publikation zum linken distalen transradialen Zugangsweg, in der Fossa radialis, veröffentlicht (Kiemeneij 2017). Die darauffolgenden Studien zeigten ein geringes Risiko von Gefäßkomplikationen und eine kürzere postinterventionelle Kompressionszeit bei gleicher Untersuchungsdauer (Al-Azizi, Grewal et al. 2018, Coughlan, Zebrauskaite et al. 2018).

Die Hämostase nach PCI über den transradialen Zugang wird für gewöhnlich durch manuelle Kompression erreicht. Zusätzlich können passive Gefäßverschluss-Systeme (engl.: passive vascular closure devices) eingesetzt werden, welche die manuelle Kompression mechanisch unterstützen. Hierfür steht beispielsweise das TR-Band® der Firma Terumo Medical (Tokio, Japan) zur Verfügung.

Daneben gibt es diverse weitere Systeme, die teilweise eine sicherere und effektivere Hämostase ermöglichen. So zeigten das RadiStop (St. Jude Medical, Minnesota, USA) und auch das QuikClot (Z-Medica, Connecticut, USA) im Verhältnis zum TR-Band teils kürzere Zeiten bis zum Erreichen der Hämostase (Rathore, Stables et al. 2010, Roberts, Niu et al. 2017). Das ChitoClot Pad (Anscare, BenQ Materials Corporation, Taoyuan, Taiwan) zeigte zudem eine geringere Inzidenz von Verschlüssen der Radialarterie, sowohl innerhalb von 24 Stunden, als auch nach 30 Tagen (Dai, Xu et al. 2015).

1.2 Blutungskomplikationen und Antikoagulation

Im Rahmen einer PCI kann es einerseits zu lokalen, also an der Punktionsstelle gelegenen Blutungen und Gefäßkomplikationen kommen (engl.: access site bleedings). Andererseits sind Blutungen auch fernab des eigentlichen Zugangsweges (engl.: non-access site bleedings) aufgrund der bestehenden Antikoagulation nicht selten. Da diese Blutungskomplikationen bis zu 30 Monate postinterventionell mit einer erhöhten Mortalität, einer erhöhten Morbidität und nicht zuletzt mit einem erhöhten Risiko für erneute Blutungen vergesellschaftet sind (Rao, Dai et al. 2012), ist der prognostische Einfluss sowohl der zugangsassoziierten Blutungen als auch der nicht-zugangsassoziierten Blutungen, Gegenstand vieler Untersuchungen. Für die Einteilung der auftretenden Blutungen haben sich, gerade hinsichtlich der Vergleichbarkeit von Studienergebnissen, verschiedene Klassifikationssysteme etabliert (siehe Tabelle 2 in 2.5).

Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom konnte gezeigt werden, dass eine direkte Assoziation zwischen der Mortalität (30 Tage und 6 Monate) und dem generellen Auftreten von Blutungen besteht. Je schwerwiegender die Blutungen nach der GUSTO (The Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries) - Klassifikation waren, desto höher die erwähnten Mortalitätsraten. Dies war unabhängig davon, ob es sich um eingriffsbedingte Blutungen handelte oder nicht (Rao, O'Grady et al. 2005). Im Rahmen eines ACS waren für alle Subgruppen (STEMI, NSTEMI, instabile Angina pectoris) ein höheres Alter, das weibliche Geschlecht, Blutungen in der Vorgeschichte und eine Niereninsuffizienz unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten einer Blutung (Moscucci, Fox et al. 2003). Wird im Rahmen der PCI aufgrund von Komplikationen die Transfusion von Blutprodukten notwendig, so ist dies ebenfalls ein

unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Sterblichkeit und das Auftreten von MACE (Kwok, Sherwood et al. 2015).

Bis zu 60% der im Rahmen von PCI vorkommenden TIMI (The Thrombolysis in Myocardial Infarction) major und TIMI minor Blutungen sind nicht zugangsassoziiert. Diese haben, verglichen mit zugangsassoziierten Blutungen, einen stärkeren Einfluss auf die 30-Tages- und die 1-Jahres-Mortalität. Zurückzuführen ist dies auf die Tatsache, dass sie aufgrund ihrer Lokalisation zunächst später diagnostiziert werden und im weiteren Verlauf schwieriger zu behandeln sind. Da im Rahmen von nicht-zugangsassoziierten Blutungen die bestehende Antikoagulation öfter pausiert werden muss, besteht zudem ein erhöhtes Risiko für Stent-Thrombosen (Kikkert, Delewi et al. 2014, Kilic, Van't Hof et al. 2016).

Wird über Blutungen und deren Risiko gesprochen, muss dies auch immer vor dem Hintergrund der eingesetzten Antikoagulation betrachtet werden. So wird zum Beispiel Bivalirudin, ein Derivat des aus Blutegeln gewonnenen Hirudins, das als direkter Thrombin-Inhibitor wirkt, während einer PCI eingesetzt. Dieses wurde im Rahmen der REPLACE-2-, der ACUITY- und der HORIZONS-AMI-Studie mit der Gabe von Heparin in Kombination mit einem Glykoprotein IIb/IIIa- Inhibitor (GPI) (z.B. Abciximab, das Fab-Fragment eines monoklonalen Antikörpers) hinsichtlich des Einflusses auf zugangsassoziierte und nicht-zugangsassoziierte Blutungsereignisse verglichen. In einer Metaanalyse von *Verheugt, Steinhubl et al. (2011)* wurden Patienten mit STEMI, NSTEMI und elektiver PCI untersucht (Verheugt, Steinhubl et al. 2011). Neben den bereits erwähnten Antikoagulantien erhielten die Patienten zusätzlich Aspirin und Clopidogrel nach verschiedenen Protokollen. Bei insgesamt 14.738 randomisierten Patienten führte die alleinige Gabe von Bivalirudin gegenüber Heparin + GPI zu einer relativen Risikoreduktion um 38% für das Auftreten von TIMI major und minor Blutungen, und um 43% für TIMI major Blutungen allein. Dies gilt sowohl in Bezug auf zugangsassoziierte Blutungen als auch auf nicht-zugangsassoziierte Blutungen (Verheugt, Steinhubl et al. 2011). *Kilic, Van't Hof et al. (2016)* konnten eine relative Risikoreduktion von TIMI major und minor Blutungen um 34% für zugangsassoziierte- und um 46% für nicht-zugangsassoziierte Blutungen durch die Verwendung von Bivalirudin aufzeigen (Kilic, Van't Hof et al. 2016).

Neben Bivalirudin kommen deutlich häufiger P2Y₁₂-Adenosindiphosphat-Rezeptor-Antagonisten wie Clopidogrel, Ticagrelor oder Prasugrel als Thrombozytenaggregationshemmer zum Einsatz. Diese werden während bzw. gegen

Ende der PCI einmalig in höherer Dosis gegeben (Loading), um anschließend für eine individuell festgelegte Zeitspanne vom Patienten täglich, meist zusammen mit 100 mg Acetylsalicylsäure, eingenommen zu werden. Die beiden neueren oralen P2Y12-Inhibitoren Ticagrelor und Prasugrel gelten als potenter und schneller wirksam gegenüber Clopidogrel. So wiesen beide im Rahmen einer Metaanalyse von insgesamt über 30.000 NSTEMI-Patienten eine geringere Rate (Relatives Risiko: 0,87; 95% KI: 0,80-0,95) an MACE (i.e. kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall) auf als Clopidogrel (Bavishi, Panwar et al. 2015). Ähnliches zeigten die Daten, die von *Wallentin, Becker et al. (2009)* für Patienten mit akutem Koronarsyndrom erhoben wurden. Hier kam es beim Vergleich von Ticagrelor und Clopidogrel innerhalb von 12 Monaten zu einer signifikant niedrigeren Rate an MACE (9,8% vs. 11,7%, relatives Risiko: 0,84; 95% KI: 0,77-0,92; $p < 0,001$), wenn Ticagrelor eingesetzt wurde (Wallentin, Becker et al. 2009). Neben den Auswirkungen auf MACE wurden aber auch Unterschiede bezüglich auftretender Blutungsereignisse erhoben. Hier kam es bei NSTEMI-Patienten unter der Antikoagulation mit Ticagrelor oder Prasugrel zu einem signifikanten Anstieg der Rate an TIMI major (Relatives Risiko: 1,27; 95% KI: 1,07-1,50) und kombiniert TIMI major und minor (Relatives Risiko: 1,20; 95% KI: 1,02-1,40) Blutungen verglichen mit der Gabe von Clopidogrel. Die Behandlung mit den neueren Medikamenten verhinderte auf 1.000 Patienten gesehen 16 Fälle mit MACE. Dies ging jedoch auf Kosten einer Zunahme von schweren Blutungsereignissen bei sechs Patienten (Bavishi, Panwar et al. 2015).

1.3 Gefäßverschluss-Systeme

Die ersten Gefäßverschluss-Systeme (engl.: vascular closure devices) wurden Mitte der 1990er Jahre aufgrund hoher Raten an zugangsassozierten Blutungen im Rahmen der PCI entwickelt. Ziel war es, die Sicherheit und Effektivität von perkutanen Eingriffen zu verbessern. Laut einer amerikanischen Registerstudie wurde im Jahr 2001 nur bei etwa einem Drittel aller PCI bzw. diagnostischen Angiographien ein Gefäßverschluss-System verwendet. Gründe hierfür werden in den hohen Kosten der Verwendung eines solchen Systems gesehen. Außerdem war die Überlegenheit gegenüber der manuellen Kompression nicht eindeutig belegt. Im Laufe der Zeit konnten sich die Gefäßverschluss-Systeme aufgrund verbesserter und innovativer Verschlusstechniken jedoch etablieren, sodass im Jahr 2006 bereits über 2 Millionen

dieser Systeme verkauft wurden. In Europa lag der Anteil davon bei 0,5 Millionen (Dauerman, Applegate et al. 2007).

Prinzipiell muss bei femoral eingesetzten Systemen zwischen passiven Verschluss-Systemen (engl.: passive vascular closure devices) und aktiven Verschluss-Systemen (engl.: active vascular closure devices) unterschieden werden. Die aktiven Verschluss-Systeme wiederum können in intra- und extravaskuläre Systeme unterteilt werden. Durch die Vielzahl der momentan verfügbaren Systeme werden zum Verschluss der Punktionsstelle unterschiedlichste Techniken und Komponenten aus zumeist resorbierbaren Materialien angewendet. Neben resorbierbarem Kollagen kommen zum Erreichen einer raschen Hämostase auch Gefäßnähte, - Plugs und - Clips zum Einsatz, die je nach System in einer jeweils anderen Reihenfolge eingesetzt werden. Die passiven Verschluss-Systeme dienen der vereinfachten bzw. verbesserten manuellen Kompression durch mechanische Unterstützung, ohne jedoch eine sofortige Hämostase zu erreichen. Die aktiven Verschluss-Systeme hingegen verkürzen im Vergleich zur manuellen Kompression nachweislich die Zeit bis zur Hämostase (1 Minute [IQR, 0,5-2,0] vs. 10 Minuten [IQR, 10-15]; $p < 0,001$) und ermöglichen so eine frühere Mobilisation des Patienten. Die erneute manuelle Kompression nach primärer Hämostase ist nach Einsatz eines Gefäßverschluss-Systems jedoch häufiger notwendig, als wenn diese allein angewandt wird (1,8% vs. 0,7%; $p = 0,003$). Durch die Verwendung eines Gefäßverschluss-Systems kommt es gegenüber der manuellen Kompression zu einem geringeren Auftreten von lokalen Gefäßkomplikationen (6,9% vs. 7,9%; $p = 0,393$) und Hämatomen (4,8% vs. 6,8%; $p = 0,006$) an der Punktionsstelle (Hermiller, Simonton et al. 2006, Schulz-Schupke, Helde et al. 2014). Darüber hinaus ist die Applikation eines Gefäßverschluss-Systems nach einer PCI bei STEMI-Patienten mit weniger NACE assoziiert (Hazard Ratio: 0,61; 95% KI: 0,42 – 0,89; $p=0,009$) (Sanborn, Tomey et al. 2015). Ein weiterer Vorteil liegt in der Möglichkeit der unmittelbaren Schleusenentfernung, was patientenunabhängig das Komplikationsrisiko reduziert (Wiley, White et al. 2002, Bhatt 2011). Während bei der manuellen Kompression eine aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) von < 180 Sekunden erreicht werden sollte bevor die Schleuse entfernt werden kann, ist dies durch den Einsatz eines aktiven Verschluss-Systems sofort und unabhängig vom Antikoagulationsstatus möglich (Duffin, Muhlestein et al. 2001, Dauerman, Applegate et al. 2007). Fernab der Vorteile für den Patienten konnten Cox, Blair et al. (2015) in ihrer Metaanalyse von 34 randomisierten Studien zeigen, dass aufgrund von früheren

Krankenhausentlassungen und weniger Zeitaufwand für das Pflegepersonal, die Krankenhauskosten durch den Einsatz eines Gefäßverschluss-Systems um 13% reduziert werden können (Cox, Blair et al. 2015). Als nachteilig muss jedoch die Tatsache erachtet werden, dass durch den Einsatz eines Gefäßverschluss-Systems neben einem erhöhten Risiko für ischämische Komplikationen an der unteren Extremität auch eine höhere Inzidenz an Leisteninfektionen zu beobachten war (Biancari, D'Andrea et al. 2010).

1.4 StarClose SE® und das TR-Band®

Ein häufig angewendetes transfemorales Verschluss-System ist das extravaskuläre Verschluss-System StarClose SE® (SE – Safe and Extravascular) (Abbott, Illinois, USA). Dieses wurde 2008 eingeführt und ist die Weiterentwicklung des bereits 2004 im Rahmen des „Course on Revascularization“ vorgestellten StarClose Systems. Mit Hilfe des StarClose SE®-Systems wird ein Nitinol- (Nickel-Titanium-Legierung) Clip an die arteriofemorale Punktionsstelle appliziert. Dieser sorgt für einen mechanischen, zirkumferentiellen 360-Grad-Verschluss der Gefäßwand. Der Clip hat hierbei keinen Kontakt zum Gefäßlumen, sondern befindet sich komplett extravaskulär.

Obwohl der transradiale gegenüber dem transfemorale Zugangsweg generell gesehen mit einer niedrigeren Blutungs- und Komplikationsrate einhergeht, konnte gezeigt werden, dass der femorale Zugang mit anschließendem Einsatz des StarClose SE® im Rahmen eines STEMI vergleichbare Komplikationsraten aufwies wie der radiale Zugang (Chodor, Kurek et al. 2011). Im Zusammenhang mit diagnostischen Koronarangiographien ist das StarClose SE® zwar mit weniger Hämatomen nach einer Woche assoziiert als das Angio-Seal™ (St. Jude Medical, Minnesota, USA) (Veasey, Large et al. 2008), doch zeigen sich nach PCI keine Unterschiede hinsichtlich lokaler Gefäßkomplikationen und Blutungsereignisse (Yeni, Axel et al. 2016). Im Gegensatz dazu konnten Schulz-Schupke, Helde et al. (2014) in der ISAR-CLOSURE-Studie aufzeigen, dass zugangsassoziierte Blutungskomplikationen nach diagnostischer Angiographie seltener vorkommen, wenn ein intravaskuläres Gefäßverschluss-System verwendet wird. Außerdem sind intravaskuläre Gefäßverschluss-Systeme mit einer kürzeren Hämostasezeit und einer niedrigeren Rate an frustranen Applikationen vergesellschaftet (Schulz-Schupke, Helde et al. 2014).

Für den Einsatz im Rahmen von onkologischen Interventionen an der Leber (Chemoembolisation, Radioembolisation, etc.) bei Hochrisikopatienten erwies sich das StarClose SE®-System ebenfalls als technisch sicher. In nur 3,6% (3/83) der Fälle entwickelte sich ein Leistenhämatom der Kategorie „A minor“ nach der Klassifikation der „Society of Interventional Radiology“ (Gaba, Parvinian et al. 2012). Sowohl *Rodriguez and Katz (2011)* als auch *Gray, Miller et al. (2009)* untersuchten das Clipsystem im Zusammenhang mit diagnostischen und therapeutischen peripheren Interventionen bei Patienten mit peripher arterieller Verschlusskrankheit. Neben einem sicheren Gefäßverschluss, geringen Raten an Blutungen und Gefäßkomplikationen, sowie einer schnellen Mobilisation des Patienten, zeigten sich auch hier verkürzte Zeiten bis zum Erreichen der Hämostase (Gray, Miller et al. 2009, Rodriguez and Katz 2011). *Burke, Hermiller et al. (2012)* konnten zeigen, dass nach Einsatz des StarClose SE® sogar die unmittelbare Mobilisierung des Patienten innerhalb von 20 Minuten nach Erreichen der Hämostase problemlos möglich war (Burke, Hermiller et al. 2012). Das Gefäßverschluss-System setzt sich aus zwei Komponenten zusammen: Dem StarClose SE® Clip-Applikator (Abb. 1 und 2) und einem 6 French- Wechsel-System (Abb. 3). Auf dem Applikator ist bereits der für den Gefäßverschluss notwendige Clip (Abb. 4) angebracht.

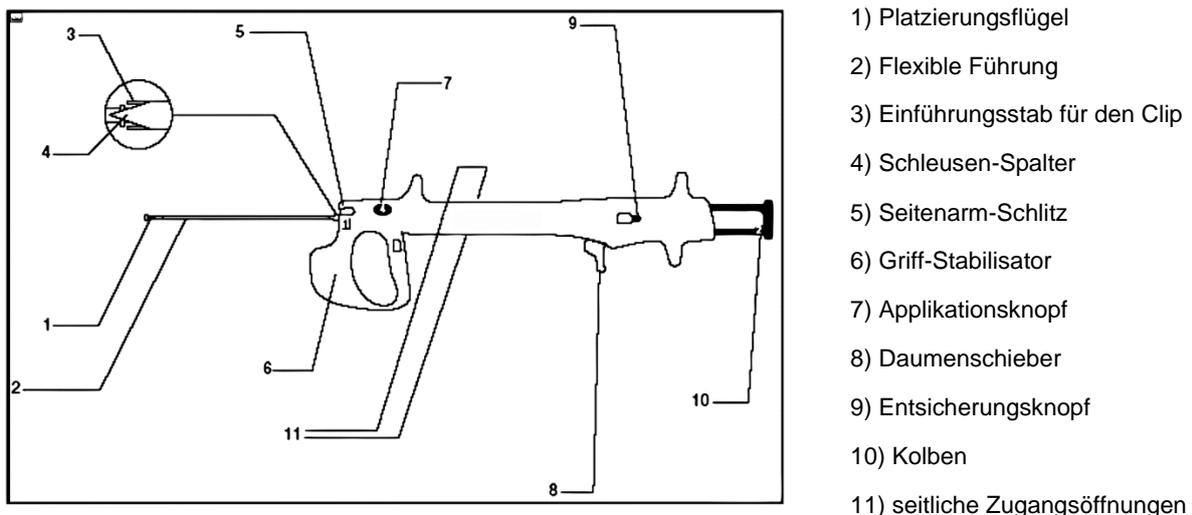


Abbildung 1: Schematische Darstellung des StarClose SE Clip-Applikator (aus StarClose SE Gebrauchsanweisung; Abbott Vascular 2014)



Abbildung 2: StarClose SE Clip-Applikator (aus StarClose SE Informationsmaterial; Abbott Vascular 2010)

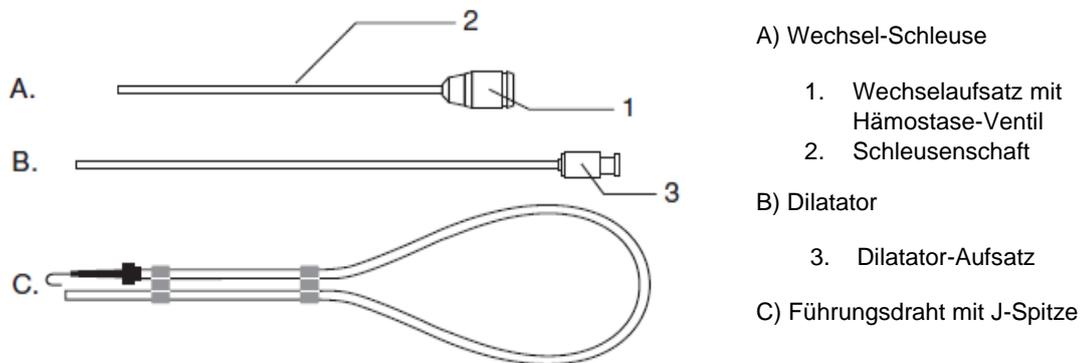


Abbildung 3: 6 French-Wechsel-System (aus StarClose SE Gebrauchsanweisung; Abbott Vascular 2014)



Abbildung 4: Nitinol-Clip (aus StarClose SE Informationsmaterial; Abbott Vascular 2010)

Bevor das System eingesetzt werden kann, sollte durch eine femorale Angiographie sichergestellt werden, dass die Punktionsstelle in der A. femoralis communis liegt. Zudem können hierdurch möglicherweise bereits bestehende Gefäßanomalien (i.e. Stenosen, Dissektionen, Kinkings), die die Applikation des Clips erschweren könnten, festgestellt werden. Zuletzt muss vor Einsatz des Systems die periprozedural verwendete Schleuse gegen die StarClose SE® Wechsel-Schleuse getauscht werden. Der Gefäßverschluss verläuft in 4 Schritten, die durch nummerierte Knöpfe zur Bedienung (1-4) visualisiert werden. Damit einher gehen 4 „Klick“-Laute, die jeweils die richtige und erfolgreiche Durchführung der einzelnen Schritte signalisieren.

Ein häufig angewendetes transradiales Verschluss-System ist das bereits erwähnte TR-Band® der Firma Terumo, das in zwei verschiedenen Größen (24cm und 29cm) verfügbar ist. Hierdurch wird sowohl eine gute Passform als auch die selektive Kompression der Radialarterie ermöglicht (Rathore, Stables et al. 2010). Nach dem Eingriff wird das Luftkissen innerhalb des Bandes zeitgleich mit dem Schleusenzug aufgepumpt um den Kompressionsdruck zu erzeugen. Durch das Ablassen oder die weitere Zugabe von Luft durch eine Spritze lässt sich der Druck des Bandes am Handgelenk einfach regulieren. Protokolle zum Ablassen der Luft und dem Entfernen des Systems wurden von der Herstellerfirma erstellt. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass durch die beschleunigte Druckreduktion kein Anstieg der lokalen Blutungshäufigkeit zu beobachten war. Stattdessen konnte der Patientenkomfort erhöht und die Zeit des Krankenhausaufenthaltes verkürzt werden (Deuling, Vermeulen et al. 2017). Die Transparenz des verwendeten Materials stellt sicher, dass zu jeder Zeit eine visuelle Kontrolle der Punktionsstelle erfolgen kann.



Abbildung 5: TR-Band mit Spritze zum Aufpumpen des Luftkissens (aus <http://www.terumo.com/products/closure/tr-band.html>, besucht am 18.03.19)

1.5 Fragestellung dieser Arbeit

Blutungen und andere Komplikationen an der Punktionsstelle infolge von Herzkatheter-Untersuchungen mit PCI und notwendiger Antikoagulation stellen häufige morbiditäts- und mortalitäts-beeinflussende Komplikationen dar. Neben der Wahl des radialen arteriellen Zugangs soll gerade die Verwendung von sog. Gefäßverschluss-Systemen diese Blutungen reduzieren können.

Bisher wurde die Effektivität und Sicherheit des radialen TR-Band®- mit dem femoralen StarClose SE®-Verschluss-System bei Patienten mit einer PCI niemals verglichen. Deshalb vergleicht die folgende prospektive klinische Beobachtungs-Studie die Sicherheit und Effektivität des femoralen StarClose SE®- (Abbott, Illinois, USA) gegenüber dem radialen TR-Band®- Verschluss-System (Terumo Medical, Tokio, Japan) bei Patienten mit erfolgreicher PCI. Hierfür werden sowohl konsekutive Patienten mit PCI über die Arteria femoralis und Verschluss durch das Star-Close SE®-System als auch Patienten mit PCI über die Arteria radialis und Verschluss durch das TR-Band® prospektiv eingeschlossen und über 12 Monate nachbeobachtet.

Folgende Hypothesen werden in der vorliegenden Dissertation überprüft:

- Ist der transradiale Zugang mit dem TR-Band® insgesamt mit einer geringeren Rate an Blutungen vergesellschaftet als der femorale Zugang mit dem StarClose SE®?
- Sind zugangsassoziierte Blutungen infolge der Anwendung des femoralen StarClose SE® vergleichbar mit denen infolge der Anwendung des radialen TR-Band®?
- Treten Komplikationen an der Punktionsstelle (i.e. Hämatome, Pseudoaneurysmata, arteriovenöse Fisteln) nach Anwendung des femoralen StarClose SE® seltener auf als nach Anwendung des radialen TR-Bands®?
- Beeinflussen zugangsassoziierte Blutungen bzw. Komplikationen an der Punktionsstelle nach Anwendung des radialen TR-Bands® bzw. des femoralen StarClose® Verschluss-Systems sowohl die Morbidität als auch Mortalität der PCI-Patienten innerhalb von 12 Monaten?
- Welche weiteren klinischen Risikofaktoren erhöhen das Risiko für zugangsassoziierte Blutungen bzw. Komplikationen an der Punktionsstelle infolge der PCI nach Anwendung beider Verschluss-Systeme?

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Patientenrekrutierung

Die vorliegende klinische Beobachtungsstudie wurde monozentrisch, prospektiv und nicht randomisiert in der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim (UMM) zwischen 2014 und 2018 durchgeführt. Insgesamt wurden 200 Patienten, die eine PCI über den radialen Zugang mit anschließendem Gefäßverschluss durch das TR-Band® (Terumo Medical, Tokio, Japan) erhalten haben, und 200 Patienten, die eine PCI über den femoralen Zugang in der Leiste und mit dem StarClose SE® (Abbott, Illinois, USA) versorgt wurden, eingeschlossen. Die Studie wurde entsprechend der Erklärung von Helsinki durchgeführt und von der örtlichen Ethikkommission genehmigt (Ethikvotum Nr. 2014-560N-MA). Eine Einverständniserklärung wurde von allen Studienteilnehmern oder deren gesetzlichen Vertretern eingeholt.

Die Studie ist Teil der sogenannten FERARI-Studie (Behnes, Unsal et al. 2015) (FERARI, [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02455661) identifier: NCT02455661).

Die Patienten, die in der I. Medizinischen Klinik der UMM eine PCI erhalten haben, wurden in die Studie eingeschlossen und nach durchgeführter PCI entweder mit dem TR-Band® oder dem StarClose SE® behandelt. Sowohl Patienten, die mit keinem oder einem anderen Gefäßverschluss-System versorgt wurden, als auch Patienten, bei denen der Einsatz des Verschluss-Systems frustriert verlief oder bei denen der Zugangsweg gewechselt werden musste, wurden ausgeschlossen. Weitere Ein- und Ausschlusskriterien wurden im Rahmen der bereits erwähnten FERARI-Studie festgelegt (siehe Tabelle 1).

Die postinterventionelle Untersuchung der Punktionsstelle erfolgte innerhalb von 24 Stunden nach der PCI im Krankenhaus. Alle Patienten wurden nach 30 Tagen und 12 Monaten per klinischer oder telefonischer Visite nachverfolgt.

Tabelle 1: Einschlusskriterien im Rahmen der Studie (übersetzt und verändert nach (Behnes, Unsal et al. 2015))

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Der Patient wurde aufgeklärt und hat die Zustimmungserklärung unterschrieben	Unfähigkeit des Patienten die Zustimmungserklärung zu verstehen und zu unterschreiben
Elektive PCI mit folgenden Indikationen: Stabile KHK: reproduzierbare, durch körperliche Belastung, Sport und Emotionen induzierbare AP; spontane AP; stabile, asymptomatische Phase nach einem ACS Nachgewiesene Ischämie: durch ein Belastungs-EKG, eine Stress-Echokardiographie, eine Myokard-Perfusions-Szintigraphie oder ein Stress-MRT Rhythmusstörungen Synkope: Bewusstseinsverlust durch eine vorübergehende zerebrale Minderperfusion, die durch einen raschen Beginn, eine kurze Dauer und eine spontane, komplette Erholung gekennzeichnet ist	Schwangerschaft
Instabile AP , definiert als NSTEMI (siehe unten) aber ohne Troponinerhöhung	Alter < 18 Jahre
NSTEMI , definiert als: Anhaltende (> 20min) AP-Beschwerden in Ruhe; de novo Angina (Klasse II und III der Klassifikation der „Canadian Cardiovascular Society“); neuerlicher Übergang einer stabilen in eine instabile AP mit Charakteristika der CCS-Klasse III (Crescendo-Angina); post-MI-Angina; EKG ohne persistierende ST-Hebungen; persistierende oder vorübergehende ST-Senkungen, T-Wellen Inversion, flache T-Wellen oder Pseudo-Normalisierung von T-Wellen, Troponinerhöhung	Einfache diagnostische Angiographie
STEMI , definiert als: Patient mit akutem Brustschmerz (>20min), persistierenden ST-Hebungen, gemessen am J-Punkt, die sich in 2 benachbarten Ableitungen finden und $\geq 0,25\text{mV}$ (Männer <40 Jahren), $\geq 0,2\text{mV}$ (Männer >40Jahren), $\geq 0,15\text{mV}$ (Frauen, V2-V3) oder $\geq 0,1\text{mV}$ (Frauen, andere Ableitungen) sind	Aktives oder hohes Blutungsrisiko (Thrombozytopenie < 50.000/ μl)
Der Patient ist sowohl für eine Koronarangiographie, als auch für eine radiale oder femorale PCI geeignet	Femoraler Zugang und PCI aber ohne Einsatz eines Gefäßverschluss-Systems
Ein positiver Allen-Test im Sinne einer normalen Perfusion der Radial- und der Ulnararterie	Einsatz eines anderen Gefäßverschluss-Systems als dem StarClose SE®
Der Operateur beherrscht den Eingriff über beide Zugangswege	Weitere Voraussetzungen, die einen Einschluss in die Studie verhindern
Die Voraussetzung, dass ein Gefäßverschluss-System eingesetzt werden kann und diesbezüglich keine Kontraindikationen bestehen	

2.2 Datenerfassung

Die Basischarakteristiken der eingeschlossenen Patienten, kardiovaskuläre Risikofaktoren (i.e. arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinkonsum, Dyslipidämie und eine positive kardiale Familienanamnese), Vorerkrankungen (i.e. KHK, ACVB, pAVK, Schlaganfall, Vorhofflimmern (VHF), Implantierbarer Defibrillator (ICD), Leberzirrhose, Herzinsuffizienz (ausgehend von der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF))) und präinterventionelle Laborwerte (i.e. Hb-Wert, Serumkreatinin, Thrombozyten und Quick (INR)) wurden anhand des krankenhausinternen Dokumentationssystems und des in der Patientenakte hinterlegten Anamnesebogens erhoben. Weitere Daten, wie der periinterventionelle Einsatz von Antikoagulantien, die Dauer der postinterventionellen Kompressionszeit der Punktionsstelle oder auch die maximale arterielle Punktionsgröße, wurden dem Protokoll des Herzkatheterlabors entnommen. Daten über postinterventionelle Komplikationen an der Punktionsstelle wurden im Falle von Hämatomen und Blutungen (< 24 Stunden nach der PCI) visuell durch studienunabhängige Ärzte begutachtet und erfasst. Bei sonographisch erfassten Befunden (z.B. Pseudoaneurysmata, arteriovenöse Fisteln) erfolgte die Dokumentation anhand der vorliegenden Befunde. Die Erfassung der Verlaufsdaten im Follow-Up nach 30 Tagen bzw. 12 Monaten erfolgte über standardisierte Fragebögen. Hierbei wurde nach erneuten Blutungsereignissen, der Entwicklung eines möglicherweise vorhandenen Hämatoms, lokalen Komplikationen an der Punktionsstelle und Re-Interventionen (Re-PCI) gefragt. Zudem erfolgte eine Befragung hinsichtlich der sekundären Endpunkte wie Myokardinfarkt, Schlaganfall, Stent-Thrombosen und Revaskularisation des Zielgefäßes (engl.: target vessel revascularization, TVR) sowie Revaskularisation der Zielläsion (engl.: target lesion revascularization, TLR). Die gesamten Daten wurden in eine standardisierte elektronische Datenbank (Microsoft Excel, Microsoft Corporation, Washington, USA) eingetragen.

2.3 Ablauf der perkutanen Koronarintervention

Die Durchführung der PCI im Rahmen dieser Studie war an kein Studienprotokoll gebunden. So war es stets die Entscheidung des Operateurs, welcher Zugangsweg und welche Schleusengröße gewählt wird. Ebenso lag es in seiner Hand, welche Materialien (i.e. Katheter, Ballons, Stents) während dem Eingriff zum Einsatz kommen, und ob das StarClose SE® bei femoraler PCI oder das TR-Band® bei radialer PCI

verwendet wird. Je nach Indikation zur PCI waren die Patienten in unterschiedlichem Maße bereits antikoaguliert (z.B. mit Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel). Während der Untersuchung wurde unfraktioniertes Heparin in 2.500 – 7.500 IE großen Boli verabreicht, um eine aPTT von 250-300 Sekunden zu erreichen. Diese wurde im Verlauf der Intervention regelmäßig überprüft und bei Bedarf durch eine erneute Heparin-gabe sichergestellt. Sowohl die zusätzliche periinterventionelle antithrombotische Therapie (z.B. mit Bivalirudin), als auch die periinterventionelle Thrombozytenhemmung (Loading) wurde nach den aktuellen europäischen Leitlinien-Empfehlungen (Neumann, Sousa-Uva et al. 2018) durchgeführt.

Der Verschluss der femoralen Punktionsstelle erfolgte mit Hilfe des Gefäßclips StarClose SE® (siehe Abb. 7 und 8) Der Verschluss der radialen Punktionsstelle wurde durch den Einsatz des TR-Bands® (siehe Abb. 6) mechanisch unterstützt. Die PCI wurde von erfahrenen interventionellen Kardiologen (jeweilige Erfahrung > 400 PCI/Jahr und mehr als 100 Anwendungen/Verschluss-System) durchgeführt. Nach Verschluss der femoralen Punktionsstelle mit StarClose SE® wurde standardmäßig zusätzlich für 12 Stunden ein zirkumferentieller Druckverband um die Hüfte angebracht und es bestand für 6 Stunden Bettruhe.



Abbildung 6: Radial angelegtes TR-Band (aus „TR Band Application and Removal Instructional Video“ aus <http://www.terumo.com/products/closure/tr-band.html>, besucht am 18.03.19)

Entsprechend der produktspezifischen Anweisungen der Herstellerfirma wurde das TR-Band® nach Verschluss der radialen Punktionsstelle für 4 Stunden am Handgelenk belassen. Zwei Größen (24 cm und 29 cm) standen zu Auswahl. Zum Erreichen der Hämostase wurde das Luftkissen zu Beginn mit 15 ml Luft durch die Spritze befüllt. Im weiteren Verlauf wurden alle 30 Minuten 2-3 ml Luft aus dem Luftkissen abgelassen. Hierbei wurde jeweils sichergestellt, dass die Hämostase bestehen bleibt.



Abbildung 7: StarClose SE periinterventionell (aus StarClose SE Informationsmaterial; Abbott Vascular 2010)

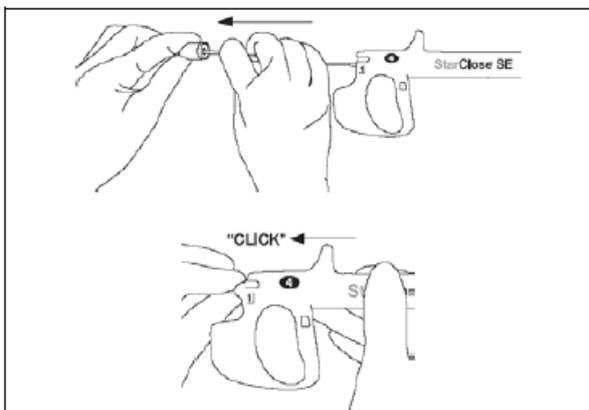


Abbildung 8: StarClose SE kurz vor der Entfernung des Systems (aus StarClose SE Informationsmaterial; Abbott Vascular 2010)

Unabhängig davon, ob femoraler oder radialer Verschluss, wurde bei den Patienten regelmäßig die periphere Durchblutung, die Motorik und die Sensibilität überprüft. Bei radial behandelten Patienten wurde vor Entlassung zusätzlich der Allen-Test zur Überprüfung der Durchgängigkeit der Radialarterie durchgeführt.

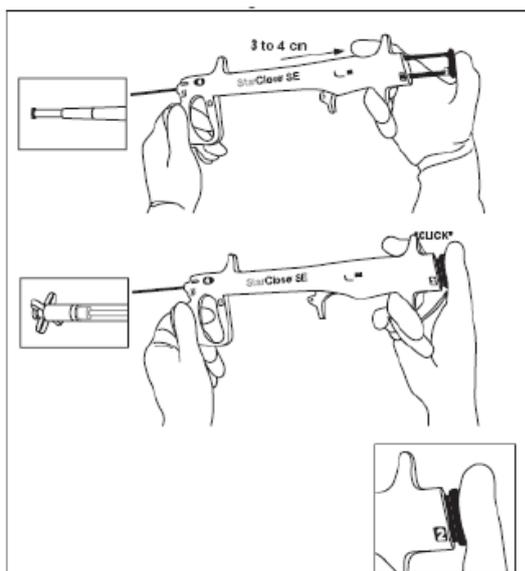
2.4 Anwendung der Verschluss-Systeme

Im Nachfolgenden werden die Schritte der StarClose SE®- Applikation anhand der Abbildungen 9-16 aufgezeigt:



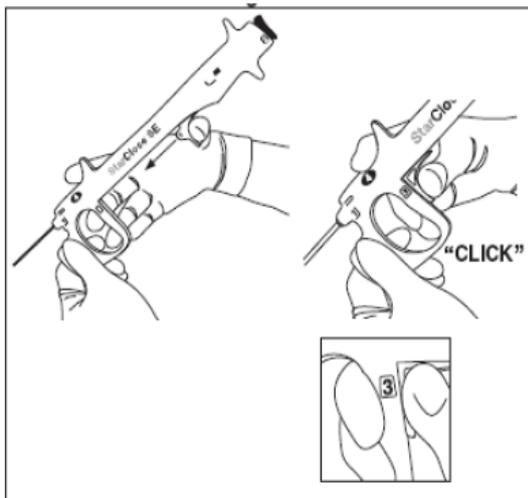
Die Wechselschleuse wird über die flexible Führung und das Device darüber in das Gefäß geschoben. Ein Klicken am Ende signalisiert, dass die Schleuse und der Clip-Applikator fest miteinander verbunden sind.

Abbildung 9: Klick 1: Verbinden der StarClose SE Wechselschleuse mit dem Clip-Applikator (aus StarClose SE Gebrauchsanweisung; Abbott Vascular 2014)



Das System wird 3 bis 4 cm über das Hautniveau zurückgezogen. Durch das Vorschieben des Kolbens werden die Platzierungsflügel geöffnet und in ihrer Position verankert. Die „2“ wird im dafür vorgesehen Feld sichtbar. Zudem wird der Daumenschieber hierdurch um etwa 3 cm vorgeschoben, was die Schleusenspaltung initiiert. Dies ist oberhalb des Hautniveaus sichtbar.

Abbildung 10: Klick 2: Öffnen der Platzierungsflügel und Einleitung der Schleusenspaltung durch Drücken des Kolbens (aus StarClose SE Gebrauchsanweisung; Abbott Vascular 2014)



Das System wird weiter vorsichtig zurückgezogen bis ein leichter Widerstand spürbar ist. Dies signalisiert die korrekte Lage der Platzierungsflügel an der Innenwand der Arterie (siehe Abb. 12). Durch das Betätigen des Daumenschiebers wird die restliche Schleuse komplett gespalten (siehe Abb. 13) und die „3“ wird vollständig sichtbar.

Abbildung 11: Klick 3: Betätigung des Daumenschiebers und Führung des Clips an die Punktionsstelle (aus StarClose SE Gebrauchsanweisung; Abbott Vascular 2014)

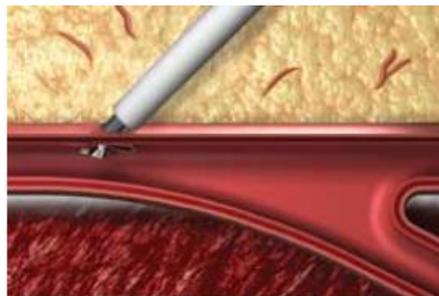


Abbildung 12: Korrekte Lage der geöffneten Platzierungsflügel an der Arterien-Innenwand (aus StarClose SE Informationsmaterial; Abbott Vascular 2010)

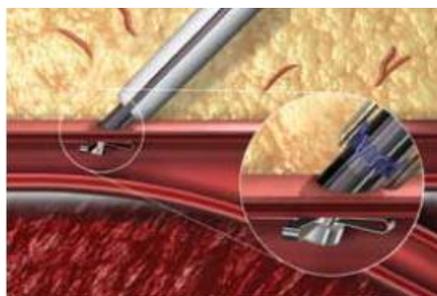
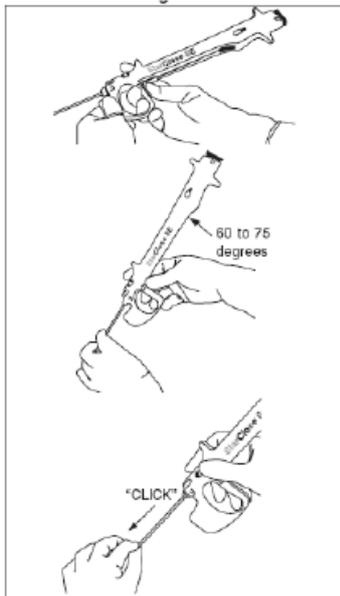


Abbildung 13: Vollständig gespaltene Schleuse (aus StarClose SE Informationsmaterial; Abbott Vascular 2010)



Der Winkel des Systems zur Hautoberfläche wird auf 65 bis 70 Grad geändert. Die Spitze des Einführungsstabs wird stabilisiert und unter leichtem Zug wird der Applikationsknopf betätigt. Hierdurch wird der Clip eingesetzt und die Platzierungsflügel wieder eingefahren (siehe Abb. 15 und 16).

Danach muss, unter Druck auf die Haut durch die linke Hand, das System mit der rechten Hand entfernt werden.

Abbildung 14: Klick 4: Einsetzen des Clips zum Verschluss der Punktionsstelle (aus StarClose SE Gebrauchsanweisung; Abbott Vascular 2014)

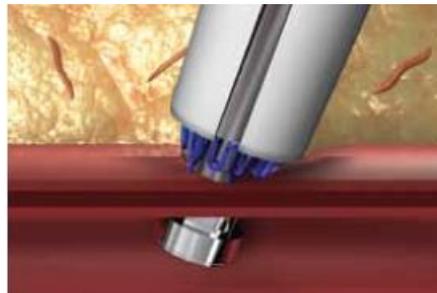


Abbildung 15: Bereits eingefahrene Platzierungsflügel und Clip-Platzierung (aus StarClose SE Informationsmaterial; Abbott Vascular 2010)

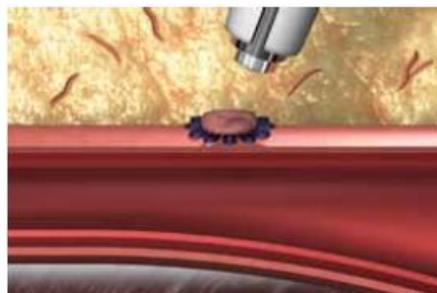


Abbildung 16: Extravaskulärer Gefäßverschluss (aus StarClose SE Informationsmaterial; Abbott Vascular 2010)

Da es im Rahmen der PCI zu prozeduralen Problemen kommen kann, besteht beim StarClose SE®-System die Möglichkeit, die Clip-Applikation vorzeitig zu beenden bzw. abubrechen. Hierfür gibt es neben dem Entsicherungsknopf auch die beiden seitlichen Zugangsöffnungen (siehe Abb. 1).

Mit Hilfe des rot gefärbten Entsicherungsknopfes lässt sich der Verschlussvorgang nach dem Öffnen der Platzierungsflügel (Klick 2) beenden (siehe Abb. 17). Dies ist beispielsweise notwendig, wenn sich der Daumenschieber trotz starkem Druck nicht vorschieben lässt.

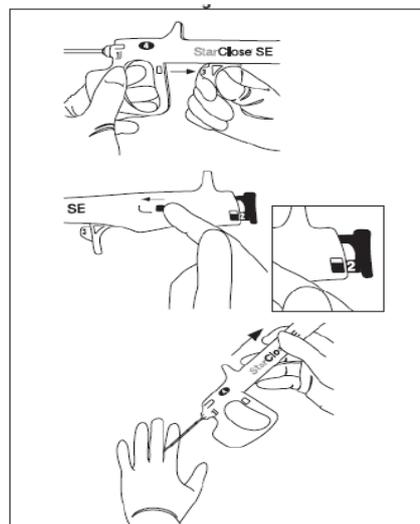


Abbildung 17: Betätigung des Entsicherungsknopfes und Entfernen des Systems (aus StarClose SE Gebrauchsanweisung; Abbott Vascular 2014)

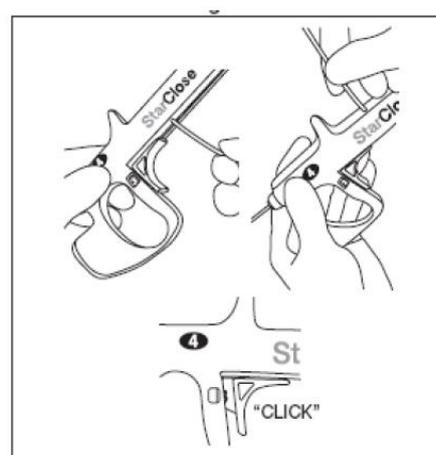


Abbildung 18: Einführen des Dilatators in die beiden seitlichen Zugangsöffnungen; Zurückspringen des Daumenschiebers (aus StarClose SE Gebrauchsanweisung; Abbott Vascular 2014)

Neben dem vorzeitigen Einfahren der Platzierungsflügel wird hierdurch außerdem der Kolben aus seiner Endposition zurückgeschoben und die „2“ verlässt das Nummernfeld. Danach kann das System vorsichtig entfernt werden.

Eine andere Möglichkeit der vorzeitigen Beendigung besteht mit Hilfe der beiden seitlichen Zugangsöffnungen (siehe Abb. 18). Kann das Verschluss-System nicht anleitungsgerecht entfernt werden, so lässt sich der Clip-Einführungsstab auf diesem Weg wieder zurückfahren und der Daumenschieber springt aus seiner eingeloggten Position zurück. Dies wird durch das Verschwinden der „3“ aus dem Nummernfeld angezeigt. Hierfür muss der Dilatator oder eine 18G Nadel nacheinander in die beiden seitlichen Öffnungen eingeschoben werden. Danach muss zusätzlich der Entsicherungsknopf betätigt werden bevor das System abgenommen werden kann.

2.5 Primäre und sekundäre Endpunkte

Zum primären Endpunkt werden alle relevanten Blutungsereignisse und Komplikationen an der Punktionsstelle sowie nicht-zugangsassoziierte Blutungen, die innerhalb von 30 Tagen bzw. 12 Monaten auftraten, gezählt. Diese sind kategorisiert nach etablierten Blutungsklassifikationen, die auch in Tabelle 2 dargestellt sind.

Neben der „The Thrombolysis in Myocardial Infarction“ (TIMI), der „The Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries“ (GUSTO) und der „Bleeding Academic Research Consortium“ (BARC) Klassifikationen wird innerhalb dieser Studie auch die FERARI-Klassifikation verwendet. Diese beurteilt lokale Blutungsereignisse und Komplikationen an der Punktionsstelle, insbesondere jedoch die Größe von Hämatomen. Nicht-zugangsassoziierte Blutungsereignisse werden innerhalb der FERARI-Klassifikation nicht berücksichtigt.

Die sekundären Endpunkte sind definiert als MACE innerhalb von 30 Tagen bzw. 12 Monaten nach PCI. Hierunter fallen alle in Tabelle 2 aufgeführten schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse.

Tabelle 2: Als primäre und sekundäre Endpunkte definierte Blutungen und Komplikationen an der Punktionsstelle; (übersetzt und verändert nach (Behnes, Unsal et al. 2015))

Primäre Endpunkte	
Blutungsklassifikation/ Komplikation	Definition
BARC	<p>[5b] Sicher tödliche Blutung [5a] Wahrscheinlich tödliche Blutung [4] CABG-assoziierte Blutungen [3c]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intrakranielle Blutungen (ausgenommen sind Mikroblutungen und intraspinale Blutungen) • Okuläre Blutungen, die die Sehkraft beeinträchtigen <p>[3b]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blutungen mit einem Hb-Abfall $\geq 5\text{g/dL}$ • Perikardtamponade • Blutung, die einer chirurgischen Intervention oder dem Einsatz positiv inotroper Substanzen bedarf <p>[3a]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blutung mit einem Hb-Abfall $\geq 3\text{g/dL}$ aber $\leq 5\text{g/dL}$ oder Notwendigkeit einer Transfusion <p>[2] Blutung, die nicht die Kriterien der Kategorien [3]-[5] erfüllt, aber mindestens eines der folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medizinische, nicht-chirurgische Intervention notwendig • Hospitalisation oder erhöhtes Maß an Versorgung notwendig • Bedarf der weiteren Diagnostik <p>[1] Blutung, die keine Behandlung erfordert und den Patienten nicht dazu bringt, medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen; eingeschlossen ist die Möglichkeit, dass der Patient eigenständig seine Medikation unterbricht</p> <p>[0] keine Blutung</p>
GUSTO	<p>[schwer] Intrazerebrale Hämorrhagie mit hämodynamischer Relevanz und Behandlungsbedarf</p> <p>[moderat] Notwendigkeit einer Bluttransfusion, jedoch ohne hämodynamische Gefährdung</p> <p>[mild] Blutungen, die die Kriterien für schwere oder moderate Blutungen nicht erfüllen</p>
TIMI	<p>[major]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche intrakranielle Blutung • Klinisch sichtbare Blutungszeichen mit einem Hb-Abfall $\geq 5\text{g/dL}$ • Blutung mit tödlichem Ausgang innerhalb von 7 Tagen <p>[minor]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sichtbarer Blutverlust: $\geq 3\text{g/dL}$ Hb-Abfall oder $\geq 10\%$ Hämatokrit-Abfall • Nicht sichtbarer Blutverlust: $\geq 4\text{g/dL}$ Hb-Abfall oder $\geq 12\%$ Hämatokrit-Abfall

	<p>[minimal]</p> <ul style="list-style-type: none"> Jedes klinisch sichtbare Zeichen einer Hämorrhagie, das mit einem Hb-Abfall < 4g/dL oder einem Hämatokrit-Abfall < 9% einhergeht
FERARI	<p>[4] Blutungsereignisse wie Pseudoaneurysmata, arteriovenöse Fisteln, Gefäßverschlüsse, gefäßchirurgische Korrekturen, retroperitoneale Hämatome</p> <p>[3] Hämatom an der Punktionsstelle 15-30cm</p> <p>[2] Hämatom an der Punktionsstelle 5-15cm</p> <p>[1] Hämatom an der Punktionsstelle ≤ 5cm</p> <p>[0] keine Blutung</p>
Pseudoaneurysma	An der Punktionsstelle nach PCI; Verbindung zwischen einem perivaskulären Hämatom und dem Gefäßlumen. Die Diagnose wird durch Strömungsgeräusche und die Duplexsonographie bestätigt.
Arteriovenöse Fistel	An der Punktionsstelle; pathologische Verbindung zwischen der punktierten Arterie und einem venösen Gefäß. Die Diagnose wird durch Strömungsgeräusche und die Duplexsonographie bestätigt.
Infektion	An der Punktionsstelle durch Mikroorganismen und Zeichen wie lokalem Schmerz, Rötung, Schwellung, erhöhter Temperatur, Eiter und/oder einer Leukozytose mit Linksverschiebung.
Gefäßverschluss	Definiert als Verschluss des arteriellen Lumens an der Punktionsstelle und der damit verbundenen Ischämie der distal gelegenen Stromgebiete. Nachgewiesen durch Duplexsonographie.
Gefäßchirurgische Korrektur	Komplikationen an der Punktionsstelle, die eine gefäßchirurgische Intervention bedingen.
Nervenverletzung	Schmerz, Sensibilitätsverlust und/oder motorische Ausfälle an der Punktionsstelle nach der PCI.
Retroperitoneales Hämatom	Definiert als eine Blutansammlung im Retroperitonealraum nach femoraler Punktionsstelle mit klinischen Zeichen wie dem Hb- oder Hämatokrit-Abfall, Hypotension, Leistenschmerzen. Muss durch eine Abdomensonographie oder ein CT nachgewiesen werden.
Sekundäre Endpunkte	
MACE	Tod (kardiovaskulär oder nicht-kardiovaskulär); Herzinfarkt; Schlaganfall; ANV; TVR; TLR; Stent-Thrombose; Kammerflimmern; Evaluation von schweren unerwünschten Ereignissen (engl.: major adverse events, MAE) in Bezug auf die Blutungen an der Punktionsstelle, anderweitigen Blutungen und in Bezug auf alle Blutungen

2.6 Statistische Analyse

Alle Berechnungen wurden mit Hilfe von SPSS Software (IBM SPSS Software, Ehningen, Deutschland) durchgeführt. Diagramme und Tabellen wurden mit GraphPad Prism (Graphpad Software, Kalifornien, USA) und Microsoft Word 2016 (Microsoft Corporation, Washington, USA) erstellt. Bei normalverteilten Daten wurde der t-Test angewendet. Als nichtparametrischer Test wurde der Mann-Whitney u-Test eingesetzt. Die Überprüfung der Daten auf eine Gauß'sche Normalverteilung wurde mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov Test durchgeführt. Ordinal- und nominalskalierte Variablen wurden anhand des Chi²-Tests mit Yates Korrektur und bei geringen Häufigkeiten mit dem Fischer's exact Test analysiert. Die metrischen Daten sind als Median mit Interquartilsbereichen (25. und 75. Perzentile) angegeben. Alle anderen Daten sind angegeben als ganze Zahlen mit gruppenbezogenen Prozentangaben. Zur Evaluierung des Einflusses von Patientencharakteristiken und der eingesetzten Antikoagulation auf die Studienendpunkte wurden uni- und multivariate logistische Regressionsanalysen durchgeführt. Studienendpunkte, die signifikante Unterschiede aufwiesen, wurden als abhängige Variablen für die Berechnungen festgelegt. Als unabhängige Variablen wurden neben den Basischarakteristiken der Patienten auch deren medikamentöse Antikoagulation ausgewählt, wenn sich diese als univariabel signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Studiengruppen erwiesen. Angegeben wird die Odds Ratio mitsamt ihrem 95%-Konfidenzintervall. Resultate bei denen sich ein p-Wert < 0,05 (zweiseitig) ergab, wurden als statistisch signifikant vermerkt. P-Werte < 0,1 wurden als statistischer Trend gewertet.

3 ERGEBNISSE

3.1 Studienpopulation

Insgesamt wurden in diese Studie 400 Patienten nach durchgeführter PCI eingeschlossen, 200 Patienten mit radialer PCI und Versorgung mit dem TR-Band®, sowie 200 Patienten mit femoraler PCI und Versorgung mit dem StarClose SE® Verschluss-System. Die Basischarakteristiken der Studienpopulationen sind in Tabelle 3 aufgeführt.

In beiden Studiengruppen fanden sich jeweils mehr Männer als Frauen (Männer femoral 76% vs. Männer radial 78%), das mediane Alter lag bei 68 Jahren. In Bezug auf Größe, Gewicht und auch den BMI ergaben sich keine Unterschiede zwischen den beiden Kohorten. Die Studienpopulationen wiesen ein einheitlich erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil auf. Neben der arteriellen Hypertonie, an welcher etwa zwei Drittel aller Patienten litten, zeigten sich andere Risikofaktoren wie ein Diabetes mellitus und eine Dyslipidämie bei jeweils etwa einem Drittel der Patienten. Lediglich die Anzahl der aktiven Nikotinkonsumenten unterschied sich signifikant zwischen den beiden Gruppen (femoral 34% vs. radial 23%). Eine KHK war bei etwa der Hälfte der Patienten vorbekannt. Bis auf die pAVK (femoral 3% vs. radial 10%) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich weiterer Vorerkrankungen.

In beiden Studiengruppen war der NSTEMI die häufigste Indikation zur PCI (femoral 30% vs. radial 24%). Signifikant mehr femorale Patienten wurden aufgrund eines STEMI oder zur angiographischen Kontrolle aufgrund von Angina Pectoris untersucht. Stabile AP Beschwerden und positive Ischämienachweise waren signifikant häufiger die Indikation von radial behandelten Patienten. Die instabile AP war in beiden Studienarmen etwa gleichhäufig vertreten (femoral 15% vs. radial 18%). Indikationen wie Arrhythmien, Synkopen, Herzinsuffizienz und andere waren selten und unterschieden sich nicht signifikant zwischen beiden Studienarmen.

Von den präinterventionell erhobenen Laborparametern (Hb-Wert, Serumkreatinin, INR und Thrombozyten) zeigten sich lediglich die medianen Thrombozytenzahlen signifikant unterschiedlich.

Bei radial behandelten Patienten wurde signifikant häufiger ein Schleusendurchmesser von 5 French gewählt (femoral 5% vs. radial 32%). Insgesamt wurde ein 6 French Zugang am häufigsten angewendet, während eine Schleuse mit

einem Durchmesser von 7 French lediglich bei 2% der femoral behandelten Patienten zum Einsatz kam.

Die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus war in der femoralen Studiengruppe doppelt so lang wie in der radialen Studiengruppe (Krankenhausaufenthalt, Tage (IQR): femoral 7 (4-9) vs. radial 3,5 (2-8)).

Tabelle 3: Basischarakteristiken von Patienten mit radialer und femoraler PCI und Verwendung eines Verschluss-Systems

	Alle (n=400)	Femorales StarClose (n=200)	Radiales TR- Band (n=200)	p Wert*
Männlich, n (%)	307 (77)	151 (76)	156 (78,0)	0,554
Alter, Jahre (Median, IQR)	68 (58-76)	67 (57-77)	69 (59-76)	0,594
Größe, cm (Median, IQR)	172 (166-178)	172 (165-178)	172 (167-178)	0,713
Gewicht, kg (Median, IQR)	81 (71-91)	81 (70-90)	81 (72-93)	0,289
BMI, kg/m ² (Median, IQR)	27 (25-30)	27 (24-30)	27 (24-30)	0,201
Indikation, n (%)				
Stabile AP	43 (11)	5 (3)	38 (19)	0,001
Instabile AP	66 (17)	30 (15)	36 (18)	0,419
NSTEMI	107 (27)	60 (30)	47 (24)	0,142
STEMI	58 (15)	46 (23)	12 (6)	0,0001
Positiver Ischämienachweis	32 (8)	1 (0,5)	31 (16)	0,0001
Angiographische Kontrolle	68 (17)	47 (24)	21 (11)	0,001
Arrhythmie	13 (3)	4 (2)	9 (5)	0,259
Synkope	5 (1)	2 (1)	3 (2)	1,000
Herzinsuffizienz	6 (1)	3 (2)	3 (2)	1,000
Andere	2 (0,5)	2 (1)	0 (0,0)	0,498
Kardiovaskuläre Risikofaktoren, n (%)				
Arterielle Hypertonie	284 (71)	147 (74)	137 (69)	0,271
Diabetes mellitus	123 (31)	61 (31)	62 (31)	0,914
Nikotinkonsum, jeweils n (%)				
Aktiv	112 (28)	67 (34)	45 (23)	0,014
Ehemals	65 (16)	28 (14)	37 (19)	0,222
Dyslipidämie	147 (37)	77 (39)	70 (35)	0,468
Positive kardiale Familienanamnese	101 (25)	47 (24)	54 (27)	0,420
Vorerkrankungen, n (%)				
Koronare Herzkrankheit	189 (47)	95 (48)	94 (47,0)	0,920
ACVB	16 (4)	9 (5)	7 (4)	0,610
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	25 (6)	6 (3)	19 (10)	0,007
Schlaganfall / TIA	28 (7)	10 (5)	18 (9)	0,117
Herzklappenoperation	3 (0,8)	2 (1)	1 (0,5)	1,000
Vorhofflimmern, jeweils n (%)				
Paroxysmal	28 (7)	17 (9)	11 (6)	0,239
Persistent	6 (2)	3 (2)	3 (2)	1,000
Permanent	11 (3)	6 (3)	5 (3)	1,000
Nicht klassifiziert	6 (2)	0 (0,0)	6 (3)	0,030
Herzschrittmacher	11 (3)	7 (4)	4 (2)	0,543
Implantierbarer Defibrillator (ICD)	15 (4)	6 (3)	9 (5)	0,430
Leberzirrhose	3 (0,8)	0 (0,0)	3 (2)	0,248
Gastrointestinale Blutung	11 (3)	5 (3)	6 (3)	0,760
LVEF, % (Median, IQR)	50 (43-56)	50 (44-57)	47 (40-55)	0,541
Laborwerte (Median, IQR)				
Hb, g/dl	14 (12,9-15)	14,0 (13,0-14,9)	14,0 (12,9-15,3)	0,337
Serumkreatinin, mg/dl	0,99 (0,84-1,17)	0,98 (0,81-1,15)	1,00 (0,88-1,19)	0,073
Thrombozyten, 10 ⁹ /l	216 (182-255)	222 (187-266)	214 (178-239)	0,001
INR	1,01 (0,97-1,08)	1,01 (0,98-1,07)	1,12 (0,96-1,09)	0,953
Durchmesser des Zugangs, n (%)				
5 French	74 (19)	10 (5)	64 (32)	0,001
6 French	323 (81)	187 (94)	136 (68)	0,001
7 French	3 (0,8)	3 (2)	0 (0,0)	0,248
Krankenhausaufenthalt, Tage (IQR)				
	6 (2-9)	7 (4-9)	3,5 (2-8)	0,001

BMI Körpermaßindex, ACVB Aorto-Coronar-Venöser-Bypass, Hb Hämoglobin, INR International Normalized Ratio, LVEF Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, (N)STEMI (Nicht) ST-Hebungsinfarkt, TIA Transitorische ischämische Attacke

*p Werte für den Vergleich der femoralen StarClose mit der radialen TR-Band-Gruppe, signifikante p Werte sind fettgedruckt ($p < 0,05$)

3.2 Antithrombotische Therapien der Patienten

Wie in Tabelle 4 dargestellt, erhielten mehr als 85 % der Patienten bereits vor der PCI eine medikamentöse Thrombozytenhemmung. Diese war entweder vorbestehend, z.B. aufgrund einer bekannten KHK oder pAVK, oder wurde im Rahmen der Vorbereitung für den Eingriff verabreicht (z.B. durch den Notarzt im Rahmen eines ACS). In beiden Gruppen lag der Anteil für den Einsatz von Acetylsalicylsäure am höchsten und häufiger in der femoralen Gruppe (femoral 73% vs. radial 59%; $p=0,003$). Clopidogrel wurde präinterventionell mit einer Häufigkeit von 16% in der femoralen und 14% in der radialen Studiengruppe eingesetzt. Die präinterventionelle Thrombozytenhemmung mit Prasugrel oder Ticagrelor war selten.

Die präinterventionelle orale Antikoagulation (z.B. aufgrund eines vorbekannten VHF oder Herzklappenoperationen) zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen auf. Insgesamt waren nur 13% aller Patienten oral antikoaguliert. Zumeist wurde der Vitamin K-Antagonist Phenprocoumon eingenommen (femoral 8% vs. radial 9%). Demgegenüber waren neue orale Antikoagulantien deutlich seltener (0,3-2%). Ebenso selten war niedermolekulares Heparin (1%).

Tabelle 4: Häufigkeitsverteilungen der verwendeten antithrombotischen Therapien

	Alle (n=400)	Femorales StarClose (n=200)	Radiales TR-Band (n=200)	p Wert*
Präinterventionelle Thrombozytenhemmer, n (%)				
ASS	264 (66)	146 (73,0)	118 (59)	0,003
Clopidogrel	59 (15)	31 (16)	28 (14)	0,672
Prasugrel	11 (3)	3 (2)	8 (4)	0,126
Ticagrelor	7 (2)	5 (3)	2 (1)	0,253
Präinterventionelle orale Antikoagulation, n (%)				
Phenprocoumon	33 (8)	15 (8)	18 (9)	0,586
Rivaroxaban	6 (2)	3 (2)	3 (2)	1,000
Dabigatran	8 (2)	3 (2)	5 (3)	0,724
Apixaban	1 (0,3)	1 (0,5)	0 (0,0)	1,000
Niedermolekulares Heparin	5 (1)	1 (0,5)	4 (2)	0,372
Periinterventionelles Loading, n (%)				
ASS	7 (2)	0 (0,0)	7 (4)	0,008
Clopidogrel	184 (46)	83 (42)	101 (51)	0,071
Prasugrel	44 (11)	27 (14)	17 (9)	0,110
Ticagrelor	56 (14)	50 (25)	6 (3)	0,0001
ASS + Clopidogrel	57 (14)	21 (11)	36 (18)	0,032
ASS + Prasugrel	20 (5)	4 (2)	16 (8)	0,009
ASS + Ticagrelor	11 (3)	8 (4)	3 (2)	0,220
Bivalirudin, n (%)	3 (0,8)	0 (0,0)	3 (2)	0,248
Abciximab, n (%)	12 (3)	10 (5)	2 (1)	0,188

ASS Acetylsalicylsäure

*p Werte für den Vergleich der femoralen StarClose mit der radialen TR-Band-Gruppe, signifikante p Werte sind fettgedruckt ($p < 0,05$)

Ein periinterventionelles Loading mit Thrombozytenaggregationshemmern erhielten 99% aller Patienten. Am häufigsten wurde von den Operateuren in beiden Studiengruppen hierfür Clopidogrel allein verordnet (femoral 42% vs. radial 51%). Während lediglich 4% der radial behandelten Patienten Acetylsalicylsäure (ASS) alleine aufgrund einer bestehenden ASS-Vortherapie erhielten, wurden deutlich mehr Patienten der StarClose SE®-Gruppe mit dem ADP-Rezeptorblocker Ticagrelor behandelt (femoral 25% vs. radial 3%; $p=0,0001$). Ein duales Loading mit ASS+Clopidogrel [1] oder ASS+Prasugrel [2] war signifikant häufiger in der radialen Gruppe zu finden ([1]: femoral 11% vs. radial 18% und [2] femoral 2% vs. radial 8%). Für ASS+Ticagrelor zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Bilvalirudin wurde lediglich bei 2% der radialen Patienten eingesetzt. Der Antikörper Abciximab (Glykoprotein IIa/IIIb-Rezeptor-Inhibitor) kam insgesamt bei nur 3% der Patienten zum Einsatz.

3.3 Primäre und sekundäre Endpunkte

Der primäre Endpunkt (i.e. Blutungsereignisse und Komplikationen an der Punktionsstelle und nicht-zugangsassoziiert) wurde innerhalb des 30 Tage Follow-Up bei 44% der Patienten der StarClose SE®-Gruppe und 37% der mit dem TR-Band® behandelten Patienten beobachtet (siehe Tabelle 5).

Signifikante Unterschiede zeigten sich bei einzelner Betrachtung der zugangsassoziierten und der nicht zugangsassoziierten Blutungsereignisse. Deutlich mehr radial behandelte Patienten entwickelten eine nicht-zugangsassoziierte Blutung (femoral 0,5% vs. radial 7%; $p=0,001$), während signifikant mehr transfemoral behandelte Patienten Blutungen oder Komplikationen der Punktionsstelle entwickelten (femoral 43% vs. radia: 30%; $p=0,0069$) (siehe Abbildung 19).

Die als primäre Endpunkte festgelegten Blutungen und Komplikationen wurden anhand der bereits erwähnten Blutungsklassifikationen BARC, TIMI und GUSTO, sowie der FERARI-Klassifikationen dokumentiert und kategorisiert (siehe Tabelle 6). Die erwähnten zugangsassoziierten Blutungen bestanden in beiden Studiengruppen zumeist aus kleinen (< 5 cm) Hämatomen der Kategorie FERARI [1] (femoral 26% vs. radial 17%), gefolgt von Hämatomen mit einer Größe kleiner 10 cm (FERARI [2]). Mit 8% der transfemoral gegenüber 3% der transradial behandelten Patienten, entwickelten signifikant mehr Patienten nach Zugang über die Leiste ein Hämatom der Kategorie FERARI [3]. Kompliziertere Ereignisse zeigten keinen Unterschied zwischen den Gruppen und waren selten (1%).

Tabelle 5: Primäre und sekundäre Endpunkte innerhalb von 30 Tagen

	Alle (n=400)	Femorales StarClose (n=200)	Radiales TR-Band (n=200)	p Wert*
Primäre Endpunkte, n (%)				
Blutungen insgesamt (Einstichstelle und nicht-zugangsassoziiert)	160 (40)	87 (44)	73 (37)	0,153
Nicht-zugangsassoziierte Blutungen	14 (4)	1 (0,5)	13 (7)	0,001
Blutungen an der Einstichstelle	146 (37)	86 (43)	60 (30)	0,0069
Hämatom	139 (35)	85 (43)	54 (27)	0,001
Blutung	5 (1)	0 (0,0)	5 (3)	0,061
Dissektion	2 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,5)	1,000
Fisteln	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
Aneurysma	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
Rehospitalisation aufgrund von Blutungen an der Einstichstelle, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
MACE				
Tod innerhalb des Follow-Up, n (%)	2 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,5)	1,000
Myokardinfarkt, n (%)	3 (0,8)	0 (0,0)	3 (2)	0,248
Stentthrombose, n (%)	5 (1)	1 (0,5)	4 (2)	0,372
TLR, n (%)	4 (1)	2 (1)	2 (1)	1,000
TVR, n (%)	3 (0,8)	2 (1)	1 (0,5)	1,000
Schlaganfall, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000

MACE major adverse cardiovascular events (schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse), TLR target lesion revascularization, TVR target vessel revascularization

*p Werte für den Vergleich der femoralen StarClose mit der radialen TR-Band-Gruppe, signifikante p Werte sind fettgedruckt ($p < 0,05$)

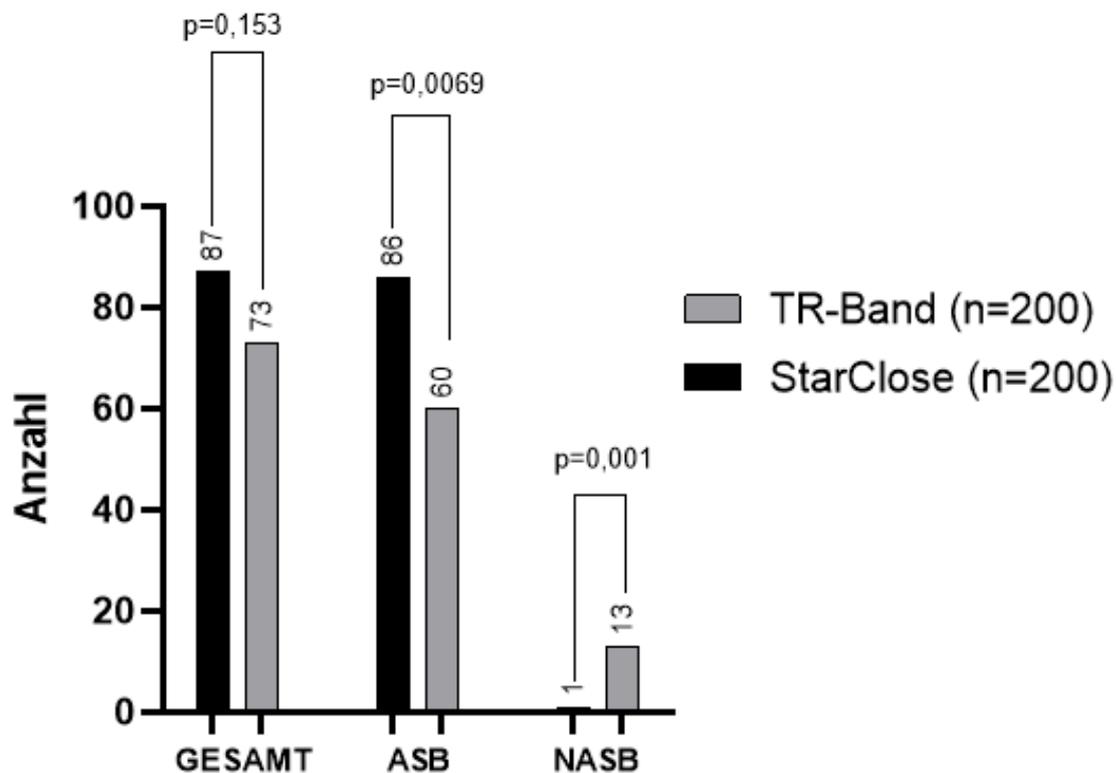


Abbildung 19: Primäre Endpunkte in der StarClose SE® und der TR-Band®-Gruppe, unterteilt in zugangsassoziierte (engl.: access site bleedings, ASB) und nicht-zugangsassoziierte (engl.: non-access site bleedings, NASB) Blutungen

Da die Blutungsereignisse an der Punktionsstelle zumeist nur aus unterschiedlich großen Hämatomen bestanden, lassen sich diese hauptsächlich in die Kategorien BARC [1] und TIMI [minimal] einordnen. Sie alle fallen zudem in die Kategorie GUSTO [mild]. Eine medizinische Behandlung nach der TIMI-Klassifikation war bei insgesamt 5% der Patienten notwendig, ohne dass sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten (femoral 4% vs. radial 6%). Zu schwerwiegenderen Blutungen (TIMI [minor], TIMI [major] oder BARC [5]) kam es nicht. Aufgrund der Tatsache, dass BARC [4] Blutungen als CABG-assoziierte Blutungen definiert sind, kamen diese in der vorliegenden Studie ebenfalls nicht vor. Die Blutungen und Komplikationen an der Punktionsstelle waren bei keinem der Patienten ein Grund für eine erneute Hospitalisation nach Entlassung aus dem Krankenhaus.

Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung von PCI-bedingten Blutungen klassifiziert nach standardisierten Blutungsklassifikationen

	Alle (n=400)	Femorales StarClose (n=200)	Radiales TR- Band (n=200)	p Wert*
BARC, n (%)				
Typ 1	143 (36)	84 (42)	59 (30)	0,009
Typ 2	16 (4)	2 (1)	14 (7)	0,004
Typ 3	1 (0,3)	1 (0,5)	0 (0,0)	1,000
Typ 4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
Typ 5	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
TIMI, n (%)				
Minimal	152 (38)	79 (40)	61 (31)	0,059
Medizinische Zuwendung	20 (5)	8 (4)	12 (6)	0,359
Minor	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
Major	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
GUSTO, n (%)				
Mild	160 (40)	87 (44)	73 (37)	0,153
Moderat	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
Schwer oder lebensbedrohlich	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
FERARI, n (%)				
Klein, < 5cm	85 (21)	51 (26)	34 (17)	0,038
Mittel, 5-15cm	36 (9)	19 (10)	17 (9)	0,727
Groß, > 15cm	21 (5)	15 (8)	6 (3)	0,044
Kompliziert ¹	4 (1)	1 (0,5)	3 (2)	0,623

¹ Kompliziert Aktive Blutung, Dissektion, Fistel, Pseudoaneurysma, Retroperitoneales Hämatom, arterieller Verschluss oder eine benötigte chirurgische Intervention

*p Werte für den Vergleich der femoralen StarClose mit der radialen TR-Band-Gruppe, signifikante p Werte sind fettgedruckt ($p < 0,05$)

In Abbildung 20 sind die primären Endpunkte in Abhängigkeit von der Untersuchungsart dargestellt. In beiden Studiengruppen wird unterschieden zwischen „akuter PCI“ (i.e. STEMI und NSTEMI), „diagnostischer PCI“ (primäre angiographische Kontrollen, bei denen im Untersuchungsverlauf eine Intervention indiziert war) und „elektiver PCI“ (stabile und instabile AP, positive Ischämienachweise, Rhythmusstörungen, Synkopen, Herzinsuffizienz, etc.). Die Endpunkte sind unterteilt in zugangsassoziierte Blutungen (i.e. Hämatome, Blutungen/Dissektionen) und nicht-zugangsassoziierte Blutungen (siehe Tabelle 7).

Von insgesamt 85 Hämatomen der femoralen Studiengruppe traten 53% hiervon nach akuter PCI auf. Deutlich weniger waren nach diagnostischer (26%) und elektiver (21%) PCI zu beobachten. Die einzige Dissektion nach Einsatz des StarClose SE® ereignete sich ebenfalls nach einer elektiven Untersuchung. Andere Verteilungsmuster zeigen sich bei Betrachtung der radialen Studiengruppe. Hier traten mit 63% die meisten Hämatome nach einer elektiven PCI auf. Allerdings waren 30% der elektiv radial intervenierten Patienten aufgrund einer instabilen AP indiziert worden. Auch die nicht-zugangsassoziierten Blutungen ereigneten sich in 77% der Fälle nach elektiver PCI. Nur 26% aller Hämatome bei transradial behandelten Patienten waren nach akuter PCI zu beobachten.

Tabelle 7: Primäre Endpunkte in Abhängigkeit von der Untersuchungsindikation

	Alle (n=160)	Femorales StarClose (n=87)	Radiales TR- Band (n=73)	p Wert*
Gesamtzahl Hämatome	139	85	54	
Gesamtzahl Blutung/Dissektion	7	1	6	
Gesamtzahl NASB	14	1	13	
Nach akuter PCI, n (% von jeweiliger Gesamtzahl)				
Hämatome	59 (42)	45 (53)	14 (26)	0,0017
Blutung/Dissektion	3 (43)	0 (0)	3 (50)	1,000
NASB	4 (29)	1 (100)	3 (23)	0,285
Nach elektiver PCI, n (% von jew. Gesamtzahl)				
Hämatome	52 (37)	18 (21)	34 (63)	0,001
Blutung/Dissektion	4 (57)	1 (100)	3 (50)	1,000
NASB	10 (72)	0 (0)	10 (77)	0,285
Nach diagnostischer PCI, n (% von jew. Gesamtzahl)				
Hämatome	28 (20)	22 (26)	6 (11)	0,034
Blutung/Dissektion	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000
NASB	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000

NASB non-access site bleeding

*p Werte für den Vergleich der femoralen StarClose mit der radialen TR-Band-Gruppe, signifikante p Werte sind fettgedruckt ($p < 0,05$)

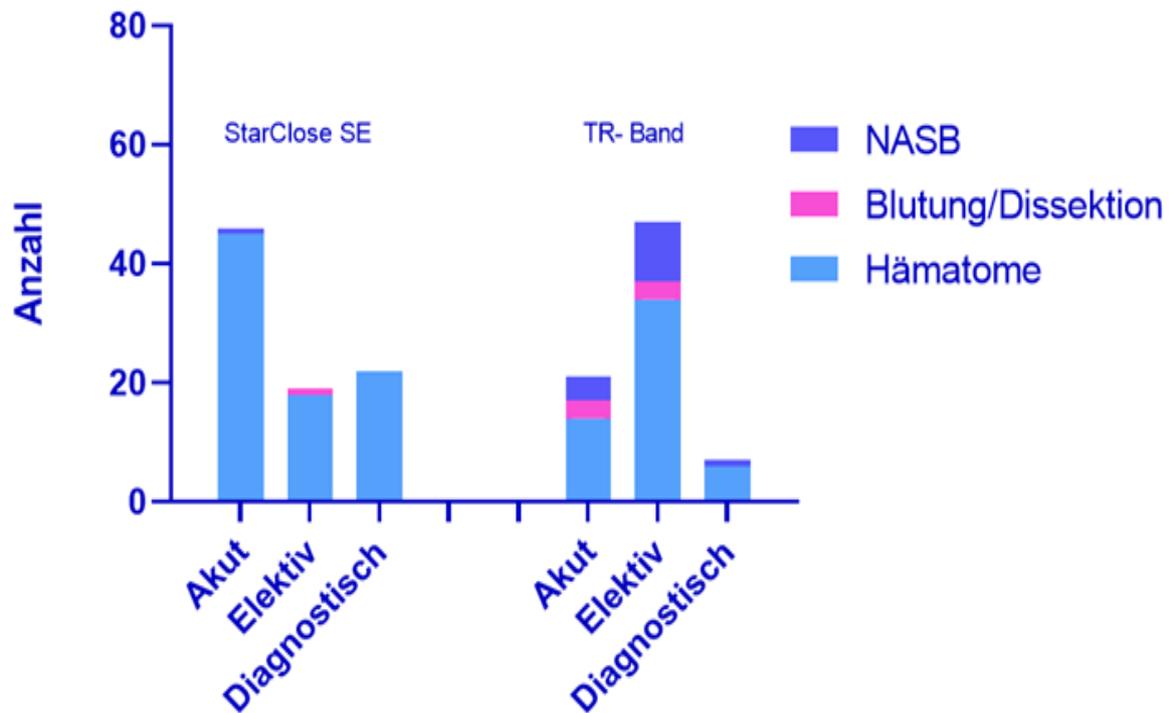


Abbildung 20: Primäre Endpunkte in Abhängigkeit von der Untersuchungsindikation, *NASB* non-access site bleeding

Betrachtet man die sekundären Endpunkte, so traten im Rahmen dieser Studie innerhalb von 30 Tagen nach der PCI kaum MACE auf (siehe Tabelle 5). Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen waren nicht auszumachen. In beiden Studienarmen kam es jeweils nur zu einem Todesfall. Beide waren jedoch nicht mit dem vorherigen Auftreten von zugangs- oder nicht-zugangsassoziierten Blutungen in Verbindung zu bringen. Sowohl der Patient der radialen als auch der femoralen Gruppe starb nach der Krankenhausentlassung aufgrund von Herzversagen. Kein Patient der Studie erlitt im Follow-Up einen Schlaganfall und lediglich jeweils 2% der transradial behandelten Patienten erlitten einen Myokardinfarkt oder entwickelten eine Stent-Thrombose.

Tabelle 8: Primäre und sekundäre Endpunkte innerhalb von 12 Monaten

	Alle (n=400)	Femorales StarClose (n=200)	Radiales TR- Band (n=200)	p Wert*
Primäre Endpunkte, n (%)				
Blutungen insgesamt	15 (4)	0 (0)	15 (8)	0,0001
Nicht-zugangsassoziierte Blutungen	15 (4)	0 (0)	15 (8)	0,0001
Blutungen an der Einstichstelle	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,000
Sekundäre Endpunkte (MACE)				
Tod innerhalb des Follow-Up, n (%)	4 (1)	2 (1)	2 (1)	1,000
Myokardinfarkt, n (%)	5 (1)	1 (0,5)	4 (2)	0,372
Stentthrombose, n (%)	3 (0,8)	2 (1)	1 (0,5)	1,000
TLR, n (%)	1 (0,3)	1 (0,5)	0 (0)	1,000
TVR, n (%)	1 (0,3)	0 (0)	1 (0,5)	1,000
Schlaganfall, n (%)	4 (1)	2 (1)	2 (1)	1,000

MACE major adverse cardiovascular events (schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse), TLR target lesion revascularization, TVR target vessel revascularization

*p Werte für den Vergleich der femoralen StarClose mit der radialen TR-Band-Gruppe, signifikante p Werte sind fettgedruckt ($p < 0,05$)

Im weiteren Follow-Up bis 12 Monate nach der primären Intervention konnten in keiner der beiden Studiengruppen weitere Blutungsereignisse und Komplikationen an der Punktionsstelle beobachtet werden (siehe Tabelle 8). Es kam jedoch bei 8% der Patienten zu weiteren nicht-zugangsassoziierten Blutungen. Hierbei handelte es sich ausschließlich um transradial behandelte Patienten, sodass ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu verzeichnen war ($p= 0,0001$).

Vier Todesfälle, zwei in jedem Studienarm, waren innerhalb des Follow-Up zu beobachten. Zwar hatte es sich in allen vier Fällen um einen kardialen Tod infolge einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz gehandelt, doch konnte keine Assoziation zu stattgehabten zugangsassoziierten oder nicht-zugangsassoziierten Blutungsereignissen aufgezeigt werden. Andere sekundäre Endpunkte waren, wie schon innerhalb des 30-Tage-Follow-Up, selten und signifikante Unterschiede zwischen den transradial und den transfemorale behandelten Patienten waren nicht dokumentierbar.

3.4 Uni- und multivariate logistische Regressionsanalysen

Sowohl die Basischarakteristiken der Studienpopulation, als auch der Einsatz von antithrombotischen Therapien, die signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen aufwiesen, wurden im Rahmen von uni- und multivariaten logistischen Regressionsanalysen weiter untersucht. Untersucht wurde, ob eine oder mehrere dieser unabhängigen Variablen einen konstanten Einfluss auf die primären Endpunkte haben.

Folgende unabhängige Variablen, die sich univariat signifikant unterschieden, wurden ins multivariable Modell eingeschlossen: (1) Der präinterventionelle Einsatz von ASS, (2) ein periinterventionelles Loading mit ASS, (3) Ticagrelor, (4) ASS+Clopidogrel, (5) ASS+Prasugrel, (6) ein STEMI als Indikation zur PCI, (7) stabile AP, (8) ein Zugang \geq 6 French und (9) die Thrombozytenzahl. Als abhängige Variable wurden Hämatome an der Einstichstelle, BARC [1] und BARC [2] Blutungen, sowie FERARI [1] und FERARI [3] Blutungsereignisse ausgewählt. Die Ergebnisse hiervon sind in Tabelle 9 für die StarClose SE®-Gruppe und in Tabelle 10 für die TR-Band®-Gruppe aufgezeigt. Lediglich der Einsatz von ASS+Clopidogrel als periinterventionelles Loading zeigte in Hinblick auf FERARI [3] Blutungsereignisse in der univariaten Analyse der femoralen Studiengruppe ein signifikant erhöhtes Risiko (Odds Ratio (OR): 3,594; 95% KI: 1,031-12,522; $p=0,045$). Dieses konnte in der multivariaten Analyse nicht bestätigt werden. Auch die anderen gewählten unabhängigen Variablen zeigten keinen konstanten Einfluss (erhöhtes oder erniedrigtes Risiko) auf die ausgewählten primären Endpunkte in der StarClose SE®- Gruppe.

Betrachtet man die Regressionsanalysen der radialen TR-Band®-Gruppe, so finden sich hier ebenfalls nur inkonstante Einflussfaktoren. Sowohl das Loading mit ASS+Prasugrel (multivariate Analyse: OR: 0,144; 95% KI: 0,013-1,003; $p=0,050$) als auch die PCI aufgrund einer stabilen AP (multivariate Analyse: OR: 0,287; 95% KI: 0,088-0,941; $p=0,039$) waren mit einem erniedrigten Risiko für das Auftreten von Hämatomen an der Einstichstelle assoziiert. Bezüglich anderer Endpunkte zeigte die stabile AP in der multivariaten Analyse nur in Bezug auf BARC [1] Blutungen ein signifikant erniedrigtes Risiko (OR: 0,115; 95% KI: 0,025-0,542; $p=0,006$). Paradoxaerweise waren erniedrigte Thrombozytenzahlen sowohl in der univariaten (OR: 0,992; 95% KI: 0,984-0,999; $p=0,033$) als auch der multivariaten (OR: 0,991; 95% KI: 0,983-0,999; $p=0,029$) Analyse mit einem erniedrigten Risiko hinsichtlich BARC [1] Blutungsereignissen vergesellschaftet.

Tabelle 9: Uni- und multivariate logistische Regressionsanalysen für die primären Endpunkte in der femoralen StarClose®-Gruppe

Unabhängige Variable	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	OR	95% KI	p Wert	OR	95% KI	p Wert
Hämatome an der Einstichstelle						
ASS präinterventionell	0,874	0,478; 1,683	0,735	0,954	0,477; 1,910	0,894
ASS Loading	-	-	-	-	-	-
Ticagrelor Loading	0,872	0,454; 1,672	0,680	0,904	0,455; 1,796	0,773
ASS + Clopidogrel Loading	1,262	0,509; 3,120	0,617	1,142	0,416; 3,132	0,797
ASS + Prasugrel Loading	1,361	0,188; 9,864	0,760	1,695	0,203; 14,130	0,626
STEMI	1,053	0,542; 2,048	0,878	1,066	0,532; 2,153	0,857
Stabile AP	0,330	0,036; 3,010	0,326	0,277	0,028; 2,274	0,275
Zugang ≥ 6 French	1,772	0,445; 7,061	0,418	1,953	0,473; 8,056	0,355
Thrombozytenzahl	0,998	0,994; 1,002	0,336	0,998	0,994; 1,002	0,287
BARC Typ 1						
ASS präinterventionell	1,074	0,569; 2,024	0,826	1,206	0,597; 2,436	0,601
ASS Loading	-	-	-	-	-	-
Ticagrelor Loading	0,896	0,467; 1,719	0,741	0,915	0,460; 1,821	0,801
ASS + Clopidogrel Loading	1,290	0,521; 3,194	0,582	1,236	0,448; 3,406	0,682
ASS + Prasugrel Loading	1,390	0,192; 10,073	0,744	1,870	0,222; 15,789	0,565
STEMI	0,857	0,437; 1,680	0,653	0,848	0,420; 1,713	0,645
Stabile AP	0,337	0,037; 3,074	0,335	0,262	0,026; 2,603	0,253
Zugang ≥ 6 French	1,734	0,435; 6,911	0,435	1,952	0,472; 8,006	0,356
Thrombozytenzahl	0,998	0,994; 1,002	0,262	0,998	0,994; 1,002	0,236
BARC Typ 2						
ASS präinterventionell	0,366	0,022; 5,949	0,479	0,319	0,018; 5,529	0,432
ASS Loading	-	-	-	-	-	0,999
Ticagrelor Loading	-	-	0,998	-	-	0,999
ASS + Clopidogrel Loading	-	-	0,998	-	-	0,999
ASS + Prasugrel Loading	-	-	0,999	-	-	0,999
STEMI	3,400	0,208; 55,448	0,390	2,821	0,164; 48,630	0,475
Stabile AP	-	-	0,999	-	-	0,999
Zugang ≥ 6 French	-	-	0,999	-	-	0,999
Thrombozytenzahl	1,005	0,991; 1,020	0,484	1,005	0,990; 1,020	0,525
FERARI klein						
ASS präinterventionell	1,110	0,537; 2,292	0,778	1,089	0,481; 2,464	0,838
ASS Loading	-	-	-	-	-	-
Ticagrelor Loading	1,188	0,578; 2,441	0,640	1,040	0,487; 2,222	0,919
ASS + Clopidogrel Loading	0,661	0,212; 2,064	0,476	0,581	0,152; 2,229	0,429
ASS + Prasugrel Loading	0,973	0,099; 9,572	0,982	1,125	0,095; 13,318	0,925
STEMI	1,586	0,772; 3,260	0,210	1,434	0,678; 3,032	0,346
Stabile AP	-	-	0,999	-	-	0,999
Zugang ≥ 6 French	3,214	0,397; 26,015	0,274	2,693	0,322; 22,496	0,360
Thrombozytenzahl	1,000	0,995; 1,004	0,916	0,999	0,994; 1,004	0,660
FERARI groß						
ASS präinterventionell	0,526	0,178; 1,554	0,245	0,740	0,224; 2,441	0,621
ASS Loading	-	-	-	-	-	-
Ticagrelor Loading	0,439	0,096; 2,017	0,290	0,536	0,109; 2,630	0,442
ASS + Clopidogrel Loading	3,594	1,031; 12,522	0,045	2,760	0,689; 11,064	0,152
ASS + Prasugrel Loading	-	-	0,999	-	-	0,999
STEMI	0,826	0,223; 3,061	0,774	1,068	0,270; 4,225	0,925
Stabile AP	-	-	0,999	-	-	0,999
Zugang ≥ 6 French	0,716	0,085; 6,083	0,759	1,185	0,128; 10,951	0,881
Thrombozytenzahl	0,998	0,991; 1,006	0,674	0,999	0,992; 1,006	0,751

ASS Acetylsalicylsäure, KI Konfidenzintervall, OR Odds Ratio, signifikante p Werte sind fettgedruckt ($p < 0,05$), (-) bedeutet keine Regression möglich aufgrund zu geringer Events

Tabelle 10: Uni- und multivariate logistische Regressionsanalysen für die primären Endpunkte in der radialen TR-Band®-Gruppe

Unabhängige Variable	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	OR	95% KI	p Wert	OR	95% KI	p Wert
Hämatome an der Einstichstelle						
ASS präinterventionell	0,972	0,514; 1,839	0,930	0,640	0,259; 1,582	0,344
ASS Loading	0,452	0,053; 3,844	0,467	0,848	0,081; 8,863	0,890
Ticagrelor Loading	1,402	0,249; 7,886	0,701	0,919	0,153; 5,511	0,926
ASS + Clopidogrel Loading	1,278	0,579; 2,819	0,543	1,442	0,430; 4,839	0,544
ASS + Prasugrel Loading	0,169	0,022; 1,314	0,089	0,144	0,013; 1,003	0,050
STEMI	0,537	0,114; 2,536	0,433	0,811	0,132; 4,988	0,821
Stabile AP	0,832	0,365; 1,897	0,662	0,287	0,088; 0,941	0,039
Zugang ≥ 6 French	1,267	0,636; 2,523	0,501	1,193	0,489; 2,907	0,698
Thrombozytenzahl	0,996	0,989; 1,003	0,298	0,998	0,991; 1,005	0,575
BARC Typ 1						
ASS präinterventionell	0,923	0,498; 1,709	0,798	0,501	0,200; 1,254	0,140
ASS Loading	0,388	0,046; 3,295	0,386	0,859	0,081; 9,047	0,899
Ticagrelor Loading	0,469	0,054; 4,103	0,494	0,255	0,027; 2,451	0,237
ASS + Clopidogrel Loading	0,760	0,333; 1,733	0,514	0,850	0,237; 3,054	0,803
ASS + Prasugrel Loading	0,782	0,241; 2,531	0,681	0,418	0,101; 1,727	0,288
STEMI	1,209	0,350; 4,181	0,764	1,458	0,319; 6,674	0,627
Stabile AP	0,695	0,307; 1,576	0,384	0,115	0,025; 0,542	0,006
Zugang ≥ 6 French	1,103	0,572; 2,127	0,770	0,848	0,349; 2,059	0,716
Thrombozytenzahl	0,992	0,984; 0,999	0,033	0,991	0,983; 0,999	0,029
BARC Typ 2						
ASS präinterventionell	0,409	0,129; 1,299	0,130	0,424	0,097; 1,849	0,253
ASS Loading	-	-	0,999	-	-	0,999
Ticagrelor Loading	3,033	0,328; 28,071	0,328	3,195	0,284; 35,936	0,347
ASS + Clopidogrel Loading	1,400	0,365; 5,367	0,624	0,847	0,120; 5,987	0,868
ASS + Prasugrel Loading	0,956	0,116; 7,859	0,966	0,355	0,032; 3,963	0,400
STEMI	3,218	0,627; 16,521	0,161	3,790	0,484; 29,691	0,205
Stabile AP	1,303	0,341; 4,983	0,699	2,105	0,442; 10,035	0,350
Zugang ≥ 6 French	2,728	0,587; 12,688	0,201	1,397	0,266; 7,333	0,693
Thrombozytenzahl	1,001	0,991; 1,012	0,809	1,001	0,990; 1,012	0,871
FERARI klein						
ASS präinterventionell	1,216	0,573; 2,581	0,610	0,726	0,250; 2,109	0,557
ASS Loading	0,779	0,091; 6,685	0,820	1,384	0,133; 14,448	0,786
Ticagrelor Loading	0,941	0,107; 8,315	0,957	0,588	0,062; 5,597	0,644
ASS + Clopidogrel Loading	0,536	0,177; 1,628	0,271	0,537	0,115; 2,511	0,430
ASS + Prasugrel Loading	0,294	0,038; 2,303	0,244	0,350	0,036; 3,417	0,366
STEMI	-	-	0,999	-	-	0,999
Stabile AP	1,081	0,433; 2,700	0,868	0,467	0,124; 1,762	0,261
Zugang ≥ 6 French	0,882	0,408; 1,908	0,750	1,057	0,387; 2,884	0,914
Thrombozytenzahl	0,994	0,986; 1,003	0,211	0,995	0,986; 1,004	0,256
FERARI groß						
ASS präinterventionell	0,687	0,135; 3,491	0,651	0,342	0,046; 2,538	0,294
ASS Loading	-	-	0,999	-	-	0,999
Ticagrelor Loading	-	-	0,999	-	-	0,999
ASS + Clopidogrel Loading	0,909	0,103; 8,021	0,931	0,401	0,029; 5,617	0,497
ASS + Prasugrel Loading	-	-	0,999	-	-	0,998
STEMI	-	-	0,999	-	-	0,999
Stabile AP	0,849	0,096; 7,483	0,883	0,878	0,088; 8,768	0,912
Zugang ≥ 6 French	2,405	0,275; 21,017	0,428	1,803	0,186; 17,489	0,611
Thrombozytenzahl	0,989	0,971; 1,008	0,251	0,990	0,969; 1,010	0,326

ASS Acetylsalicylsäure, KI Konfidenzintervall, OR Odds Ratio, signifikante p Werte sind fettgedruckt ($p < 0,05$), (-) bedeutet keine Regression möglich aufgrund zu geringer Events

4 DISKUSSION

Die vorliegende Dissertation untersuchte im Rahmen einer prospektiven, monozentrischen und nicht randomisierten, klinischen Beobachtungsstudie die Effektivität von zwei Gefäßverschluss-Systemen nach erfolgreicher PCI im Hinblick auf die Ereignisraten von Blutungen und Komplikationen an der Punktionsstelle innerhalb von 30 Tagen bzw. 12 Monaten. Die Ereignisraten wurden in Abhängigkeit der Anwendung von zwei spezifischen arteriellen Gefäßverschluss-Systemen, dem StarClose SE® nach femoraler PCI und dem radialen Verschluss-System TR-Band® nach radialer PCI, untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die Anwendung des femoralen StarClose SE® innerhalb von 30 Tagen mit höheren Raten an allen Blutungsereignissen vergesellschaftet ist als das radiale TR-Band®. Signifikant häufiger kam es zu zugangsassozierten Blutungen, wenn der transfemorale Zugang gewählt wurde. Hingegen kam es nach transradialer PCI zu signifikant mehr nicht-zugangsassozierten Blutungsereignissen.

Bei den meisten dieser Blutungsereignisse handelte es sich um Hämatome. Diese waren zumeist unter 5 cm groß. Blutungen oder andere Komplikationen waren in beiden Studiengruppen selten. Ein Einfluss sowohl auf die Morbidität, als auch auf die Mortalität dieser Blutungsereignisse konnte nicht gezeigt werden.

Innerhalb von 12 Monaten kam es in keiner der beiden Gruppen zu weiteren zugangsassozierten Blutungsereignissen. Bei 8% der transradial behandelten Patienten kam es zu weiteren nicht-zugangsassozierten Blutungen, wobei es sich hierbei meist um diffuse Hämatome aufgrund der bestehenden Antikoagulation oder um Epistaxis handelte. Diese erwiesen sich nicht als morbiditäts- oder mortalitätsbeeinflussend.

Patientencharakteristiken, die für die Entwicklung von postinterventionellen Blutungsereignissen prädisponierten konnten nicht festgestellt werden.

4.1 Endpunkte und Patientencharakteristiken

Saw, Bhatt et al. (2006) konnten in einer Pool-Analyse von 8 randomisierten PCI-Studien mit etwa 20.000 Patienten aufzeigen, dass die periphere arterielle Verschlusskrankheit mit einer höheren Inzidenz an Blutungsereignissen post PCI vergesellschaftet ist. Diese Blutungsereignisse waren innerhalb der einzelnen Studien größtenteils nach den TIMI-Kriterien klassifiziert worden. Ein statistischer Trend zeigte sich sowohl für schwerwiegende (4,8% vs. 3,9% der Patienten ohne pAVK; $p=0,062$) als auch für leichte (8,0% vs. 6,8%; $p=0,066$) Blutungsereignisse nach PCI (*Saw, Bhatt et al. 2006*).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit hatten sich innerhalb der Studienpopulation signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen hinsichtlich des Vorhandenseins einer pAVK gezeigt (femoral $n=6$ (3%) vs. radial $n=19$ (9,5%); $p=0,007$). Bei der Betrachtung der Ergebnisse zeigt sich jedoch, dass es trotz mehr pAVK-Patienten zu weniger Blutungsereignissen in der radialen Gruppe kam. Ein möglicher Grund hierfür wäre die insgesamt geringe Patientenzahl mit pAVK. Darüber hinaus ist unklar, ob in den Studien der Metaanalyse lediglich transfemorale oder auch transradiale PCI erfolgten. Andererseits stellt man bei Betrachtung der primären Endpunkte fest, dass es abzüglich der Hämatome $< 5\text{cm}$, die in der TIMI-Klassifikation nicht erfasst sind, in der radialen Studiengruppe zu mehr Blutungsereignissen (femoral: $n=36$ (18%) vs. radial: $n=39$ (19,5%)) kam als in der femoralen. Dies ist möglicherweise auf die höhere Patientenzahl mit pAVK zurückzuführen, ohne dass sich dieser Unterschied jedoch als signifikant erwies ($p=0,7008$).

Neben der pAVK zeigte sich auch der aktive Nikotinkonsum als signifikant ($p=0,014$) unterschiedlich zwischen den Studiengruppen. Während 33,5% der femoral behandelten Patienten zum Zeitpunkt der Anamnese noch aktive Raucher waren, waren es bei den Patienten der radialen Gruppe nur 22,5%. Ehemalige Raucher waren in der vorliegenden Arbeit vermehrt unter den radialen Patienten zu finden (14% vs. 18,5%; $p=0,222$). Nikotinkonsum gilt bekannterweise als Risikofaktor für die Entwicklung einer KHK und bis zu 30% aller Todesfälle durch eine KHK sollen auf das Rauchen zurückzuführen sein (*Robertson, Ebrahimi et al. 2014*). Frühere Studien besagten jedoch, dass es bei Rauchern trotz des erhöhten Risikos für die Entwicklung eines Myokardinfarkts, zu besseren Überlebensraten gegenüber Nichtrauchern

kommt, falls ein solcher erlitten wird. Dieses Phänomen wird deshalb als das „Nikotin-Paradoxon“ bezeichnet (Sparrow and Dawber 1978, Kelly, Gilpin et al. 1985).

Eine geringere Mortalität im Krankenhaus (2% vs. 5,9%; unbereinigte Odds Ratio: 0,32; $p < 0,001$) und kürzere Hospitalisationszeiten (3,5 vs. 4,5 Tage; $p < 0,001$) wurden für STEMI-Patienten mit sowohl aktivem als auch ehemaligem Nikotinkonsum aufgezeigt (Gupta, Kolte et al. 2016). Darüber hinaus konnte bei Rauchern eine geringere Inzidenz an postprozeduralen Hämorrhagien verzeichnet werden (4,2% vs. 6,1%; bereinigte Odds Ratio: 0,8; $p < 0,001$). Robertson, Ebrahimi et al. (2014) konnten die Daten bezüglich der geringeren Mortalität bei Rauchern nach PCI im Rahmen ihrer Arbeit an NSTEMI-Patienten der ACUTY-Studie nicht bestätigen. Allerdings zeigten sich hier mit 5,2% vs. 6,2% ($p = 0,093$) weniger Blutungsereignisse (major bleedings) innerhalb von 30 Tagen, wenn die Patienten aktiven Nikotinkonsum betrieben. Einen Einfluss auf die Sterblichkeit konnte den Blutungsereignissen in der multivariaten Analyse jedoch nicht nachgewiesen werden. Auch andere Studienergebnisse beispielsweise aus der SYNTAX-Studie widersprechen dem „Nikotin-Paradoxon“ und konnten Rauchen als unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten eines Myokardinfarkts, eines Schlaganfalls und den Tod nach PCI beobachten (Zusammenschau Tod/MI/Schlaganfall: Hazard Ratio 1,8; 95%-KI 1,3-2,5; $p = 0,001$) (Zhang, Iqbal et al. 2015).

Im Rahmen dieser Arbeit kam es trotz signifikanter Unterschiede in der Anzahl aktiver Nikotinkonsumenten zwischen den Studiengruppen zu keinen Unterschieden hinsichtlich der sekundären Endpunkte wie Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall. Es bestätigt sich also weder das „Raucher-Paradoxon“, noch konnten höhere Raten an MACE bei Rauchern nachgewiesen werden. Eine Erklärung hierfür wäre die Tatsache, dass es, aktive und ehemalige Nikotinkonsumenten zusammengerechnet, wie es auch Gupta, Kolte et al. (2016) definiert hatten, keine signifikanten Häufigkeitsunterschiede zwischen den Studienarmen gab (47,5% vs. 41%; $p = 0,191$). Zudem bestanden in den erwähnten Studien die Patientenpopulationen entweder nur aus STEMI- (Gupta, Kolte et al. 2016) oder NSTEMI-Patienten (Robertson, Ebrahimi et al. 2014) mit gewissen Risikofaktoren, während das Patientenkollektiv in der vorliegenden Arbeit durchaus breiter gefächert war.

Bei Betrachtung der primären Endpunkte ließen sich in der femoralen Studiengruppe, in der sich ebenfalls mehr aktive Nikotinkonsumenten befanden, höhere Prävalenzen an Blutungsereignissen beobachten als in der radialen Studiengruppe (43,5% vs.

36,5%). Dies steht den Ergebnissen von *Robertson, Ebrahimi et al. (2014)* gegenüber, die die Vergesellschaftung von Nikotinkonsum mit geringeren Prävalenzraten an Blutungen aufzeigen konnten. Allerdings muss bedacht werden, dass es sich hierbei nur um sogenannte „major bleedings“ gehandelt hatte, die nach der Endpunktdefinition der ACUITY-Studie Hämatome < 5cm nicht berücksichtigen. Exkludiert man diese kleinen Hämatome erneut, kam es in der femoralen Gruppe der vorliegenden Arbeit zu weniger Blutungsereignissen (18% vs. 19,5%; $p=0,7008$) als in der radialen Gruppe und die Ergebnisse bestätigen zumindest numerisch die geringeren Blutungsraten bei Rauchern.

Unterzieht man den Nikotinkonsum einer logistischen Regressionsanalyse, so stellt er sich in keiner der Berechnungen als signifikanten Risikofaktor für Blutungsereignisse heraus. Auch in der multivariaten logistischen Regression mit den bereits erwähnten unabhängigen Variablen ergibt sich für den Nikotinkonsum in keiner der beiden Studiengruppen ein konstanter signifikanter Einfluss auf die primären Endpunkte.

Ein Blick auf die Krankenhausaufenthaltsdauer zeigt, dass diese für radiale PCI-Patienten im Median nur etwa halb so lang war wie für Patienten, die über den Leistenzugang behandelt wurden (Tage, Median (IQR): 7 (4-9) vs. 3,5 (2-8)). Dies deckt sich mit den Angaben, die in der Literatur zu finden sind. So konnten *Bundhoo, Earp et al. (2012)* teils fast doppelt so lange (Tage: 2,09 vs. 1,09, $p<0,001$) Aufenthaltszeiten femoral behandelter Patienten aufzeigen. Ähnliche Zahlen wurden von *Campelo-Parada, Carrie et al. (2018)* beschrieben (1,69 +/- 1,92 Tage vs. 2,08 +/- 1,98 Tage; $p<0,01$). Die in der Studie dokumentierten Hospitalisationstage liegen mit 7 bzw. 3,5 Tagen jedoch deutlich über diesen Zahlen. Einer der Gründe hierfür ist möglicherweise in der hohen Anzahl an kardialen Notfällen, d.h. STEMI, NSTEMI und instabiler AP zu sehen. In der femoralen Studiengruppe wurden insgesamt 68%, in der radialen 47,5% der Patienten aufgrund oben genannter Indikationen behandelt. Die mittlere Verweildauer nach DRG liegt aktuell für die Diagnose F60A – akuter Myokardinfarkt ohne invasive kardiologische Diagnostik – bei 11,7 Tagen (Fallpauschalen-Katalog G-DRG Version 2019). Im Rahmen einer Studie zu Prädiktoren für einen verlängerten Krankenhausaufenthalt nach PCI konnte bei 2.323 STEMI-Patienten eine mittlere Zeit bis zur Entlassung von 6,7 Tagen verzeichnet werden (Schellings, Ottervanger et al. 2011). Vor dem Hintergrund dieses Wissens lässt sich das Ergebnis der vorliegenden Arbeit besser einordnen.

Insgesamt erhielten über 80 % der Patienten während der PCI eine Schleuse mit einem Durchmesser von 6 French (2 mm). Größere Schleusendurchmesser waren sehr selten und lediglich in der femoralen Gruppe eingesetzt worden. In der radialen Gruppe wurde knapp ein Drittel (32%) der Patienten mit einem 5F Zugang behandelt. An über 9.000 behandelten STEMI-Patienten konnten steigende Raten an TIMI major Blutungen bei steigenden Schleusendurchmessern aufgezeigt werden. Lagen die Prävalenzen bei PCI mit 4F oder 5F Schleusen noch bei 1,5%, stiegen sie bei 6F minimal auf 1,6% und bei 7F auf 3,3% (Cantor, Mahaffey et al. 2007). Auch Gallo, Steinhubl et al. (2009) konnte zeigen, dass kleinere Schleusengrößen (< 7F) mit weniger Blutungsereignissen vergesellschaftet sind (Gallo, Steinhubl et al. 2009). Wird die PCI über den transradialen Zugang durchgeführt, so ist die Größe der Schleuse in der multivariaten logistischen Analyse sowohl ein Risikofaktor für Blutungskomplikationen (Odds Ratio: 5,5; $p < 0,05$), als auch für okkludierende Gefäßverschlüsse (Odds Ratio: 5,2; $p < 0,05$) (Honda, Fujimoto et al. 2012). Auch wenn sich der Zugang ≥ 6 French in der uni- und multivariaten logistischen Regressionsanalyse dieser Arbeit nicht als beständiger Risikofaktor durchsetzen konnte, so zeigt sich bei Betrachtung der primären Endpunkte dennoch, dass es zu mehr zugangsassoziierten Blutungen (i.e. Hämatome und Blutungen/Dissektionen) in der femoralen Gruppe kam und hier signifikant häufiger ein 6F-Zugang verwendet wurde. Respektive kam es, möglicherweise aufgrund der signifikant ($p=0,001$) häufigeren Verwendung einer 5F-Schleuse, zu weniger zugangsassoziierten Blutungen in der radialen Gruppe. Interessanterweise kam es bei keinem der drei Patienten mit dem 7F-Zugang zu einem Blutungsereignis.

Die präinterventionellen Thrombozytenzahlen der beiden Studiengruppen zeigten sich signifikant ($p=0,001$) unterschiedlich. Femorale Patienten hatten im Median 222×10^9 Thrombozyten/l, während radiale Patienten nur 214×10^9 Thrombozyten/l aufwiesen. Dies scheint gegenüber der ermittelten Verteilung der Endpunktprävalenzen zunächst in gewissem Maße paradox. Allerdings müssen verschiedene Aspekte hierbei bedacht werden. Zum einen sind die medianen Thrombozytenzahlen in beiden Gruppen deutlich über einem Wert, bei dem mit verstärkten Blutungen zu rechnen ist. Bei Thrombozytenzahlen $> 50-80 \times 10^9/l$ ist laut der aktuellen Leitlinie für Thrombozytopenien der deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DHGO) von keiner erhöhten Blutungsneigung auszugehen (Onkopedia

Leitlinien). Zum anderen sollte erwähnt werden, dass die vorgelegten Werte zwar größtenteils innerhalb einer Woche vor der PCI ermittelt wurden, dies aber dennoch einen gewissen Spielraum für Veränderungen der Thrombozytenzahlen offen lässt. Des Weiteren sind bisher möglicherweise unbekannt Thrombozytopathien im vorliegenden Studienkollektiv nicht endgültig auszuschließen. Nicht zuletzt muss die Rolle der bestehenden Antikoagulation bedacht werden. Zwar zeigte sich die präinterventionelle Plättchenhemmung mit ASS signifikant ($p=0,003$) unterschiedlich zwischen den beiden Studiengruppen, doch konnte in den Regressionsanalysen kein erhöhtes Blutungsrisiko für diese Medikation nachgewiesen werden. Darüber hinaus nimmt auch die periinterventionelle medikamentöse Therapie (Loading) einen Einfluss auf die Thrombozytenfunktion (vgl. Kapitel 4.3). Dieser ist zudem individuell unterschiedlich in dem Sinne, dass manche Patienten sich unter der antithrombozytären Medikation mit einer verstärkten, andere mit einer erniedrigten Plättchen-Reaktivierung (engl.: high (low) on-treatment platelet reactivity, H(L)PR) präsentieren. Während Patienten mit HPR aufgrund der inadäquaten Plättchenhemmung einem erhöhten Risiko thrombotischer Ereignisse ausgesetzt sind, neigen Patienten mit einer LPR aufgrund der verstärkten Reaktion auf die antithrombozytäre Medikation, zu mehr Blutungen (Gross, Aradi et al. 2016). Die Thrombozytenreaktivität wurde im vorliegenden Studienkollektiv nicht bestimmt. Dies mögen Gründe dafür sein, warum sich die Thrombozytenwerte paradox präsentierten und sich dieser Laborparameter auch innerhalb der durchgeführten Regressionsanalysen nicht als Risikofaktor für Blutungsereignisse ermitteln ließ.

4.2 Prävalenz von Blutungskomplikationen

Die erhobenen Studiendaten zeigen, dass die Durchführung der PCI über den radialen Zugangsweg mit nachfolgendem Einsatz des TR-Bands® mit einer niedrigeren Prävalenz (36,5%) an Blutungskomplikationen innerhalb von 30 Tagen assoziiert ist, als wenn die PCI über den femoralen Gefäßzugang erfolgt und das StarClose SE®-System verwendet wird (43,5%).

Betrachtet man in einem ersten Schritt lediglich die Prävalenzen in Abhängigkeit von der Wahl der Punktionsstelle, radial oder femoral, so decken sich die Studienergebnisse mit denen, die bereits in mehreren großen Studien und Metaanalysen erhoben wurden. Neben einer Reduktion der Blutungskomplikationsrate

an der Punktionsstelle um bis zu 85% (Basu, Singh et al. 2017), wird beim radialen Zugang zudem eine signifikant geringe Anzahl an schweren Blutungen beschrieben (Bavishi, Panwar et al. 2016). Mit einer relativen Risikoreduktion um 30% (Blutungen an der Punktionsstelle: 43% vs. 30%) konnten in der hier vorgelegten Studie solche klare Vorteile des Zugangs am Handgelenk zwar nicht beobachtet werden, dennoch erwies sich der transradiale Zugang mit dem TR-Band® als komplikationsärmer. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu erreichen lohnt es sich die Ergebnisse von Studien heranzuziehen, die ebenfalls mit Gefäßverschluss-Systemen an der Leiste oder dem Handgelenk durchgeführt wurden. In der Literatur ist der radiale dem femoralen Gefäßzugang hinsichtlich auftretender Blutungskomplikationen jedoch auch dann überlegen, wenn nach Zugang über die Leiste ein Gefäßverschluss-System eingesetzt wird. Verschiedene etablierte Gefäßverschluss-Systeme wurden mit dem transradialen Zugang verglichen. Doch sowohl das AngioSeal™ (St.Jude Medical, Minnesota, USA) (Teblick, Vanderbruggen et al. 2018), als auch die erste Generation des StarClose-Systems waren dem transradialen Zugang in Bezug auf die genannten Endpunkte unterlegen (Sciahbasi, Fischetti et al. 2009). Um noch einen Schritt weiter zu gehen, muss man auf einen direkten Vergleich zwischen dem TR-Band® und einem femoralen Verschluss-System blicken. Dieser wurde in einer Vor-Studie durchgeführt. Als Gefäßverschluss-System kam das AngioSeal™-System zum Einsatz. Die dabei erhobenen Daten decken sich mit denen der vorliegenden Studie und ließen erstmals den prospektiven Vergleich von zwei spezifischen Verschluss-Systemen zu (Behnes, Unsal et al. 2015, Fastner, Behnes et al. 2017). Nach Verwendung des AngioSeal™ zeigten sich Blutungs- und Komplikationsprävalenzen von 56%. Das StarClose SE®-System zeigte sich im Rahmen der vorliegenden Arbeit mit einer Rate von 43,5% als weniger komplikationsassoziiert.

Unabhängig davon scheinen die Raten für Blutungskomplikationen in der vorliegenden Arbeit höher zu sein als sie in großen Studien und Metaanalysen beobachtet wurden. Als mögliche Erklärung muss hier auf die genaue Definition der Endpunkte, in diesem Fall von Blutungsereignissen und Komplikationen, geachtet werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurden alle Blutungen und Hämatome an der Punktionsstelle dem primären Endpunkt zugerechnet. Hierbei wurden sowohl kleine (< 5 cm), mittlere (5-15 cm) und große (> 15 cm) Hämatome erfasst und anschließend getrennt dokumentiert. Betrachtet man nun die RIVAL-Studie von *Jolly, Yusuf et al. (2011)* so lagen die Komplikationsraten bei 3,7% für den radialen und bei 4% für den femoralen

Zugang (Hazard Ratio [HR]: 0,92; 95% KI: 0,72-1,17; $p=0,50$). Allerdings war der primäre Endpunkt hier als Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Nicht-CABG-bedingte Blutung definiert (Jolly, Yusuf et al. 2011). Hämatome allgemein, insbesondere aber auch jene < 5 cm, wie sie im Rahmen der vorliegenden Arbeit nach der FERARI-Klassifikation dokumentiert und dem primären Endpunkt zugeordnet wurden, fanden in der RIVAL-Studie keine Berücksichtigung. Ebenso verhält es sich mit den Daten aus der ACUITY-Studie mit einer Studienpopulation von über 11.000 Patienten. Zwar fanden hier Hämatome als Blutungskomplikation den Weg in die Definition des primären Endpunkts, allerdings erst ab einer Größe von > 5 cm. Hier wurden sie der Gruppe der sogenannten „major bleedings“ zugeordnet und die Endpunktprävalenz lag bei 2,5% nach Einsatz eines Verschluss-Systems und bei 3,3% ohne (Relatives Risiko: 0,76; 95% KI: 0,61 – 0,94; $p=0,01$) (Sanborn, Ebrahimi et al. 2010). Somit fehlen im Vergleich zu den vorliegenden Daten der Endpunktprävalenzen dieser Arbeit zumindest all jene Patienten, die möglicherweise ein kleines Hämatom <5 cm entwickelt haben.

Die erwähnte Definition der Endpunkte in der ACUITY-Studie veranlasste dazu, die Hämatomgröße von 5 cm als unteren Grenzwert in die im Rahmen dieser Arbeit angewandte FERARI-Klassifikation zu übernehmen (Behnes, Unsal et al. 2015, Fastner, Behnes et al. 2017). Die bereits erwähnte genaue Subklassifizierung der Hämatome ermöglichte es innerhalb der vorliegenden Arbeit nicht nur signifikante Prävalenzunterschiede bei Hämatomen < 5 cm aufzudecken, sondern es konnten zudem auch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen hinsichtlich großer Hämatome > 15 cm aufgezeigt werden (7,5% vs. 3%; $p=0,044$).

Vor dem Hintergrund des Wissens um die Klassifikationen in der ACUITY- und der RIVAL-Studie muss ein erneuter Blick auf die beobachteten Ergebnisse geworfen werden. Exkludiert man, um eine bessere Vergleichbarkeit mit den erwähnten Studien zu generieren, alle Patienten mit Hämatomen unter 5 cm, so sinkt die Endpunktprävalenz (Gesamtzahl aller Blutungen an der Punktionsstelle und aller nicht zugangsassozierten Blutungen) beim StarClose SE® bezogen auf die Studienpopulation von 200 Patienten auf 18% ($n=36$) und liegt damit sogar unter der des TR-Bands®, bei welchem man auf Raten von 19,5% ($n=39$) kommt. Dies scheint zunächst ungewöhnlich, da der transfemorale Zugang laut aktueller wissenschaftlicher Datenlage als komplikationsassoziierter gilt. Allerdings konnte für einzelne Indikationen wie z.B. den NSTEMI mittlerweile gezeigt werden, dass der transfemorale

Zugang mit Einsatz eines Gefäßverschluss-Systems dem transradialen Zugang bezüglich der Inzidenz von Blutungskomplikationen nicht unterlegen ist (Andrade, Mattos et al. 2017). Auch die Behandlung von STEMI-Patienten via femoraler PCI nach initialer Fibrinolyse zeigte gegenüber der radialen PCI innerhalb von 30 Tagen kein signifikant erhöhtes Risiko für schwere Blutungsereignisse (Graham, Yan et al. 2016). Innerhalb des 12-Monats-Follow-Up wurden fünfzehn weitere Blutungskomplikationen beobachtet. Hierbei hatte es sich jedoch in allen Fällen um nicht-zugangsassoziierte Blutungen in der radialen Studiengruppe gehandelt, weshalb dies weiter unten im Rahmen der NASB besprochen wird.

Blutungsereignisse an der Punktionsstelle nach PCI sollen sowohl die Krankenhaus-, als auch die 30 Tages-Morbidität und Mortalität erhöhen (Kinnaird, Stabile et al. 2003, Eikelboom, Mehta et al. 2006). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte dieser Zusammenhang nicht beobachtet werden. Sowohl während des Krankenhausaufenthaltes als auch innerhalb von 30 Tagen nach der PCI kam es kaum zu MACE. Unterschiede zwischen den Studiengruppen aufgrund der verschiedenen Blutungsprävalenzen waren nicht zu beobachten. *Rao, Dai et al. (2012)* konnten darüber hinaus einen Anstieg der Mortalitäts- und MACE-Raten sogar bis zu 30 Monate nach Blutungsereignissen nachweisen. Dem gegenüber war innerhalb dieser Arbeit nach 12 Monaten kein relevanter Unterschied im Auftreten von MACE und Todesfällen zwischen den beiden Gruppen zu eruieren (Rao, Dai et al. 2012).

Nachdem die Endpunkte nun hinsichtlich der Gesamtzahl an Blutungen und zugangsassoziierten Blutungen betrachtet wurden, lohnt sich ebenfalls ein Blick auf die nicht-zugangsassoziierten Blutungen. Laut *Kikker, Delewi et al. (2014)*, präsentierten sich bei über 2.000 STEMI- Patienten bis zu 60% aller Blutungen als nicht-zugangsassoziiert. Diese haben im Rahmen mancher Studien einen stärkeren Einfluss auf die 30-Tages - und die 1-Jahres-Mortalität als zugangsassoziierte Blutungen (Vranckx, Campo et al. 2012, Kikkert, Delewi et al. 2014, Kilic, Van't Hof et al. 2016). In anderen hierzu veröffentlichten Artikeln sind beide Blutungstypen innerhalb von 30 Tagen nach der PCI mit einer erhöhten 1-Jahres-Mortalität assoziiert (Ndrepepa, Neumann et al. 2013). Der Einfluss der nicht-zugangsassoziierten Blutungen auf die Mortalität ist direkt abhängig von der Lokalisation der auftretenden Blutung: Haben gastrointestinale Blutungen ein relatives Risiko von etwa 3 (RR 2,78;

95% KI 1,25 – 6,18), so steigt dieses bei retroperitonealen Blutungen auf knapp 6 (RR 5,87; 95% KI 1,63 – 21,12) an (Kwok, Khan et al. 2015). In der vorliegenden Arbeit lag der Anteil der nicht-zugangsassoziierten Blutungen an allen Blutungsereignissen innerhalb des 30-Tage-Follow-Up jedoch lediglich bei 1,1% (n=1) in der femoralen und bei 17,8% (n=13) in der radialen Studiengruppe. Diese machten sich zumeist durch Epistaxis, gingivale Blutungen oder durch diffuse Hämatome bemerkbar, ohne dass jedoch in der Mehrzahl der Fälle eine medizinische Behandlung notwendig gewesen wäre. Auch innerhalb des 12-Monats-Follow-Up präsentierten sich die ausschließlich in der TR-Band®-Gruppe beobachteten nicht-zugangsassoziierten Blutungen (n=15) zumeist als Epistaxis und hatten somit keinen Einfluss auf die Mortalität der Patienten. Dies sind unter Umständen Gründe dafür, dass es sowohl innerhalb des 30 Tage-, als auch innerhalb des 12 Monats-Follow-Up zu keinen zugangs- insbesondere aber auch zu keinen nicht-zugangsassoziierten Todesfällen kam.

Warum es hauptsächlich bei radial behandelten Patienten zu nicht-zugangsassoziierten Blutungen innerhalb von 30 Tagen und 12 Monaten kam, ist letztlich unklar. Eine mögliche Erklärung wäre die Tatsache, dass vereinzelt auftretende Epistaxis oder gingivale Blutungen nicht jeden Patienten in dem Maße beeinflussen, als dass dies während des Telefongesprächs bzw. auf dem standardisierten Fragebogen zum Follow-Up erwähnt wird. Dies könnte zu Unterschieden zwischen den Gruppen geführt haben.

4.3 Endpunkte und antithrombotische Therapien

Auch wenn sich keine der antithrombotischen Mono- oder Dualtherapien als beständiger Risikofaktor für das Auftreten von zugangsassoziierten Blutungen aufzeigen ließ, so ist es vor dem Hintergrund des höheren Blutungsrisikos der neueren P2Y12-Inhibitoren Ticagrelor und Prasugrel (Bavishi, Panwar et al. 2015) dennoch interessant ein Blick auf die eingesetzten Medikamente zu werfen.

Wie bereits erwähnt war der Anteil an STEMI- und NSTEMI-Patienten in der femoralen Studiengruppe deutlich höher als in der radialen (53% vs. 29,5%; $p=0,0001$). Bedenkt man nun, dass für Ticagrelor und Prasugrel eine signifikante Reduktion von MACE bei ACS-Patienten nachgewiesen werden konnte (Bavishi, Panwar et al. 2015), so wird verständlich, warum diese nach PCI über die Leiste insgesamt häufiger ($p=0,0001$ für Ticagrelor; $p=0,11$ für Prasugrel) von den Operateuren gewählt wurden als bei

transradial behandelten Patienten. Prasugrel und Ticagrelor sollen darüber hinaus auch laut den aktuellen ESC/EACTS Leitlinien bei STEMI und NSTEMI bevorzugt eingesetzt werden. (Neumann, Sousa-Uva et al. 2018). Allerdings geht hiermit auch der beschriebene Anstieg der Blutungsprävalenzen einher. Dies wiederum macht beim Blick auf die Endpunkte nachvollziehbar, warum es in der StarClose SE® -Gruppe zu signifikant ($p=0,001$) mehr Hämatomen gekommen ist als bei TR-Band®-Patienten ($n=85$ vs. $n=54$). Zum anderen kann dadurch, mit Augenmerk auf die Endpunkte in Abhängigkeit von der Untersuchungsindikation (Tabelle 7) erklärt werden, warum auch insgesamt die meisten Hämatome nach akuter PCI (Definition siehe oben) zu beobachten waren. Seltener kam es nach elektiven und diagnostischen PCI zu Hämatomen (Hämatome gesamt $n= 139$; akut 42,4% vs. elektiv 37,4% vs. diagnostisch 20,1%).

Die großen Unterschiede in der Anzahl akuter PCI zwischen den beiden Gruppen (femoral 68% vs. radial 47,5%) erklärt auch, warum signifikant mehr Patienten der StarClose SE®-Gruppe präinterventionell mit ASS behandelt wurden (73% vs. 59%; $p=0,003$). Laut aktueller europäischer Leitlinie soll sofort nach Diagnosestellung eines STEMI die Gabe von ASS und einem P2Y12-Inhibitor erfolgen (Neumann, Sousa-Uva et al. 2018).

Die periinterventionelle duale Plättchenhemmung mit ASS+Clopidogrel zeigte signifikante ($p=0,032$) Unterschiede in der Anwendungshäufigkeit zwischen den beiden Studiengruppen. Für die Monotherapie mit Clopidogrel zeigte sich ein statistischer Trend ($p=0,071$). Beide Therapiemöglichkeiten wurden in der TR-Band®-Gruppe öfters angewendet. Einer der Gründe hierfür mag in der Tatsache liegen, dass deutlich mehr radiale Patienten an einer stabilen Angina Pectoris litten (2,5% vs. 19%). Im Rahmen der PCI bei stabiler KHK wird laut aktueller Leitlinie (Neumann, Sousa-Uva et al. 2018) die Gabe von 600 mg Clopidogrel als Loading-Dosis empfohlen. Zusätzlich wird bei Patienten, die nicht vorbehandelt sind, ein Loading mit ASS 150-300 mg nahegelegt. Clopidogrel ist bekannterweise mit einem geringeren Blutungsrisiko assoziiert als Ticagrelor und Prasugrel (Bavishi, Panwar et al. 2015).

Durch die Kenntnisnahme, dass also mehr radiale Patienten aufgrund einer stabilen Angina Pectoris leitliniengerecht mit dem weniger blutungsassoziierten Clopidogrel behandelt wurden, kann möglicherweise verständlich werden, warum es, unabhängig davon, dass der transradiale Zugang ohnehin als weniger komplikationsassoziiert gilt, zu weniger Blutungsereignissen nach transradialer als nach transfemoraler PCI

gekommen ist. Anzumerken ist dennoch, dass die meisten Hämatomate der radialen Gruppe zwar nach elektiver PCI auftraten, diese jedoch hauptsächlich bei instabiler AP zu beobachten waren. Weniger als 30% waren bei Patienten mit stabiler AP und Clopidogrel zu beobachten.

4.4 Studienlimitierungen

Die Haupteinschränkung der vorliegenden Arbeit besteht in der Tatsache, dass es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie mit konsekutivem Einschluss der Patienten handelte. Es wurde also keine Randomisierung der Patienten in einen der beiden Studienarme durchgeführt. Dies wiederum lässt nicht ausschließen, dass ein gewisser Bias aufgrund bestimmter Vorerkrankungen, Risikofaktoren oder anderer Patientencharakteristiken besteht. Zudem lässt sich in diesem Zusammenhang ebenso nicht ausschließen, dass die Operateure aufgrund derselben Faktoren bestimmte Patienten eher transradial und andere eher transfemoral behandelt haben. Die im Rahmen dieser Arbeit zusätzlich verwendete FERARI-Klassifikation wurde in der Vorstudie das erste Mal angewendet und seither selten eingesetzt (Behnes, Unsal et al. 2015). Deshalb ist nicht klar, inwieweit sich die Kategorisierung und die gewählten Grenzwerte etablieren lassen. Auch wenn durchaus eine bessere Subklassifizierung, insbesondere der Hämatomate, möglich scheint, so werden die Blutungsraten im Vergleich zu anderen wissenschaftlichen Arbeiten durch die sehr detaillierte Klassifizierung möglicherweise doch verzerrt. Dies zeigt sich unter anderem in Prävalenzen von 43,5% und 36,5% in der vorgelegten Arbeit und 56% bzw. 37% in der FERARI-Studie, verglichen mit Angaben zwischen 2% und 4% im Rahmen großer Studien (Sanborn, Ebrahimi et al. 2010, Jolly, Yusuf et al. 2011).

Auch wenn mit größter Sorgfalt darauf geachtet wurde, dass die Studienergebnisse nicht beeinflusst werden, so lässt sich dennoch nicht ausschließen, dass dies aufgrund unterschiedlicher Erfahrungsstände der PCI-Operateure geschehen ist. Da es kein Studienprotokoll gab, lag die Entscheidung bezüglich der Schleusengröße, der eingesetzten Materialien und auch der Antikoagulation beim jeweiligen Operateur. Aufgrund dessen kann sowohl ein Einfluss der unterschiedlichen präinterventionellen medikamentösen Therapien der Patienten, insbesondere aber auch der peri- und postinterventionellen Pharmakotherapien nicht komplett ausgeschlossen werden. Angemerkt werden sollte zudem, dass eine Beeinflussung der Studienendpunkte aufgrund der relativ kleinen Studiengruppen möglich ist.

Zuletzt muss darauf hingewiesen werden, dass das Follow-Up nach 30 Tagen bzw. 12 Monaten telefonisch erfolgte. Durch die Standardisierung der Fragen und Erläuterungen wurde versucht vergleichbare Informationen von den Patienten zu erlangen. Dennoch lässt sich nicht sicher behaupten, dass die Patienten über alle Details ihrer medizinischen Behandlung informiert waren und diese auch weitergegeben haben. Zudem erfolgte die Begutachtung der Punktionsstelle nach 30 Tagen durch die Patienten selbst, weshalb hier subjektive Empfindungen und Wahrnehmungen nicht auszuschließen sind.

4.5 Schlussfolgerung

Die vorliegende Dissertation zeigt, dass der transfemorale Gefäßzugang für PCI mit anschließendem Einsatz eines Gefäßverschluss-Systems, in diesem Fall dem Gefäßclip StarClose SE®, mit höheren Raten an zugangsassozierten Blutungsereignissen vergesellschaftet ist, als der transradiale Zugang unter Verwendung eines passiven Verschluss-Systems. Bei den meisten dieser Blutungsereignisse handelte es sich unabhängig vom Zugangsweg um kleine Hämatome < 5 cm. Exkludiert man diese, zeigen sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich zugangsassoziierter Blutungsereignisse. Blutungen abseits der Punktionsstelle bestanden aufgrund der eingesetzten Antikoagulation zumeist aus diffusen Hämatomen oder gingivalen Blutungen und traten in der radialen Studiengruppe signifikant häufiger auf. Schwerwiegende Blutungen oder Komplikationen, die eine chirurgische Intervention erforderlich gemacht hätten, kamen in keiner der beiden Studiengruppen vor. Unterschiede bezüglich ungünstiger klinischer Ereignisse waren im Rahmen des Follow-Up nicht auszumachen. Entsprechend ließen sich keine Risikofaktoren für das Auftreten von Blutungsereignissen eruieren. Allerdings konnte durch die eingesetzte FERARI-Klassifikation als Ergänzung zu etablierten Blutungsklassifikationen eine genauere Einteilung der beobachteten Endpunkte erreicht werden. Beim Vergleich mit aktuellen wissenschaftlichen Daten muss dies zur besseren Vergleichbarkeit berücksichtigt werden. Inwieweit diese erweiterte Einteilung für zukünftige Untersuchungen hilfreich sein kann, muss durch den Einsatz der Klassifikation in größeren Studien gezeigt werden.

5 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde die Effektivität von zwei Gefäßverschluss-Systemen hinsichtlich der Prävalenz von Blutungsereignissen und Komplikationen nach perkutaner Koronarintervention analysiert. Zu diesem Zweck wurden insgesamt 400 Patienten konsekutiv in die Studie eingeschlossen. 200 Patienten wurden nach Koronarintervention über die A. radialis mit dem TR-Band® (Terumo Medical, Tokio, Japan) versorgt, die anderen 200 Patienten erhielten nach der Intervention über den femoralen Zugang den Gefäßclip StarClose SE® (Abbott, Illinois, USA).

Die erste klinische Verlaufskontrolle der Punktionsstelle erfolgte innerhalb der ersten 24h nach dem Eingriff im Krankenhaus. Weitere Verlaufskontrollen nach 30 Tagen bzw. 12 Monaten wurden anhand standardisierter Telefongespräche durchgeführt. Die untersuchten primären Endpunkte innerhalb der erwähnten Zeiträume waren neben Blutungen und Komplikationen (i.e. Pseudoaneurysmata, arteriovenöse Fisteln, Retroperitonealhämatome) an der Punktionsstelle auch nicht-zugangsassoziierte Blutungen. Die Einteilung dieser Ereignisse erfolgte anhand etablierter Blutungsklassifikationssysteme wie TIMI, BARC und GUSTO. Daneben wurde die FERARI-Klassifikation eingesetzt, die insbesondere eine Diskriminierung verschiedener Hämatomgrößen zulässt. Die untersuchten sekundären Endpunkte waren schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (i.e kardialer und nicht-kardialer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Stent-Thrombosen).

Innerhalb des 30 Tage-Follow-Up wurde der primäre Endpunkt von 87 Patienten in der femoralen und 73 Patienten in der radialen Studiengruppe erreicht. Hierbei waren mit 86 bzw. 60 Ereignissen an der Punktionsstelle signifikante Unterschiede zu Lasten des transfemorale Zugangs auszumachen. Dementsprechend zeigten sich eine bzw. 13 nicht-zugangsassoziierte Komplikationen. Bei den meisten der zugangsassoziierten Blutungsereignisse handelte es sich um Hämatome kleiner als 5 cm, weshalb sie zumeist in die jeweils niedrigste Kategorie der erwähnten Blutungsklassifikationen einzuordnen waren. Komplizierte Ereignisse oder schwere Blutungen traten in dieser Studie sehr selten auf. Ebenso kam es kaum zu schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen, insbesondere keinen blutungsassoziierten Todesfällen. Innerhalb des 12 Monats-Follow-Up ereignete sich zwar bei keinem der Patienten ein weiteres zugangsassoziiertes Blutungsereignis, jedoch kam es in der radialen Gruppe zu fünfzehn Blutungen abseits der Punktionsstelle, die sich zumeist als Epistaxis oder

diffuse Hämatome präsentierten. Vier Todesfälle standen in keinem Zusammenhang mit früheren Blutungen. In der uni- und multivariaten logistischen Regressionsanalyse konnte sich keiner der gewählten unabhängigen Variablen als beständiger Risikofaktor für Blutungsereignisse durchsetzen. Patienten, die über den Zugangsweg am Handgelenk behandelt wurden, lagen im Median mit 3,5 Tagen nur halb so lange im Krankenhaus wie femoral behandelte Patienten. Die insgesamt langen Krankenhausaufenthaltszeiten sind auf den hohen Anteil an Patienten mit ACS zurückzuführen (vgl. Diskussion Seite 45).

Auch in der Literatur hat sich der transradiale gegenüber dem femoralen Zugang als der komplikationsärmere etabliert. Bei Betrachtung der erhobenen Ergebnisse sind höhere Blutungsprävalenzen in der StarClose SE®-Gruppe möglicherweise aber auch auf die vermehrte Behandlung mit potenten P2Y12-Inhibitoren wie Ticagrelor im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms zurückzuführen. Nichtsdestotrotz scheinen die in dieser Arbeit erhobenen Blutungsprävalenzen mit 43,5% und 36,5% im Vergleich zu Daten aus der aktuellen Literatur recht hoch zu sein. Zurückzuführen ist dies auf die genauere Diskriminierung von Blutungsereignissen an der Punktionsstelle, insbesondere der Hämatomgröße, anhand der FERARI-Klassifikation. Hämatome, die kleiner als 5 cm sind, wurden in keiner der großen Studien zu Blutungsprävalenzen nach Koronarinterventionen wie RIVAL oder ACUITY dokumentiert.

Die erhobenen Daten legen nahe, dass die Wahl des transfemorale Zugangs mit anschließendem Einsatz des StarClose SE®-Systems mit höheren Blutungsprävalenzen assoziiert ist als die Wahl des transradialen Zugangs. Die meisten dieser Blutungsereignisse sind jedoch kleine Hämatome und abzüglich dieser ist das femorale StarClose SE® genauso sicher wie das TR-Band® nach radialer Intervention. Entgegen anderweitiger wissenschaftlicher Daten sind diese Blutungen innerhalb von 12 Monaten nach der Intervention weder morbiditäts- noch mortalitätsbeeinflussend.

6 LITERATURVERZEICHNIS

Al-Azizi, K. M., V. Grewal, K. Gobeil, K. Maqsood, A. Haider, A. Mohani, G. Giugliano and A. S. Loffi (2018). "The left distal trans-radial artery access for coronary angiography and intervention: A US experience." Cardiovasc Revasc Med.

Andrade, P. B., L. A. Mattos, F. S. Rinaldi, I. C. Bienert, R. A. Barbosa, A. Labrunie, M. Tebet, V. Esteves, A. Abizaid and A. R. Sousa (2017). "Comparison of a vascular closure device versus the radial approach to reduce access site complications in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome patients: The angio-seal versus the radial approach in acute coronary syndrome trial." Catheter Cardiovasc Interv **89**(6): 976-982.

Baklanov, D. V., L. A. Kaltenbach, S. P. Marso, S. S. Subherwal, D. N. Feldman, K. N. Garratt, J. P. Curtis, J. C. Messenger and S. V. Rao (2013). "The prevalence and outcomes of transradial percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: analysis from the National Cardiovascular Data Registry (2007 to 2011)." J Am Coll Cardiol **61**(4): 420-426.

Basu, D., P. M. Singh, A. Tiwari and B. Goudra (2017). "Meta-analysis comparing radial versus femoral approach in patients 75 years and older undergoing percutaneous coronary procedures." Indian Heart J **69**(5): 580-588.

Bauer, T., M. Hochadel, J. Brachmann, V. Schachinger, P. Boekstegers, B. Zrenner, R. Zahn and U. Zeymer (2015). "Use and outcome of radial versus femoral approach for primary PCI in patients with acute ST elevation myocardial infarction without cardiogenic shock: results from the ALKK PCI registry." Catheter Cardiovasc Interv **86 Suppl 1**: S8-14.

Bavishi, C., S. Panwar, F. H. Messerli and S. Bangalore (2015). "Meta-Analysis of Comparison of the Newer Oral P2Y12 Inhibitors (Prasugrel or Ticagrelor) to Clopidogrel in Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome." Am J Cardiol **116**(5): 809-817.

Bavishi, C., S. R. Panwar, G. D. Dangas, N. Barman, C. M. Hasan, U. Baber, A. S. Kini and S. K. Sharma (2016). "Meta-Analysis of Radial Versus Femoral Access for Percutaneous Coronary Interventions in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome." Am J Cardiol **117**(2): 172-178.

Behnes, M., M. Unsal, U. Hoffmann, C. Fastner, I. El-Battrawy, S. Lang, K. Mashayekhi, R. Lehmann, M. Borggrefe and I. Akin (2015). "Design and Rationale of the Femoral Closure versus Radial Compression Devices Related to Percutaneous Coronary Interventions (FERARI) Study." Clin Med Insights Cardiol **9**: 97-103.

Benjamin, E. J., M. J. Blaha, S. E. Chiuve, M. Cushman, S. R. Das, R. Deo, S. D. de Ferranti, J. Floyd, M. Fornage, C. Gillespie, C. R. Isasi, M. C. Jimenez, L. C. Jordan, S. E. Judd, D. Lackland, J. H. Lichtman, L. Lisabeth, S. Liu, C. T. Longenecker, R. H. Mackey, K. Matsushita, D. Mozaffarian, M. E. Mussolino, K. Nasir, R. W. Neumar, L. Palaniappan, D. K. Pandey, R. R. Thiagarajan, M. J. Reeves, M. Ritchey, C. J. Rodriguez, G. A. Roth, W. D. Rosamond, C. Sasson, A. Towfighi, C. W. Tsao, M. B. Turner, S. S. Virani, J. H. Voeks, J. Z. Willey, J. T. Wilkins, J. H. Wu, H. M. Alger, S. S. Wong, P. Muntner, C. American Heart Association Statistics and S. Stroke Statistics (2017). "Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association." Circulation **135**(10): e146-e603.

Bhatty, S. C., R. (2011). "Femoral vascular access-site complications in the cardiac catheterization laboratory: diagnosis and management " J Interv Cardiol **3**(4): 503-514.

Biancari, F., V. D'Andrea, C. Di Marco, G. Savino, V. Tiozzo and A. Catania (2010). "Meta-analysis of randomized trials on the efficacy of vascular closure devices after diagnostic angiography and angioplasty." Am Heart J **159**(4): 518-531.

Bundhoo, S. S., E. Earp, T. Ivanauskiene, V. Kunadian, P. Freeman, R. Edwards, T. D. Kinnaird, A. Zaman and R. A. Anderson (2012). "Saphenous vein graft percutaneous coronary intervention via radial artery access: safe and effective with reduced hospital length of stay." Am Heart J **164**(4): 468-472.

Burke, M. N., J. Hermiller and M. R. Jaff (2012). "StarClose vascular closure system (VCS) is safe and effective in patients who ambulate early following successful femoral artery access closure--results from the RISE clinical trial." Catheter Cardiovasc Interv **80**(1): 45-52.

Busch, M. A., Kuhnert R. (2017). "12-Monats-Prävalenz einer koronaren Herzkrankheit in Deutschland." Journal of Health Monitoring **2**(1): 64-69.

Campeau, L. (1989). "Percutaneous radial artery approach for coronary angiography." Cathet Cardiovasc Diagn **16**(1): 3-7.

Campelo-Parada, F., D. Carrie, A. L. Bartorelli, A. Namiki, T. Hovasse, T. Kimura, A. Serra-Penaranda, O. Varenne, J. Lalmand, K. Kadota, Y. Ikari, T. Tobaru, K. Fujii, S. Nakamura, S. Saito and W. Wijns (2018). "Radial Versus Femoral Approach for Percutaneous Coronary Intervention: MACE Outcomes at Long-Term Follow-up." J Invasive Cardiol **30**(7): 262-268.

Cantor, W. J., K. W. Mahaffey, Z. Huang, P. Das, D. C. Gulba, S. Glezer, R. Gallo, J. Ducas, M. Cohen, E. M. Antman, A. Langer, N. S. Kleiman, H. D. White, R. J. Chisholm, R. A. Harrington, J. J. Ferguson, R. M. Califf and S. G. Goodman (2007). "Bleeding complications in patients with acute coronary syndrome undergoing early invasive management can be reduced with radial access, smaller sheath sizes, and timely sheath removal." Catheter Cardiovasc Interv **69**(1): 73-83.

Chodor, P., T. Kurek, A. Kowalczyk, M. Swierad, T. Was, G. Honisz, A. Swiatkowski, W. Streb and Z. Kalarus (2011). "Radial vs femoral approach with StarClose clip placement for primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction. RADIAMI II: a prospective, randomised, single centre trial." Kardiol Pol **69**(8): 763-771.

Cook, S., A. Walker, O. Hugli, M. Togni and B. Meier (2007). "Percutaneous coronary interventions in Europe: prevalence, numerical estimates, and projections based on data up to 2004." Clin Res Cardiol **96**(6): 375-382.

Coughlan, J. J., A. Zebrauskaite, S. Arnous and T. J. Kiernan (2018). "Left distal trans-radial access facilitates earlier discharge post-coronary angiography." J Interv Cardiol **31**(6): 964-968.

Cox, N. (2008). "Managing the femoral artery in coronary angiography." Heart Lung Circ **17 Suppl 4**: S65-69.

Cox, T., L. Blair, C. Huntington, A. Lincourt, R. Sing and B. T. Heniford (2015). "Systematic Review of Randomized Controlled Trials Comparing Manual Compression to Vascular Closure Devices for Diagnostic and Therapeutic Arterial Procedures." Surg Technol Int **27**: 32-44.

Dai, N., D. C. Xu, L. Hou, W. H. Peng, Y. D. Wei and Y. W. Xu (2015). "A comparison of 2 devices for radial artery hemostasis after transradial coronary intervention." J Cardiovasc Nurs **30**(3): 192-196.

Damluji, A. A., D. W. Nelson, M. Valgimigli, S. Windecker, R. A. Byrne, F. Cohen, T. Patel, E. S. Brilakis, S. Banerjee, J. Mayol, W. J. Cantor, C. E. Alfonso, S. V. Rao, M. Moscucci and M. G. Cohen (2017). "Transfemoral Approach for Coronary Angiography and Intervention: A Collaboration of International Cardiovascular Societies." JACC Cardiovasc Interv **10**(22): 2269-2279.

Dauerman, H. L., R. J. Applegate and D. J. Cohen (2007). "Vascular closure devices: the second decade." J Am Coll Cardiol **50**(17): 1617-1626.

Deuling, J. H., R. P. Vermeulen, A. F. van den Heuvel, R. A. Schurer and P. van der Harst (2017). "A randomised controlled study of standard versus accelerated deflation of the Terumo radial band haemostasis device after transradial diagnostic cardiac catheterisation." Eur J Cardiovasc Nurs **16**(4): 344-351.

Duffin, D. C., J. B. Muhlestein, S. B. Allisson, B. D. Horne, R. E. Fowles, S. G. Sorensen, J. R. Revenaugh, T. L. Bair and D. L. Lappe (2001). "Femoral arterial puncture management after percutaneous coronary procedures: a comparison of

clinical outcomes and patient satisfaction between manual compression and two different vascular closure devices." J Invasive Cardiol **13**(5): 354-362.

Eikelboom, J. W., S. R. Mehta, S. S. Anand, C. Xie, K. A. Fox and S. Yusuf (2006). "Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes." Circulation **114**(8): 774-782.

Fallpauschalenkatalog 2019, Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (2019)
Fallpauschalen-Katalog 2019. <http://www.g-drg.de> Suchpfad: G-DRG-System 2019;
Fallpauschalen-Katalog; Fallpauschalen-Katalog 2019. Online: https://www.g-drg.de/G-DRG-System_2019/Fallpauschalen-Katalog/Fallpauschalen-Katalog_2019
(abgerufen am 04.10.19)

Fastner, C., M. Behnes, M. Unsal, I. El-Battrawy, U. Ansari, K. Mashayekhi, U. Hoffmann, S. Lang, J. Kuschyk, M. Borggrefe and I. Akin (2017). "Clinical outcomes of femoral closure compared to radial compression devices following percutaneous coronary intervention: the FERARI study." Heart Vessels **32**(5): 520-530.

Feldman, D. N., R. V. Swaminathan, L. A. Kaltenbach, D. V. Baklanov, L. K. Kim, S. C. Wong, R. M. Minutello, J. C. Messenger, I. Moussa, K. N. Garratt, R. N. Piana, W. B. Hillegass, M. G. Cohen, I. C. Gilchrist and S. V. Rao (2013). "Adoption of radial access and comparison of outcomes to femoral access in percutaneous coronary intervention: an updated report from the national cardiovascular data registry (2007-2012)." Circulation **127**(23): 2295-2306.

Fox, K., M. A. Garcia, D. Ardissino, P. Buszman, P. G. Camici, F. Crea, C. Daly, G. De Backer, P. Hjelm Dahl, J. Lopez-Sendon, J. Marco, J. Morais, J. Pepper, U. Sechtem, M. Simoons, K. Thygesen, S. G. Priori, J. J. Blanc, A. Budaj, J. Camm, V. Dean, J. Deckers, K. Dickstein, J. Lekakis, K. McGregor, M. Metra, J. Morais, A. Osterspey, J. Tamargo and J. L. Zamorano (2006). "Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology." Eur Heart J **27**(11): 1341-1381.

Gaba, R. C., A. Parvinian, E. M. Trinos, S. V. Padayao, R. M. Francisco, F. Y. Yap, M. G. Knuttinen, C. A. Owens and J. T. Bui (2012). "Safety and efficacy of StarClose SE Vascular Closure System in high-risk liver interventional oncology patients." J Vasc Access **13**(4): 415-420.

Gallo, R., S. R. Steinhubl, H. D. White and G. Montalescot (2009). "Impact of anticoagulation regimens on sheath management and bleeding in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention in the STEEPLE trial." Catheter Cardiovasc Interv **73**(3): 319-325.

Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Bundesministeriums für Gesundheit der Bundesrepublik Deutschland (2004) Krankheitskosten nach Einrichtung und Geschlecht. <http://www.gbe-bund.de> Suchpfad: Ausgaben, Kosten, Finanzierung; Ausgaben für einzelne Krankheiten; Tabellen; Krankheitskosten nach Einrichtung und Geschlecht; ischämische Herzkrankheit I20-I25 (ICD10), Krankenhäuser, 2015. Online: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/_XWD_FORMPROC?TARGET=&PAGE=_XWD_2&OPINDEX=4&HANDLER=_XWD_CUBE.SETPGS&DATACUBE=_XWD_30&D.734=4512 (abgerufen am 04.10.19)

Global, G. B. o. D. G. M. a. C. o. D. C. (2016). "Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015." Lancet **388**(10053): 1459-1544.

Graham, I., D. Atar, K. Borch-Johnsen, G. Boysen, G. Burell, R. Cifkova, J. Dallongeville, G. De Backer, S. Ebrahim, B. Gjelsvik, C. Herrmann-Lingen, A. Hoes, S. Humphries, M. Knapton, J. Perk, S. G. Priori, K. Pyörälä, Z. Reiner, L. Ruilope, S. Sans-Menendez, W. Scholte op Reimer, P. Weissberg, D. Wood, J. Yarnell, J. L. Zamorano, E. Walma, T. Fitzgerald, M. T. Cooney and A. Dudina (2007). "European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by

representatives of nine societies and by invited experts)." Eur Heart J **28**(19): 2375-2414.

Graham, J. J., A. T. Yan, M. K. Tan, W. J. Cantor, C. DiMario, S. S. Jolly, S. Halvorsen, F. Fernandez-Aviles, M. R. Le May, B. Scheller, F. Borgia, F. Piscione, M. Madan and S. G. Goodman (2016). "Radial versus femoral access for percutaneous coronary intervention in ST-elevation myocardial infarction patients treated with fibrinolysis: Results from the randomized routine early invasive clinical trials." Cardiovasc Revasc Med **17**(5): 295-301.

Gray, B. H., R. Miller, E. M. Langan, 3rd, C. S. Joels, Y. Yasin and C. A. Kalbaugh (2009). "The utility of the StarClose arterial closure device in patients with peripheral arterial disease." Ann Vasc Surg **23**(3): 341-344.

Gross, L., D. Aradi and D. Sibbing (2016). "Platelet Function Testing in Patients on Antiplatelet Medications." Semin Thromb Hemost **42**(3): 306-320.

Hamon, M., C. Pristipino, C. Di Mario, J. Nolan, J. Ludwig, M. Tubaro, M. Sabate, J. Mauri-Ferre, K. Huber, K. Niemela, M. Haude, W. Wijns, D. Dudek, J. Fajadet and F. Kiemeneij (2013). "Consensus document on the radial approach in percutaneous cardiovascular interventions: position paper by the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions and Working Groups on Acute Cardiac Care** and Thrombosis of the European Society of Cardiology." EuroIntervention **8**(11): 1242-1251.

Hermiller, J. B., C. Simonton, T. Hinohara, D. Lee, L. Cannon, M. Mooney, C. O'Shaughnessy, H. Carlson, R. Fortuna, M. Zapien, D. R. Fletcher, K. DiDonato and T. M. Chou (2006). "The StarClose Vascular Closure System: interventional results from the CLIP study." Catheter Cardiovasc Interv **68**(5): 677-683.

Honda, T., K. Fujimoto, Y. Miyao, H. Koga and Y. Hirata (2012). "Access site-related complications after transradial catheterization can be reduced with smaller sheath size and statins." Cardiovasc Interv Ther **27**(3): 174-180.

Ibanez, B., S. James, S. Agewall, M. J. Antunes, C. Bucciarelli-Ducci, H. Bueno, A. L. P. Caforio, F. Crea, J. A. Goudevenos, S. Halvorsen, G. Hindricks, A. Kastrati, M. J. Lenzen, E. Prescott, M. Roffi, M. Valgimigli, C. Varenhorst, P. Vranckx and P. Widimsky (2018). "2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)." Eur Heart J **39**(2): 119-177.

Jolly, S. S., S. Yusuf, J. Cairns, K. Niemela, D. Xavier, P. Widimsky, A. Budaj, M. Niemela, V. Valentin, B. S. Lewis, A. Avezum, P. G. Steg, S. V. Rao, P. Gao, R. Afzal, C. D. Joyner, S. Chrolavicius and S. R. Mehta (2011). "Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial." Lancet **377**(9775): 1409-1420.

Kelly, T. L., E. Gilpin, S. Ahnve, H. Henning and J. Ross, Jr. (1985). "Smoking status at the time of acute myocardial infarction and subsequent prognosis." Am Heart J **110**(3): 535-541.

Khan, A. A., H. B. Panchal, S. I. M. Zaidi, M. R. Papireddy, D. Mukherjee, M. G. Cohen, S. Banerjee, S. V. Rao, S. Pancholy and T. K. Paul (2018). "Safety and efficacy of radial versus femoral access for rotational Atherectomy: A systematic review and meta-analysis." Cardiovasc Revasc Med.

Kiemeneij, F. (2017). "Left distal transradial access in the anatomical snuffbox for coronary angiography (IdTRA) and interventions (IdTRI)." EuroIntervention **13**(7): 851-857.

Kiemeneij, F. and G. J. Laarman (1993). "Percutaneous transradial artery approach for coronary stent implantation." Cathet Cardiovasc Diagn **30**(2): 173-178.

Kikkert, W. J., R. Delewi, D. M. Ouweneel, S. H. van Nes, M. M. Vis, J. Baan, Jr., K. T. Koch, G. D. Dangas, R. Mehran, R. J. de Winter, R. J. Peters, J. J. Piek, J. G. Tijssen and J. P. Henriques (2014). "Prognostic value of access site and nonaccess site bleeding after percutaneous coronary intervention: a cohort study in ST-segment elevation myocardial infarction and comprehensive meta-analysis." JACC Cardiovasc Interv **7**(6): 622-630.

Kilic, S., A. W. Van't Hof, J. Ten Berg, A. A. Lopez, U. Zeymer, M. Hamon, L. Soulat, D. Bernstein, E. N. Deliargyris and P. G. Steg (2016). "Frequency and prognostic significance of access site and non-access site bleeding and impact of choice of antithrombin therapy in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. The EUROMAX trial." Int J Cardiol **211**: 119-123.

Kinnaird, T. D., E. Stabile, G. S. Mintz, C. W. Lee, D. A. Canos, N. Gevorkian, E. E. Pinnow, K. M. Kent, A. D. Pichard, L. F. Satler, N. J. Weissman, J. Lindsay and S. Fuchs (2003). "Incidence, predictors, and prognostic implications of bleeding and blood transfusion following percutaneous coronary interventions." Am J Cardiol **92**(8): 930-935.

Koifman, E., M. A. Gaglia, Jr., R. O. Escarcega, N. L. Bernardo, R. A. Lager, R. A. Gallino, I. Ben-Dor, A. D. Pichard, N. C. Baker, M. J. Lipinski, S. Kiramijyan, S. I. Negi, R. Torguson, J. Gai, W. O. Suddath, L. F. Satler and R. Waksman (2017). "Comparison of transradial and transfemoral access in patients undergoing percutaneous coronary intervention for complex coronary lesions." Catheter Cardiovasc Interv **89**(4): 640-646.

Kumar, A. J., L. E. Jones, K. R. Kollmeyer, R. W. Feldtman, C. A. Ferrara, M. N. Moe, J. F. Chen, J. L. Richmond and S. S. Ahn (2017). "Radial artery access for peripheral endovascular procedures." J Vasc Surg **66**(3): 820-825.

Kwok, C. S., M. A. Khan, S. V. Rao, T. Kinnaird, M. Sperrin, I. Buchan, M. A. de Belder, P. F. Ludman, J. Nolan, Y. K. Loke and M. A. Mamas (2015). "Access and non-access site bleeding after percutaneous coronary intervention and risk of subsequent mortality and major adverse cardiovascular events: systematic review and meta-analysis." Circ Cardiovasc Interv **8**(4).

Kwok, C. S., M. W. Sherwood, S. M. Watson, S. B. Nasir, M. Sperrin, J. Nolan, T. Kinnaird, S. Kiatchoosakun, P. F. Ludman, M. A. de Belder, S. V. Rao and M. A. Mamas (2015). "Blood transfusion after percutaneous coronary intervention and risk of subsequent adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis." JACC Cardiovasc Interv **8**(3): 436-446.

Mamas, M. A., K. Ratib, H. Routledge, L. Neyses, D. G. Fraser, M. de Belder, P. F. Ludman and J. Nolan (2013). "Influence of arterial access site selection on outcomes in primary percutaneous coronary intervention: are the results of randomized trials achievable in clinical practice?" JACC Cardiovasc Interv **6**(7): 698-706.

Mehta, S. R., S. S. Jolly, J. Cairns, K. Niemela, S. V. Rao, A. N. Cheema, P. G. Steg, W. J. Cantor, V. Dzavik, A. Budaj, M. Rokoss, V. Valentin, P. Gao and S. Yusuf (2012). "Effects of radial versus femoral artery access in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation." J Am Coll Cardiol **60**(24): 2490-2499.

Meier, B. (2015). "The world's longest follow-up after percutaneous coronary intervention, 37 years and still going strong." Eur Heart J **36**(19): 1154.

Moscucci, M., K. A. Fox, C. P. Cannon, W. Klein, J. Lopez-Sendon, G. Montalescot, K. White and R. J. Goldberg (2003). "Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)." Eur Heart J **24**(20): 1815-1823.

Nathan, S. and S. V. Rao (2012). "Radial versus femoral access for percutaneous coronary intervention: implications for vascular complications and bleeding." Curr Cardiol Rep **14**(4): 502-509.

Ndrepepa, G., F. J. Neumann, G. Richardt, S. Schulz, R. Tolg, K. M. Stoyanov, M. Gick, T. Ibrahim, K. A. Fiedler, P. B. Berger, K. L. Laugwitz and A. Kastrati (2013). "Prognostic value of access and non-access sites bleeding after percutaneous coronary intervention." Circ Cardiovasc Interv **6**(4): 354-361.

Neumann, F. J., M. Sousa-Uva, A. Ahlsson, F. Alfonso, A. P. Banning, U. Benedetto, R. A. Byrne, J. P. Collet, V. Falk, S. J. Head, P. Juni, A. Kastrati, A. Koller, S. D. Kristensen, J. Niebauer, D. J. Richter, P. M. Seferovic, D. Sibbing, G. G. Stefanini, S. Windecker, R. Yadav and M. O. Zembala (2018). "2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization." Eur Heart J.

Noori, V. J. and J. Eldrup-Jorgensen (2018). "A systematic review of vascular closure devices for femoral artery puncture sites." J Vasc Surg **68**(3): 887-899.

Onkopedia Leitlinien (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie, Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie, Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie) (2019). Leitlinie Thrombozytopenien ICD10: D69.4. (Karl-Anton Kreuzer, Norbert Gattermann, Johanna Gebhart, Jeroen Goede, Martin Griebhammer, Edgar Jost, Florian Langer). Stand August 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/thrombozytopenien/@@guideline/html/index.html> (abgerufen am 04.10.19)

Pasley, T. F., A. Khan, L. Y. Yen, R. Newcombe, H. Humphreys and S. El-Jack (2016). "Left Radial Versus Femoral Access for Coronary Angiography in Post-Coronary Artery Bypass Graft Surgery Patients." J Invasive Cardiol **28**(3): 81-84.

Piper, W. D., D. J. Malenka, T. J. Ryan, Jr., S. J. Shubrooks, Jr., G. T. O'Connor, J. F. Robb, K. L. Farrell, M. S. Corliss, M. J. Hearne, M. A. Kellett, Jr., M. W. Watkins, W. A. Bradley, B. D. Hettleman, T. M. Silver, P. D. McGrath, J. R. O'Mears and D. E. Wennberg (2003). "Predicting vascular complications in percutaneous coronary interventions." Am Heart J **145**(6): 1022-1029.

Rao, S. V., D. Dai, S. Subherwal, W. S. Weintraub, R. S. Brindis, J. C. Messenger, R. D. Lopes and E. D. Peterson (2012). "Association between periprocedural bleeding and long-term outcomes following percutaneous coronary intervention in older patients." JACC Cardiovasc Interv **5**(9): 958-965.

Rao, S. V., C. N. Hess, B. Barham, L. H. Aberle, K. J. Anstrom, T. B. Patel, J. P. Jorgensen, E. L. Mazzaferri, Jr., S. S. Jolly, A. Jacobs, L. K. Newby, C. M. Gibson, D. F. Kong, R. Mehran, R. Waksman, I. C. Gilchrist, B. J. McCourt, J. C. Messenger, E. D. Peterson, R. A. Harrington and M. W. Krucoff (2014). "A registry-based randomized trial comparing radial and femoral approaches in women undergoing percutaneous coronary intervention: the SAFE-PCI for Women (Study of Access Site for Enhancement of PCI for Women) trial." JACC Cardiovasc Interv **7**(8): 857-867.

Rao, S. V., K. O'Grady, K. S. Pieper, C. B. Granger, L. K. Newby, F. Van de Werf, K. W. Mahaffey, R. M. Califf and R. A. Harrington (2005). "Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes." Am J Cardiol **96**(9): 1200-1206.

Rathore, S., R. H. Stables, M. Pauriah, A. Hakeem, J. D. Mills, N. D. Palmer, R. A. Perry and J. L. Morris (2010). "A randomized comparison of TR band and radistop hemostatic compression devices after transradial coronary intervention." Catheter Cardiovasc Interv **76**(5): 660-667.

Robert Koch-Institut (RKI) (Hrsg.) (2015) Kapitel 2.3.1: Koronare Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt. In: Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. RKI, Berlin. <http://www.rki.de>
Suchpfad: Gesundheitsmonitoring; Gesundheitsberichterstattung; Gesundheit in Deutschland 2015; Bericht „Gesundheit in Deutschland 2015“ als PDF abrufen. Online: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtd/gesundheit_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile (abgerufen am 04.10.19)

Roberts, J. S., J. Niu and J. A. Pastor-Cervantes (2017). "Comparison of Hemostasis Times With a Kaolin-Based Hemostatic Pad (QuikClot Radial) vs Mechanical Compression (TR Band) Following Transradial Access: A Pilot Prospective Study." J Invasive Cardiol **29**(10): 328-334.

Robertson, J. O., R. Ebrahimi, A. J. Lansky, R. Mehran, G. W. Stone and A. M. Lincoff (2014). "Impact of cigarette smoking on extent of coronary artery disease and prognosis of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY Trial (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy)." JACC Cardiovasc Interv **7**(4): 372-379.

Rodriguez, A. and S. G. Katz (2011). "The use of the StarClose device for obtaining femoral artery hemostasis." Vasc Endovascular Surg **45**(7): 627-630.

Roffi, M., C. Patrono, J. P. Collet, C. Mueller, M. Valgimigli, F. Andreotti, J. J. Bax, M. A. Borger, C. Brotons, D. P. Chew, B. Gencer, G. Hasenfuss, K. Kjeldsen, P. Lancellotti, U. Landmesser, J. Mehilli, D. Mukherjee, R. F. Storey and S. Windecker (2016). "2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC)." Eur Heart J **37**(3): 267-315.

Sanborn, T. A., R. Ebrahimi, S. V. Manoukian, B. T. McLaurin, D. A. Cox, F. Feit, M. Hamon, R. Mehran and G. W. Stone (2010). "Impact of femoral vascular closure devices and antithrombotic therapy on access site bleeding in acute coronary syndromes: The Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUITY) trial." Circ Cardiovasc Interv **3**(1): 57-62.

Sanborn, T. A., M. I. Tomey, R. Mehran, P. Genereux, B. Witzenbichler, S. J. Brener, A. J. Kirtane, T. C. McAndrew, R. Kornowski, D. Dudek, E. Nikolsky and G. W. Stone (2015). "Femoral vascular closure device use, bivalirudin anticoagulation, and bleeding after primary angioplasty for STEMI: results from the HORIZONS-AMI trial." Catheter Cardiovasc Interv **85**(3): 371-379.

Sartorius, B., M. Behnes, M. Unsal, U. Hoffmann, S. Lang, K. Mashayekhi, M. Borggrefe and I. Akin (2017). "Arterial access-site complications after use of a vascular closure device related to puncture height." BMC Cardiovasc Disord **17**(1): 64.

Saw, J., D. L. Bhatt, D. J. Moliterno, S. J. Brener, S. R. Steinhubl, A. M. Lincoff, J. E. Tcheng, R. A. Harrington, M. Simoons, T. Hu, M. A. Sheikh, D. J. Kereiakes and E. J. Topol (2006). "The influence of peripheral arterial disease on outcomes: a pooled analysis of mortality in eight large randomized percutaneous coronary intervention trials." J Am Coll Cardiol **48**(8): 1567-1572.

Schellings, D. A., J. P. Ottervanger, A. W. van 't Hof, M. J. de Boer, J. H. Dambrink, J. C. Hoorntje, Gosselink and H. Suryapranata (2011). "Predictors and importance of prolonged hospital stay after primary PCI for ST elevation myocardial infarction." Coron Artery Dis **22**(7): 458-462.

Schulz-Schupke, S., S. Helde, S. Gewalt, T. Ibrahim, M. Linhardt, K. Haas, K. Hoppe, C. Bottiger, P. Groha, C. Bradaric, R. Schmidt, L. Bott-Flugel, I. Ott, J. Goedel, R. A. Byrne, S. Schneider, C. Burgdorf, T. Morath, S. Kufner, M. Joner, S. Cassese, P. Hoppmann, C. Hengstenberg, J. Pache, M. Fusaro, S. Massberg, J. Mehilli, H. Schunkert, K. L. Laugwitz and A. Kastrati (2014). "Comparison of vascular closure devices vs manual compression after femoral artery puncture: the ISAR-CLOSURE randomized clinical trial." Jama **312**(19): 1981-1987.

Sciahbasi, A., D. Fischetti, A. Picciolo, R. Patrizi, I. Sperduti, G. Colonna, F. Summaria, A. Montinaro and E. Lioy (2009). "Transradial access compared with femoral puncture closure devices in percutaneous coronary procedures." Int J Cardiol **137**(3): 199-205.

Sgueglia, G. A., G. Gioffre, A. De Santis, F. Piccioni, F. Summaria, A. Di Giorgio, F. D'Errico and A. Gaspardone (2018). "Concept and practice of transradial 5 French percutaneous treatment of coronary bifurcation lesions." Catheter Cardiovasc Interv.

Simoons, M. L. and S. Windecker (2010). "Controversies in cardiovascular medicine: Chronic stable coronary artery disease: drugs vs. revascularization." Eur Heart J **31**(5): 530-541.

Sparrow, D. and T. R. Dawber (1978). "The influence of cigarette smoking on prognosis after a first myocardial infarction. A report from the Framingham study." J Chronic Dis **31**(6-7): 425-432.

Su, S. F., M. Y. Chang, M. S. Wu and Y. C. Liao (2018). "Safety and efficacy of using vascular closure devices for hemostasis on sheath removal after a transfemoral artery percutaneous coronary intervention." Jpn J Nurs Sci.

Tatlisu, M. A. (2018). "Successful percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion via the radial artery." North Clin Istanb **5**(2): 160-162.

Teblick, A., W. Vanderbruggen, T. Vandendriessche, J. Bosmans, S. E. F. Haine, H. Miljoen, V. Segers, K. Wouters, C. Vrints and M. J. Claeys (2018). "Comparison of radial access versus femoral access with the use of a vascular closure device for the prevention of vascular complications and mortality after percutaneous coronary intervention." Acta Cardiol **73**(3): 241-247.

Valgimigli, M., E. Frigoli, S. Leonardi, P. Vranckx, M. Rothenbuhler, M. Tebaldi, F. Varbella, P. Calabro, S. Garducci, P. Rubartelli, C. Briguori, G. Ando, M. Ferrario, U. Limbruno, R. Garbo, P. Sganzerla, F. Russo, M. Nazzaro, A. Lupi, B. Cortese, A. Ausiello, S. Ierna, G. Esposito, G. Ferrante, A. Santarelli, G. Sardella, N. de Cesare, P. Tosi, A. van 't Hof, E. Omerovic, S. Brugaletta, S. Windecker, D. Heg and P. Juni (2018). "Radial versus femoral access and bivalirudin versus unfractionated heparin in invasively managed patients with acute coronary syndrome (MATRIX): final 1-year results of a multicentre, randomised controlled trial." Lancet **392**(10150): 835-848.

Veasey, R. A., J. K. Large, J. Silberbauer, G. Paul, W. Taggu, S. Ellery, V. S. Rathore, G. W. Lloyd, N. R. Patel and A. N. Sulke (2008). "A randomised controlled trial comparing StarClose and AngioSeal vascular closure devices in a district general hospital--the SCOAST study." Int J Clin Pract **62**(6): 912-918.

Verheugt, F. W., S. R. Steinhubl, M. Hamon, H. Darius, P. G. Steg, M. Valgimigli, S. P. Marso, S. V. Rao, A. H. Gershlick, A. M. Lincoff, R. Mehran and G. W. Stone (2011). "Incidence, prognostic impact, and influence of antithrombotic therapy on access and nonaccess site bleeding in percutaneous coronary intervention." JACC Cardiovasc Interv **4**(2): 191-197.

Vranckx, P., G. Campo, M. Anselmi, L. Bolognese, S. Colangelo, G. Biondi-Zoccai, R. Moreno, T. Piva, L. Favero, F. Prati, M. Nazzaro, J. F. Diaz Fernandez, R. Ferrari and M. Valgimigli (2012). "Does the site of bleeding matter? A stratified analysis on location of TIMI-graded bleedings and their impact on 12-month outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction." EuroIntervention **8**(1): 71-78.

Wallentin, L., R. C. Becker, A. Budaj, C. P. Cannon, H. Emanuelsson, C. Held, J. Horrow, S. Husted, S. James, H. Katus, K. W. Mahaffey, B. M. Scirica, A. Skene, P. G. Steg, R. F. Storey, R. A. Harrington, A. Freij and M. Thorsen (2009). "Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes." N Engl J Med **361**(11): 1045-1057.

Wiley, J. M., C. J. White and B. F. Uretsky (2002). "Noncoronary complications of coronary intervention." Catheter Cardiovasc Interv **57**(2): 257-265.

Yee, J., V. Kumar, S. Li, T. Petraskova, A. Pham, J. Stys, P. A. Thompson, M. Petrasko, A. Stys and T. Stys (2018). "Clinical factors associated with physician choice of femoral versus radial access: A real-world experience from a single academic center." J Interv Cardiol **31**(2): 236-243.

Yeni, H., M. Axel, A. Ornek, T. Butz, P. Maagh and G. Plehn (2016). "Clinical and Subclinical Femoral Vascular Complications after Deployment of two Different Vascular Closure Devices or Manual Compression in the Setting of Coronary Intervention." Int J Med Sci **13**(4): 255-259.

Zhang, Y. J., J. Iqbal, D. van Klaveren, C. M. Campos, D. R. Holmes, A. P. Kappetein, M. C. Morice, A. P. Banning, E. D. Grech, C. V. Bourantas, Y. Onuma, H. M. Garcia-Garcia, M. J. Mack, A. Colombo, F. W. Mohr, E. W. Steyerberg and P. W. Serruys (2015). "Smoking is associated with adverse clinical outcomes in patients undergoing revascularization with PCI or CABG: the SYNTAX trial at 5-year follow-up." J Am Coll Cardiol **65**(11): 1107-1115.

7 EIGENE PUBLIKATIONEN

Kim, S. H., M. Behnes, S. Baron, T. Shchetynska-Marinova, M. Tekinsoy, K. Mashayekhi, U. Hoffmann, M. Borggreffe and I. Akin (2019). "Differences of bleedings after percutaneous coronary intervention using femoral closure and radial compression devices." Medicine (Baltimore) **98**(20): e15501.

Kim, S. H., M. Behnes, S. Baron, T. Shchetynska-Marinova, M. Uensal, K. Mashayekhi, U. Hoffmann, M. Borggreffe and I. Akin (2019). "Extravascular compared to Intravascular Femoral Closure is Associated with Less Bleeding and Similar MACE after Percutaneous Coronary Intervention." Int J Med Sci **16**(1): 43-50.

8 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Baron, Sebastian
Geburtsdatum: 09.01.1992
Geburtsort: Bruchsal
Familienstand: Ledig
Vater: Stephan Baron
Mutter: Ariane Baron (geb. Maier)

SCHULISCHER WERDEGANG

1998 – 2002 Hebelschule (Grundschule), Bruchsal
2002 – 2010 Schönborn-Gymnasium, Bruchsal
26.05.2010 Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS 2012/13
– SS 2014 Studium der Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität München
10.09.2014 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
WS 2014/15
– SS 2017 Studium der Medizin
an der Universität Heidelberg,
Medizinische Fakultät Mannheim
12.10.2017 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
WS 2017/18
– SS 2018 Praktisches Jahr des Medizinstudiums
16.11.2018 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

9 DANKSAGUNG

Zunächst danke ich Herr Prof. Dr. med. Martin Borggrefe für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichneten Möglichkeiten es zu bearbeiten.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei Prof. Dr. med. Ibrahim Akin für konstruktive Verbesserungsvorschläge und wichtige Korrekturen, die am Ende einen entscheidenden Teil zur Vollendung dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein größter Dank und besondere Wertschätzung gilt Herr Priv.- Doz. Dr. med. Michael Behnes für seine kontinuierliche Unterstützung, seine Hilfsbereitschaft und seine Offenheit und Diskussionsfreude während der stets freundlichen Betreuung der nun vorliegenden Promotionsarbeit.

Mein spezieller Dank gilt Frau Tetyana Shchetynska-Marinova für ihre tatkräftige Unterstützung im Rahmen der Patientenrekrutierung und der Datenakquirierung.

Weiterhin danke ich dem Personal des Herzkatheterlabors und der internistischen Stationen für seine Kooperationsbereitschaft.

Herrn Tobias Schupp danke ich für die freundliche Hilfestellung bei diversen statistischen Fragestellungen.

Frau Melike Tekinsoy, ohne deren engagierte Mitarbeit diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre, gilt mein Dank für den freundlichen Austausch bei methodischen Fragestellungen.

Im Besonderen danke ich Frau Ann-Sophie Kimmich für ihre seelische und moralische Unterstützung. Ihre konstruktiven Rückmeldungen und Verbesserungsvorschläge haben zum Vollenden dieser Arbeit maßgeblich beigetragen.

Abschließend danke ich von Herzen meinen Eltern – Stephan und Ariane Baron – für ihren steten Rückhalt und ihre tatkräftige Unterstützung während des gesamten Studiums und weit darüber hinaus in allen Lagen des Lebens.