

Aus der I. Medizinischen Klinik
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. med. Daniel Dürschmied)

**Vergleichende Analyse eines femoralen mit einem radialen
Gefäßverschlusssystem nach perkutaner Koronarintervention**

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

vorgelegt von
Melike Tekinsoy

aus
Esslingen am Neckar
2023

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

Meiner Familie gewidmet.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

| | |
|---|----|
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | 1 |
| 1 EINLEITUNG | 3 |
| 1.1 Historische Entwicklung der perkutanen transluminalen Koronarintervention | 4 |
| 1.2 Komplikationen der PCI..... | 5 |
| 1.3 Strategien zur Vermeidung von Blutungskomplikationen | 8 |
| 1.4 Gefäßverschlusssysteme | 10 |
| 1.5 Zielsetzung | 16 |
| 2 MATERIAL UND METHODEN | 18 |
| 2.1 Studienkollektiv..... | 18 |
| 2.2 Indikationen und Durchführung der PCI | 19 |
| 2.3 Verwendung der Gefäßverschlusssysteme | 21 |
| 2.4 Primäre und sekundäre Endpunkte | 23 |
| 2.5 Statistische Analysen | 26 |
| 3 ERGEBNISSE | 27 |
| 3.1 Basischarakteristiken der Gesamtgruppe..... | 27 |
| 3.2 Antithrombotische Therapien der Patienten | 30 |
| 3.3 Primäre Endpunkte..... | 31 |
| 3.4 Uni- und multivariate logistische Regressionsanalysen der primären Endpunkte | 35 |
| 3.5 Sekundäre Endpunkte | 39 |
| 4 DISKUSSION | 47 |
| 4.1 Endpunkte und Patienten-/ Prozedurcharakteristiken..... | 47 |
| 4.2 Blutungsprävalenzen und Punktionshöhe | 51 |
| 4.3 Endpunkte und antithrombotische Therapie | 58 |

| | |
|--------------------------------------|-----------|
| 4.4 Studienlimitierung | 59 |
| 4.5 Schlussfolgerung | 60 |
| 5 ZUSAMMENFASSUNG | 62 |
| 6 LITERATURVERZEICHNIS | 64 |
| 7 PUBLIKATIONEN | 76 |
| 7.1 Erstautorenschaften | 76 |
| 7.2 Koautorenschaften | 76 |
| 8 TABELLARISCHER ANHANG | 77 |
| 9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS | 78 |
| 10 LEBENSLAUF | 80 |
| 11 DANKSAGUNG | 81 |

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|--------------|--|
| ACS: | akutes Koronarsyndrom |
| ACUITY: | Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY study |
| ACVB: | Aortocoronarer Venenbypass |
| AIE: | Arteria iliaca externa |
| AFC: | Arteria femoralis communis |
| AFP: | Arteria femoralis profundus |
| AFS: | Arteria femoralis superficialis |
| ANV: | Akutes Nierenversagen |
| AP: | Angina pectoris |
| aPTT: | aktivierte Thromboplastinzeit |
| ASS: | Acetylsalicylsäure |
| BARC: | Bleeding Academic Research Consortium |
| BMI: | Body Mass Index |
| CCS: | Canadian Cardiovascular Society |
| CTO: | Chronischer Koronarverschluss (engl.: chronic coronary artery occlusion) |
| DAP: | Dosisflächenprodukt (engl.: dose area product) |
| DES.DE: | Deutsche Drug-Eluting Stent Register |
| EKG: | Elektrokardiogramm |
| F: | French |
| FC: | femorale Angio-Seal™ -Gruppe |
| FERARI: | Femoral Closure versus Radial Compression Devices Related to Percutaneous Coronary Interventions |
| FFR: | Fraktionierte Flussreserve |
| GUSTO: | The Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries |
| Hb: | Hämoglobin |
| HIT: | Heparin-induzierte Thrombozytopenie |
| HORIZONS-AMI | Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction |

| | |
|-----------|--|
| ICD: | Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (engl.: implantable cardioverter defibrillator) |
| INR: | International Normalized Ratio |
| IQR: | interquartile range |
| IVUS: | Intravaskulärer Ultraschall |
| KHK: | Koronare Herzkrankheit |
| KI: | Konfidenzintervall |
| LVEF: | Linksventrikuläre Ejektionsfraktion |
| MACE: | Major Adverse Cardiac Events |
| MATRIX | Minimizing Adverse Hemorrhagic Events by Transradial Access Site and Systemic Implementation of Angiox |
| NMH: | niedermolekulares Heparin |
| NOAK: | Neue orale Antikoagulanzen |
| OAK: | Orale Antikoagulanzen |
| OR: | Odds Ratio |
| pAVK: | periphere Arterielle Verschlusskrankheit |
| PCI: | Perkutane transluminale Koronarintervention |
| PTCA: | Perkutane transluminale Koronarangioplastie |
| RC: | radiale TR-Band®-Gruppe |
| RCT: | randomisierte kontrollierte Studie (engl.: randomized controlled trial) |
| RIVAL | The Radial Vs femoral access for coronary intervention |
| SEM: | Standardfehler des Mittelwertes |
| (N)STEMI: | (Nicht)ST-Strecken-Elevationsinfarkt |
| TIA: | transitorische ischämische Attacke |
| TIMI: | The thrombolysis in myocardial infarction Arteries |
| TLR: | Revaskularisation der Zielläsion (engl.: target lesion revascularization) |
| TVR: | Revaskularisation des Zielgefäßes (engl.: target vessel revascularization) |
| VCD: | Gefäßverschlussystem (engl.: vascular closure device) |
| VHF: | Vorhofflimmern |

1 EINLEITUNG

Etwa 7% der Frauen und 10% der Männer in Deutschland leiden an einer koronaren Herzkrankheit (KHK)¹, welche als Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzgefäßen definiert ist. Pathophysiologisch betrachtet kann durch die KHK ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf des Myokards entstehen. Liegt ein solches Missverhältnis vor, präsentieren sich die Patienten mit dem Leitsymptom der KHK, dem Thoraxschmerz oder auch Angina Pectoris (AP) genannt. Daten aus mehreren deutschen Herzinfarktregistern belegen, dass die leitliniengerechte Therapie der KHK die Behandlungsergebnisse verbessert und die Rate an Myokardinfarkten senkt.¹ So konnte bundesweit ein Rückgang der Sterberate durch eine KHK verzeichnet werden. Die KHK bleibt jedoch weiterhin die häufigste Todesursache in Deutschland.¹

Vom chronischen Verlauf der KHK unterscheidet man den akuten Verlauf. Eine atherosklerotische Plaqueruptur mit konsekutiver Thrombosierung des Koronargefäßes kann zu einer akuten und lebensbedrohlichen myokardialen Ischämie führen. Unter dem Begriff des akuten Koronarsyndroms (ACS) werden die instabile Angina pectoris, der Nicht-ST-Strecken-Elevationsinfarkt (NSTEMI) und der ST-Strecken-Elevationsinfarkt (STEMI) zusammengefasst.² Beim STEMI handelt es sich um einen transmuralen Myokardinfarkt der zur Wiederherstellung der Durchblutung des Infarktareals leitliniengerecht binnen 120 Minuten nach Erstdiagnose koronarinterveniert werden sollte.³ Dank der in Deutschland inzwischen flächendeckenden Versorgung mit Herzkatheterlaboratorien ist dies meist möglich. Falls die unmittelbare Versorgung des Patienten nicht möglich ist, sollte eine Thrombolyse erfolgen.⁴ Bei einem NSTEMI liegt ein nicht-transmurales Myokardinfarkt vor und die Koronarintervention sollte in Abhängigkeit vom klinischen Erscheinungsbild früh-elektiv binnen 2-72 Stunden durchgeführt werden.³ Nach durchgeführter Koronarintervention ist die häufigste nicht-kardiale mortalitätsrelevante Komplikation die zugangsassoziierte Blutung.⁵⁻⁷ Die Rate an Blutungskomplikationen lässt sich allerdings durch die bedachte Wahl des Zugangsweges und die Verwendung von arteriellen Gefäßverschlusssystemen (engl. vascular closure device, VCD) verringern.

1.1 Historische Entwicklung der perkutanen transluminalen Koronarintervention

Die perkutane transluminale Koronarintervention (PCI) ist heutzutage die Standardtherapie für die Behandlung einer kritischen KHK. Die Entwicklung der Linksherzkatheter-Untersuchung beginnt mit dem Kinderkardiologen Mason Sones in den 50er Jahren. Zuvor glaubte man, dass die Injektion von Kontrastmittel in die Koronararterien zu Kammerflimmern führe.¹⁰ 1958 applizierte Sones Kontrastmittel in die Aorta eines 26jährigen Patienten, der an einer rheumatischen Herzerkrankung litt und eine Lävokardiographie erhalten sollte. In dieser Untersuchung wurde das Ostium der rechten Koronararterie akzidentiell intubiert und Kontrastmittel appliziert.¹⁰ Wider erwarten erlitt der Patient kein Kammerflimmern.^{10, 11} Sones verwendete die nach ihm benannte Sones-Technik, bei der der Katheter über die Arteria brachialis eingeführt wird. Der Vorteil dieser Technik liegt darin, dass nur ein Katheter für beide Koronarien und die Ventrikulographie benötigt wird.¹²

Im weiteren Verlauf entwickelte Melvin Judkins die Judkins-Technik, bei welcher perkutan in Seldinger-Technik die Arteria femoralis punktiert wird. Für die Koronarangiographie und die Ventrikulographie wurden jedoch im Vergleich zur Sones-Technik drei Katheter benötigt.¹³ Der Vorteil war jedoch die leichtere Handhabung der Katheter und das schnellere Erlernen der Technik.

Erst 1977 führte Andreas Grüntzig die erste Ballondilatation einer Koronararterie durch.¹⁴ Grüntzig wählte den femoralen Zugangsweg, welcher sich in den folgenden Jahrzehnten als Standard-Zugangsweg zur Koronarangiographie etablierte. Grüntzig verhalf, die PCI in den USA zu popularisieren. Zwischen 1980 und 1985 führte er 2500 Koronarinterventionen durch. Inzwischen werden in Deutschland ca. 880.000 Linksherzkatheter-Untersuchungen und ca. circa 360.000 Koronarinterventionen jährlich durchgeführt.¹⁵

Lucien Campeau beschrieb im Jahre 1989 erstmals den Zugangsweg über die Arteria radialis der allerdings erst vier Jahre später von Ferdinand Kiemeneij für die erste transradiale Koronarintervention verwendet wurde.^{16,17}

Obwohl aktuelle Leitlinien den radialen Zugangsweg als Goldstandard empfehlen, wurden 2012 in Deutschland nur ca. 14% und 2015 in den Vereinigten Staaten nur ca. 23% der Koronarinterventionen über die Arteria radialis durchgeführt.^{18, 19}

1.2 Komplikationen der PCI

Die Prozedurensicherheit einer Koronarintervention konnte über die letzten Jahrzehnte durch Fortschritte in der Entwicklung der Katheter- und Stent-Materialien sowie durch eine verbesserte peri- und postprozedurale medikamentöse Therapie erhöht werden.

So sank die Inzidenz der am häufigsten erlittenen Komplikation, dem plötzlichen Koronarverschluss (z.B. durch Dissektion, Koronarspasmen oder Luftinjektion in die Koronararterie), von ca. 3% im Laufe der Jahre auf ca. 0,3%. Weitere periprozedurale Komplikationen sind Koronarperforationen mit einer Rate von 0,5% und Materialembolisationen (Katheter, Führungsdraht, Stent, Coil usw.) mit 0,32%.²⁰

Die Mortalitätsrate der Patienten während einer Koronarintervention liegt bei 1,2%.²¹

An zugangsassozierten Komplikationen (i.e. access-site bleeding) treten insbesondere Blutungen und Pseudoaneurysmen an der Punktionsstelle auf.^{22, 23}

Nicht-zugangsassozierte Blutungen (i.e. non access-site bleeding) beschreiben Blutungen, die im Verlauf nach der Intervention auftreten und schließen je nach Studiendefinition Blutungen im Gastrointestinaltrakt, Retroperitoneum, pulmonale oder intrakranielle Blutungen ein. Ein hohes Alter, das weibliche Geschlecht, die Niereninsuffizienz und eine Anämie wurden in mehreren Studien als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von (nicht-) zugangsassozierten Blutungen identifiziert.²⁴⁻²⁶

Zur Schweregradeinteilung der Blutungen sind verschiedene Klassifikationssysteme verfügbar (siehe Tabelle 2 in 2.4).

Eines der ältesten Klassifikationssysteme sind die „Thrombolysis in Myocardial Infarction -Kriterien“ (TIMI-Kriterien) die klinisch manifeste Blutungen aufgrund des Hämoglobin- bzw. des Hämatokritabfalls in die drei Schweregrade „major“, „minor“ und „minimal“ einteilt.²⁷ Anders als die TIMI-Kriterien, berücksichtigt die „Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries - Klassifikation“ (GUSTO-Klassifikation) klinische Parameter, jedoch keine Laborwerte. Blutungen werden in der GUSTO-Klassifikation in die drei Kategorien „severe or life-threatening“, „moderate“ und „minor“ eingeteilt.²⁸ Beide Klassifikationen wurden entwickelt, um Blutungskomplikationen bei der Fibrinolyse-Therapie von STEMI-Patienten zu erfassen. Neuere Studien evaluierten diese Klassifikationen bei Vorliegen eines NSTEMIs bzw. im Rahmen einer elektiven PCI. *Rao et al.* konnten zeigen, dass

alle drei Schweregrade der GUSTO-Blutungen unabhängig von der Prozedur mit einer erhöhten Mortalität nach 30 Tagen und 6 Monaten assoziiert sind.²⁹

Im Jahre 2011 wurde zur besseren Standardisierung der Blutungsdefinition die „Bleeding Academic Research Consortium – Klassifikation“ (BARC-Klassifikation) veröffentlicht, welche die Blutungen in nicht mehr drei, sondern in fünf Typen unterteilt und 1 die geringste und 5 die stärkste Blutungsstärke darstellt.³⁰ Bereits Blutungen von \geq BARC Typ 2 nach erfolgter PCI sind unabhängig des Zugangsweges mit einer erhöhten 1-Jahres-Mortalität assoziiert, wobei nicht-zugangsassoziierte Blutungen die schlechteste Prognose zeigten.^{6, 31-33} Auch *Verheugt et al.* konnten in einer Metaanalyse von 14738 randomisierten Patienten nachweisen, dass nicht-zugangsassoziierte TIMI major und minor Blutungen nach PCI einen 2-fach stärkeren Einfluss auf die 1-Jahres-Mortalität ausübten als zugangsassoziierte Blutungen.³⁴ *Kikkert et al.* begründen die erhöhte Mortalität damit, dass die Blutungsquelle bei nicht-zugangsassoziierten Blutungen später entdeckt wird und meist mit einer Pausierung der Antikoagulation einhergeht, was zu einem erhöhten Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse (engl. Major Adverse Cardiac Events; MACE) durch Stent-Thrombosen führt.³⁵

Gerade die peri- und postprozedurale Gabe von blutverdünnenden Medikamenten ist jedoch zur Vermeidung von akuten Stent-Thrombosen und Instent-Restenosen essentiell.³⁶ Entsprechend erhöht sich allerdings das Risiko für sekundärvaskuläre und Blutungs-Komplikationen an der Punktionsstelle.

Laut der Leitlinie „Therapie des akuten Herzinfarktes bei Patienten mit ST-Streckenhebungen“ sollte präprozedural bzw. spätestens zum Zeitpunkt der PCI die Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS) mit einem P2Y₁₂-Adenosindiphosphat-Rezeptor-Antagonisten zur Thrombozytenaggregationshemmung erfolgen. Zusätzlich sollte eine parenterale Antikoagulation erfolgen.³⁷

Die am häufigsten verwendeten Antikoagulanzen sind neben unfraktioniertem und niedermolekularem Heparin die Kombination von Heparin und Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren oder Bivalirudin. Einen Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitor sollte man insbesondere dann in Betracht ziehen, wenn eine thrombotische Komplikation oder ein koronares „No-reflow-Phänomen“ nach PCI vorliegt.³⁷ Bivalirudin ist ein direkter Thrombin-Inhibitor und wird bevorzugt eingesetzt, wenn eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) befürchtet wird. In großen prospektiven Studien wie z.B. Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY (ACUITY) oder

Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) führte die Bivalirudin-Gabe im Vergleich zu Heparin bzw. zu einer Kombination von Heparin mit einem Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitor zu einer signifikanten Reduktion von zugangsassoziierten sowie nicht-zugangsassoziierten Blutungsereignissen nach PCI bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt.^{4, 34, 38-43}

Zu den Thrombozytenaggregationshemmern zählen wie bereits erwähnt neben der Acetylsalicylsäure auch die P2Y₁₂-Adenosindiphosphat-Rezeptor-Antagonisten wie Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor. Diese werden vor geplanten Eingriffen mit absehbarer Stentimplantation, während oder auch nach den Eingriffen in höherer Dosis (sog. Loading-Dosis) einmalig gegeben. Im Anschluss ist eine tägliche Einnahme zusammen mit Acetylsalicylsäure über eine bestimmte Zeit vorgesehen.

Wiviott et al. zeigten in einer randomisiert kontrollierten Studie (RCT) die Überlegenheit von Prasugrel gegenüber Clopidogrel hinsichtlich des Auftretens von Myokardinfarkten (7,4 % vs. 9,7%, $p < 0.001$), und Stentthrombosen (1,1% vs. 2,4%, $p < 0,001$).⁴⁴ In einer weiteren RCT mit 18624 ACS-Patienten verglichen *Wallentin et al.* Ticagrelor und Clopidogrel. Auch die Gabe von Ticagrelor war im Vergleich zu Clopidogrel mit signifikant weniger Todesfällen, Schlaganfällen und Myokardinfarkten, sogenannten MACE (9,8% vs. 11,7%, $p < 0,001$) assoziiert.⁴⁵ Die bessere Wirksamkeit der neuen Plättchenhemmer ging jedoch mit höheren Blutungskomplikationen einher. *Bavishi et al.* zeigten, dass unter der antithrombotischen Therapie mit Ticagrelor und Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel häufiger TIMI major- (relatives Risiko 1,27, 95% Konfidenzintervall (KI): 1,07-1,50) sowie kombiniert TIMI major- und minor Blutungen (relatives Risiko 1,20, 95% KI: 1,02-1,42) auftraten.⁴⁶

Eine PCI wird unter Strahlenexposition durchgeführt. Obwohl die berichteten Strahlenschäden im Vergleich zur Anzahl der Interventionen gering zu sein scheinen, stellt die Strahlenbelastung dennoch eine unterschätzte Gefahr dar. Davon sind sowohl die Patienten als auch die interventionellen Kardiologen selbst betroffen.⁴⁷ Es wurden ein erhöhtes Krebsrisiko, chronische Hautschäden an exponierten Hautstellen sowie die Entwicklung von Linsentrübungen nachgewiesen.^{48, 49} Eine Übersichtsarbeit konnte bei einer Hautdosis von 5-10 Gy ein Erythem innerhalb von 24 Stunden nachweisen, während bei höherer Dosis >15 Gy langfristig mit Hautatrophien und Nekrosen zu rechnen war.⁵⁰ Im vergangenen Jahrzehnt waren auch Prädiktoren, die mit einer erhöhten Strahlenexposition korrelierten, Gegenstand vieler

Untersuchungen. Klinische Faktoren wie ein hoher Body-Mass-Index (BMI), das Geschlecht sowie die Komplexität der Läsion und die Lokalisation der Läsion schienen die Strahlendosis zu erhöhen.⁵¹ Hingegen können mit Führungskathetern <7 French (F) Prozeduren- und Durchleuchtungszeiten verkürzt werden.⁵²

Obwohl der radiale Zugang mittlerweile der Goldstandard ist, liegen Studien vor die den radialen Zugangsweg mit einer erhöhten Strahlenbelastung assoziieren.⁵³⁻⁵⁹ Dies gilt für transradiale diagnostische und interventionellen Untersuchungen gleichermaßen.⁵⁸

Im Gegensatz dazu konnten *Jolly et al.* in sog. „high volume“ Zentren, also in Kliniken mit hoher radialer Interventionszahl (>142 PCI/ pro Jahr), keinen Unterschied zwischen dem radialen und femoralen Zugangsweg hinsichtlich der Strahlenbelastung feststellen.⁵³

1.3 Strategien zur Vermeidung von Blutungskomplikationen

Die Entwicklung von Schleusen und Führungskathetern mit kleineren Durchmessern hat zu einer Reduktion von vaskulären Komplikationen nach einer PCI geführt.^{52, 60}

In den vergangenen Jahren erwies sich der radiale Zugang neben dem femoralen Zugang als zunehmend komfortabel für den Patienten, wenn auch oftmals technisch schwieriger für den Untersucher.⁶¹ Durch den oberflächlichen anatomischen Verlauf und die damit verbundene einfache Komprimierbarkeit hat die Durchführung einer PCI über die A. radialis eine schnellere Mobilisation des Patienten und eine Verkürzung der Liegezeit zur Folge, was schließlich zu einer Senkung der direkten Krankenhauskosten führen kann.⁶² Bedeutsamer erscheint jedoch die Minimierung des Blutungsrisikos und die Reduktion der unerwünschten kardialen Ereignisse nach einer PCI über den radialen Zugangsweg.^{8, 18, 63-68}

Bei Vorliegen eines akuten Myokardinfarktes zeigte sich der radiale Zugangsweg in mehreren Studien vorteilhaft und ging mit einer Senkung der Mortalität sowie einer Reduktion der vaskulären Komplikationen und der Major- und Minor-Blutungen einher.⁶⁹⁻⁷¹ Zwei große Studien, The Radial Vs femoral access for coronary intervention (RIVAL) und Minimizing Adverse Hemorrhagic Events by Transradial Access Site and Systemic Implementation of Angiox (MATRIX), brachten hierzu wichtige Erkenntnisse. In der RIVAL-Studie wurden 7021 Patienten eingeschlossen, die entweder eine transradiale oder transfemorale PCI bei akutem Koronarsyndrom

erhielten. Die Autoren konnten zeigen, dass der radiale Zugang zugangsassoziierte Komplikationen um 65% und das Auftreten von nicht-Bypass-assoziierten Blutungen, die definitionsgemäß Major-Blutungen, Hämatome und interventionsbedürftige Pseudoaneurysmen beinhalten, im Vergleich zum femoralen Zugang um 49% reduziert.⁶⁹ Die MATRIX-Studie konnte im 1-Jahres-Follow-up keinen Unterschied zwischen radialem und femoralem Zugang in Bezug auf das Auftreten eines MACE darstellen. Jedoch waren sog. NACE „net adverse cardiac events“, die MACE und nicht-Bypass-assoziierte Blutungen umfassen, in der radialen Gruppe geringer.⁷⁰ *Mamas et al.* konnte in einer großen Registerarbeit von 46128 Patienten mit einem STEMI und nachfolgender transradialer oder transfemoraler PCI zeigen, dass der radiale Weg zu 60% weniger mit sog. „major bleeding“ und zu 70% weniger mit sog. „major access site complications“ assoziiert war.⁸ Auch *Bavishi et al.* konnten in einer Metaanalyse von 220126 NSTEMI-Patienten eine relative Risikoreduktion um 48% für Major-Blutungen und um 59% für zugangsassoziierte Blutungen zeigen, wenn der radiale Zugangsweg für die PCI ausgewählt wurde.⁷¹

Seit der Neufassung der Leitlinie „Therapie des akuten Herzinfarktes bei Patienten mit ST-Streckenhebungen“ 2018 gilt unabhängig der Indikation für die Herzkatheteruntersuchung der transradiale Weg als Goldstandard.³ Auch wenn die PCI über den radialen Zugangsweg vorteilhaft erscheint, kann es bei Vorliegen von Gefäßanomalien mit ausgeprägter Tortuosität und Vasospasmus-Neigung zu Komplikationen kommen.⁷² Insbesondere in diesen risikoreichen Situationen ist der Erfolg der Koronarintervention von der Erfahrung des interventionellen Kardiologen abhängig.^{72, 73} Je nach Komplexität der Intervention können die Durchleuchtungszeiten und die damit einhergehende Strahlenbelastung im Vergleich zum femoralen Zugang erhöht sein.^{55, 57, 74-76}

Die A. femoralis ist aufgrund ihres größeren Gefäßdurchmessers schneller und einfacher zu punktieren und erlaubt häufigere Punktionen sowie die Nutzung von unterschiedlichen Kathetergrößen. Arterielle Gefäßspasmen treten hier nicht auf und die Durchleuchtungszeiten sind geringer.^{63, 75, 77}

Nur wenig Evidenz besteht bezüglich der Punktionshöhe der A. femoralis und der damit verbundenen vaskulären Komplikationsrate. Es scheint jedoch, dass die Arteria femoralis communis (AFC) die zu bevorzugende Punktionsstelle ist, da das Gefäß an

dieser Stelle am breitesten ist. Zudem bietet der daruntergelegene Femurkopf einen idealen Untergrund zur manuellen Kompression. Weiter distal gesetzte Punktionen in der Arteria femoralis profunda (AFP) oder superficialis (AFS) sind aufgrund der fehlenden knöchernen Strukturen als Widerlager mit erhöhten Blutungen, Hämatomen oder Pseudoaneurysmen assoziiert. Weiter proximal gelegene Punktionen in der Arteria iliaca externa (AIE) sind auch aufgrund der schlechteren Komprimierbarkeit mit einem erhöhtem Risiko für Retroperitonealhämatome verbunden.⁷⁸ Dennoch ist zu betonen, dass Komplikationen wie Pseudoaneurysmen, arteriovenöse Fisteln und arterielle Verschlüsse der unteren Extremität nach transfemoralem Zugang weniger häufig auftreten (1-2%).⁷⁹

Die beschriebenen Komplikationen in Abhängigkeit des Punktionsortes führten zur Entwicklung von sogenannten Gefäß-Verschlussystemen die sowohl für den radialen als auch für den femoralen Zugang erhältlich sind.

1.4 Gefäßverschlussysteme

Üblicherweise wird nach einer PCI eine manuelle Kompression auf das arterielle Gefäß ausgeübt, um eine Hämostase zu bewirken. Dies gilt sowohl für den transfemoralen, als auch für den transradialen Weg. Seldinger beschrieb vor mehr als 50 Jahren, dass die A. femoralis 20-30 Minuten lang manuell komprimiert werden muss, um eine Blutstillung zu bewirken. Außerdem sollte der Patient im Anschluss über Nacht eine strenge Bettruhe einhalten.^{80, 81}

Allerdings sind mittlerweile viele verschiedene Gefäßverschlussysteme entwickelt worden, die die manuelle Kompression ablösen und eine sichere Kompression der Gefäße gewährleisten sollen. Bislang ist die Datenlage zur Evaluation der Verschlussysteme unzureichend. Entsprechend ihres Wirkmechanismus werden Verschlussysteme in aktive und passive Systeme unterteilt. Die aktiven Verschlussysteme werden zusätzlich in intra-luminale und extra-luminale Systeme untergliedert.

Radiale Verschlusssysteme

Alle radialen Verschlusssysteme sind passive Verschlusssysteme wie Kompressionspads und das TR-Band®.

Zu den Kompressionspads, die mit einem Fixierband um das Handgelenk angelegt werden, zählen das HemoBand® (Inc. of Portland, OR USA), der RadiStop™ (St. Jude Medical), der Seal One (Perouse Medical), das HELIX-System (Vascular Perspectives Ltd.) oder das D-Stat Rad-Band (Vascular Solutions, Inc.) welches mit gerinnungsfördernden Substanzen beschichtet ist.⁸²⁻⁸⁵ Kompressionssysteme wie das TR-Band® (Terumo Corporation) (Abb.1) komprimieren durch einen luftgefüllten Ballon die A. radialis.



Abbildung 1: TR-Band™ mit Spritze zur Luftapplikation (aus <https://www.terumo.com/products/closure/tr-band.html>, besucht am 22.10.2019)

In vergangenen Studien konnte die Effizienz des TR-Band® bestätigt werden.^{86, 87} *Pancholy et al.* zeigten in einem nicht randomisierten Vergleich, dass die Verwendung des TR-Band® im Vergleich zum HemoBand® zu einer signifikanten Reduktion von arteriellen Gefäßverschlüssen der A. radialis führt (TR-Band® 3,2% vs. HemoBand® 7,2%). Nachblutungen traten nicht auf.⁸⁶ In dieser Studie wurden jedoch ausschließlich kleine Angiographiekatheter der Größe 4F für diagnostische Zwecke verwendet was die Aussagekräftigkeit der Ergebnisse einschränkt.⁸⁶ Eine weitere Studie zeigte ähnliche Ergebnisse mit einer 3,4%igen Rate an arteriellen Gefäßverschlüssen bei Anlage eines TR-Bandes®. Die Studie umfasste jedoch ein nur kleines Patientenkollektiv im Vergleich zur Studie von *Pancholy et al.*. Zudem wurden vor

Entlassung keine Duplexsonographien der A. radialis durchgeführt, sodass eine höhere Dunkelziffer an asymptomatischen arteriellen Verschlüssen möglich erscheint.⁸⁷

Femorale Verschlusssysteme

Um relevante Blutungen nach einer femoralen PCI zu reduzieren, wurden in den neunziger Jahren Verschlusssysteme für den femoralen Zugang eingeführt. Allerdings wurden die femoralen Verschlusssysteme anfänglich nicht flächendeckend eingesetzt. So zeigte eine amerikanische Registerstudie 2001, dass Verschlusssysteme in nur 32 % aller Koronarangiographien verwendet wurden. Die Autoren begründeten dies mit dem hohen Kostenfaktor der Verschlusssysteme.⁸⁸ Durch stetig verbesserte Verschlusstechniken etablierten sich die Verschlusssysteme und werden heute bei 50-60 % der Koronarangiographien eingesetzt.^{9, 89, 90}

Im Gegensatz zu den radialen- können femorale Verschlusssysteme in passive und aktive Systeme unterschieden werden.

Die passiven Verschlusssysteme umfassen folgende Systeme:

1. Prokoagulatorische Hämostase-Pads (z.B. Chito-Seal, Abbott Vascular, Inc.)
2. Kompressionssysteme (z.B. FemoStop, Radi Medical Systems, Inc.)

Hämostase-Pads wirken durch vasokonstriktive Substanzen prokoagulatorisch. Durch Kompressen mit z.B. Kaolin wird der plasmatische Gerinnungsprozess in Gang gesetzt, wodurch eine Faktor-XII-Aktivierung und dessen Umwandlung in Faktor XIIa initiiert wird.⁹¹

Kompressionssysteme wie der FemoStop ersetzen die manuelle Kompression durch eine mechanische Kompression. Durch einen Gürtel, der um die Hüfte des Patienten gelegt wird, wird ein Luftkissen gehalten, das Druck auf die A. femoralis ausübt. Anfänglich wird das Luftkissen mit einem Druck von 30 mmHg über dem systolischen Blutdruck des Patienten aufgepumpt. Dieser Druck wird 25 Minuten gehalten bis schließlich in 5-minütigen Abständen eine Reduktion des Drucks erfolgt.⁹¹

Sie haben eine technische Erfolgsrate von nahezu 100%.⁹²

Die aktiven Verschlussysteme basieren auf drei Grundprinzipien:

1. Naht-basiert (z.B. Perclose -ProGlide, -Prostar oder -Techstar, Abbott Vascular, Inc.)
2. Klammer-/Clip-basiert (z.B. StarClose, Abbott Vascular, Inc.)
3. Kollagen-basiert (z.B. Angio-Seal™, St. Jude Medical, Inc.).⁸¹

Bei der Verwendung von Naht-basierten Verschlussystemen erfolgt eine prä-interventionelle Anlage von Nähten (Abb. 2) an den Gefäßrändern der Punktionsstelle, die nach der Intervention direkt zusammengeführt werden. Der Vorteil dieses Systems ist, dass das Gefäß für weitere notwendige Interventionen erneut punktiert werden kann.⁸¹

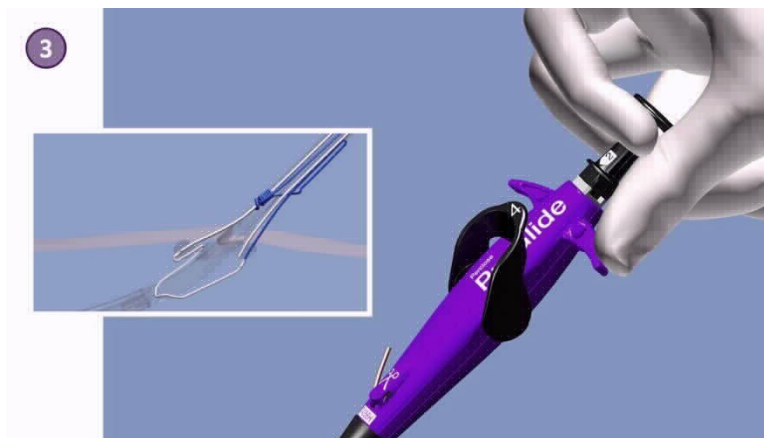


Abbildung 2: Nahtanlage durch Perclose ProGlide (aus <https://vascular.abbott.com/perclose-proglide-intl.html>, besucht am 31.01.2020)

Klammer- bzw. Clip-basierte Verschlussysteme wie das StarClose-System™ verschließen das punktierte Gefäß, indem sie die Gefäßwände durch einen Nitinol-Clip von extraluminal raffen (Abb.3). Da kein Kontakt zum Gefäßlumen besteht, werden weniger biologische Reaktionen ausgelöst.⁸¹ Es verbleibt auch bei Clip-basierten Verschlussystemen kein Fremdkörper im Gefäß, sodass eine erneute Punktion des Gefäßes möglich ist.⁹¹



Abbildung 3: Clip-Verschluss der Gefäßpunktion von extraluminal durch StarClose™ (aus Jaff, M. et al., The safety and efficacy of the StarClose® vascular closure system: The ultrasound substudy of the CLIP study. Cathet. Cardiovasc. Intervent. 2006)⁹³

Kollagen-basierte Verschlussysteme fördern die Hämostase über zwei Wege. Zum einen wird aufgrund des implementierten Kollagens die Thrombozytenadhärenz, -aggregation, und -aktivierung an der Punktionsstelle gefördert. Zum anderen übt das Kollagen einen mechanischen Druck aus, der zum Verschluss des punktierten Gefäßes führt. Neben dem Angio-Seal™ (Abb. 4) gehört auch das VasoSeal (Datascope-Montvale, NJ) dieser Gruppe an.⁸¹ Beim Angio-Seal®-System wird ein Anker aus Milchsäurepolymeren, von intraluminal mit einem Faden an der Punktionsstelle platziert und mit einem extraluminal aufgebrachtem Kollagenpfropf fixiert. Das komplette System wird binnen 3 Monaten resorbiert. In dieser Zeit sollte keine erneute Punktion der gleichen Stelle erfolgen.⁹¹



Abbildung 4: Angio-Seal™ (aus <https://www.terumo.com/products/closure/angio-seal-vascular-closure-devices/angio-seal-sts-plus-vascular-closure-device.html>, besucht am 22.10.2019)

Gemeinsames Ziel der radialen und femoralen Verschluss-Systeme ist eine schnelle Hämostase, um Blutungskomplikationen zu verringern und dadurch eine schnelle Mobilisation und Entlassung des Patienten zu ermöglichen.^{94, 95} Die passiven femoralen Verschlussysteme fördern zwar sicher und erfolgreich die Blutstillung, führen jedoch im Vergleich zur manuellen Kompression nicht zu einer Reduktion der

Liegezeiten.⁹² Demgegenüber verkürzen die aktiven Verschlussysteme die Hämostasezeit und die Patienten sind frühzeitig entlassfähig.^{92, 96}

Allerdings wurden in vergangener Zeit kontroverse Daten über die Sicherheit der aktiven Verschlussysteme veröffentlicht. Während *Koreny et al.* in einer Meta-Analyse von 30 Studien von einem erhöhten Hämatom-Risiko durch femorale Verschluss-Systeme im Gegensatz zur manuellen Kompression berichtete, wies *Schulz-Schüpke et al.* eine Nichtunterlegenheit der Verschlussysteme im Vergleich zur manuellen Kompression nach (p für Nichtunterlegenheit < 0,001).^{90, 95} Dagegen berichteten *Tavris et al.* in einer großen Registerarbeit mit über 1,8 Millionen PCI und Verwendung eines Verschlussystems sogar von einer Reduktion der vaskulären Komplikationen und Blutungen. Bei Patienten mit einem Angio-Seal™ wurde eine relative Risikoreduktion um 32% für das Auftreten von Blutungen im Vergleich zur manuellen Kompression beschrieben. Eine ähnliche relative Risikoreduktion wurde auch nach Verwendung von VasoSeal, Duett, Perclose, Techstar oder Prostar dargelegt.^{9, 95}

In einem Vergleich zwischen radialem Zugang mit manueller Kompression und femoralem Zugang mit zwei verschiedenen aktiven Verschlussystemen (Angio-Seal™ und StarClose™) konnte eine signifikante Reduktion von Komplikationen bei radialem Zugang gezeigt werden.⁶⁵ Vor allem traten weniger Major-Komplikationen wie transfusionspflichtige Blutungen, Pseudoaneurysmen oder Ischämien der Extremität auf. Die Verschlussysteme wurden dabei im Gegensatz zur manuellen Kompression als angenehm empfunden.⁶⁵

Dagegen war in einer gegenwärtigeren RCT von *Andrade et al.* bei 240 NSTEMI-Patienten das femorale Angio-Seal™ hinsichtlich zugangsassoziierter Komplikationen innerhalb von 30 Tagen nach PCI im Vergleich zum radialen TR-Band® nicht unterlegen.⁹⁷

1.5 Zielsetzung

Blutungen sind einer der häufigsten nicht-kardialen Komplikationen nach perkutaner Koronarintervention und mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko vergesellschaftet. Die Wahl des radialen Zuganges sowie die Verwendung von sog. Gefäßverschluss-Systemen sollen jedoch die Blutungskomplikationen reduzieren können.

Bisher wurde die Effektivität und Sicherheit des radialen TR-Band®- mit dem femoralen Angio-Seal™-Verschlussystem in einer sog. „all-comers“-Studie, in die konsekutiv alle Patienten unabhängig ihrer Indikation mit erfolgreicher PCI eingeschlossen wurden, nicht verglichen. Deshalb hat die vorliegende prospektive klinische Beobachtungsstudie das Ziel, die Sicherheit und Effektivität des femoralen Angio-Seal™- (St. Jude Medical, St. Paul, USA) gegenüber dem radialen TR-Band®-Verschlussystem (Terumo Medical, Tokio, Japan) nach einer PCI zu untersuchen. Hierfür wurden sowohl konsekutive Patienten mit PCI über die Arteria femoralis und Verschluss durch das Angio-Seal™-System als auch Patienten mit PCI über die Arteria radialis und Verschluss durch das TR-Band® prospektiv eingeschlossen und über 30 Tage nachbeobachtet. Das Ziel der Studie war die Überprüfung von zugangsassozierten Blutungen, peri- und postprozeduralen Unterschieden und die Nachverfolgung der Patienten hinsichtlich ihrer 30-Tages Prognose.

Folgende Fragestellungen werden in der vorliegenden Dissertation untersucht:

1. Sind zugangsassozierte Blutungen infolge der Anwendung des femoralen Angio-Seal™ vergleichbar mit denen infolge der Anwendung des radialen TR-Bands®?
2. Beeinflussen zugangsassozierte Blutungen bzw. Komplikationen an der Punktionsstelle nach Anwendung des femoralen Angio-Seal™-Verschlussystems bzw. radialen TR-Bands® die Morbidität und Mortalität nach 30 Tagen?
3. Wie lassen sich die Blutungen an der Punktionsstelle nach Anwendung eines Verschlussystems einheitlich klassifizieren?
4. Welche klinischen Risikofaktoren erhöhen das Risiko für zugangsassozierte Blutungen bzw. Komplikationen an der Punktionsstelle infolge der PCI nach Anwendung beider Verschlussysteme?

5. Ist der transradiale Zugang mit dem TR-Band® mit einer höheren Strahlenexposition vergesellschaftet als der femorale Zugang mit dem Angio-Seal™?
6. Welche Punktionshöhe der A. femoralis erhöht das Risiko für zugangsassoziierte Blutungen?

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studienkollektiv

Die FERARI (i.e. Femoral Closure versus Radial Compression Devices Related to Percutaneous Coronary Interventions) Studie ist eine prospektive, nicht-randomisierte monozentrische Studie.

Zwischen 2014 und 2015 wurden insgesamt 400 Patienten, die eine PCI im Herzkatheterlabor der I. Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Mannheims erhielten, konsekutiv eingeschlossen, wenn sie im Anschluss entweder ein femorales Angio-Seal™ (St. Jude Medical, St. Paul, USA) bzw. ein radiales TR-Band™ (Terumo Medical, Tokio, Japan) als Verschlussystem erhielten.

Die PCI wurde nur von erfahrenen interventionellen Kardiologen durchgeführt, die pro Jahr mindestens 400 Interventionen durchführen und bis zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses mindestens 100 Verschlussysteme (radial und femoral) eingesetzt hatten.

Alle Patienten wurden über die freiwillige Teilnahme an dieser Studie schriftlich aufgeklärt. Die Durchführung dieser Studie wurde durch die medizinische Ethikkommission II der Medizinischen Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg genehmigt (Ethikvotum Nr. 2014-560N-MA).

Für alle Studienteilnehmer wurden sämtliche klinische Daten, wie Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen (i.e. KHK, aortocoronarer Venenbypass (ACVB), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), implantierbare Kardioverter-Defibrillator (engl. Implantable cardioverter defibrillator, ICD), Schlaganfall, Vorhofflimmern (VHF), Leberzirrhose, linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)) und kardiovaskuläre Risikofaktoren (i.e. Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Nikotinkonsum, positive Familienanamnese und Dyslipidämie) anhand des Anamnesebogens bei Aufnahme und des krankenhausinternen Dokumentationssystems erhoben und in einer Excel Datenbank dokumentiert. Es wurden zudem der Einsatz von prä-, peri- und post-interventionellen Antikoagulanzen, die kumulative Strahlendosis und der Kontrastmittelverbrauch sowie die maximale Schleusengröße aus dem Herzkatheterprotokoll entnommen. Laborparameter wie Hämoglobin-Werte (Hb), Kreatinin, Internatioal Normalized Ratio (INR) und Thrombozytenzahlen wurden ebenso erfasst.

Alle Patienten wurden innerhalb von 24 Stunden innerklinisch durch studienunabhängige Ärzte visitiert und vorhandene Blutungskomplikationen sowie Hämatomgrößen dokumentiert. Weitere Follow-Ups fanden nach 30 Tagen über standardisierte Fragebögen telefonisch statt. Hierbei wurden Fragen zu erneuten Blutungsereignissen, Hämatomgrößen und ihren Verlauf, zugangsassoziierten Komplikationen und Re-PCI gestellt. Außerdem wurden die Patienten hinsichtlich der sekundären Endpunkte wie Schlaganfall, Myokardinfarkt und Stent-Thrombosen befragt.

2.2 Indikationen und Durchführung der PCI

Alle Patienten, die eine PCI und im Anschluss ein radiales bzw. femorales Verschlusssystem (TR-Band® bzw. Angio-Seal™) erhielten, wurden eingeschlossen. Patienten, die nur eine diagnostische Koronarangiographie erhielten, wurden ausgeschlossen. Indikationen für die Durchführung einer PCI stellten ein akuter Myokardinfarkt (STEMI/NSTEMI), eine erstmalig aufgetretene sowie rezidivierende Angina Pectoris, der Nachweis von belastungsinduzierten Ischämien, Ischämiebedingte Herzrhythmusstörungen und Synkopen dar. Diese sind in Tabelle 1 in Anlehnung an die Europäischen Leitlinien näher erläutert und stellen zudem die Einschlusskriterien dar.⁹⁸ Ebenso sind in Tabelle 1 weitere Ausschlusskriterien dargestellt.

Die Patienten wurden über die PCI und deren Komplikationen im Rahmen der klinischen Routine separat in schriftlicher Form aufgeklärt. Der Zugangsweg, die Kathetergröße, die kathetergestützten Materialien (Ballons, Stents) und die Art der Gefäßverschlüsse oblag dem Ermessen der interventionellen Kardiologen und war an keinem Studienprotokoll gebunden. Die Art der blutverdünnenden Therapie (z.B. mit Bivalirudin) wurde gemäß den Europäischen Leitlinien auf Ermessen des Untersuchers durchgeführt.⁹⁸ Die Punktionsorte wurden nach anatomischen Landmarken palpiert und aufgefunden und nach der Seldinger-Technik punktiert. Während der Untersuchung wurde Heparin in 2500IE – 7500IE verabreicht und die aktivierte Thromboplastinzeit (aPTT) (Ziel 250-300 Sekunden) regelmäßig überprüft. Die radiale Punktionsstelle wurde mit dem TR-Band® verschlossen. Die femorale Punktionsstelle wurde mit Hilfe des Angio-Seal™-Systems verschlossen.

Standardmäßig erfolgte nach femoraler Punktion zusätzlich eine zirkumferentielle Druckverband-Anlage um die Hüfte für 12 Stunden und es bestand eine Bettruhe von 6 Stunden.

Tabelle 1: Einschluss- und Ausschlusskriterien im Rahmen der Studie ⁹⁸

| Einschlusskriterien | Ausschlusskriterien |
|--|---|
| Der Patient wurde aufgeklärt und hat die Zustimmungserklärung unterschrieben | Unfähigkeit des Patienten die Zustimmungserklärung zu verstehen und zu unterschreiben |
| <p>Elektive PCI mit folgenden Indikationen: Stabile KHK: reproduzierbare, durch körperliche Belastung, Sport und Emotionen induzierbare AP; spontane AP; stabile, asymptomatische Phase nach einem ACS.</p> <p>Nachgewiesene Ischämie: durch ein Belastungs-EKG, eine Stress-Echokardiographie, eine Myokard-Perfusions-Szintigraphie oder ein Stress-MRT.</p> <p>Rhythmusstörungen.</p> <p>Synkope: Bewusstseinsverlust durch eine vorübergehende zerebrale Minderperfusion die durch einen raschen Beginn, eine kurze Dauer und eine spontane, komplette Erholung gekennzeichnet ist</p> | Schwangerschaft |
| Instabile AP , definiert als NSTEMI (siehe unten) aber ohne Troponinerhöhung | Alter < 18 Jahre |
| <p>NSTEMI, definiert als: Anhaltende (> 20min) AP-Beschwerden in Ruhe; de novo Angina (Klasse II und III der Klassifikation der „Canadian Cardiovascular Society“ (CCS)); neuerlicher Übergang einer stabilen in eine instabile AP mit Charakteristika der CCS-Klasse III (Crescendo-Angina); post-MI-Angina; Elektrokardiogramm (EKG) ohne persistierende ST-Hebungen; persistierende oder vorübergehende ST-Senkungen, T-Wellen Inversion, flache T-Wellen oder Pseudo-Normalisierung von T-Wellen, Troponinerhöhung</p> | Einfach diagnostische Angiographie |
| <p>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</p> | 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 unauffälliger Allen-Test im Sinne einer normalen Perfusion der Radial- und der Ulnararterie | Einsatz eines anderen Gefäßverschluss-Systems als dem Angio-Seal™ |
| Der interventionelle Kardiologe 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 | |
|---|--|

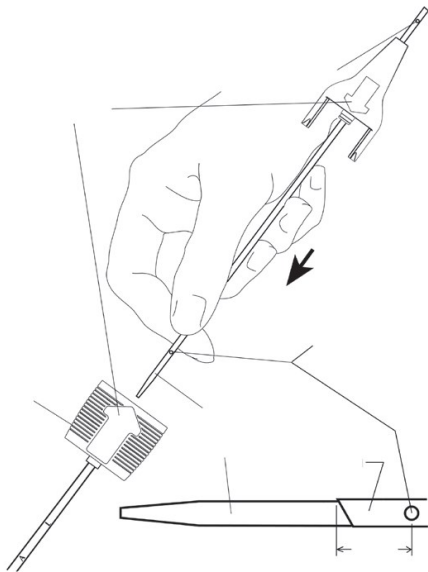
2.3 Verwendung der Gefäßverschlussysteme

Bei allen Patienten wurde vor radialer PCI ein Allen-Test durchgeführt. Hierbei wird die Durchblutung der A. ulnaris sowie A. radialis überprüft. Sind beide Arterien durchblutet, ist der Test unauffällig und die Punktion über die A. radialis kann erfolgen.

In dieser Studie wurde ausschließlich das TR-Band™ zur Kompression der A. radialis nach der Intervention verwendet. Gemäß Herstellerangabe wurde zunächst die Schleuse nach Beendigung der Intervention um ca. 2-3 cm zurückgezogen und das TR-Band™ mit der grünen Markierung nahe der Punktionsstelle mit dem Klettverschluss um das Handgelenk herum fixiert. Mit einer Spritze wurden 15 ml Luft in den Ballon injiziert bis die Blutung gestoppt war und zeitgleich die Schleuse herausgezogen. Nach 4 Stunden, wobei alle 30 Minuten stufenweise 2-3 ml Luft herausgelassen wurden, wurde das Kompressionsband entfernt, nachdem die Blutung vollständig gestillt war. Danach wurde ein abdeckendes Wundpflaster aufgeklebt. Die motorische Funktion, die Durchblutung und die Sensibilität der Hand wurden während der Kompression regelmäßig kontrolliert.

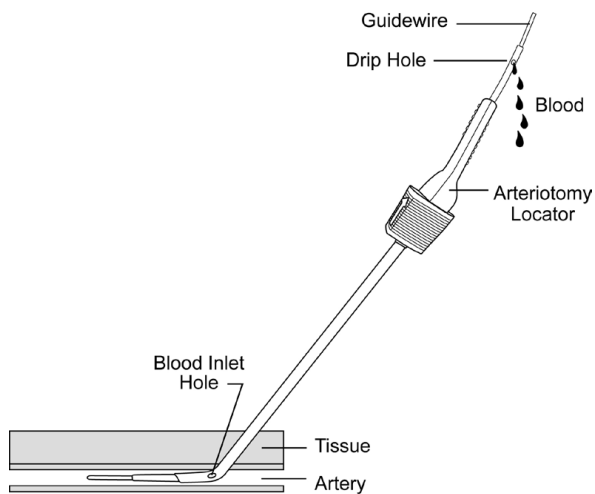
Nach PCI über die A. femoralis wurde das Angio-Seal™-Verschlussystem verwendet. Vor dem Verschluss wurde gemäß der Empfehlung eine Angiographie der iliakofemorale Gefäßregion durchgeführt. Das Verschlussystem kann sowohl bei tortuosem Verlauf der Arterien sowie bei normal bis geringgradiger Verkalkung der Gefäßwand zum Einsatz kommen.

Das Angio-Seal™ besteht aus einem resorbierbaren Polymer-Anker, welches die innere Gefäßwand komprimiert. Im Gegensatz dazu wird die äußere Gefäßwand durch einen resorbierbaren Kollagenschwamm komprimiert. Im Nachfolgenden werden die Schritte der Angio-Seal™-Applikation anhand der Abbildungen 5-15 aufgezeigt:



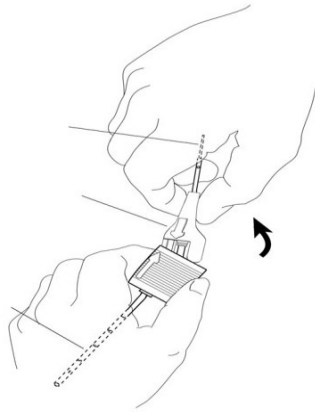
Das Gefäß-Lokalisationssystem wird aus dem Gefäß-Lokator und der Angio-Seal™-Gefäßschleuse zusammengefügt. Der beiliegende Führungsstab wird zunächst durch die bestehende Gefäßschleuse geschoben.

Abbildung 5: Gefäß-Lokalisationssystem in Detail mit distalem Einlassloch und Angio-Seal™-Gefäßschleuse (aus Angio-Seal™ VIP Gebrauchsanweisung, St.Jude Medical 2016)



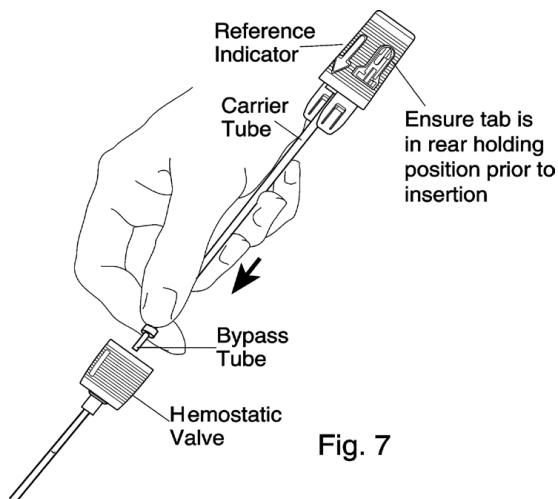
Nun wird die bestehende Gefäßschleuse auf das Gefäß-Lokalisationssystem gewechselt und in der A. femoralis positioniert.

Abbildung 6: Korrekte Lage des Gefäß-Lokalisationssystems (aus Angio-Seal™ VIP Gebrauchsanweisung, St.Jude Medical 2016)



Die Angio-Seal™-Gefäß-Schleuse wird mit der Hand fixiert und der Gefäß-Lokator wird zusammen mit dem Führungsdraht durch eine Beugung nach aufwärts entfernt.

Abbildung 7: Entfernen des Gefäß-Lokators mit Führungsdraht (aus Angio-Seal™ VIP Gebrauchsanweisung, St.Jude Medical 2016)



Das eigentliche Angio-Seal™-Verschlussystem wird über die Schleuse eingebracht. Bei korrekter Positionierung und Herauslösung des Polymer-Ankers ertönt ein „Klicken“ und die Pfeile auf den Verschlusskappen zeigen zueinander (siehe Abb. 8 und 9).

Abbildung 8: Einführen des Angio-Seal™-Verschlussystems und Ertönen eines „Klicks“ (aus Angio-Seal™ VIP Gebrauchsanweisung, St.Jude Medical 2016)

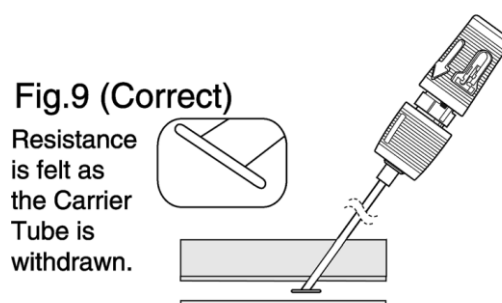
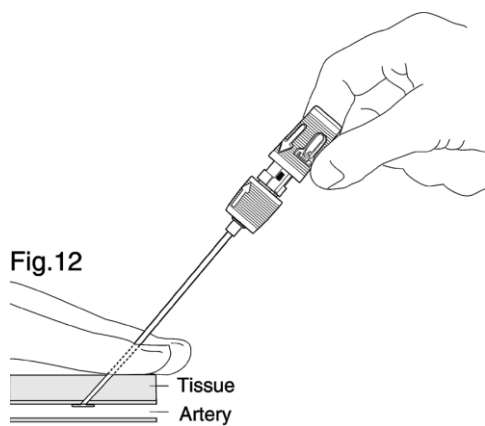


Abbildung 9: Korrekte Positionierung der Pfeile zueinander (aus Angio-Seal™ VIP Gebrauchsanweisung, St.Jude Medical 2016)



Durch Zurückziehen des Systems wird der Anker gegen die innere Gefäßwand gedrückt, und zugleich auch der externe Kollagenschwamm, der die äußere Gefäßwand komprimiert, freigesetzt (siehe Abb. 10 und 11). Ein leichter Widerstand ist zu spüren, wenn der Anker gegen die innere Gefäßwand drückt.

Abbildung 10: Widerstand durch Polymer-Anker, der gegen die innere Wand drückt (aus Angio-Seal™ VIP Gebrauchsanweisung, St.Jude Medical 2016)

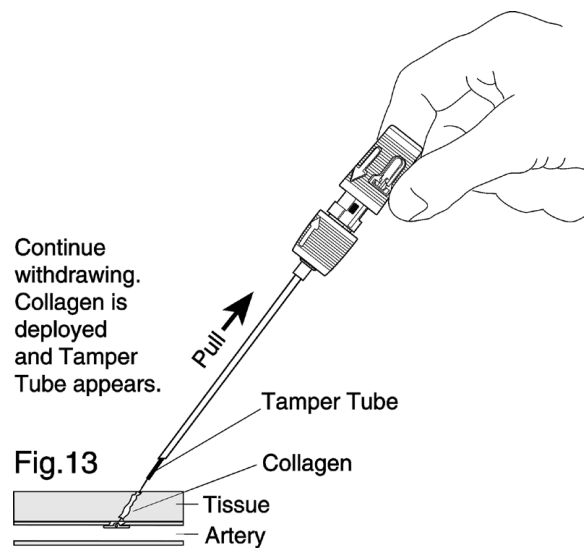
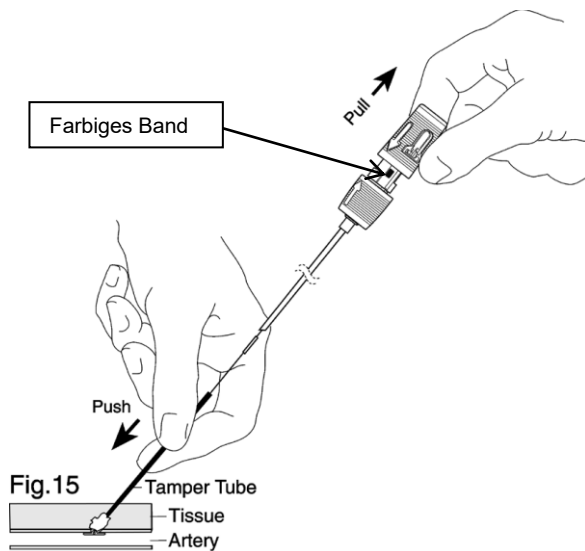


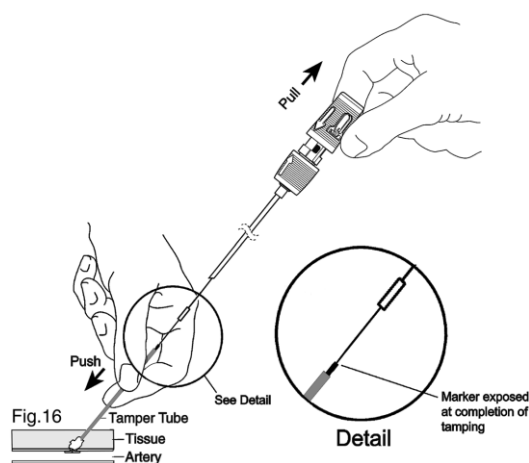
Abbildung 11: Kollagenfreisetzung durch Zurückziehen des Systems (aus Angio-Seal™ VIP Gebrauchsanweisung, St.Jude Medical 2016)



Seitlich erscheint zwischen den Verschlusskappen ein farbiges Band, das die korrekte Herauslösung des Ankers anzeigt.

Durch weiteres Zurückziehen des Systems wird ein dünner Stampfer auf Hautniveau am distalen Ende sichtbar. Unter leichtem Zug am proximalen Ende wird mit dem Stampfer in die Gegenrichtung Druck ausgeübt. Damit wird der freigesetzte externe Kollagenschwamm komprimiert.

Abbildung 12: Komprimierung des Kollagens durch den Stampfer unter Zug (aus Angio-Seal™ VIP Gebrauchsanweisung, St.Jude Medical 2016)



Bei weiterem Zurückziehen erscheint ein Faden mit einem Stopp-Marker. Der Faden wird unter Zug soweit gezogen bis ein Widerstand zu verspüren ist und die Hämostase erreicht wird. Zudem erscheint am proximalen Ende des Stampfers ein schwarzer Verdichtungsmarker. Danach wird der Faden zwischen dem Stopp- und dem Verdichtungs-Marker abgeschnitten (siehe Abb. 13 und 14)

Abbildung 13: Erscheinen des Fadens mit Stop-Marker und des Verdichtungsmarkers (aus Angio-Seal™ VIP Gebrauchsanweisung, St.Jude Medical 2016)

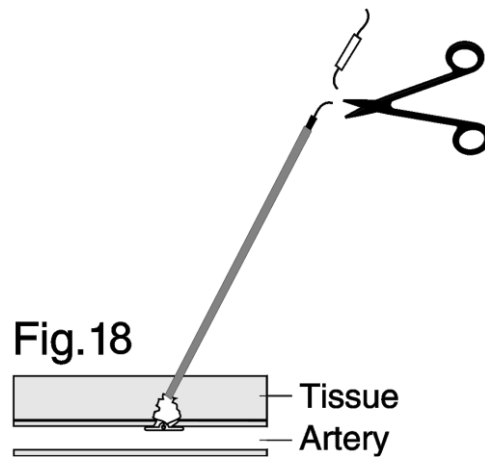
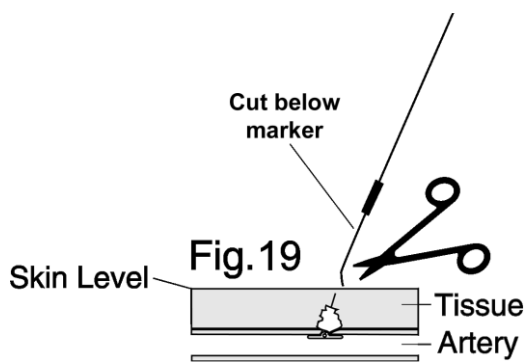


Abbildung 14: Schnitt zwischen Stop- und Verdichtungsmarker (aus Angio-Seal™ VIP Gebrauchsanweisung, St.Jude Medical 2016)



Mit einer drehenden Bewegung wird der Stampfer hiernach entfernt. Unter Zug am Faden und Druck auf die Haut mit einem sterilen Instrument wird der Faden unter dem Hautniveau abgeschnitten. Dabei wird darauf geachtet, dass der Schnitt unter dem schwarzen Verdichtungsmarker durchgeführt wird.

Abbildung 15: Entfernen des Stampfers und Schnitt unter dem Verdichtungsmarker unter dem Hautniveau (aus Angio-Seal™ VIP Gebrauchsanweisung, St.Jude Medical 2016)

2.4 Primäre und sekundäre Endpunkte

Alle Patienten wurden innerhalb von 24 Stunden und nach 30 Tagen standardisiert befragt und untersucht. Primäre Endpunkte stellten hierbei alle zugangsassoziierten Komplikationen dar. Die Komplikationen wurden anhand standardisierter Klassifikationssysteme wie BARC, TIMI und GUSTO eingeteilt und sind in Tabelle 2 aufgeführt.^{30, 99}

Als sekundäre Endpunkte wurden unerwünschte kardiale Ereignisse (Major adverse cardiac events, MACE) wie Tod (kardiovaskulär oder nicht-kardiovaskulär), Myokardinfarkt, Schlaganfall, akutes Nierenversagen (ANV), Stentthrombosen, Zielläsion-Revaskularisationen (engl. target lesion revascularization, TLR) oder Zielgefäß-Revaskularisationen (engl. target vessel revascularization, TVR) als auch anderweitige Blutungskomplikationen im Beobachtungszeitraum von 30 Tagen definiert.

Um mögliche Zusammenhänge zwischen Blutungsereignissen und prä-, peri-, und post-prozedural verwendeter antithrombotischer Therapie feststellen zu können, wurden in Detail die gerinnungshemmenden Medikamente dokumentiert und die Ergebnisse in einer Subanalyse dargestellt. Es wurden Daten zu Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, Vitamin-K-Antagonisten, Rivaroxaban, Dabigatran, Apixaban, niedermolekulares Heparin, Abciximab und Bivalirudin gesammelt.

Zudem wurden Daten zur Prozeduren- und Durchleuchtungszeit, das Dosisflächenprodukt und der Kontrastmittelverbrauch für eine Subanalyse hinsichtlich der Strahlenbelastung mithilfe des Angiographie-System (Philips Integris H, Philips, Niederlande) gesammelt. Als Kontrastmittel wurde Imeron 350 verabreicht (Bracco Imaging, Germany).

Weiterhin wurden die gesamte implantierte Stentlänge und die Komplexität der Intervention dokumentiert.

Um den Zusammenhang zwischen der Punktionshöhe und zugangsassoziierten Blutungskomplikationen festzustellen, wurde eine zusätzliche Subanalyse durchgeführt. Hierfür wurden alle femoralen Patienten, die eine verwertbare inguinale Angiographie hatten, untersucht. Die Becken-Angiographie wurde standardisiert in RAO (rechts anterior oblique) 30° und LAO (links anterior oblique) 30° durchgeführt. Die Angiographie musste die Iliakalgefäße, Femoral-Arterien und die femorale Bifurkation abbilden. Zwei unabhängige Kardiologen revidierten alle Angiographien. Die arterielle Punktionshöhe wurde nach anatomischer Lage in 4 Gruppen eingeteilt.

1. Hohe Punktion über dem Leistenband an A. iliaca externa
2. Femorale Punktion an der A. femoralis communis
3. Femorale Bifurkation
4. Tiefe Punktion an A. femoralis superficialis oder profundus.

Die Grenze zwischen AIE und AFC wurde durch die A. epigastrica superficialis markiert. Als femorale Bifurkation wurde jeweils 1cm vom proximalen Abschnitt der A. femoralis superficialis und der A. femoralis profundus sowie 1 cm vom distalen Abschnitt der A. femoralis communis angenommen.

Tabelle 2: Blutungen und Komplikationen an der Punktionsstelle definiert als primäre und sekundäre Endpunkte

| Primäre Endpunkte | |
|---|--|
| Blutungsklassifikation/ Komplikation | Definition |
| BARC | <p>[5b] Sicher tödliche Blutung</p> <p>[5a] Wahrscheinlich tödliche Blutung</p> <p>[4] CABG-assoziierte Blutungen</p> <p>[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 $\geq 5\text{g/dL}$ |

| | |
|-----------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Blutung mit tödlichem Ausgang innerhalb von 7 Tagen [minor] • 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 |
| Hämatom | An der Punktionsstelle nach PCI; definiert als Ansammlung von Blut im Gewebe nach Austritt aus Blutgefäßen. |
| Pseudoaneurysma | An der Punktionsstelle nach PCI; Verbindung zwischen einem perivaskulären Hämatom und dem Gefäßlumen. Die Diagnose wird durch Strömungsgeräusche und die Duplexsonographie bestätigt. |
| Ateriovenöse 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. |
| Nervenverletzungen | Schmerz, Sensibilitätsverlust und/oder motorische Ausfälle an der Punktionsstelle nach der PCI |
| Retroperitoneales Hämatom | Definiert als eine Blutansammlung im Retroperitonealraum nach femoraler Punktion 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 MAE in Bezug auf die Blutungen an der Punktionsstelle, anderweitigen Blutungen und in Bezug auf alle Blutungen. |
| | Strahlenexposition |
| | Blutungskomplikationen in Abhängigkeit von der Punktionshöhe der A. femoralis (Femoralis-Gruppe) |

2.5 Statistische Analysen

Zur statistischen Datenauswertung wurde die Soft SPSS Statistics (IBM, Armonk, NY) verwendet. Tabellen und Diagramme wurden mit GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA) erstellt.

Im Falle einer Normalverteilung wurden die Daten mit dem t-Test analysiert. Nicht-normalverteilte Variablen wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test miteinander verglichen. Mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test wurden die Daten auf ihre Verteilung getestet. Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwert und Standardabweichung bzw. Standardfehler des Mittelwertes berechnet oder in Median mit Interquartilsabständen (25. Und 75.Quartil) angegeben. Kategorische Variablen wurden als absolute Anzahl oder gruppenrelevante Prozentzahlen dargestellt. Kategorische Variablen wurden bei 2 Kategorien mit dem Chi-2-Unabhängigkeitstest, bei mehreren Kategorien mit dem exakten Trend-test von Cochran-Armitage und bei niedriger Ereignisrate mit dem Exakten Fisher Test verglichen.

Risikofaktoren für zugangsassoziierte Komplikationen, welche sich im Vergleich beider Gruppen signifikant unterschieden, wurden mittels uni- und multivariater linearer Regressionsanalyse adjustiert, um ihren Effekt auf die definierten Endpunkte einzuschätzen. Endpunkte, die signifikante Unterschiede aufwiesen, wurden als abhängige Variable festgelegt. Unabhängige Variable stellte neben Basischarakteristiken der Patienten auch deren antithrombotische Therapie dar, wenn sich diese als signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Studiengruppen erwiesen. Dies wurde in Odds Ratio (OR) und 95%-Konfidenzintervall angegeben. Das Signifikanzniveau wurde als $p < 0,05$ (zweiseitig) festgelegt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Basischarakteristiken der Gesamtgruppe

Zwischen Februar 2014 und Mai 2015 erfolgte der prospektive, konsekutive Einschluss von 400 Patienten. 200 Patienten erhielten eine radiale PCI mit anschließendem Verschluss durch ein TR-Band®, wohingegen die anderen 200 Patienten eine femorale PCI mit Verschluss durch ein Angio-Seal™ erhielten. Die Basischarakteristiken der Gesamtgruppe sind in Tabelle 3 aufgeführt. Es wurden mehr Männer (73%) als Frauen eingeschlossen. Im Vergleich beider Gruppen waren in der radialen Gruppe häufiger Männer vertreten (Männer femoral: 68% vs. Männer radial: 78%). Die übrigen Basischarakteristiken wie Alter und Körpergewicht waren gleich verteilt.

Die häufigsten Indikationen zur PCI stellten NSTEMI, stabile Angina Pectoris und instabile Angina Pectoris Beschwerden dar. Patienten mit einem positiven Ischämienachweis bekamen eine PCI signifikant häufiger über den radialen Zugangsweg ($p=0,001$).

Beide Gruppen zeigten ein einheitlich erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil. Jedoch litten signifikant häufiger Patienten der femoralen Gruppe an arterieller Hypertonie (femoral: 78% vs. radial 69%). In der Studienpopulation waren Patienten mit Koronarbybässen mit 7% selten vertreten. Da die koronaren Bybässe über die Femoralarterie besser zugänglich sind, erhielten Bypass-Patienten signifikant häufiger eine PCI über den femoralen Zugang ($p=0,006$).

Die mediane LVEF (43%) des Herzens in der Gesamtgruppe war leichtgradig reduziert. Signifikant häufiger litten die Patienten in der femoralen Gruppe an einer leichtgradigen Herzinsuffizienz (LVEF, % interquartile range (IQR): femoral: 41 (30-50) vs. radial: 47 (40-55)).

Von den erhobenen Laborwerten (Serumkreatinin, Hb-Wert, Thrombozyten und INR) zeigte sich nur der HB-Wert signifikant unterschiedlich (Hb femoral: 13g/dl vs. Hb radial: 14g/dl).

Während der PCI wurde signifikant häufiger ein 5-French Katheter in der radialen Gruppe verwendet (femoral: 15% vs. radial 32%). Im Gegensatz dazu wurde signifikant häufiger ein 6-French-Katheter in der femoralen Gruppe verwendet (femoral: 86% vs. radial: 68%). Die mediane Krankenhausaufenthaltsdauer war in der

femorale Gruppe doppelt so lang wie in der radialen Gruppe (Krankenhausaufenthalt, Tage (IQR): femoral: 7,0 (2,0-11,0) vs. radial: 3,5 (2,0-8,0)).

Tabelle 3: Basischarakteristiken der Patienten in der FERARI-Studie

| | Alle (n=400) | Femorales Angio-Seal™ (n=200) | Radiales TR-Band® (n=200) | p Wert* |
|--|------------------|-------------------------------------|---------------------------------|--------------|
| männlich, n (%) | 291 (73) | 135 (68) | 156 (78) | 0,018 |
| Alter, y (IQR) | 70 (66-77) | 71 (61-78) | 69 (59-76) | 0,093 |
| Körpergröße, cm (IQR) | 172 (166-178) | 171 (165-178) | 172 (167-178) | 0,061 |
| Körpergewicht, kg (IQR) | 81 (72-93) | 81 (71-92) | 81 (72-93) | 0,531 |
| BMI (IQR) | 28 (24-31) | 28 (24-31) | 27 (24-30) | 0,759 |
| Indikation, n (%) | | | | |
| Stabile AP | 777788 (22) | 50 (25) | 38 (19) | 0,148 |
| Instabile AP | 71 (18) | 35 (18) | 36 (18) | 0,896 |
| NSTEMI | 94 (24) | 47 (24) | 47 (24) | 1,000 |
| STEMI | 25 (6) | 13 (7) | 12 (6) | 0,796 |
| Positiver Ischämienachweis | 42 (11) | 11 (6) | 31 (16) | 0,001 |
| Invasive Kontrolle | 49 (12) | 28 (14) | 21 (11) | 0,286 |
| Rhythmusstörungen | 14 (4) | 5 (3) | 9 (5) | 0,416 |
| Synkope | 8 (2) | 5 (3) | 3 (2) | 0,724 |
| Herzinsuffizienz | 9 (2) | 6 (3) | 3 (2) | 0,503 |
| Andere | 49 (12) | 28 (14) | 21 (11) | 0,286 |
| Kardiovaskuläre Risikofaktoren, n (%) | | | | |
| Arterielle Hypertonie | 292 (73) | 155 (78) | 137 (69) | 0,043 |
| Diabetes mellitus | 130 (33) | 68 (34) | 62 (31) | 0,528 |
| Nikotinabusus | | | | |
| - Aktiv | 81 (20) | 36 (18) | 45 (23) | 0,263 |
| - früher | 75 (19) | 38 (19) | 37 (19) | 0,898 |
| Dyslipidämie | 155 (39) | 85 (43) | 70 (35) | 0,144 |
| Familiäre kardiale Vorbelastung | 87 (22) | 33 (17) | 54 (27) | 0,011 |
| Vorerkrankungen, n (%) | | | | |
| Koronare Herzkrankheit | 195 (49) | 101 (51) | 94 (47) | 0,546 |
| Bypass | 29 (7) | 22 (11) | 7 (4) | 0,006 |
| Periphere arterielle Verschlusskrankheit | 34 (9) | 15 (8) | 19 (10) | 0,473 |
| Schlaganfall/TIA | 32 (8) | 14 (7) | 18 (9) | 0,461 |
| Herzklappen-Operationen | 5 (1) | 4 (2) | 1 (0,5) | 0,372 |
| Vorhofflimmern, jeweils n (%) | | | | |
| Paroxysmal | 21 (5) | 10 (5) | 11 (6) | 0,823 |
| Persistent | 5 (1) | 2 (1) | 3 (2) | 1,000 |
| Permanent | 10 (3) | 5 (3) | 5 (3) | 1,000 |
| Unklassifiziert | 15 (4) | 9 (5) | 6 (3) | 0,600 |
| Herzschrittmacher | 12 (3) | 8 (4) | 4 (2) | 0,380 |
| Implantierbarer Defibrillator (ICD) | 16 (4) | 7 (4) | 9 (5) | 0,800 |
| Eingeschränkte Leberfunktion | 4 (1) | 1 (0,5) | 3 (2) | 0,623 |
| Echokardiographie Median (IQR) | | | | |
| LVEF, % | 43 (35-51) | 41 (30-50) | 47 (40-55) | 0,033 |
| Laborwerte, Median (IQR) | | | | |
| Serumkreatinin, mg/dl | 1,21 (0,86-1,22) | 1,28 (0,84-1,26) | 1,13 (0,88-1,19) | 0,573 |
| Hb, g/dl | 13,6 (12,6-14,9) | 13,3 (12,1-14,7) | 14,0 (12,9-15,3) | 0,001 |
| Thrombozyten, 10 ⁹ /l | 221 (178-251) | 228 (178-261) | 214 (178-239) | 0,231 |
| INR | 1,09 (0,96-1,08) | 1,06 (0,96-1,06) | 1,12 (0,96-1,09) | 0,329 |
| Durchmesser des Zugangs, n (%) | | | | |
| 5 French | 93 (23) | 29 (15) | 64 (32) | 0,001 |
| 6 French | 307 (77) | 171 (86) | 136 (68) | 0,001 |
| Krankenhausaufenthalt, Tage (IQR) | | | | |
| | 6 (2,0-11,0) | 7,0 (2,0-11,0) | 3,5 (2,0-8,0) | 0,001 |

AP, Angina pectoris; BMI, body mass index; Hb, Hämoglobin; INR, international normalized ratio; IQR, interquartile range; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; (N)STEMI, (Nicht)ST-Strecken-Elevationsinfarkt; TIA, transitorische ischämische Attacke

* p Werte für den Vergleich der femoralen Angio-Seal™- mit der radialen TR-Band®-Gruppe, signifikante p Werte sind fettgedruckt p < 0,05

3.2 Antithrombotische Therapien der Patienten

Im Folgenden sind in der Tabelle 4 die prä- und periinterventionellen antithrombotischen Behandlungsschemata dargestellt. Bereits 80% der Patienten erhielten eine medikamentöse Thrombozytenaggregationshemmung entweder im Rahmen der Vormedikation bei bekannter koronarer Herzerkrankung oder als Loading durch den Notarzt bei Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom. Über alle Medikamente hinweg bestanden keine Unterschiede in der präinterventionellen antithrombotischen Therapie. Die am häufigsten verabreichte Medikation vor PCI war ASS (femoral: 59% vs. radial: 59%), gefolgt von Clopidogrel (femoral: 25% vs. radial: 28%). Prasugrel (femoral: 5% vs. radial: 4%) und Ticagrelor (femoral: 1% vs. radial: 1%) wurden präinterventionell deutlich seltener verabreicht. Präinterventionell nahmen 16% der Patienten aufgrund von VHF oder einem mechanischem Klappenersatz orale Antikoagulanzen ein. Auch hier war die Medikamenteneinnahme gleichverteilt. Phenprocoumon war die am häufigsten vertretene (8%) Substanz.

Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung der verwendeten antithrombotischen Therapien in der FERARI Studie

| | Alle (n=400) | Femorales Angio-Seal™ (n=200) | Radiales TR-Band® (n=200) | p Wert* |
|--|-----------------|-------------------------------------|---------------------------------|--------------|
| Präinterventionelle Thrombozytenhemmer, n (%) | | | | |
| ASS | 235 (59) | 117 (59) | 118 (59) | 0,919 |
| Clopidogrel | 63 (16) | 35 (18) | 28 (14) | 0,337 |
| Prasugrel | 17 (4) | 9 (5) | 8 (4) | 1,000 |
| Ticagrelor | 4 (1) | 2 (1) | 2 (1) | 1,000 |
| Präinterventionelle oral Antikoagulation, n (%) | | | | |
| Phenprocoumon | 32 (8) | 14 (7) | 18 (9) | 0,461 |
| Rivaroxaban | 8 (2) | 5 (3) | 3 (2) | 0,724 |
| Dabigatran | 8 (2) | 3 (2) | 5 (3) | 0,724 |
| Apixaban | 3 (0,8) | 3 (2) | 0 (0) | 0,248 |
| Niedermolekulares Heparin | 14 (4) | 10 (5) | 4 (2) | 0,172 |
| Periinterventionelles Loading, n (%) | | | | |
| • ASS | 14 (4) | 7 (4) | 7 (4) | 1,000 |
| • Clopidogrel | 221 (55) | 120 (60) | 101 (51) | 0,070 |
| • Prasugrel | 31 (8) | 14 (7) | 17 (9) | 0,708 |
| • Ticagrelor | 8 (2) | 2 (1) | 6 (3) | 0,284 |
| • ASS+Clopidogrel | 61 (15) | 25 (13) | 36 (18) | 0,164 |
| • ASS+Prasugrel | 21 (5) | 5 (3) | 16 (8) | 0,023 |
| • ASS+Ticagrelor | 4 (1) | 2 (1) | 2 (1) | 1,000 |
| Bivalirudin Applikation, n (%) | 4 (1) | 1 (0,5) | 3 (2) | 0,623 |
| Abciximab Applikation, n (%) | 8 (2) | 6 (3) | 2 (1) | 0,284 |

ASS, Acetylsalicylsäure

* p Werte für den Vergleich der femoralen Angio-Seal™- mit der radialen TR-Band®-Gruppe, signifikante p Werte sind fettgedruckt (p < 0,05)

Ein periinterventionelles Loading erhielten ca. 90% der Patienten. Der am häufigsten verwendete Thrombozytenaggregationshemmer war hierbei Clopidogrel (femoral: 60% vs. radial: 51%). Monotherapien als Loading mit ASS, Prasugrel oder Ticagrelor waren insgesamt betrachtet seltener, jedoch in beiden Gruppen gleichverteilt. Das Loading mit dualer Therapie erfolgte am häufigsten mit ASS und Clopidogrel (femoral: 13% vs. radial: 18%), gefolgt von ASS und Prasugrel. Dabei wurden ASS und Prasugrel signifikant häufiger in der radialen Gruppe eingesetzt (femoral: 3% vs. radial 8%; $p=0,023$).

ASS und Ticagrelor (femoral: 1% vs. radial: 1%) wurden periinterventionell deutlich seltener verabreicht. Eine Gabe von Bivalirudin erfolgte in nur 4% der Patienten. Mit 8% doppelt so häufig erfolgte die Gabe von Abciximab.

3.3 Primäre Endpunkte

Die Prävalenz der Gesamt-Blutungsereignisse betrug ca. 56% in der femoralen Verschlussgruppe und ca. 37% in der radialen Kompressionsgruppe (siehe Tabelle 6). Einen signifikanten Unterschied gab es dabei im Vergleich von zugangsassoziierten zu nicht-zugangsassoziierten Blutungen.

Im Beobachtungszeitraum von 30 Tagen erlitten 40% aller Patienten zugangsassoziierte Blutungen (siehe Tabelle 5). Diese betrafen signifikant häufiger die femoral behandelten Patienten (femoral: 45% vs. radial: 27%; $p=0,001$). Zu 90% bestanden die Komplikationen aus Hämatomen. Arteriovenöse Fisteln und Aneurysmen traten selten auf und traten nur in der femoralen Gruppe auf (3%). Eine Dissektion konnte in der radialen und zwei Dissektionen in der femoralen Gruppe festgestellt werden.

Nicht-zugangsassoziierte Blutungen unterschieden sich in beiden Gruppen nicht signifikant ($p=0,839$) (siehe Abbildung 16). Die Komplikationen setzten sich aus Hämatomen abseits des Punktionsortes sowie aus Nasen- und Zahnfleischbluten zusammen.

Tabelle 5: Primäre Endpunkte und Häufigkeitsverteilungen von PCI-bedingten Blutungen

| | Alle (n=400) | Femorales Angio-Seal™ (n=200) | Radiales TR-Band® (n=200) | p Wert* |
|--|-----------------|-------------------------------------|---------------------------------|--------------|
| Zugangsassoziierte Blutungen, n (%) | | | | |
| Hämatome | 143 (36) | 90 (45) | 53 (27) | 0,001 |
| Blutung | 7 (2) | 2 (1) | 5 (3) | 0,449 |
| Dissektion | 3 (0,8) | 2 (1) | 1 (0,5) | 1,000 |
| Fistel | 1 (0,3) | 1 (0,5) | 0 (0,0) | 1,000 |
| Aneurysma | 5 (1) | 5 (3) | 0 (0,0) | 0,061 |
| Re-Hospitalisation aufgrund zugangsassoziierter Blutung | 2 (0,5) | 2 (1) | 0 (0,0) | 0,499 |

* p Wert für den Vergleich von femoraler Angio-Seal™- versus radialer TR-Band®-Gruppe

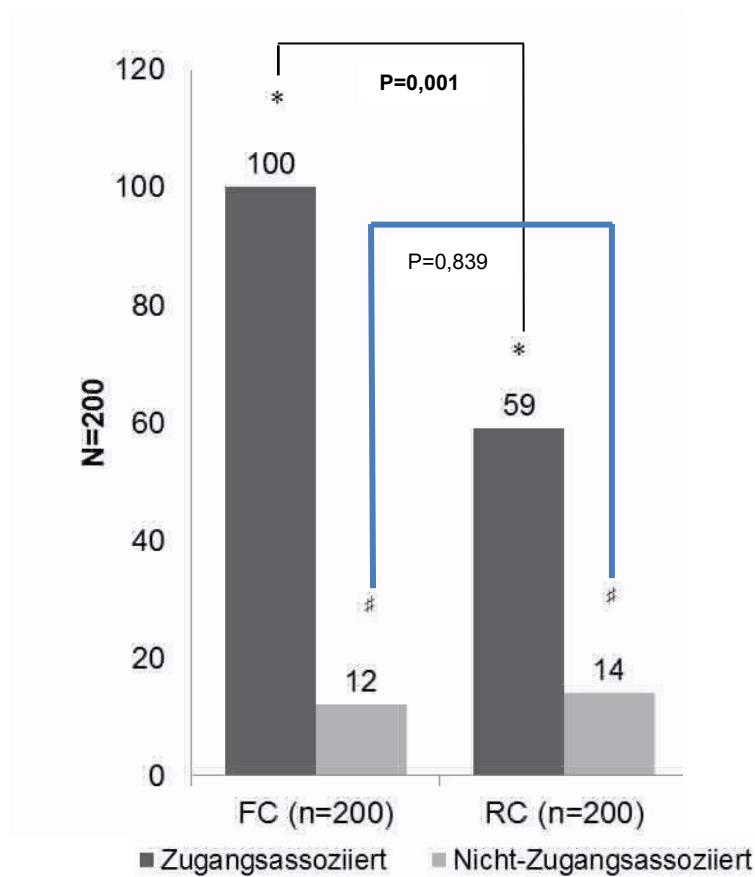


Abbildung 16: Primärer Endpunkt- Blutungsereignisse in der femoralen Angio-Seal™(FC)- und radialen TR-Band®-Gruppe (RC) unterteilt in zugangsassoziierte und nicht-zugangsassoziierte Blutungen

FERARI- Klassifikation

Aufgrund detaillierter Dokumentation der zugangsassoziierten Blutungskomplikationen wurde erstmals eine standardisierte Blutungsklassifikation (FERARI - Femoral Closure versus Radial Compression Devices Related to Percutaneous Coronary Interventions) nach Anwendung von Gefäß-Verschlusssystemen erarbeitet. Diese Klassifikation beinhaltet vier Kategorien. Die ersten drei Kategorien differenzieren die Hämatome nach ihren Größen:

- | | |
|--------------------|---------|
| [1] FERARI klein: | < 5 cm |
| [2] FERARI mittel: | 5-15 cm |
| [3] FERARI groß: | > 15 cm |

Die vierte Kategorie stellt weitere Komplikationen wie aktive Blutung, Dissektion, Fistel, Pseudoaneurysma, retroperitoneales Hämatom, arterieller Verschluss oder chirurgische Versorgung dar:

- | | |
|------------------------|--|
| [4] FERARI kompliziert | |
|------------------------|--|

Durch Zuordnung der Blutungsereignisse in die unterschiedlichen Kategorien gelingt eine standardisierte Klassifizierung, die eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den unterschiedlichen Zugangswegen und den Einfluss auf die MACE im Follow-Up ermöglicht.

Ergebnisse der FERARI-Klassifikation im Studienkollektiv

Die Blutungskomplikationen wurden anhand der bereits erwähnten standardisierten Blutungsklassifikationen nach BARC, TIMI, GUSTO und der studienspezifischen FERARI-Klassifikation kategorisiert und dokumentiert (siehe Tabelle 6). Wie zuvor beschrieben bestanden die zugangsassoziierten Komplikationen zu 90% aus Hämatomen. Daher ließen sich diese hauptsächlich in den untersten Kategorien BARC Typ 1, GUSTO mild und TIMI minimal abbilden. Sie betrafen signifikant häufiger die femorale Gruppe. Eine medizinisch notwendige Behandlung nach TIMI war in 9% der Patienten zu verzeichnen. Es traten jedoch keine Unterschiede in den Gruppen auf. Eine lebensbedrohliche Blutung nach GUSTO trat in zwei femoral behandelten

Patienten auf. Da BARC Typ 4 Blutungen als Bypass-assoziierte Blutungen definiert sind, traten diese in der Kohorte nicht auf.

Nach FERARI bestanden in beiden Studiengruppen die Blutungen häufig aus kleinen (<5 cm) Hämatomen der Kategorie FERARI [1] (femorale: 21% vs. radiale: 15%), gefolgt von Hämatomen kleiner 10 cm (FERARI [2]). Die transfemorale behandelten Patienten entwickelten signifikant häufiger Hämatome der Kategorie FERARI [2] und [3] ($p=0,044$ und $p=0,019$). Ereignisse der Kategorie FERARI [4] zeigten keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen und traten seltener auf (4%).

Tabelle 6: Häufigkeitsverteilungen von PCI-bedingten Blutungen klassifiziert nach standardisierten Blutungsklassifikationen und FERARI-Klassifikation

| | Alle (n=400) | Femorales Angio-Seal™ (n=200) | Radiales TR-Band® (n=200) | p Wert* |
|---|-----------------|-------------------------------------|---------------------------------|--------------|
| Verteilung nach den Blutungsklassifikationen | | | | |
| BARC, n (%) | | | | |
| Typ 1 | 146 (37) | 87 (44) | 59 (30) | 0,004 |
| Typ 2 | 34 (9) | 20 (10) | 14 (7) | 0,296 |
| Typ 3A | 1 (0,3) | 1 (0,5) | 0 (0,0) | 1,000 |
| Typ 3B | 4 (1) | 4 (2) | 0 (0,0) | 0,123 |
| Typ 3C | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | - |
| Typ 4 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | - |
| Typ 5 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | - |
| TIMI, n (%) | | | | |
| Minimal | 150 (38) | 89 (45) | 61 (31) | 0,004 |
| Medizinische Zuwendung | 34 (9) | 22 (11) | 12 (6) | 0,107 |
| Minor | 1 (0,3) | 1 (0,5) | 0 (0,0) | 1,000 |
| Major | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | - |
| GUSTO, n (%) | | | | |
| Mild | 182 (46) | 109 (55) | 73 (37) | 0,001 |
| Moderat | 1 (0,3) | 1 (0,5) | 0 (0,0) | 1,000 |
| Schwer oder lebensbedrohlich | 2 (0,5) | 2 (1) | 0 (0,0) | 0,499 |
| FERARI, n (%) | | | | |
| [1] klein: < 5 cm | 72 (18) | 42 (21) | 30 (15) | 0,118 |
| [2] mittel: 5-15 cm | 47 (12) | 30 (15) | 17 (9) | 0,044 |
| [3] groß: > 15 cm | 24 (6) | 18 (9) | 6 (3) | 0,019 |
| [4] kompliziert | 16 (4) | 10 (5) | 6 (3) | 0,307 |

BARC, Bleeding Academic Research Consortium; FERARI, Femoral Closure versus Radial Compression Devices Related to Percutaneous Coronary Interventions; GUSTO, The Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries; TIMI, The thrombolysis in myocardial infarction Arteries

*p Wert für den Vergleich von femorale Angio-Seal™- versus radiale TR-Band®-Gruppe; ‡ kompliziert: aktive Blutung, Dissektion, Fistel, Pseudoaneurysma, retroperitoneales Hämatom, arterieller Verschluss oder chirurgische Versorgung

3.4 Uni- und multivariate logistische Regressionsanalysen der primären Endpunkte

Die Basischarakteristiken der Studienpopulation sowie der Einsatz von antithrombotischen Therapien, die signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen aufwiesen, wurden durch uni- und multivariate logistische Regressionsanalysen auf einen möglichen Einfluss auf die primären Endpunkte hin weiter untersucht.

Es wurden folgende unabhängige Variablen, die sich als univariat signifikant unterschieden, ins Modell eingeschlossen: (1) weibliches Geschlecht, (2) arterielle Hypertonie, (3) 6 French Zugang und (4) periinterventionelles Loading mit Acetylsalicylsäure und Prasugrel. Als abhängige Variablen wurden Gesamt-Blutungskomplikationen, zugangsassoziierte Blutungen, zugangsassoziierte Hämatomate, BARC Typ 1, TIMI minimal, Gusto mild sowie FERARI mittelgroße und große Blutungen ausgewählt. Die Ergebnisse hiervon sind in Tabelle 7 für die femorale Angio-Seal™- Gruppe und in Tabelle 8 für die radiale TR-Band®-Gruppe aufgezeigt. Keine der oben genannten univariat signifikanten Variablen zeigte einen konstanten Einfluss auf die ausgewählten Endpunkte in der femoralen Angio-Seal™- Gruppe. Lediglich die arterielle Hypertonie zeigte ein signifikant erniedrigtes Risiko in Bezug auf zugangsassoziierte Hämatomate [1] und TIMI minimal [2] Blutungen in der univariaten Analyse ([1]: OR 0,467; 95% KI: 0,237-0,919; p= 0,028 vs. [2]: OR 0,506; 95% KI: 0,258-0,992; p= 0,047). In der multivariaten Analyse zeigte die arterielle Hypertonie nur hinsichtlich TIMI minimal und FERARI große Blutungen ein weiterhin signifikant erniedrigtes Risiko (p= 0,044 bzw. p= 0,035). Das weibliche Geschlecht war in Hinblick auf FERARI mittelgroße Blutungen mit einem signifikant niedrigeren Risiko verbunden (multivariate Analyse: OR 0,347; 95% KI: 0,122-0,988; p=0,047).

Tabelle 7: Uni- und multivariate logistische Regressionsanalysen für die primären Endpunkte in der femoralen Angio-Seal™-Gruppe

| Unabhängige Variable | Univariate Analyse | | | Multivariate Analyse | | |
|---------------------------------------|--------------------|---------------|--------------|----------------------|---------------|--------------|
| | OR | 95%KI | p Wert | OR | 95%KI | p Wert |
| Gesamtblutungen | | | | | | |
| weiblich | 1,111 | 0,609; 2,028 | 0,731 | 1,231 | 0,668; 2,303 | 0,516 |
| Arterielle Hypertonie | 0,563 | 0,280; 1,129 | 0,105 | 0,615 | 0,298; 1,270 | 0,189 |
| Zugang 6 French | 1,699 | 0,769; 3,754 | 0,190 | 1,666 | 0,745; 3,726 | 0,214 |
| ASS+ Prasugrel loading | - | - | 0,999 | - | - | 0,999 |
| Zugangsassoziierte Blutungen | | | | | | |
| weiblich | 1,281 | 0,705; 2,329 | 0,416 | 1,460 | 0,784; 2,719 | 0,233 |
| Arterielle Hypertonie | 0,540 | 0,273; 1,066 | 0,076 | 0,537 | 0,263; 1,094 | 0,087 |
| Zugang 6 French | 1,539 | 0,693; 3,419 | 0,290 | 1,581 | 0,700; 3,572 | 0,271 |
| ASS+ Prasugrel loading | 4,042 | 0,444; 36,821 | 0,215 | 2,570 | 0,269; 25,577 | 0,949 |
| Hämatome an der Einstichstelle | | | | | | |
| weiblich | 1,088 | 0,599; 1,978 | 0,781 | 1,244 | 0,667; 2,320 | 0,491 |
| Arterielle Hypertonie | 0,467 | 0,237; 0,919 | 0,028 | 0,484 | 0,239; 0,981 | 0,044 |
| Zugang 6 French | 1,436 | 0,640; 3,225 | 0,380 | 1,428 | 0,626; 3,261 | 0,397 |
| ASS+ Prasugrel loading | 4,977 | 0,546; 45,349 | 0,155 | 3,090 | 0,322; 26,609 | 0,328 |
| BARC Typ 1 | | | | | | |
| weiblich | 1,056 | 0,581; 1,917 | 0,859 | 1,173 | 0,627; 2,197 | 0,671 |
| Arterielle Hypertonie | 0,539 | 0,276; 1,054 | 0,071 | 0,610 | 0,301; 1,239 | 0,172 |
| Zugang 6 French | 1,884 | 0,811; 4,375 | 0,141 | 1,811 | 0,771; 4,255 | 0,173 |
| ASS+ Prasugrel loading | - | - | 0,999 | - | - | 0,999 |
| TIMI minimal | | | | | | |
| weiblich | 1,090 | 0,601; 1,976 | 0,777 | 1,235 | 0,660; 2,313 | 0,509 |
| Arterielle Hypertonie | 0,506 | 0,258; 0,992 | 0,047 | 0,562 | 0,276; 1,143 | 0,112 |
| Zugang 6 French | 1,975 | 0,851; 4,586 | 0,113 | 1,921 | 0,816; 4,523 | 0,135 |
| ASS+ Prasugrel loading | - | - | 0,999 | - | - | 0,99 |
| GUSTO mild | | | | | | |
| weiblich | 1,138 | 0,626; 2,067 | 0,671 | 1,268 | 0,681; 2,363 | 0,454 |
| Arterielle Hypertonie | 0,527 | 0,263; 1,056 | 0,071 | 0,572 | 0,277; 1,179 | 0,130 |
| Zugang 6 French | 1,597 | 0,723; 3,526 | 0,247 | 1,571 | 0,702; 3,514 | 0,271 |
| ASS+ Prasugrel loading | - | - | 0,999 | - | - | 0,999 |
| FERARI [2] mittel | | | | | | |
| weiblich | 0,363 | 0,132; 0,998 | 0,050 | 0,347 | 0,122; 0,988 | 0,047 |
| Arterielle Hypertonie | 0,522 | 0,244; 1,217 | 0,132 | 0,692 | 0,279; 1,715 | 0,427 |
| Zugang ≥ 6 French | 0,630 | 0,233; 1,707 | 0,364 | 0,502 | 0,178; 1,415 | 0,192 |
| ASS+ Prasugrel loading | 3,952 | 0,632; 24,724 | 0,142 | 4,066 | 0,549; 30,199 | 0,170 |
| FERARI [3] groß | | | | | | |
| weiblich | 1,350 | 0,498; 3,660 | 0,556 | 1,986 | 0,680; 5,794 | 0,209 |
| Arterielle Hypertonie | 0,418 | 0,152; 1,150 | 0,091 | 0,313 | 0,106-0,924 | 0,035 |
| Zugang 6 French | - | - | 0,998 | - | - | 0,998 |
| ASS+ Prasugrel loading | - | - | 0,999 | - | - | 0,999 |

ASS, Acetylsalicylsäure; *BARC*, Bleeding Academic Research Consortium; *FERARI*, Femoral Closure versus Radial Compression Devices Related to Percutaneous Coronary Interventions; *GUSTO*, The Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries; *KI*, Konfidenzintervall; *TIMI*, The thrombolysis in myocardial infarction Arteries; *OR*, Odds Ratio

signifikante p Werte sind fettgedruckt (p<0,05); (-) bedeutet keine Regression möglich aufgrund zu geringer Events

Auch in der radialen TR-Band®-Gruppe waren nur inkonstante Einflussfaktoren zu finden. So war in den multivariaten Analysen die arterielle Hypertonie in Hinblick auf die milden Kategorien der Blutungsklassifikationen mit einem niedrigeren Risiko verbunden. Nur das weibliche Geschlecht zeigte in Bezug auf FERARI Blutungen Typ 2 ein signifikant erhöhtes Risiko (multivariate Analyse: OR 3,331; 95% KI 1,128-9,836; $p=0,029$). Bemerkenswerterweise hatten in beiden Gruppen die unterschiedlichen Kathetergrößen oder die antithrombotische Therapie keinen Einfluss auf die primären Endpunkte.

Tabelle 8: 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 |
| Gesamtblutungen | | | | | | |
| weiblich | 1,357 | 0,687; 2,680 | 0,379 | 1,498 | 0,739; 3,035 | 0,262 |
| Arterielle Hypertonie | 0,615 | 0,333; 1,138 | 0,122 | 0,532 | 0,273; 1,000 | 0,050 |
| Zugang 6 French | 1,219 | 0,656; 2,267 | 0,531 | 1,376 | 0,725; 2,610 | 0,329 |
| ASS+ Prasugrel loading | 0,531 | 0,165; 1,709 | 0,288 | 0,482 | 0,123; 1,487 | 0,182 |
| Zugangsassoziierte Blutungen | | | | | | |
| weiblich | 1,655 | 0,821; 3,336 | 0,159 | 1,717 | 0,834; 3,533 | 0,142 |
| Arterielle Hypertonie | 0,944 | 0,491; 1,815 | 0,863 | 0,779 | 0,393; 1,543 | 0,474 |
| Zugang 6 French | 1,142 | 0,593; 2,199 | 0,692 | 1,311 | 0,668; 2,570 | 0,431 |
| ASS+ Prasugrel loading | 0,310 | 0,068; 1,410 | 0,130 | 0,309 | 0,064; 1,482 | 0,142 |
| Hämatome an der Einstichstelle | | | | | | |
| weiblich | 1,216 | 0,580; 2,551 | 0,605 | 1,251 | 0,584; 2,678 | 0,565 |
| Arterielle Hypertonie | 0,923 | 0,469; 1,815 | 0,815 | 0,745 | 0,369; 1,505 | 0,412 |
| Zugang 6 French | 1,267 | 0,636; 2,523 | 0,501 | 1,416 | 0,699; 2,865 | 0,334 |
| ASS+ Prasugrel loading | 0,169 | 0,022; 1,314 | 0,089 | 0,154 | 0,019; 1,246 | 0,079 |
| BARC Typ 1 | | | | | | |
| weiblich | 1,003 | 0,482; 2,088 | 0,994 | 1,079 | 0,515; 2,328 | 0,811 |
| Arterielle Hypertonie | 0,529 | 0,279; 1,005 | 0,052 | 0,486 | 0,249; 0,949 | 0,035 |
| Zugang 6 French | 1,103 | 0,572; 2,127 | 0,770 | 1,176 | 0,599; 2,306 | 0,683 |
| ASS+ Prasugrel loading | 0,782 | 0,241; 2,531 | 0,681 | 0,599 | 0,172; 2,306 | 0,421 |
| TIMI minimal | | | | | | |
| weiblich | 0,944 | 0,454; 1,961 | 0,876 | 1,022 | 0,480; 2,175 | 0,995 |
| Arterielle Hypertonie | 0,513 | 0,272; 0,970 | 0,040 | 0,470 | 0,242; 0,913 | 0,026 |
| Zugang 6 French | 1,058 | 0,554; 2,023 | 0,864 | 1,122 | 0,576; 2,183 | 0,736 |
| ASS+ Prasugrel loading | 0,743 | 0,230; 2,402 | 0,619 | 0,557 | 0,160; 1,936 | 0,357 |
| GUSTO mild | | | | | | |
| Weiblich | 1,436 | 0,726; 2,838 | 0,299 | 1,616 | 0,795; 3,288 | 0,185 |
| Arterielle Hypertonie | 0,576 | 0,311; 1,068 | 0,080 | 0,486 | 0,253; 0,934 | 0,030 |
| Zugang 6 French | 1,268 | 0,678; 2,370 | 0,458 | 1,449 | 0,757; 2,772 | 0,262 |
| ASS+ Prasugrel loading | 0,556 | 0,172; 1,791 | 0,325 | 0,434 | 0,121; 1,517 | 0,191 |
| FERARI [2] mittel | | | | | | |
| Weiblich | 2,762 | 0,985; 7,743 | 0,053 | 3,331 | 1,128; 9,836 | 0,029 |
| Arterielle Hypertonie | 0,800 | 0,282; 2,273 | 0,676 | 0,557 | 0,187; 1,658 | 0,293 |
| Zugang ≥ 6 French | 2,333 | 0,646; 8,428 | 0,196 | 3,173 | 0,840; 11,990 | 0,089 |
| ASS+ Prasugrel loading | - | - | 0,998 | - | - | 0,998 |
| FERARI [3] groß | | | | | | |
| weiblich | 3,732 | 0,726; 19,180 | 0,115 | 4,400 | 0,815; 23,763 | 0,085 |
| Arterielle Hypertonie | 0,887 | 0,158; 4,979 | 0,892 | 0,607 | 0,103; 3,579 | 0,581 |
| Zugang 6 French | 2,406 | 0,275; 21,017 | 0,428 | 3,364 | 0,367; 30,805 | 0,283 |
| ASS+ Prasugrel loading | - | - | 0,999 | - | - | 0,999 |

ASS, Acetylsalicylsäure; *BARC*, Bleeding Academic Research Consortium; *FERARI*, Femoral Closure versus Radial Compression Devices Related to Percutaneous Coronary Interventions; *GUSTO*, The Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries; *KI*, Konfidenzintervall; *TIMI*, The thrombolysis in myocardial infarction Arteries; *OR*, Odds Ratio

signifikante p Werte sind fettgedruckt (p<0,05); (-) bedeutet keine Regression möglich aufgrund zu geringer Events

3.5 Sekundäre Endpunkte

MACE traten insgesamt selten auf (5%) und zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (siehe Tabelle 9). Im Beobachtungszeitraum wurden 2 Todesfälle, jeweils ein Fall in der femoralen und einer in der radialen Gruppe dokumentiert, die beide nicht blutungsassoziiert waren. Der Patient aus der radialen Gruppe verstarb aufgrund einer Herzinsuffizienz, wohingegen der Patient aus der femoralen Gruppe in Folge eines Herzinfarktes nach einer Stent-Thrombose verstarb. Stent-Thrombosen kamen zahlenmäßig häufiger in der radialen Kompressionsgruppe als in der femoralen Verschlussgruppe (radial: 2% vs. femoral: 0,5%) vor. Das Ergebnis zeigte jedoch keine statistische Signifikanz ($p=0,372$). Weiterhin bestanden keine Unterschiede beider Gruppen in TLR und TVR ($p>0,05$).

Tabelle 9: Sekundäre Endpunkte der FERARI-Studie

| | Alle (n=400) | Femorales Angio- Seal™ (n=200) | Radiales TR-Band® (n=200) | p Wert* |
|-----------------------------|-----------------|--------------------------------------|---------------------------------|---------|
| Tod während follow-up, n(%) | 2 (0,5) | 1 (0,5) | 1 (0,5) | 1,000 |
| Myokardinfarkt, n(%) | 6 (2) | 2 (1) | 4 (2) | 0,685 |
| Stent-Thrombose, n(%) | 5 (1) | 1 (0,5) | 4 (2) | 0,372 |
| TLR, n(%) | 4 (1) | 1 (0,5) | 3 (2) | 0,623 |
| TVR, n(%) | 1 (0,3) | 0 (0,0) | 1 (0,5) | 1,000 |
| Schlaganfall/TIA, n(%) | 2 (0,5) | 2 (1) | 0 (0,0) | 0,499 |

TIA, transitorische ischämische Attacke; TLR, Zielläsion Revaskularisation; TVR, Zielgefäß Revaskularisation

* p Wert für den Vergleich von femoraler Verschluss- versus radiale Kompressionsgruppe

Zu den weiteren sekundären Endpunkten zählten die Subanalyse der Strahlenexposition mit Kontrastmittelverbrauch sowie die Komplexität der Interventionen in der Gesamtgruppe.

Wie in Tabelle 10 dargestellt, war die mediane Strahlenexposition, die mithilfe des Dosisflächenprodukts (engl. dose area product, DAP) geschätzt wird, in beiden Gruppen vergleichbar (Dosisflächenprodukt, $\text{gy}\cdot\text{cm}^2$ (IQR): radial: 54,0 (37,0-85,8) vs. femoral: 52,5 (35,0-81,8). Obwohl Patienten der radialen Gruppe eine verlängerte Durchleuchtungszeit aufwiesen (radial: 12,2min vs. femoral: 9,8min), war diese im Vergleich mit der femoralen Gruppe nicht signifikant erhöht ($p=0,507$). Sowohl der Kontrastmittelverbrauch als auch die Prozedurzeit waren in beiden Gruppen gleich verteilt.

Die gesamte implantierte Stentlänge über den radialen Arm betrug 30mm (IQR 18,0mm-45,8mm) und im femoralen Arm 36mm (IQR 20,0mm-52,0mm) ohne statistische Signifikanz.

Tabelle 10: Prozedurzeit, Dosisflächenprodukt, Durchleuchtungszeit, Kontrastmittelverbrauch und gesamte implantierte Stentlänge der Patienten in der FERARI-Studie¹⁰⁰

| | Radiales TR-Band® (n=200) | Femorales Angio-Seal™ (n=200) | p-Wert* |
|---|------------------------------|----------------------------------|---------|
| Prozedurzeit (min) | 46,5 (37,0-62,8) | 45,5 (33,0- 65,0) | 0,363 |
| Dosisflächenprodukt ($\text{gy}\cdot\text{cm}^2$) | 54,0 (37,0-85,8) | 52,5 (35,0-81,8) | 0,826 |
| Durchleuchtungszeit (min) | 12,2 (8,2-16,5) | 9,8 (6,33-16,5) | 0,507 |
| Kontrastmittelverbrauch (ml) | 181 (130,0-249,3) | 199,5 (130,0-266,0) | 0,742 |
| Gesamte Stentlänge (mm) | 30 (18,0-45,8) | 36 (20,0-52,0) | 0,300 |

Daten werden als Median mit Interquartilrängen (25. – 75. Perzentile) dargestellt

*nach Chi^2 +Yates_Korrektion, Fishers exakter Test, signifikante p Werte sind fettgedruckt ($p<0,05$)

Zu den komplexen Interventionen zählten Hauptstammeingriffe, Interventionen in Venenbypässe, Rotablationen, Bifurkationstechniken und Revaskularisationsversuche von chronischen Koronarverschlüssen (engl. chronic coronary artery occlusion, CTO) (siehe Tabelle 11). Komplexe Interventionen wurden in 32% der radialen TR-Band®-Gruppe und in 35% der femoralen Angio-Seal™-Gruppe durchgeführt. Jedoch konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen beobachtet werden.

Der Einsatz eines intravaskulären Ultraschalls oder die Messung der fraktionierten Flussreserve (FFR) in den Koronararterien erfolgte in beiden Gruppen gleich häufig.

Eine angiographische Darstellung von koronaren Bypässen wurde signifikant häufiger über den femoralen Zugang durchgeführt (femoral: 11% vs. radial: 4%; $p=0,003$).

Tabelle 11: Charakteristiken der komplexen PCI Interventionen in der FERARI-Studie

| | Radiale Kompression (n=200) | Femoraler Verschluss (n=200) | p-Wert* |
|--|--------------------------------|---------------------------------|--------------|
| Hauptstamm PTCA, n (%) | 14 (7) | 18 (9) | 0,690 |
| Venenbypass PTCA, n (%) | 2 (1) | 6 (3) | 0,681 |
| Rotablation, n (%) | 1 (0,5) | 1 (0,5) | 1,000 |
| Bifurkationstechnik | 28 (14) | 23 (12) | 0,869 |
| CTO Revaskularisation n (%) - erfolgreich | 5 (3) | 6 (3) | 1,000 |
| CTO Revaskularisation n (%) - gescheitert | 14 (7) | 15 (8) | 0,847 |
| CABG Angiographie, n (%) | 7 (4) | 22 (11) | 0,003 |
| FFR, n (%) | 6 (3) | 9 (5) | 0,599 |
| IVUS, n (%) | 5 (3) | 12 (6) | 0,134 |

CTO, chronischer Koronarverschluss; FFR, fraktionierte Flussreserve; IVUS, intravaskulärer Ultraschall; PTCA, perkutane transluminale Koronarangioplastie

*nach Chi²+Yates_Korrektion, Fishers exakter Test, signifikante p Werte sind fettgedruckt ($p<0,05$)

Einen weiteren sekundären Endpunkt stellte die Subanalyse der zugangsassoziierten Komplikationen in Abhängigkeit der Punktionshöhe der A. femoralis dar. Dementsprechend wurden ausschließlich Patienten der femoralen Angio-Seal™-Gruppe untersucht. In Abbildung 17 zeigt die Auswahl der Patienten anhand eines Flussdiagramms. Aus der vorliegenden Studienpopulation erhielten 200 Patienten eine PCI über die A. femoralis und wurden für die folgende Subanalyse eingeschlossen. Die weiteren 200 Patienten, die der radialen Gruppe angehörten, wurden ausgeschlossen. In nur 95 Patienten der femoralen Gruppe konnte die inguinale Angiographie verwertet werden, sodass weitere 105 Patienten ausgeschlossen wurden.

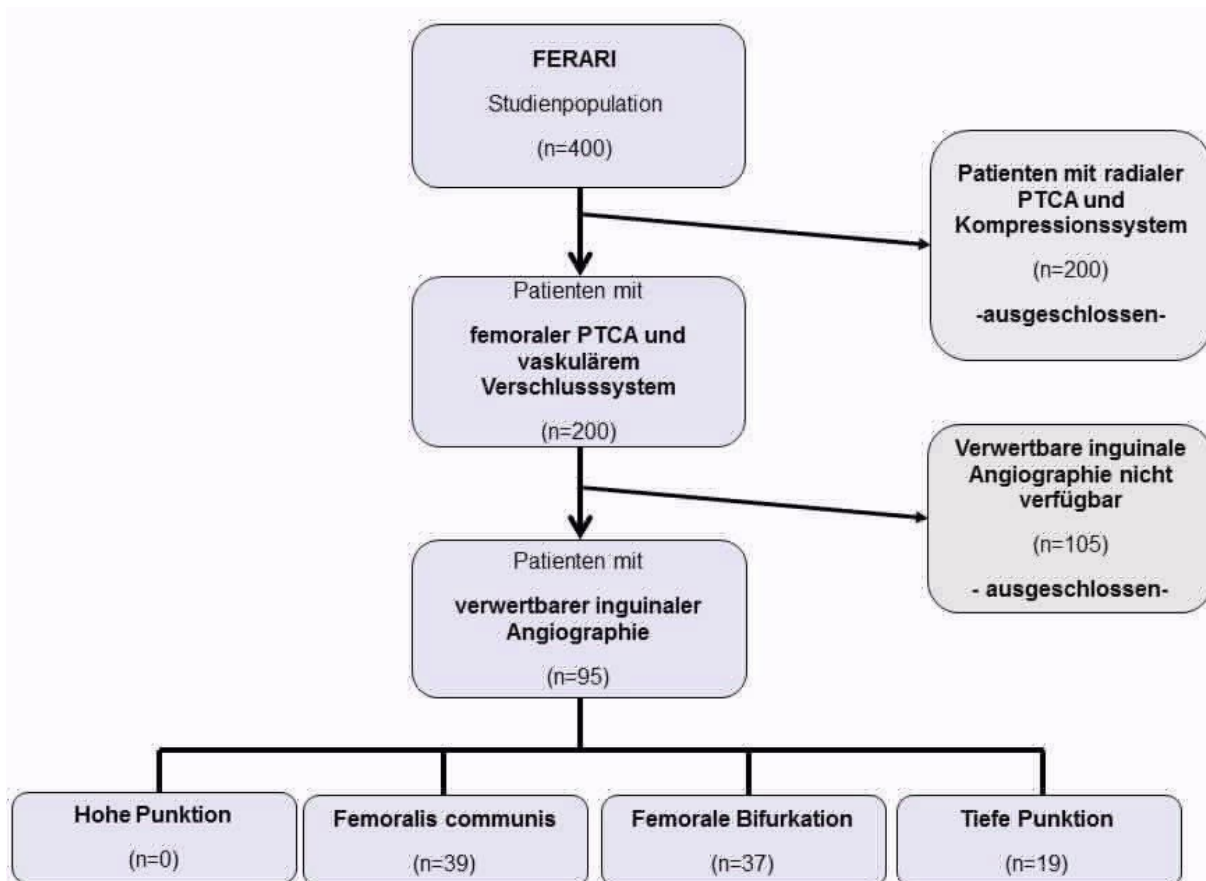


Abbildung 17: Patientenkollektiv zur Analyse der Punktionshöhe der A. femoralis

Anhand der inguinalen Bilder wurden 4 anatomische Punktionshöhen definiert: Hohe Punktion über dem Leistenband an der A. iliaca externa, femorale Punktion an der A. femoralis communis, femorale Bifurkation und die tiefe Punktion an der A. femoralis superficialis oder profundus. In Abbildung 18 sind die Häufigkeitsverteilungen der Punktionshöhen abgebildet.

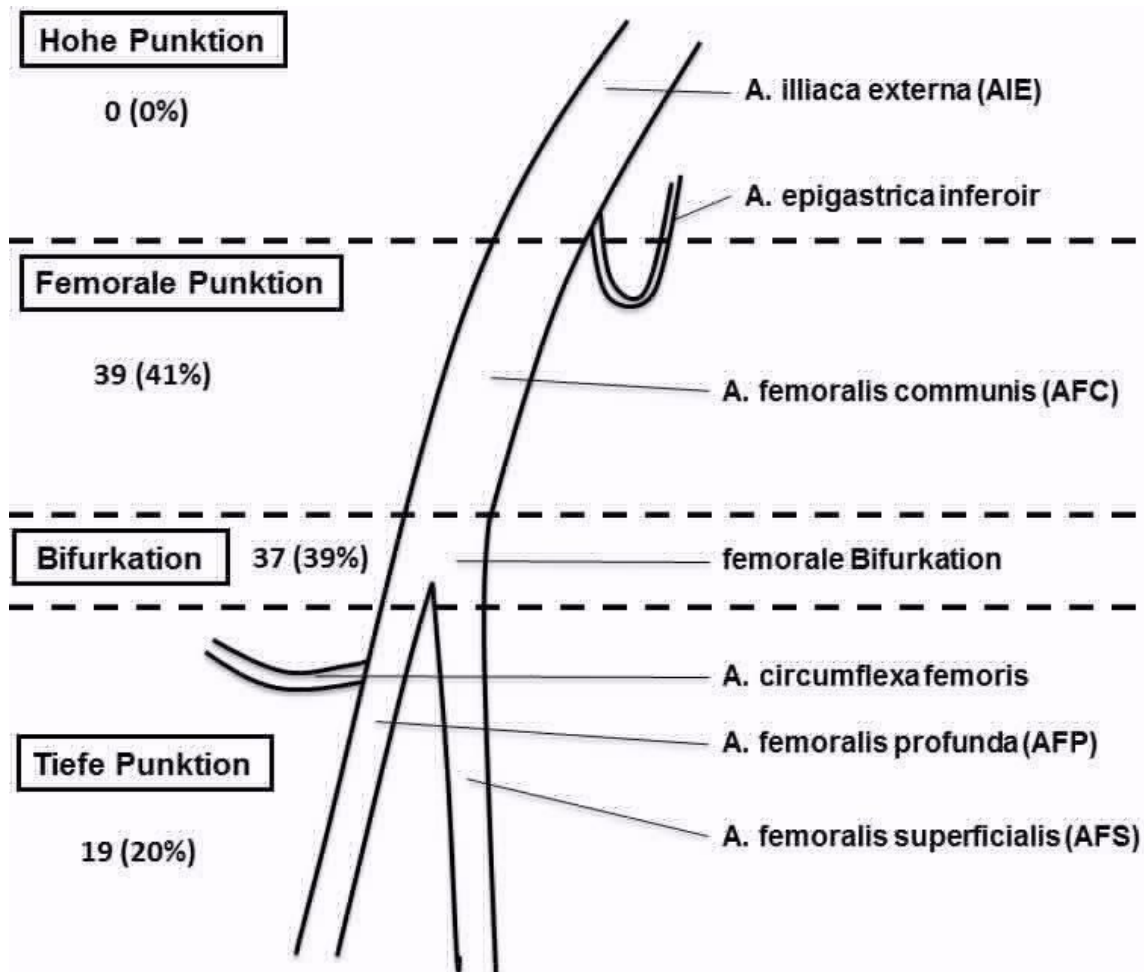


Abbildung 18: Anatomische Darstellung der Punktionshöhen in der FERARI-Studie

Die A. femoralis communis wurde mit 41% am häufigsten punktiert. Hiernach folgten die Punktion der femoralen Bifurkation mit 39% und die tiefe Punktion mit 20%. Eine hohe Punktion über dem Leistenband wurde in der vorliegenden Subpopulation nicht durchgeführt.

Die Basischarakteristiken der Subpopulation sind in Tabelle 12 aufgeführt.

Das mediane Alter mit 67-71 Jahren ist in den Punktiongruppen gleich verteilt. Es wurden signifikant häufiger männliche Patienten (64%) eingeschlossen ($p=0,006$). Der jeweilige Anteil der Männer, die an der A. femoralis communis punktiert wurden, betrug 80%. Der Männeranteil, der an der femoralen Bifurkation punktiert wurde, betrug 64%. Im Gegensatz dazu wurden signifikant häufiger tiefe Punktionen an Frauen (63%) durchgeführt. Der BMI war signifikant höher in Patienten, die eine tiefergelegene Punktion erhielten ($p=0,038$).

Die Subpopulation wies ein einheitlich erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil auf. Die Vorerkrankungen, Indikationen für die PCI und die implantierte Stentlänge zeigten keine signifikanten Unterschiede in den Punktionsgruppen.

Tabelle 12: Basischarakteristiken der Subgruppe zur Analyse der Punktionshöhe der A. femoralis

| | Alle Patienten (n=95) | A. femoralis communis (n=39) | Femorale Bifurkation (n=37) | Tiefe Punktion (n=19) | p Wert |
|--|-----------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------|--------------|
| Alter, Mittelwert±SEM | 69,3±10,5 | 67±10,6 | 70,7±9,7 | 71,4±11,4 | 0,142 |
| BMI, Mittelwert±SEM | 28,3±5,6 | 26,4±3,7 | 29,5±7,2 | 29,6±4,9 | 0,038 |
| männlich, n (%) | 61 (64) | 31 (80) | 23 (64) | 7 (37) | 0,006 |
| Kardiovaskuläre Risikofaktoren, n (%) | | | | | |
| Herzinsuffizienz | 12 (13) | 5 (13) | 5 (14) | 2 (11) | 0,922 |
| Arterielle Hypertonie | 71 (75) | 26 (67) | 31 (86) | 14 (74) | 0,228 |
| Diabetes | 34 (35) | 9 (23) | 16 (44) | 9 (47) | 0,089 |
| Nikotinabusus | 16 (17) | 10 (26) | 3 (8) | 3 (16) | 0,118 |
| Familiäre kardiale Vorbelastung | 12 (13) | 3 (8) | 6 (16) | 3 (16) | 0,484 |
| Vorerkrankungen, n (%) | | | | | |
| Herzinsuffizienz | 12 (13) | 5 (13) | 5 (14) | 2 (11) | 0,922 |
| Koronare Herzkrankheit | 46 (48) | 16 (41) | 20 (54) | 10 (53) | 0,482 |
| pAVK | 6 (6) | 3 (8) | 2 (5) | 1 (5) | 1,000 |
| Chronische Herzinsuffizienz | 21 (22) | 5 (13) | 10 (27) | 6 (32) | 0,159 |
| Indikationen für PTCA, n (%) | | | | | |
| STEMI | 6 (6) | 2 (5) | 2 (5) | 2 (11) | 0,741 |
| NSTEMI | 27 (28) | 12 (31) | 11 (30) | 4 (21) | 0,726 |
| Instabile AP | 19 (20) | 9 (24) | 6 (16) | 4 (21) | 0,748 |
| Stabile AP | 19 (20) | 6 (15) | 8 (21) | 5 (26) | 0,592 |
| Andere | 24 (25) | 10 (26) | 10 (27) | 4 (21) | 0,887 |
| Prozedurale Daten | | | | | |
| Prozedurzeit (min) | 47 | 52 | 51 | 50 | |
| Drug eluting stents, n (%) | 85 (90) | 35 (90) | 33 (89) | 17 (90) | 1,000 |
| Bare metal stents, n (%) | 4 (4) | 1 (3) | 2 (5) | 1 (5) | 0,836 |
| Gesamte Stentlänge, Mittelwert±SEM (mm) | 42,4±29,7 | 39,5±24,8 | 42,3±31,7 | 48,3±30,6 | 0,561 |

AP, Angina Pectoris; BMI, body mass index; (N)STEMI, (Nicht)-ST-Elevations Myokardinfarkt; pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit; SEM, Standardfehler des Mittelwertes

signifikante p Werte sind fettgedruckt (p<0,05)

Blutungskomplikationen traten bei 50 Patienten der Subpopulation auf (siehe Tabelle 13). Davon erhielten mehr als 54% der Patienten präinterventionell eine medikamentöse Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure. Die Mehrheit dieser Patienten wurde über die femorale Bifurkation und die A. femoralis communis punktiert. Die präinterventionelle Thrombozytenaggregationshemmung mit Ticagrelor und Prasugrel war seltener als mit Clopidogrel. Periinterventionell erhielten

alle Patienten Heparin. Postinterventionell wurde am häufigsten eine duale Plättchenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel durchgeführt. Zusammenfassend zeigten sich jedoch weder prä-, noch peri- und post-interventionell signifikante Unterschiede der antithrombotischen Therapie in Abhängigkeit der Punktionshöhe der A. femoralis.

Tabelle 13: Häufigkeitsverteilung der verwendeten antithrombotischen Therapie in Patienten mit Blutungskomplikationen in Abhängigkeit der Punktionshöhe der A. femoralis

| | Alle Patienten (n=50) | A. femoralis communis (n=24) | Femorale Bifurkation (n=15) | Tiefe Punktion (n=11) | p Wert |
|-------------------------------|--------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|--------|
| Präinterventionelle | | | | | |
| Antikoagulation, n (%) | | | | | |
| ASS | 27 (54) | 11 (46) | 10 (67) | 6 (5) | 0,447 |
| Clopidogrel | 9 (18) | 5 (21) | 1 (7) | 3 (27) | 0,346 |
| Ticagrelor | 1 (2) | 0 (0,0) | 1 (7) | 0 (0,0) | 0,520 |
| Prasugrel | 5 (10) | 1 (4) | 3 (20) | 1 (9) | 0,284 |
| NMH | 2 (4) | 0 (0,0) | 1 (6) | 1 (9) | 0,265 |
| NOAK/OAK | 8 (16) | 4 (17) | 3 (20) | 1 (9) | 0,886 |
| Keins | 17 (34) | 11 (46) | 2 (13) | 4 (36) | 0,104 |
| Periinterventionelle | | | | | |
| Antikoagulation n (%) | | | | | |
| Heparin | 50 (100) | 24 (100) | 15 (100) | 11 (100) | 1 |
| GP IIB/IIIA-Inhibitor | 2 (4) | 1 (4) | 0 (0) | 1 (9) | 0,481 |
| Bivalirudin | 1 (2) | 0 (0,0) | 1 (7) | 0 (0,0) | 0,520 |
| Postinterventionelle | | | | | |
| Antikoagulation, n (%) | | | | | |
| ASS + Clopidogrel | 33 (66) | 14 (58) | 10 (67) | 9 (82) | 0,395 |
| ASS + Ticagrelor | 4 (8) | 1 (4) | 2 (13) | 1 (9) | 0,545 |
| ASS + Prasugrel | 6 (12) | 5 (21) | 1 (7) | 0 (0,0) | 0,279 |
| ASS + NOAK/OAK | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | - |
| Thienopyridine + NOAK/OAK | 3 (6) | 1 (4) | 2 (13) | 0 (0,0) | 0,432 |
| Triple-Therapie* | 9 (18) | 3 (13) | 0 (0,0) | 1 (9) | 0,424 |

ASS, Acetylsalicylsäure; NMH, niedermolekulares Heparin; NOAK, neuer oraler Antikoagulant; OAK, oraler Antikoagulant; PTCA, perkutane transluminale Koronarangioplastie

* Triple-Therapie: ASS + Clopidogrel + OAK/NOAK

Die Blutungskomplikationen der Subpopulation wurden anhand der bereits erwähnten Blutungsklassifikationen BARC, TIMI, GUSTO und FERARI kategorisiert (siehe Tabelle 14). In der Gruppe der femoral punktierten Patienten traten in 62% der Fälle Blutungen auf. In der Bifurkationsgruppe traten in 41% und in der tiefen Punktionsgruppe in 58% der Patienten Blutungen auf.

Die meisten Blutungen konnten in die unteren Gruppen der Klassifikationssysteme, also BARC Typ 1, TIMI minimal und GUSTO mild eingeordnet werden. Moderate Blutungen nach GUSTO traten nicht auf, wohingegen sich eine schwere Blutung nach GUSTO in der A. femoralis communis Gruppe ereignete. Da die Blutungsereignisse zumeist aus lokalen Hämatomen bestanden, ließen sich diese hauptsächlich in die Kategorien FERARI klein (31%), mittelgroß (15%) und groß (13%) einstufen. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Punktionshöhen ergab sich jedoch nicht.

Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung von Blutungen in Abhängigkeit der Punktionshöhe der A. femoralis klassifiziert nach standardisierten Blutungsklassifikationen

| | Alle Patienten (n=95) | A. femoralis communis (n=39) | Femorale Bifurkation (n=37) | Tiefe Punktion (n=19) | p Wert |
|---------------------------------|--------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|--------|
| Gesamte Blutungen, n (%) | 50 (53) | 24 (62) | 15 (41) | 11 (58) | 0,163 |
| BARC, n (%) | | | | | |
| 0 | 45 (48) | 15 (39) | 22 (60) | 8 (42) | 0,163 |
| Typ 1 | 38 (40) | 16 (41) | 13 (35) | 9 (47) | 0,667 |
| Typ 2 | 10 (11) | 7 (18) | 2 (5) | 1 (5) | 0,191 |
| Typ 3A | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | - |
| Typ 3B | 2 (2) | 1 (3) | 0 (0,0) | 1 (5) | 0,677 |
| Typ 3C | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | - |
| Typ 4 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | - |
| Typ 5 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | - |
| TIMI, n (%) | | | | | |
| 0 | 45 (47) | 15 (39) | 22 (60) | 8 (42) | 0,163 |
| Minimal | 40 (42) | 18 (46) | 13 (35) | 9 (47) | 0,543 |
| Medizinische Zuwendung | 10 (11) | 6 (15) | 2 (5) | 2 (21) | 0,382 |
| Minor | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | - |
| Major | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | - |
| GUSTO, n (%) | | | | | |
| 0 | 45 (47) | 15 (39) | 22 (60) | 8 (42) | 0,163 |
| Mild | 49 (52) | 23 (59) | 15 (41) | 11 (58) | 0,228 |
| Moderat | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | - |
| Schwer oder lebensbedrohlich | 1 (1) | 1 (3) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1,000 |
| FERARI, n (%) | | | | | |
| 0 | 45 (47) | 15 (39) | 22 (60) | 8 (42) | 0,163 |
| [1] Klein: <5cm | 25 (26) | 12 (31) | 8 (22) | 5 (26) | 0,663 |
| [2] Mittel: 5-15cm | 13 (14) | 6 (15) | 6 (16) | 1 (5) | 0,487 |
| [3] Groß: >15cm | 9 (10) | 5 (13) | 1 (3) | 3 (16) | 0,143 |
| [4] Kompliziert # | 3 (3) | 1 (3) | 0 (0,0) | 2 (11) | 0,101 |

BARC, Bleeding Academic Research Consortium; FERARI, Femoral Closure versus Radial Compression Devices Related to Percutaneous Coronary Interventions; GUSTO, The Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries; TIMI, The thrombolysis in myocardial infarction Arteries

kompliziert: Aktive Blutung, Dissektion, Fistel, Pseudoaneurysma, Retroperitoneales Hämatom, arterieller Verschluss oder eine benötigte chirurgische Intervention

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 Blutungsereignisse und Komplikationen, die zugangsassoziiert oder nicht-zugangsassoziiert innerhalb von 30 Tagen auftraten. Dabei wurde nach femoraler PCI das Angio-Seal™ und nach radialer PCI das TR-Band® angewendet.

Es konnte gezeigt werden, dass der transfemorale Zugang mit lokalen Blutungskomplikationen signifikant häufiger vergesellschaftet war als der transradiale Zugang.

Bei den zugangsassoziierten Komplikationen handelte es sich am häufigsten um Hämatome, die kleiner als 5 cm waren. Blutungen oder schwere Komplikationen waren in beiden Gruppen selten. Einen Einfluss der Zugangswege auf die Morbidität oder Mortalität innerhalb von 30 Tagen konnte nicht gezeigt werden. Die Strahlenexposition war in beiden Gruppen gleich hoch. Eine Abhängigkeit der Blutungsprävalenzen von der Punktionshöhe der A. femoralis konnte nicht festgestellt werden.

4.1 Endpunkte und Patienten-/ Prozedurcharakteristiken

Arterielle Hypertonie spielt in der heutigen Gesellschaft als kardiovaskulärer Risikofaktor und die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung eine wichtige Rolle. In größeren Studien, die Blutungsereignisse nach PCI untersuchten, sind 52% bis 80% der Patienten mit dieser Komorbidität vorbelastet.¹⁰¹ Bisweilen wurden jedoch der Einfluss des Blutdruckes auf die Blutungen nur wenig untersucht. Die arterielle Hypertonie war nach *Ndrepepa et al.* in mehr als 14000 femoralen PCI-Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert. Die Blutungsereignisse wurden nach BARC klassifiziert und betrafen signifikant häufiger die an arterieller Hypertonie erkrankten Patienten (11,1% vs. 9,8% ohne Hypertonie, $p < 0,001$). Zudem unterteilte man die Blutungen nach ihrer Lokalisation. Dabei traten zugangsassoziierte Komplikationen abermals häufiger bei Hypertonikern (6,6% vs. 5,6% ohne Hypertonie, $p = 0,049$) auf.¹⁰¹ Auch *Spencer et al.* zeigten die arterielle Hypertonie als prädiktiven Faktor für Major-Blutungen bei Herzinfarktpatienten innerhalb von 30 Tagen.¹⁰² Major-Blutungen wurden hier definiert als lebensbedrohliche transfusionspflichtige Blutungen, Abfall des Hämatokrits um 10%, intrazerebrale Blutung oder Blutungen mit tödlichem Ausgang.

In der vorliegenden Arbeit waren insgesamt 73% der Patienten an arterieller Hypertonie erkrankt. Hierbei hatten sich innerhalb der Studienpopulation signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen hinsichtlich der Vorbelastung durch eine arterielle Hypertonie gezeigt (femoral: n=155 (77,5%) vs. radial n=137 (68,5%), p=0,043). Insbesondere trat die arterielle Hypertonie in der femoralen Gruppe häufiger auf, was die vermehrten Blutungskomplikationen erklären könnte.

Allerdings setzte sich in den vorgelegten Daten die arterielle Hypertonie nach einer logistischen Regressionsanalyse in keiner der Berechnungen als signifikanten Risikofaktor für Blutungsereignisse durch. Auch in den multivariaten logistischen Analysen mit den bereits erwähnten unabhängigen Variablen ergab sich für die arterielle Hypertonie in keiner der beiden Studiengruppen ein konstanter signifikanter Einfluss auf die primären Endpunkte.

Diese Ergebnisse scheinen diskrepant zu den Studienergebnissen von *Ndreppa et al.* und *Spencer et al.* zu sein. Doch lässt sich dieser Unterschied möglicherweise wie folgt erklären: Differenziert man die Blutungskomplikationen der vorliegenden Arbeit nach ihrer Art, so bestanden diese zu 90% aus zugangsassoziierten Hämatomen. Exkludiert man jedoch die Hämatome, um eine bessere Vergleichbarkeit mit den zuvor erwähnten Studien zu erzielen, so bleibt eine Ereignisrate von zugangsassoziierten Blutungen für femoral von 5% und für radial von 3%. Diese beinhalteten dennoch nicht die Major-Blutungsereignisse, die in den zuvor erwähnten Studien beschrieben sind, da es im Allgemeinen in dieser Arbeit zu keinen schweren Komplikationen oder zu Todesfällen durch Blutungen kam. So kann möglicherweise die Diskrepanz aus den logistischen Regressionsanalysen besser eingeschätzt werden.

Obwohl in der vorliegenden Arbeit insgesamt betrachtet häufiger Männer eingeschlossen wurden, fällt beim Vergleich der Geschlechterverteilung und der Blutungsereignisse auf, dass signifikant mehr Frauen in der femoralen Gruppe vorhanden waren als in der radialen Gruppe (femoral: 32,5% vs. radial: 22%). Angesichts dieses Ergebnisses liegt die Schlussfolgerung nahe, dass vermehrt Blutungen in der femoralen Gruppe auftraten, da die Frauen häufiger Blutungen erlitten haben. Dies belegten auch Untersuchungen von *Mehran et al.*, die in einer Pool-Analyse von 3 RCTs mit etwa 17000 Patienten das weibliche Geschlecht als einen unabhängigen Prädiktor für TIMI major Blutungen innerhalb von 30 Tagen darstellten.⁶ In unseren logistischen Regressionsanalysen zeigt sich zwar das weibliche

Geschlecht nicht als konstanter Einflussfaktor, dennoch fällt in der radialen Gruppe in Bezug auf mittelgroße Hämatoeme der FERARI Klassifikation ein erhöhtes Risiko auf. Einerseits erscheint dieses Ergebnis konkordant zu *Mehran et al.*, andererseits scheint es jedoch auch kontrovers zu der Datenlage hinsichtlich des radialen Zugangsweges zu stehen. Der transradiale Zugang wird im Vergleich zum transfemorale Zugang in vielen großen Studien als sicherer beschrieben und gilt sogar mittlerweile als Goldstandard.^{3, 8, 63, 69, 103, 104} Allerdings ist es unbestritten, dass unter einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung nach PCI Blutungskomplikationen häufiger auftreten.⁴⁶ Periinterventionell erhielten in dieser Arbeit die Patienten in der radialen Gruppe eine duale Therapie, die signifikant häufiger mit Acetylsalicylsäure und dem potenten neuen Thienopyridin Prasugrel einherging (femoral: 2,5% vs. radial: 8,0%, $p=0,023$). Hieraus ergibt sich eine mögliche Erklärung für dieses kontroverse Ergebnis zu der guten Datenlage des radialen Zugangsweges. Auch *Shin et al.* haben trotz einer transradialen PCI höhere Inzidenzraten für Blutungsereignisse bei Frauen (männlich:0.3% vs. weiblich: 3.2%, $p <0.001$) nachgewiesen.¹⁰⁵ Sie sind der Ansicht, dass diese Diskrepanz durch das höhere Alter der Frauen, den vielen Komorbiditäten und durch den kleineren Gefäßdurchmesser der Radialisarterie entsteht.¹⁰⁵

Die Krankenhausaufenthaltsdauer in der Studie war für radiale PCI-Patienten im Median nur halb so lang wie für die femoralen Patienten (Tage, Median (IQR): femoral: 7,0 (2,0-11,0) vs. radial: 3,5 (2,0-8,0). Ähnliche Ergebnisse zeigten *Jolly et al.* in einer großen Metaanalyse. PCI oder Angiographien, die über den radialen Zugang durchgeführt wurden, reduzierten signifikant die Krankenhausaufenthaltsdauer ($p =0,001$) im Vergleich zum femoralen Zugang.¹⁰⁶ Dennoch scheinen die dokumentierten Liegezeiten mit 7 bzw. 3,5 Tagen hoch zu sein. Ein möglicher Erklärungsansatz hierfür könnte in der hohen Anzahl von NSTEMI- und instabilen AP-Fällen liegen. In beiden Gruppen machten kardiale Notfälle (i.e.S. NSTEMI, STEMI, instabile AP) jeweils fast die Hälfte der PCI-Indikationen aus. Obwohl die aktuellen Europäischen Leitlinien in STEMI-Patienten eine frühere Entlassung empfehlen, wiesen *Wegiel et al.* nach, dass in der Realität viel längere Liegezeiten (Median 5 Tage) selbst bei Patienten mit niedrigem Risiko bestehen.¹⁰⁷

In dieser Studie erhielten insgesamt 77% der Patienten während der PCI eine Schleuse von 6F (2mm). Signifikant häufiger wurden diese in der femoralen Gruppe

verwendet. Größere Schleusendurchmesser waren nicht vorhanden. In der radialen Gruppe wurde ca. ein Drittel (32%) der Patienten mit einem 5F Zugang behandelt. In einer Beobachtungsstudie wurden von 1998 bis 2007 über 35000 Patienten nach diagnostischen und interventionellen Eingriffen über den transfemorale Zugang untersucht, um festzustellen, ob sich eine jährliche Besserung der Blutungskomplikationen nachweisen ließ. Dabei konnte gezeigt werden, dass von Jahr zu Jahr eine niedrigere vaskuläre Komplikationsrate auftrat. Diese Tatsache wurde neben der verbesserten Anlage von vaskulären Gefäßverschluss-Systemen auf den verringerten Schleusendurchmesser zurückgeführt. Bei diagnostischer Koronarangiographie konnte bei einem Schleusendurchmesser von 4F ein deutlich niedrigeres Komplikationsrisiko im Vergleich zu größeren Schleusen nachgewiesen werden (OR (95% KI): 7 French vs. 4 French: 13,26 (2,99-58,84)).⁶⁰

Die genannten Ergebnisse zeigen Parallelen zu unseren Auswertungen auf. Auch wenn in den logistischen Regressionsanalysen dieser Arbeit der 6F Zugang keinen konstanten Einflussfaktor auf die gewählten Blutungsereignisse dargestellt hat, so waren deutlich höhere Blutungsprävalenzen in der femoralen Gruppe nach Anwendung des 6F Katheters auszumachen. Dementsprechend schienen möglicherweise aufgrund der signifikant ($p=0,001$) häufigeren Anwendung von 5F Kathetern in der radialen Gruppe weniger zugangsassoziierte Blutungen aufzutreten.

In der Subanalyse hinsichtlich der Strahlenexposition (DAP) zeigten sich keine signifikanten ($p=0,826$) Unterschiede in den beiden Studiengruppen. Dieses Ergebnis zeigt sich deckungsgleich mit Ergebnissen aus größeren Studien, die in sogenannten „high volume“ Zentren, also in Kliniken mit hoher Interventionszahl, durchgeführt wurden.^{53, 54} In vorhergehenden Studien wurde nachgewiesen, dass die Erfahrung des interventionellen Kardiologen einen signifikanten Prädiktor für die Strahlenexposition des Patienten sowie für die Prozedurzeit darstellt.^{108, 109} Ein erfahrener interventioneller Kardiologe nach *Jolly et al.* ist derjenige, der >142 radiale Interventionen im Jahr durchführt.⁵³ In der vorliegenden Arbeit wurden die Interventionen durch interventionellen Kardiologen durchgeführt, die im Jahr >150 radiale PCI erbringen. Hierdurch gleicht sich der Unterschied in der Strahlenexposition der beiden Verfahren an.

Im Hinblick auf die Patientencharakteristiken ist der BMI-Wert ein unabhängiger Prädiktor für eine hohe Strahlenexposition.¹¹⁰ *Shah et al.* konnten einen 2,5fachen

Anstieg der Strahlenbelastung bei Patienten mit einem BMI höher als 30 kg/m² zeigen.¹¹¹

In der Studiengruppe betrug der mediane BMI 28 kg/m² und zeigte keine signifikanten Unterschiede der beiden Studienarme (BMI kg/m² (IQR): femoral: 28 (24-31) bzw. radial: 27 (24-30); p=0,759) auf die Strahlenexposition.

Die oberflächliche Lage der A. radialis ermöglicht eine schnelle und einfache Punktion. Da im umliegenden Gewebe keine großen Venen oder Nerven verlaufen, ist die Punktion meist komplikationslos. Auch wenn es zu den selteneren Fällen zählt, konnte in einer Studie mit retrograder Angiographie der A. radialis in bis zu 13,8% (212 von n=1540) der Patienten eine radiale Gefäßanomalie festgestellt werden.¹¹² Zu diesen zählten hohe Bifurkationen (7%), ein kompletter Loop (2,3%), eine extreme Schlingelung der A. radialis (2%) oder atherosklerotische Plaques und akzessorische Gefäße (2,5%). Die Erfolgsrate der radialen PCI betrug 96,8%. Hierbei war sowohl die Prozedurzeit als auch die Durchleuchtungszeit in Patienten mit Gefäßanomalien etwas länger.¹¹² Neben den Anomalien, die eine PCI komplizieren können, erhöhen komplexe PCI, welche z.B. Hauptstammläsionen oder chronische Okklusionen beinhalten, ebenso die Strahlenbelastung.⁵¹ Die Ergebnisse der Subanalyse entsprechen somit der beschriebenen Literatur. Es konnte eine technische Erfolgsrate von 100% verzeichnet werden, worin kein Crossover von radial nach femoral oder umgekehrt vorlag. Die im Vergleich zur femoralen Gruppe um ca. 24% erhöhte Durchleuchtungszeit nach einer radialen PCI in dieser Studie könnte durch eine höhere Anzahl komplexer Interventionen über die A. radialis erklärt werden. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

4.2 Blutungsprävalenzen und Punktionshöhe

In der vorliegenden Arbeit lagen trotz des verwendeten Angio-Seal™-Verschlusssystem in der femoralen Gruppe höhere Prävalenzen für Blutungsereignisse als in der radialen TR-Band®-Kompressionsgruppe (femoral: 56% versus radial: 37%) vor.

Die häufigste Komplikation nach einer PCI ist die Blutung.²³ Zugangsassoziierte Blutungen erscheinen hierbei viel häufiger als nicht-zugangsassoziierte Blutungen.¹¹³ Dabei liegen die Prävalenzen für sogenannte Major-Blutungen bei ungefähr 0,2-10%.^{26, 114} Vergleicht man zu dem den radialen Zugang mit dem femoralen, so weisen

große Studien niedrigere Blutungskomplikationen über den transradialen Weg im Vergleich zum transfemorale Zugang trotz Anwendung eines Verschlusssystems nach.^{65, 115}

Ratib et al. berichteten sowohl von einer relativen Risikoreduktion um 53-76% für Blutungen unabhängig der gestellten Indikation für die Intervention (stabile KHK OR: 0,24, $p < 0,001$; NSTEMI OR: 0,35, $p < 0,001$; STEMI OR: 0,47, $p < 0,001$), als auch von einer relativen Risikoreduktion um 79-84% für zugangsassoziierten Komplikationen (Stabile KHK OR: 0,21, $p < 0,001$; NSTEMI OR: 0,19; STEMI OR: 0,16, $p < 0,001$) in der radialen Gruppe im Vergleich zum femoralen Zugang. Zudem war der radiale Zugang im Vergleich zum femoralen Zugang trotz Anwendung von Verschlusssystemen komplikationsärmer (radial vs. femoral + Verschlusssystem: OR: 0,24, 95% KI: 0,19 – 0,30, $p < 0,001$).¹¹⁵

Offensichtlich stehen auf dem ersten Blick unsere Ergebnisse mit der beschriebenen Literatur im Einklang. Dennoch scheinen die Raten von Blutungskomplikationen in unserer Studie höher zu sein als sie in großen Studien und Metaanalysen beobachtet wurden. Um diesen Unterschied einzuordnen, muss man einen näheren Blick auf die unterschiedlichen Definitionen von Blutungsereignissen in den vorausgegangenen Studien werfen. Es besteht ein Problem darin, dass uneinheitliche Blutungsdefinitionen von sogenannten Minor- und Major-Blutungen in den Studien verwendet werden. Oftmals reicht das Spektrum der Major-Komplikationen von Hämatomen größer 5 cm bis hin zu tödlichen Blutungen.¹¹⁴ Interessanterweise erhöhen aber nicht nur Major-Blutungen die Mortalitätsrate innerhalb 6 Monaten, sondern auch die Minor-Blutungen.³² Daher lohnt sich auch ein weiterer Blick auf die Hämatom-Definitionen. In manchen Studien zählen Hämatome zu Major-Blutungen wiederum in anderen zu Minor-Blutungen.^{38,116,117} Hierdurch entsteht eine unterschiedliche Einflussrate von Hämatomen auf MACE und Blutungsprävalenzen. In der randomisierten ACUITY Studie wurden STEMI-Patienten zu unterschiedlichen antithrombotischen Therapien mit Bivalirudin nach PCI verglichen und nachbeobachtet. Major-Blutungen wurden hier als Hämatome größer 5cm definiert und stellten einen unabhängigen Risikofaktor der 30-Tages-Mortalität dar. Die Endpunktprävalenz nach Einsatz eines Verschlusssystems lag bei 2,5% und bei 3,3% ohne Verschlusssystem (Relatives Risiko: 0,76; 95% KI: 0,61 – 0,94; $p=0,01$).^{118, 119}

Ausgehend von diesem Ergebnis und der zuvor erwähnten unterschiedlichen Blutungsdefinitionen war es Ziel der vorgelegten Dissertation ein neues Blutungs-

Klassifikationssystem zu definieren, um einen besseren Vergleich nach Anwendung von Verschlussystemen nach PCI zu erreichen. Daher wurden Hämatomgrößen von 5cm als unterer Grenzwert in der studieneigenen FERARI-Klassifikation übernommen. Nach klinischen Überlegungen wurden Hämatome, die größer als eine Handfläche (>15cm) und von ästhetischer und hämodynamischer Relevanz sind, als „groß“ definiert. Vaskuläre Komplikationen wie Pseudoaneurysmen, AV-Fisteln, retroperitoneales Hämatom, Dissektion oder aktive Blutungen wurden in der Kategorie „kompliziert“ zusammengefasst, da die Inzidenzen dieser in den schon etablierten Klassifikationssystemen wie BARC unterschieden werden. In unseren Ergebnissen traten im Beobachtungszeitraum von 30 Tagen in 40% (n=159) von 400 der Patienten zugangsassozierte Blutungen auf. Zu 90% (n=143) bestanden diese aus Hämatomen, wobei diese signifikant häufiger in der femoralen Gruppe im Vergleich zur radialen Gruppe vorkamen (femoral: 45% versus radial: 26,5%, $p = 0,001$). Diese Zahlen spiegelten sich auch im Vergleich mit den etablierten Blutungsklassifikationssystemen wider. Da es sich bei den aufgetretenen Komplikationen in der femoralen Gruppe wie bereits erwähnt um Hämatome und nicht um medizinisch relevante Blutungen handelte, wurden diese von den etablierten Klassifikationssystemen nur in ihren untersten Kategorien als signifikantes Ergebnis erfasst (BARC Typ 1, TIMI minimal und Gusto mild). Demgegenüber konnten in der studieneigenen Klassifikation die Hämatome in ihrer Größe deutlicher differenziert werden und verteilten sich somit signifikant auf FERARI [2] mittlere ($p=0,044$) und FERARI [3] große Hämatome ($p=0,019$) in der femoralen Verschlussgruppe. Blutungskomplikationen wie Dissektionen und AV-Fisteln traten nicht signifikant in 3% der Fälle und ausschließlich in der femoralen Verschlussgruppe auf.

Berücksichtigt man die oben genannten unterschiedlichen Blutungsdefinitionen und exkludiert im nächsten Schritt diejenigen Patienten aus unserer Studie, die Hämatome kleiner 5cm aufwiesen, so kann man einen erneuten Vergleich mit den zuvor erwähnten Analysen ziehen. Hiernach erhält man eine Blutungsprävalenz beim Angio-Seal™ von 18% (n= 36) bezogen auf die Studienpopulation von 200 Patienten im Vergleich mit dem TR-Band® von 20% (n= 39). Somit sinkt die Blutungsprävalenz der femoralen Verschlussgruppe sogar unter die der radialen Kompressionsgruppe. Dieses Ergebnis scheint ungewöhnlich, da der transfemorale Zugangsweg in der aktuellen Literatur mit höheren Komplikationsraten behaftet ist. Allerdings konnten *Andrade et al.* in einem RCT von NSTEMI-Patienten nach PCI und Verwendung des

Angio-Seal™-Verschlussystems zeigen, dass der transfemorale Zugang dem transradialen Zugang nicht unterlegen ist.⁹⁷

Zu den neueren Verschlussystemen gehört das Mynx®-Verschlussystem. Dieses System ist ähnlich dem Angio-Seal™, welches zu den aktiven Gefäßverschlussystemen zählt. Im Gegensatz zum Angio-Seal™ wird ein Gefäßkleber aus einem Polyglycol-Polymer extravasal im Bereich des perkutanen Zugangsweges platziert.⁹¹ Bei Kontakt mit der subkutanen Flüssigkeit dehnt sich das Polymer aus und dichtet somit das Gefäß ab. Innerhalb von 30 Tagen löst sich das Dichtmittel auf und hinterlässt kein Fremdmaterial. *Azmoon et al.* zeigten in einem direkten Vergleich beider Verschlussysteme nach PCI eine vaskuläre Major-Komplikationsrate von 2,1% für beide VCD.¹²⁰ In unserer Studie betrug die Rate an vaskulären Komplikationen bei den femoralen Patienten 56%. Erneut lässt sich die Frage stellen, warum diese Rate so hoch ist. Auch hier lässt sich dies wie folgt beantworten: Wie zuvor erwähnt, variieren die Prävalenzen nach der Art der Blutungsdefinition. In diesem Fall definierten *Azmoon et al.* die vaskulären Major-Komplikationen als eine Notwendigkeit eines chirurgischen Einsatzes aufgrund Geräteversagens sowie als Blutverlust mit einem Hb-Abfall >3g und die Notwendigkeit einer Bluttransfusion.¹²⁰ Diese Definitionen ähneln die der etablierten BARC-Klassifikation Typ 3a und 3b sehr, sodass es sinnvoller erscheint, die Ergebnisse der BARC-Klassifikation aus unserer Studie zum Vergleich zu ziehen. Die Kategorien BARC Typ 3a und 3b traten in 2,5% der femoralen Patienten auf. Somit zeigt sich die Major-Komplikationsrate unserer Arbeit deckungsgleich mit der zuvor erwähnten Studie. Allerdings definierten *Azmoon et al.* auch Minor-Komplikationen, die Hämatome größer 5cm beinhalteten. Hierbei schien Mynx® und Angio-Seal ähnlich wenig Hämatome hervorzurufen (0% vs. 0,5%).¹²⁰ In unserer Kohorte schien die Hämatom-Prävalenz femoral mit 45% deutlich höher zu liegen. Durch die studieneigene FERARI-Klassifikation konnten die Hämatome nach ihrer Größe besser unterteilt werden. Exkludiert man aber die Hämatome kleiner 5cm, so bleibt dennoch eine Prävalenz von 24% für die Angio-Seal™-Gruppe. Warum die Prävalenz so hoch ist, lässt sich somit in dieser Form nicht eindeutig beantworten. Ein möglicher Erklärungsansatz könnte in der Verwendung von potenten Thrombozytenaggregationshemmern, wie Ticagrelor oder Prasugrel, in unserer Studie liegen. In der zuvor erwähnten Studie bekamen die Patienten laut Protokoll lediglich ASS und Clopidogrel in Loading-Dosis.

Da die Blutungsprävalenz bedeutend ist, ergibt sich auch die Frage, inwieweit eine Blutungskomplikation die Kurzzeit- und Langzeitprognose nach einer PCI beeinflussen kann. Hierzu berichteten *Eikelboom et al.* zu NSTEMI-Patienten, die eine PCI und unterschiedliche antithrombotische Therapien erhielten, eine erhöhte Gesamtsterblichkeit innerhalb 30 Tagen nach schweren Blutungen ($p < 0,00001$).³² Auch *Mehran et al.* konnten eine erhöhte Mortalität aufgrund nicht-Bypass-assoziierten Blutungen nach PCI im ersten Jahr zeigen.⁶ Zudem bewiesen weitere Studien und Metaanalysen, dass Blutungen unabhängig von ihrem Ursprungsort mit erhöhtem Risiko für Tod oder Myokardinfarkte innerhalb von 6 Monaten einhergingen.^{29, 121} Zugangsassoziierte Blutungen waren in unseren Ergebnissen signifikant häufiger in der femoralen Verschlussgruppe mit dem Angio-Seal™ zu beobachten als in der radialen Verschlussgruppe mit dem TR-Band® (femoral: 50% versus radial: 35%, $p = 0,001$). Diese sind wie erwähnt auf die bessere Differenzierung durch die FERARI-Klassifikation zurückzuführen. Wohingegen nicht-zugangsassoziierte Blutungen in 14% der Fälle auftraten und sich in beiden Gruppen nicht signifikant unterschieden ($p = 0,83$). Im Gegensatz zu den vergangenen Studien konnte trotz der signifikant unterschiedlichen Blutungsraten in beiden Verschlussgruppen kein Einfluss auf die Entwicklung von kardial unerwünschten Ereignissen innerhalb von 30 Tagen beobachtet werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit legen nahe, dass die Verwendung der neuen FERARI-Klassifikation eine deutlichere Differenzierung von zugangsassoziierten Komplikationen nach Anwendung von Verschlussystemen ermöglicht. Jedoch gehen diese mit erhöhten Blutungsprävalenzen einher. Einen Einfluss auf die MACE erbringt der signifikante Unterschied bezüglich der Endpunktprävalenzen zwischen den beiden Verschlussgruppen dennoch nicht. Allerdings sind weitere größere randomisierte Studien notwendig, um die Fragestellungen zu evaluieren, ob die FERARI-Klassifikation vollständig etabliert werden kann und inwieweit die Klassifikation für MACE eine Rolle spielt.

Verschiedene Untersuchungen zeigten, dass Prädiktoren wie ein hohes Alter, das weibliche Geschlecht oder eine eingeschränkte Nierenfunktion zu erhöhtem Blutungsrisiko nach PCI führen.^{122, 123} Jedoch lässt sich bisher die Frage, ob auch die Punktionshöhe der A. femoralis nach Anwendung eines Verschlussystems nach PCI eine Rolle bei Blutungskomplikationen spielt, nur unzureichend beantworten. Wenige

Studien zeigten, dass die A. femoralis communis einen idealen Zugangsort darstellt. Darüber liegende Punktionen in der A. iliaca externa oder darunter gelegene tiefe Punktionen in der A. femoralis superficialis oder profunda waren mit erhöhten vaskulären Komplikationen verbunden.⁷⁸ Daher erfolgte in der vorliegenden Studie eine Subanalyse zu den Punktionshöhen und der damit verbundenen Blutungskomplikationen. Am häufigsten wurden die A. femoralis communis und die femorale Bifurkation punktiert. Am wenigsten traten Blutungen in der femoralen Bifurkationsgruppe auf (41%). In Kontrast zu bestehender Evidenz zeigten sich häufigere Blutungen in der Gruppe der AFC (62%). Vermehrte Blutungen nach tiefen Punktionen (58%) bestätigten wiederum die wenigen Studien. Es gab keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Basischarakteristiken oder Indikationen in der Subgruppe. Jedoch wurden Frauen im Vergleich zu Männern signifikant häufiger (63%) distal punktiert. Da wie zuvor erwähnt Frauen ein höheres Blutungsrisiko aufweisen, könnte möglicherweise die hohe Anzahl der Blutungen in der Gruppe der tiefen Punktionen auch durch den hohen Frauenanteil erklärt werden.

Um die A. femoralis communis aufzufinden, gibt es verschiedene Techniken, die angewendet werden können. Klassischerweise, wie auch in dieser Arbeit durchgeführt, palpiert man entlang anatomischer Landmarken. Im Falle der A. femoralis nimmt man die Mitte einer sich ausgedachten Linie zwischen Spina iliaca anterior superior sowie dem Tuberculum pubicum. Unter Pulspalpation punktiert man danach 2 bis 3cm unterhalb dieses gedachten Mittelpunktes. Zur Unterstützung des manuell festgelegten Punktionsortes kann die fluoroskopische Darstellung des Femurkopfes dienen. Hierbei versucht man das Gefäß in Höhe der distalen Hüftkopfhälfte zu treffen.^{78, 124} Einer neueren Technik entspricht die Ultraschall-gesteuerte Punktion. Mithilfe der Sonde kann dabei die Bifurkation der Femoralarterie sowie die AFC dargestellt werden. Durch die Doppler-Funktion kann zudem die Arterie von der Vene unterschieden werden. Um den Stellenwert dieser Methode zu untersuchen gab es im letzten Jahrzehnt einige Studien. *Gedikoglu et al.* fanden zwar keinen Unterschied im Vergleich zur manuellen Punktion in Bezug auf Blutungskomplikationen, dennoch schien durch die Ultraschall-gesteuerte Punktion die Anzahl der Versuche bis zur erfolgreichen Punktion weniger und die Zeit bis zur Platzierung der Gefäßschleuse kürzer zu sein.¹²⁵ Andere Metaanalysen wiederum wiesen weniger vaskuläre Komplikationen, insbesondere weniger lokale Hämatome durch die Ultraschall-gesteuerte Punktion in femoralen Patienten im Vergleich zur Fluoroskopie-gesteuerten

Punktion nach (1,9% vs. 4,3%, $p < 0,01$).^{126, 127} Nebenbei erwähnt schien die Ultraschall-gesteuerte radiale Punktion keinen signifikanten Vorteil in Bezug auf zugangsassoziierte Hämatomem zu bringen.¹²⁸

In der vorliegenden Arbeit war die lokale Komplikationsrate, insbesondere die Rate an femoralen Hämatomem mit 45% hoch. Majorkomplikationen in der femoralen Gruppe wie Fistelbildung oder Aneurysmen traten nur in 3,5% der Fälle auf. Auf der Grundlage der dargestellten Ergebnisse der Ultraschall-gesteuerten Punktion, wäre es lohnenswert zu untersuchen, ob eine initiale ultraschallgesteuerte Punktion der A. femoralis und der nachfolgende Einsatz eines Verschlusssystem die zugangsassoziierte Komplikationsraten besser senken würden.

Der BMI stellt in der Literatur einen weiteren kontrovers diskutierten Prädiktor für Blutungen dar. *Gruberg et al.* analysierten den Einfluss des BMI von PCI-Patienten auf ihre Kurzzeit- und Langzeit-Outcomes. Sie teilten die Patienten in normale mit einem BMI von 18,5-24,9 kg/m², übergewichtige mit einem BMI von 25-30 kg/m² und adipöse mit einem BMI von >30 kg/m² auf. Trotz hoher angiographischer Erfolgsrate stellte sich eine signifikant erhöhte Mortalität im ersten Jahr für Patienten mit normalem BMI verglichen mit übergewichtigen und adipösen Patienten (10,6% versus 5,7% versus 4,9%, $p < 0,0001$) dar. Interessanterweise konnte auch eine signifikant höhere Rate für Blutungskomplikationen ($p = 0,01$) und vaskuläre Komplikationen ($p < 0,001$) in den normalgewichtigen Patienten im Vergleich mit den anderen beiden Gruppen herausgefunden werden, was als „obesity paradox“ bezeichnet wurde.¹²⁹

Im Gegensatz dazu konnten *Akin et al.* in einer großen deutschen Registerstudie zu medikamentenfreisetzenden Stents, dem DES.DE, keine signifikanten Unterschiede bezüglich Tod, MACE, oder TVR in den nach ihrem BMI eingeteilten drei Patientengruppen feststellen.¹³⁰ Schwere Blutungen waren selten und erbrachten im Vergleich der drei Gruppen keine signifikanten Ergebnisse, wohingegen kleine Blutungen signifikant öfter in den Patienten mit normalem BMI vorkamen (57,2% versus 46,3% und 45,7%, $p < 0,001$).

Unsere Ergebnisse schienen ähnlich mit den erwähnten Studien zu sein und das sogenannte „obesity paradox“ zu bestätigen. Signifikant häufigere Blutungen (62%) traten in der AFC-Gruppe auf, wobei diese Patienten im Vergleich zu der femoralen Bifurkations- oder tiefen Punktionsgruppe einen niedrigeren BMI hatten (AFC: 26kg/m² versus femorale Bifurkation: 29,5 kg/m² und tiefe Punktion: 29,6 kg/m², $p = 0,038$). Betrachtet man die Zahlen näher, so lässt sich im Umkehrschluss auch vermuten, dass

Patienten mit signifikant höherem BMI von den interventionellen Kardiologen eher distaler punktiert wurden als die anderen Patienten.

Nach GUSTO ist eine schwere Blutung definiert als intrazerebrale Blutung oder mit hämodynamischer Relevanz, welches einer medizinischen Versorgung bedarf.⁹⁹

In unserer Subanalyse konnte eine Blutung nach GUSTO schwer 1% (1 von n=95) klassifiziert werden. Diese trat nach der Punktion der A. femoralis communis auf. Im Vergleich mit den anderen Punktionshöhen ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied. In allen drei Subgruppen stellten Hämatome die häufigste Komplikationsart dar, die somit in der FERARI-Klassifikation [1] (<5cm) abgebildet wurden.

Auch in Anbetracht der prä-, peri- und post-prozeduralen antithrombotischen Therapieregimes ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der Blutungskomplikationen nach den unterschiedlichen Punktionshöhen. Dies deutet daraufhin, dass die Medikation eher keinen verzerrenden Einfluss auf die Blutungen hatte.

Zusammenfassend konnten in der Subanalyse selten Blutungen schweren Grades dokumentiert werden. Es wäre interessant zu wissen, ob schwere Blutungen in Abhängigkeit der Punktionshöhe mit ähnlichen Ergebnissen resultieren. Daher bedarf es hier Analysen in größeren randomisierten Studien, um diese Fragestellung weiterführend zu evaluieren.

4.3 Endpunkte und antithrombotische Therapie

Nachdem die Endpunkte hinsichtlich der Blutungsprävalenzen und -arten betrachtet worden sind, lohnt sich ebenfalls ein Blick auf die prä- und periinterventionelle antithrombotische Therapie der Patienten. In der vorliegenden Arbeit konnte keines der Mono- oder Dualtherapien als konstanter Risikofaktor für das Auftreten von Blutungsereignissen identifiziert werden. Betrachtet man die PCI-Indikationen, so waren diese innerhalb der Gruppen hinsichtlich kardialer Notfälle (i.e. STEMI, NSTEMI und instabile AP) gleich verteilt (femoral: 47,5% vs. radial: 47,5%). Laut aktueller europäischer Leitlinie soll sofort nach Diagnosestellung eines STEMI die Gabe von ASS und einem Thienopyridin erfolgen.⁹⁸ Dementsprechend lässt sich auch die häufige präinterventionelle Gabe von Acetylsalicylsäure in beiden Studienarmen besser erklären.

Für die periinterventionelle Monotherapie mit Clopidogrel zeigte sich ein statistischer Trend ($p=0,070$) hinsichtlich der femoralen Gruppe. Auch wenn die stabile AP als PCI-Indikation keinen signifikanten Unterschied in beiden Studienarmen ergab, so wurde doch häufiger diese Diagnose in der femoralen Angio-Seal™-Gruppe gestellt (femoral: 25% vs. radial: 19%, $p=0,148$). Unter diesem Aspekt lässt sich die häufigere Clopidogrel-Gabe besser einordnen. Interessant dabei ist dennoch die Tatsache, dass trotz der nachgewiesenen besseren Eigenschaften von Clopidogrel bezüglich Blutungsereignissen, es häufiger zu Blutungen in der femoralen Gruppe kam. Jedoch beziehen sich die niedrigen Blutungsereignisse unter Clopidogrel im Vergleich zu den Thienopyridinen in der Literatur auf sogenannte Major-Blutungen.^{44, 45} In unserer Arbeit bestanden die Blutungen der femoralen Gruppe größtenteils aus Hämatomen und diese hatten auf die MACE innerhalb der 30 Tage keinen Einfluss. Deshalb könnte das diskordante Ergebnis zur Literatur außer Acht gelassen werden.

Das duale Loading mit Acetylsalicylsäure und Prasugrel wurde signifikant ($p=0,023$) häufiger in der radialen Gruppe im Vergleich zur femoralen Gruppe angewendet. Die Thienopyridin-Gabe bei STEMI oder NSTEMI ist wie zuvor erwähnt leitliniengerecht. Es gab allerdings keine Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung der Indikationen zwischen beiden Gruppen, sodass beide Studienarme auch gleich häufig die Kombination aus Acetylsalicylsäure und Prasugrel hätten bekommen können. Eine mögliche Begründung könnte darin liegen, dass die Koronararterien der radialen Patienten schon bekannt waren. Dies stellt auch nach europäischer Leitlinie bei der Gabe von Prasugrel als Loading eine Empfehlung dar. Weiterhin könnte ein Bias aufgrund der interventionellen Kardiologen liegen, da die periinterventionelle Therapie an kein Studienprotokoll gebunden war. Warum es letztlich zu diesem signifikanten Ergebnis trotz gleichmäßiger Verteilung der kardialen Notfälle in beiden Gruppen kam, bleibt unklar.

4.4 Studienlimitierung

Die Haupteinschränkung der vorliegenden Studie liegt darin, dass es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie mit konsekutivem Einschluss der Patienten ohne Randomisierung handelt. Auch waren die interventionellen Kardiologen an kein Studienprotokoll gebunden. Diese Umstände lassen wiederum nicht ausschließen, dass gewisse Verzerrungen durch Vorerkrankungen, Risikofaktoren, Entscheidungen

der interventionellen Kardiologen bezüglich Wahl der Zugangsart, Schleusengrößen, Kathetermaterialien oder Antikoagulanzen entstanden sind.

Die im Rahmen dieser Arbeit genannte FERARI-Klassifikation wurde erstmalig verwendet und ist somit in keiner anderen Studie evaluiert worden. Somit ist auch unklar, inwieweit sich die Kategorisierung und die gewählten Grenzwerte der Hämatoeme etablieren lassen. Auch wenn eine bessere Subklassifizierung der Hämatoeme dadurch gelingt, scheint eine gewisse Verzerrung der Blutungsprävalenzen (femoral: 56% vs. radial: 37%) im Vergleich zu anderen wissenschaftlichen Arbeiten vorhanden zu sein.

Additiv muss gesagt werden, dass eine Beeinflussung der Studienendpunkte durch eine kleine Studiengruppe möglich ist.

Außerdem muss man hinzufügen, dass der Follow-Up zwar bis 2018 (für die Teilstudie StarClose SE® vs. TR-Band®) erfolgte, jedoch in dieser Datenanalyse nicht als aktuelle Analyse mit aufgenommen wurde.

Zuletzt muss erwähnt werden, dass der 30 Tage Follow-Up telefonisch erfolgte. Durch standardisierte Fragen an die Patienten wurde versucht vergleichbare Informationen zu sammeln. Dennoch lässt sich nicht sicher behaupten, ob alle Patienten sich an alle relevanten Ereignisse (i.e. Hämatomgröße in 30 Tagen, Zahnfleischbluten usw.) erinnern konnten und diese auch lückenlos weitergegeben haben.

4.5 Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass der transfemorale Zugang nach PCI mit Anwendung des Angio-Seal™-Verschlusssystem mit höheren zugangsassoziierten Blutungskomplikationen einhergeht als der transradiale Zugang mit Anwendung des TR-Bandes®. Dabei handelte es sich häufig um Hämatoeme kleiner als 5cm. Betrachtet man die Ergebnisse unter Ausschluss der Hämatoeme, so zeigen sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der zugangsassoziierten Blutungsereignisse. Schwere Blutungen oder Komplikationen waren in beiden Studiengruppen selten. Es konnten keine Unterschiede in Bezug auf klinisch unerwünschte Ereignisse im Beobachtungszeitraum zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Daher konnten auch keine konstanten Einflussfaktoren für das Auftreten von Blutungsereignissen ausgemacht werden. In beiden Gruppen war die Strahlenexposition gleich hoch.

Der Vergleich unterschiedlicher Punktionshöhen der A. femoralis bezüglich Blutungsraten erbrachte keinen Unterschied. Lediglich ein statistischer Trend hinsichtlich reduzierter Blutungsraten ergab sich bei Punktion der femoralen Bifurkation. In welchem Maß die niedrige Komplikationsrate auf die femorale Bifurkation zurückzuführen ist, sollte in weiteren größeren Studien untersucht werden. Neben den bestehenden Blutungsklassifikationen konnten durch die studieneigene FERARI-Klassifikation Blutungsereignisse (i.e. Hämatome) detaillierter beschrieben und eingeteilt werden. Inwieweit diese Klassifikation für zukünftige Untersuchungen hilfreich sein kann, muss durch weiteren Einsatz in größeren Studien untersucht werden.

5 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde die Effektivität zweier Gefäßverschluss-Systeme hinsichtlich der Prävalenz von Blutungsereignissen und Komplikationen nach perkutaner Koronarintervention analysiert. Es wurden konsekutiv 400 Patienten nach PCI eingeschlossen, wenn sie im Anschluss entweder ein femorales Angio-Seal™ bzw. ein radiales TR-Band™ als Verschlussystem erhielten.

Die primären Endpunkte stellten alle zugangsassozierten Komplikationen wie Hämatome, Blutungen, Pseudoaneurysmen, arteriovenöse Fisteln und retroperitoneale Hämatome sowie nicht-zugangsassoziierte Blutungen dar. Diese wurden nach den etablierten Blutungsklassifikationssystemen wie BARC, GUSTO und TIMI sowie der studieneigenen FERARI Klassifikation ausgewertet. Sekundäre Endpunkte stellten unerwünschte kardiale Ereignisse wie Myokardinfarkt, Schlaganfall, Stentthrombosen und Tod dar. Zudem wurden Subanalysen zu Prozedurcharakteristika hinsichtlich Strahlenbelastung und Blutungen in Abhängigkeit der Punktionshöhe der A. femoralis durchgeführt.

Der primäre Endpunkt wurde im Beobachtungszeitraum von 30 Tagen von insgesamt 185 Patienten erreicht. Dabei traten signifikant häufiger zugangsassozierte Blutungen in femoralen (100, 54%) als in radialen (59, 32%) Patienten auf. Nicht-zugangsassozierte Blutungen traten in 12 (6%) femoralen und 14 (8%) radialen Patienten auf. Größtenteils bestanden die zugangsassozierten Komplikationen aus Hämatomen, weshalb sie auch in die niedrigsten Kategorien der zuvor beschriebenen Blutungsklassifikationen kategorisiert wurden. Schwere Blutungen oder komplizierte Ereignisse traten selten auf. Ebenso fiel die Ereignisrate von ungünstigen klinischen Ereignissen klein aus. Es kam zu insgesamt 2 Todesfällen (0,5%). Jedoch standen diese in keinem Zusammenhang mit Blutungsereignissen. In den uni- und multivariaten Analysen konnte keine der gewählten unabhängigen Variablen als konstanter Einflussfaktor für die Blutungsereignisse identifiziert werden. In den weiteren Subanalysen zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich der Strahlenbelastung in beiden Gruppen.

Weiterhin konnten keine Unterschiede im Vergleich der unterschiedlichen Punktionshöhen der A. femoralis bezüglich Blutungskomplikationen festgestellt werden. Einen leichten statistischen Trend zu reduzierten Blutungskomplikationen zeigte sich bei der Punktion der femoralen Bifurkation.

Die Blutungsprävalenz des femoralen Zugangs mit 56% und des radialen Zugangs mit 37% im Vergleich zu den Daten aus der aktuellen Literatur scheint hoch zu sein. Eine Erklärung hierfür liefert jedoch die detaillierte Differenzierung der zugangsassoziierten Komplikationen, insbesondere der Hämatomgröße, durch die studieneigene FERARI-Klassifikation sowie die postinterventionelle Gabe von potenten Thrombozytenhemmern, den neuen Thienopyridinen (Prasugrel).

Zusammenfassend konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass der transfemorale Zugang trotz Anwendung des Angio-Seals™ mit höheren Blutungsprävalenzen assoziiert ist als der transradiale Zugang nach Anwendung des TR-Bandes®.

Abzüglich der Hämatome, die die häufigsten Komplikationen darstellten, ist das femorale Angio-Seal™ genauso sicher wie das radiale TR-Band® nach PCI. Die Blutungen innerhalb von 30 Tagen nach Intervention sind weder morbiditäts- noch mortalitätsbeeinflussend. Entgegen anderweitiger wissenschaftlicher Daten ist zudem der radiale Zugang nicht mit erhöhter Strahlenexposition assoziiert. Die Frage, ob eine Punktion der femoralen Bifurkation tatsächlich mit weniger Blutungskomplikationen einhergeht, sollte in Studien mit größerer Population evaluiert werden.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Koch-Institut, R: Gesundheit in Deutschland Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2015. [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtld/gesundheit_in_deutschland_2015.pdf? blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtld/gesundheit_in_deutschland_2015.pdf?blob=publicationFile). Abgerufen 08.04.2022.
2. Collet, JP, Thiele, H, Barbato, E, Barthelémy, O, Bauersachs, J, Bhatt, DL, Dendale, P, Dorobantu, M, Edvardsen, T, Folliguet, T, Gale, CP, Gilard, M, Jobs, A, Juni, P, Lambrinou, E, Lewis, BS, Mehilli, J, Meliga, E, Merkely, B, Mueller, C, Roffi, M, Rutten, FH, Sibbing, D, Siontis, GCM, Group, ESCSD: 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 42: 1289-1367, 2021. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
3. Neumann, FJ, Sousa-Uva, M, Ahlsson, A, Alfonso, F, Banning, AP, Benedetto, U, Byrne, RA, Collet, JP, Falk, V, Head, SJ, Juni, P, Kastrati, A, Koller, A, Kristensen, SD, Niebauer, J, Richter, DJ, Seferovic, PM, Sibbing, D, Stefanini, GG, Windecker, S, Yadav, R, Zembala, MO: [2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization]. *Kardiol Pol*, 76: 1585-1664, 2018. <https://doi.org/10.5603/KP.2018.0228>
4. Kastrati, A, Neumann, FJ, Mehilli, J, Byrne, RA, Iijima, R, Buttner, HJ, Khattab, AA, Schulz, S, Blankenship, JC, Pache, J, Minners, J, Seyfarth, M, Graf, I, Skelding, KA, Dirschinger, J, Richardt, G, Berger, PB, Schomig, A, Investigators, I-RT: Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*, 359: 688-696, 2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802944>
5. Kwok, CS, Khan, MA, Rao, SV, Kinnaird, T, Sperrin, M, Buchan, I, de Belder, MA, Ludman, PF, Nolan, J, Loke, YK, Mamas, MA: 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, 2015. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001645>
6. Mehran, R, Pocock, S, Nikolsky, E, Dangas, GD, Clayton, T, Claessen, BE, Caixeta, A, Feit, F, Manoukian, SV, White, H, Bertrand, M, Ohman, EM, Parise, H, Lansky, AJ, Lincoff, AM, Stone, GW: Impact of bleeding on mortality after percutaneous coronary intervention results from a patient-level pooled analysis of the REPLACE-2 (randomized evaluation of PCI linking angiomax to reduced clinical events), ACUITY (acute catheterization and urgent intervention triage strategy), and HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trials. *JACC Cardiovasc Interv*, 4: 654-664, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2011.02.011>
7. Chhatrwalla, AK, Amin, AP, Kennedy, KF, House, JA, Cohen, DJ, Rao, SV, Messenger, JC, Marso, SP, National Cardiovascular Data, R: Association between bleeding events and in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention. *JAMA*, 309: 1022-1029, 2013. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.1556>
8. Mamas, MA, Ratib, K, Routledge, H, Neyses, L, Fraser, DG, de Belder, M, Ludman, PF, Nolan, J, British Cardiovascular Intervention, S, the National Institute for Cardiovascular Outcomes, R: 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: 698-706, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.03.011>
9. Tavaris, DR, Wang, Y, Jacobs, S, Gallauresi, B, Curtis, J, Messenger, J, Resnic, FS, Fitzgerald, S: Bleeding and vascular complications at the femoral access site following percutaneous coronary intervention (PCI): an evaluation of hemostasis strategies. *J Invasive Cardiol*, 24: 328-334, 2012.
 10. Lüscher, TF: Blick zurück auf grosse Ärzte, ihre Taten und die Folgen. *Cardiovasc Med*, 21: 241-243, 2018. <https://doi.org/https://doi.org/10.4414/cvm.2018.00577>
 11. Mueller, RL, Sanborn, TA: The history of interventional cardiology: cardiac catheterization, angioplasty, and related interventions. *Am Heart J*, 129: 146-172, 1995.
 12. Lapp, H: *Das Herzkatheterbuch*, Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag, 2005.
 13. Eichstädt, HF, R. ; Zeitler, E.: *Herz Grosse Gefässe: Diagnostik mit bildgebenden Verfahren*, Berlin, Springer-Verlag, 1996.
 14. Gruntzig, A: Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet*, 1: 263, 1978.
 15. Herzstiftung, D: 32. Deutscher Herzbericht 2020, 2021, Kapitel 8.3.2.1 : Zahl der Linksherzkatheter-Untersuchungen <https://www.herzstiftung.de/system/files/2021-06/Deutscher-Herzbericht-2020.pdf>. Abgerufen 08.04.2022.
 16. Campeau, L: Percutaneous radial artery approach for coronary angiography. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 16: 3-7, 1989.
 17. Kiemeneij, F, Laarman, GJ: Percutaneous transradial artery approach for coronary stent implantation. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 30: 173-178, 1993. <https://doi.org/10.1002/ccd.1810300220>
 18. Bauer, T, Hochadel, M, Brachmann, J, Schachinger, V, Boekstegers, P, Zrenner, B, Zahn, R, Zeymer, U, Arbeitsgemeinschaft leitende kardiologische, K: 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*, 2015. <https://doi.org/10.1002/ccd.25987>
 19. Valle, JA, Kaltenbach, LA, Bradley, SM, Yeh, RW, Rao, SV, Gurm, HS, Armstrong, EJ, Messenger, JC, Waldo, SW: Variation in the Adoption of Transradial Access for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Insights From the NCDR CathPCI Registry. *JACC Cardiovasc Interv*, 10: 2242-2254, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.07.020>
 20. Giannini, F, Candilio, L, Mitomo, S, Ruparella, N, Chieffo, A, Baldetti, L, Ponticelli, F, Latib, A, Colombo, A: A Practical Approach to the Management of Complications During Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv*, 11: 1797-1810, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.05.052>
 21. Movahed, MR, Hashemzadeh, M, Jamal, MM, Ramaraj, R: Decreasing in-hospital mortality of patients undergoing percutaneous coronary intervention with persistent higher mortality rates in women and minorities in the United States. *J Invasive Cardiol*, 22: 58-60, 2010.
 22. Oweida, SW, Roubin, GS, Smith, RB, 3rd, Salam, AA: Postcatheterization vascular complications associated with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Vasc Surg*, 12: 310-315, 1990.
 23. Messina, LM, Brothers, TE, Wakefield, TW, Zelenock, GB, Lindenauer, SM, Greenfield, LJ, Jacobs, LA, Fellows, EP, Grube, SV, Stanley, JC: Clinical characteristics and surgical management of vascular complications in patients

- undergoing cardiac catheterization: interventional versus diagnostic procedures. *J Vasc Surg*, 13: 593-600, 1991.
24. Mehran, R, Pocock, SJ, Nikolsky, E, Clayton, T, Dangas, GD, Kirtane, AJ, Parise, H, Fahy, M, Manoukian, SV, Feit, F, Ohman, ME, Witzenbichler, B, Guagliumi, G, Lansky, AJ, Stone, GW: A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*, 55: 2556-2566, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.09.076>
 25. Feit, F, Voeltz, MD, Attubato, MJ, Lincoff, AM, Chew, DP, Bittl, JA, Topol, EJ, Manoukian, SV: Predictors and impact of major hemorrhage on mortality following percutaneous coronary intervention from the REPLACE-2 Trial. *Am J Cardiol*, 100: 1364-1369, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.06.026>
 26. Manoukian, SV, Feit, F, Mehran, R, Voeltz, MD, Ebrahimi, R, Hamon, M, Dangas, GD, Lincoff, AM, White, HD, Moses, JW, King, SB, 3rd, Ohman, EM, Stone, GW: Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY Trial. *J Am Coll Cardiol*, 49: 1362-1368, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.027>
 27. Rao, AK, Pratt, C, Berke, A, Jaffe, A, Ockene, I, Schreiber, TL, Bell, WR, Knatterud, G, Robertson, TL, Terrin, ML: Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial-phase I: hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. *J Am Coll Cardiol*, 11: 1-11, 1988. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(88\)90158-1](https://doi.org/10.1016/0735-1097(88)90158-1)
 28. investigators, G: An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 329: 673-682, 1993. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309023291001>
 29. Rao, SV, O'Grady, K, Pieper, KS, Granger, CB, Newby, LK, Van de Werf, F, Mahaffey, KW, Califf, RM, Harrington, RA: Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*, 96: 1200-1206, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.06.056>
 30. Mehran, R, Rao, SV, Bhatt, DL, Gibson, CM, Caixeta, A, Eikelboom, J, Kaul, S, Wiviott, SD, Menon, V, Nikolsky, E, Serebruany, V, Valgimigli, M, Vranckx, P, Taggart, D, Sabik, JF, Cutlip, DE, Krucoff, MW, Ohman, EM, Steg, PG, White, H: Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*, 123: 2736-2747, 2011. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449>
 31. Ndrepepa, G, Neumann, FJ, Richardt, G, Schulz, S, Tolg, R, Stoyanov, KM, Gick, M, Ibrahim, T, Fiedler, KA, Berger, PB, Laugwitz, KL, Kastrati, A: Prognostic value of access and non-access sites bleeding after percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv*, 6: 354-361, 2013. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000433>
 32. Eikelboom, JW, Mehta, SR, Anand, SS, Xie, C, Fox, KA, Yusuf, S: Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*, 114: 774-782, 2006. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.612812>
 33. Ndrepepa, G, Schuster, T, Hadamitzky, M, Byrne, RA, Mehilli, J, Neumann, FJ, Richardt, G, Schulz, S, Laugwitz, KL, Massberg, S, Schomig, A, Kastrati, A: Validation of the Bleeding Academic Research Consortium definition of bleeding in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 125: 1424-1431, 2012. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.060871>

34. Verheugt, FW, Steinhubl, SR, Hamon, M, Darius, H, Steg, PG, Valgimigli, M, Marso, SP, Rao, SV, Gershlick, AH, Lincoff, AM, Mehran, R, Stone, GW: Incidence, prognostic impact, and influence of antithrombotic therapy on access and nonaccess site bleeding in percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv*, 4: 191-197, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2010.10.011>
35. Kikkert, WJ, Delewi, R, Ouweneel, DM, van Nes, SH, Vis, MM, Baan, J, Jr., Koch, KT, Dangas, GD, Mehran, R, de Winter, RJ, Peters, RJ, Piek, JJ, Tijssen, JG, Henriques, JP: 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: 622-630, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.01.162>
36. Giustino, G, Colombo, A, Camaj, A, Yasumura, K, Mehran, R, Stone, GW, Kini, A, Sharma, SK: Coronary In-Stent Restenosis: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*, 80: 348-372, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.05.017>
37. Ibanez, B, James, S, Agewall, S, Antunes, MJ, Bucciarelli-Ducci, C, Bueno, H, Caforio, ALP, Crea, F, Goudevenos, JA, Halvorsen, S, Hindricks, G, Kastrati, A, Lenzen, MJ, Prescott, E, Roffi, M, Valgimigli, M, Varenhorst, C, Vranckx, P, Widimsky, P, Group, ESCSD: 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: 119-177, 2018. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
38. Stone, GW, Witzenbichler, B, Guagliumi, G, Peruga, JZ, Brodie, BR, Dudek, D, Kornowski, R, Hartmann, F, Gersh, BJ, Pocock, SJ, Dangas, G, Wong, SC, Kirtane, AJ, Parise, H, Mehran, R, Investigators, H-AT: Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 358: 2218-2230, 2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708191>
39. Hibbert, B, MacDougall, A, Labinaz, M, O'Brien, ER, So, DY, Dick, A, Glover, C, Froeschl, M, Marquis, JF, Wells, GA, Blondeau, M, Le May, MR: Bivalirudin for primary percutaneous coronary interventions: outcome assessment in the Ottawa STEMI registry. *Circ Cardiovasc Interv*, 5: 805-812, 2012. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.968966>
40. Shah, A, Feldman, DN: Outcome of the HORIZONS-AMI trial: bivalirudin enhances long-term survival in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing angioplasty. *Vasc Health Risk Manag*, 8: 115-123, 2012. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S23491>
41. Ndrepepa, G, Neumann, FJ, Deliargyris, EN, Mehran, R, Mehilli, J, Ferenc, M, Schulz, S, Schomig, A, Kastrati, A, Stone, GW: Bivalirudin versus heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: pooled analysis from the ACUITY and ISAR-REACT 4 trials. *Circ Cardiovasc Interv*, 5: 705-712, 2012. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.972869>
42. Nairooz, R, Sardar, P, Amin, H, Swaminathan, RV, Kim, LK, Chatterjee, S, Feldman, DN: Meta-analysis of randomized clinical trials comparing bivalirudin versus heparin plus glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients undergoing percutaneous coronary intervention and in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 114: 250-259, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.04.033>

43. Dobies, DR, Barber, KR, Cohoon, AL: The effect of bivalirudin and closure device on bleeding outcomes after percutaneous coronary interventions. *Open Heart*, 1: e000087, 2014. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2014-000087>
44. Wiviott, SD, Braunwald, E, McCabe, CH, Montalescot, G, Ruzyllo, W, Gottlieb, S, Neumann, FJ, Ardissino, D, De Servi, S, Murphy, SA, Riesmeyer, J, Weerakkody, G, Gibson, CM, Antman, EM, Investigators, T-T: Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 357: 2001-2015, 2007. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706482>
45. Wallentin, L, Becker, RC, Budaj, A, Cannon, CP, Emanuelsson, H, Held, C, Horrow, J, Husted, S, James, S, Katus, H, Mahaffey, KW, Scirica, BM, Skene, A, Steg, PG, Storey, RF, Harrington, RA, Investigators, P, Freij, A, Thorsen, M: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 361: 1045-1057, 2009. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327>
46. Bavishi, C, Panwar, S, Messerli, FH, Bangalore, S: 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: 809-817, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.05.058>
47. Kuipers, G, Velders, XL, Piek, JJ: Exposure of cardiologists from interventional procedures. *Radiat Prot Dosimetry*, 140: 259-265, 2010. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncq113>
48. Koenig, TR, Wolff, D, Mettler, FA, Wagner, LK: Skin injuries from fluoroscopically guided procedures: part 1, characteristics of radiation injury. *AJR Am J Roentgenol*, 177: 3-11, 2001. <https://doi.org/10.2214/ajr.177.1.1770003>
49. Smilowitz, NR, Balter, S, Weisz, G: Occupational hazards of interventional cardiology. *Cardiovasc Revasc Med*, 14: 223-228, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2013.05.002>
50. Balter, S, Hopewell, JW, Miller, DL, Wagner, LK, Zelefsky, MJ: Fluoroscopically guided interventional procedures: a review of radiation effects on patients' skin and hair. *Radiology*, 254: 326-341, 2010. <https://doi.org/10.1148/radiol.2542082312>
51. Fetterly, KA, Lennon, RJ, Bell, MR, Holmes, DR, Jr., Rihal, CS: Clinical determinants of radiation dose in percutaneous coronary interventional procedures: influence of patient size, procedure complexity, and performing physician. *JACC Cardiovasc Interv*, 4: 336-343, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2010.10.014>
52. Metz, D, Meyer, P, Touati, C, Coste, P, Petiteau, PY, Durand, P, Faivre, R, Lefevre, T, Elaerts, J: Comparison of 6F with 7F and 8F guiding catheters for elective coronary angioplasty: results of a prospective, multicenter, randomized trial. *Am Heart J*, 134: 131-137, 1997.
53. Jolly, SS, Cairns, J, Niemela, K, Steg, PG, Natarajan, MK, Cheema, AN, Rao, SV, Cantor, WJ, Dzavik, V, Budaj, A, Sheth, T, Valentin, V, Fung, A, Widimsky, P, Ferrari, E, Gao, P, Jdrzejewski, B, Mehta, SR, Investigators, R: Effect of radial versus femoral access on radiation dose and the importance of procedural volume: a substudy of the multicenter randomized RIVAL trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 6: 258-266, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2012.10.016>
54. Rigattieri, S, Sciahbasi, A, Drefahl, S, Mussino, E, Cera, M, Di Russo, C, Fedele, S, Pugliese, FR: Transradial access and radiation exposure in diagnostic and interventional coronary procedures. *J Invasive Cardiol*, 26: 469-474, 2014.
55. Brueck, M, Bandorski, D, Kramer, W, Wiczorek, M, Holtgen, R, Tillmanns, H: A randomized comparison of transradial versus transfemoral approach for

- coronary angiography and angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv*, 2: 1047-1054, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2009.07.016>
56. Lange, HW, von Boetticher, H: Randomized comparison of operator radiation exposure during coronary angiography and intervention by radial or femoral approach. *Catheter Cardiovasc Interv*, 67: 12-16, 2006. <https://doi.org/10.1002/ccd.20451>
57. Shah, B, Bangalore, S, Feit, F, Fernandez, G, Coppola, J, Attubato, MJ, Slater, J: Radiation exposure during coronary angiography via transradial or transfemoral approaches when performed by experienced operators. *Am Heart J*, 165: 286-292, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.08.016>
58. Plourde, G, Pancholy, SB, Nolan, J, Jolly, S, Rao, SV, Amhed, I, Bangalore, S, Patel, T, Dahm, JB, Bertrand, OF: Radiation exposure in relation to the arterial access site used for diagnostic coronary angiography and percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 2015. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00305-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00305-0)
59. Sciahbasi, A, Frigoli, E, Sarandrea, A, Rothenbuhler, M, Calabro, P, Lupi, A, Tomassini, F, Cortese, B, Rigattieri, S, Cerrato, E, Zavalloni, D, Zingarelli, A, Calabria, P, Rubartelli, P, Sardella, G, Tebaldi, M, Windecker, S, Juni, P, Heg, D, Valgimigli, M: Radiation Exposure and Vascular Access in Acute Coronary Syndromes: The RAD-Matrix Trial. *J Am Coll Cardiol*, 69: 2530-2537, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.018>
60. Applegate, RJ, Sacrinty, MT, Kutcher, MA, Kahl, FR, Gandhi, SK, Santos, RM, Little, WC: Trends in vascular complications after diagnostic cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention via the femoral artery, 1998 to 2007. *JACC Cardiovasc Interv*, 1: 317-326, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2008.03.013>
61. Romagnoli, E, Mann, T, Sciahbasi, A, Pendenza, G, Biondi-Zoccai, GG, Sangiorgi, GM: Transradial approach in the catheterization laboratory: pros/cons and suggestions for successful implementation. *Int J Cardiol*, 163: 116-124, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.11.002>
62. Safley, DM, Amin, AP, House, JA, Baklanov, D, Mills, R, Giersiefen, H, Bremer, A, Marso, SP: Comparison of costs between transradial and transfemoral percutaneous coronary intervention: a cohort analysis from the Premier research database. *Am Heart J*, 165: 303-309 e302, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.10.004>
63. Mehta, SR, Jolly, SS, Cairns, J, Niemela, K, Rao, SV, Cheema, AN, Steg, PG, Cantor, WJ, Dzavik, V, Budaj, A, Rokoss, M, Valentin, V, Gao, P, Yusuf, S, Investigators, R: Effects of radial versus femoral artery access in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol*, 60: 2490-2499, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.07.050>
64. Vorobcsuk, A, Konyi, A, Aradi, D, Horvath, IG, Ungi, I, Louvard, Y, Komocsi, A: Transradial versus transfemoral percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction Systematic overview and meta-analysis. *Am Heart J*, 158: 814-821, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.08.022>
65. Sciahbasi, A, Fischetti, D, Picciolo, A, Patrizi, R, Sperduti, I, Colonna, G, Summaria, F, Montinaro, A, Liroy, E: Transradial access compared with femoral puncture closure devices in percutaneous coronary procedures. *Int J Cardiol*, 137: 199-205, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.06.045>
66. Eleid, MF, Rihal, CS, Gulati, R, Bell, MR: Systematic use of transradial PCI in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a call to "arms". *JACC*

- Cardiovasc Interv*, 6: 1145-1148, 2013.
<https://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.08.002>
67. Bernat, I, Horak, D, Stasek, J, Mates, M, Pesek, J, Ostadal, P, Hrabos, V, Dusek, J, Koza, J, Sembera, Z, Brtko, M, Aschermann, O, Smid, M, Polansky, P, Al Mawiri, A, Vojacek, J, Bis, J, Costerousse, O, Bertrand, OF, Rokyta, R: ST-segment elevation myocardial infarction treated by radial or femoral approach in a multicenter randomized clinical trial: the STEMI-RADIAL trial. *J Am Coll Cardiol*, 63: 964-972, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.08.1651>
68. Chiarito, M, Cao, D, Nicolas, J, Roumeliotis, A, Power, D, Chandiramani, R, Sartori, S, Camaj, A, Goel, R, Claessen, BE, Stefanini, GG, Mehran, R, Dangas, G: Radial versus femoral access for coronary interventions: An updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Catheter Cardiovasc Interv*, 97: 1387-1396, 2021. <https://doi.org/10.1002/ccd.29486>
69. Jolly, SS, Yusuf, S, Cairns, J, Niemelä, K, Xavier, D, Widimsky, P, Budaj, A, Niemelä, M, Valentin, V, Lewis, BS, Avezum, A, Steg, PG, Rao, SV, Gao, P, Afzal, R, Joyner, CD, Chrolavicius, S, Mehta, SR: Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *The Lancet*, 377: 1409-1420, 2011. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)60404-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60404-2)
70. Valgimigli, M, Frigoli, E, Leonardi, S, Vranckx, P, Rothenbuhler, M, Tebaldi, M, Varbella, F, Calabro, P, Garducci, S, Rubartelli, P, Briguori, C, Ando, G, Ferrario, M, Limbruno, U, Garbo, R, Sganzerla, P, Russo, F, Nazzaro, M, Lupi, A, Cortese, B, Ausiello, A, Ierna, S, Esposito, G, Ferrante, G, Santarelli, A, Sardella, G, de Cesare, N, Tosi, P, van 't Hof, A, Omerovic, E, Brugaletta, S, Windecker, S, Heg, D, Juni, P, Investigators, M: 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: 835-848, 2018. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31714-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31714-8)
71. Bavishi, C, Panwar, SR, Dangas, GD, Barman, N, Hasan, CM, Baber, U, Kini, AS, Sharma, SK: Meta-Analysis of Radial Versus Femoral Access for Percutaneous Coronary Interventions in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol*, 117: 172-178, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.10.039>
72. Ball, WT, Sharieff, W, Jolly, SS, Hong, T, Kutryk, MJ, Graham, JJ, Fam, NP, Chisholm, RJ, Cheema, AN: Characterization of operator learning curve for transradial coronary interventions. *Circ Cardiovasc Interv*, 4: 336-341, 2011. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.960864>
73. Kiemeneij, F, Laarman, GJ, Odekerken, D, Slagboom, T, van der Wieken, R: A randomized comparison of percutaneous transluminal coronary angioplasty by the radial, brachial and femoral approaches: the access study. *J Am Coll Cardiol*, 29: 1269-1275, 1997.
74. Kanei, Y, Kwan, T, Nakra, NC, Liou, M, Huang, Y, Vales, LL, Fox, JT, Chen, JP, Saito, S: Transradial cardiac catheterization: a review of access site complications. *Catheter Cardiovasc Interv*, 78: 840-846, 2011. <https://doi.org/10.1002/ccd.22978>
75. Rao, SV, Turi, ZG, Wong, SC, Brener, SJ, Stone, GW: Radial versus femoral access. *J Am Coll Cardiol*, 62: S11-20, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.08.700>
76. Mercuri, M, Mehta, S, Xie, C, Valettas, N, Velianou, JL, Natarajan, MK: Radial artery access as a predictor of increased radiation exposure during a diagnostic

- cardiac catheterization procedure. *JACC Cardiovasc Interv*, 4: 347-352, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2010.11.011>
77. Patterson, T, Foale, RA: If the radial artery is the new standard of care in primary percutaneous coronary intervention, why is most intervention done by the femoral approach? *Heart*, 97: 521-522, 2011. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.207043>
78. Bangalore, S, Bhatt, DL: Femoral arterial access and closure. *Circulation*, 124: e147-156, 2011. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.032235>
79. Stone, PA, Campbell, JE: Complications related to femoral artery access for transcatheter procedures. *Vasc Endovascular Surg*, 46: 617-623, 2012. <https://doi.org/10.1177/1538574412457475>
80. Kim, MC: Vascular closure devices. *Cardiol Clin*, 24: 277-286, vii, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2006.03.006>
81. Hon, LQ, Ganeshan, A, Thomas, SM, Warakaulle, D, Jagdish, J, Uberoi, R: Vascular closure devices: a comparative overview. *Curr Probl Diagn Radiol*, 38: 33-43, 2009. <https://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2008.02.002>
82. von Korn, H, Ohlow, MA, Yu, J, Huegl, B, Schulte, W, Wagner, A, Haberl, K, Gruene, S, Lauer, B: A new vascular closure device for the transradial approach: the D Stat Radial system. *J Interv Cardiol*, 21: 337-341, 2008. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8183.2008.00366.x>
83. Chatelain, P, Arceo, A, Rombaut, E, Verin, V, Urban, P: New device for compression of the radial artery after diagnostic and interventional cardiac procedures. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 40: 297-300, 1997.
84. Štěpán Jirouš, IB, Jan Duršpek, Richard Rokyta: Patent hemostasis and comparison of two compression devices after transradial coronary catheterization and intervention. *Cor et Vasa*, 60: e122-e126, 2018. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.crvasa.2017.07.003>.
85. Pancholy, S, Coppola, J, Patel, T, Roke-Thomas, M: Prevention of radial artery occlusion-patent hemostasis evaluation trial (PROPHET study): a randomized comparison of traditional versus patency documented hemostasis after transradial catheterization. *Catheter Cardiovasc Interv*, 72: 335-340, 2008. <https://doi.org/10.1002/ccd.21639>
86. Pancholy, SB: Impact of two different hemostatic devices on radial artery outcomes after transradial catheterization. *J Invasive Cardiol*, 21: 101-104, 2009.
87. Barbosa, RA, de Andrade, MVA, de Andrade, PB, Rinaldi, FS, de Castro Bienert, IR, Nogueira, EF, Tebet, MA, Esteves, VC, Piva, LAM, Labrunie, A: Use of a Selective Radial Compression Device to Prevent Radial Artery Occlusion After Coronary Invasive Procedure. *Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva (English Version)*, 22: 115-119, 2014. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1590/0104-1843000000020>
88. Tavis, DR, Gallaresi, BA, Lin, B, Rich, SE, Shaw, RE, Weintraub, WS, Brindis, RG, Hewitt, K: Risk of local adverse events following cardiac catheterization by hemostasis device use and gender. *J Invasive Cardiol*, 16: 459-464, 2004.
89. Noori, VJ, Eldrup-Jorgensen, J: A systematic review of vascular closure devices for femoral artery puncture sites. *J Vasc Surg*, 68: 887-899, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.05.019>
90. Koreny, M, Riedmuller, E, Nikfardjam, M, Siostrzonek, P, Mullner, M: Arterial puncture closing devices compared with standard manual compression after cardiac catheterization: systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 291: 350-357, 2004. <https://doi.org/10.1001/jama.291.3.350>

91. Auer, J: Arterielle Verschlusssysteme bei Koronarinterventionen. *Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology*, 27: 250-253, 2020.
92. Schwartz, BG, Burstein, S, Economides, C, Kloner, RA, Shavelle, DM, Mayeda, GS: Review of vascular closure devices. *J Invasive Cardiol*, 22: 599-607, 2010.
93. Jaff, MR, Hadley, G, Hermiller, JB, Simonton, C, Hinohara, T, Cannon, L, Reisman, M, Braden, G, Fletcher, DR, Zapien, M, Chou, TM, DiDonato, K: The safety and efficacy of the StarClose Vascular Closure System: the ultrasound substudy of the CLIP study. *Catheter Cardiovasc Interv*, 68: 684-689, 2006. <https://doi.org/10.1002/ccd.20898>
94. Nikolsky, E, Mehran, R, Halkin, A, Aymong, ED, Mintz, GS, Lasic, Z, Negoita, M, Fahy, M, Krieger, S, Moussa, I, Moses, JW, Stone, GW, Leon, MB, Pocock, SJ, Dangas, G: Vascular complications associated with arteriotomy closure devices in patients undergoing percutaneous coronary procedures: A meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 44: 1200-1209, 2004. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.06.048>
95. Schulz-Schupke, S, Helde, S, Gewalt, S, Ibrahim, T, Linhardt, M, Haas, K, Hoppe, K, Bottiger, C, Groha, P, Bradaric, C, Schmidt, R, Bott-Flugel, L, Ott, I, Goedel, J, Byrne, RA, Schneider, S, Burgdorf, C, Morath, T, Kufner, S, Joner, M, Cassese, S, Hoppmann, P, Hengstenberg, C, Pache, J, Fusaro, M, Massberg, S, Mehilli, J, Schunkert, H, Laugwitz, KL, Kastrati, A, Instrumental Sealing of Arterial Puncture Site, CDvMCTI: Comparison of vascular closure devices vs manual compression after femoral artery puncture: the ISAR-CLOSURE randomized clinical trial. *JAMA*, 312: 1981-1987, 2014. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.15305>
96. Dauerman, HL, Applegate, RJ, Cohen, DJ: Vascular closure devices: the second decade. *J Am Coll Cardiol*, 50: 1617-1626, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.07.028>
97. Andrade, PB, Mattos, LA, Rinaldi, FS, Bienert, IC, Barbosa, RA, Labrunie, A, Tebet, M, Esteves, V, Abizaid, A, Sousa, AR: 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: 976-982, 2017. <https://doi.org/10.1002/ccd.26689>
98. Kolh, P, Windecker, S: ESC/EACTS myocardial revascularization guidelines 2014. *Eur Heart J*, 35: 3235-3236, 2014. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu422>
99. Rao, SV, Eikelboom, JA, Granger, CB, Harrington, RA, Califf, RM, Bassand, JP: Bleeding and blood transfusion issues in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*, 28: 1193-1204, 2007. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm019>
100. Becher, T, Behnes, M, Unsal, M, Baumann, S, El-Battrawy, I, Fastner, C, Kuschyk, J, Papavassiliu, T, Hoffmann, U, Mashayekhi, K, Borggreffe, M, Akin, I: Radiation exposure and contrast agent use related to radial versus femoral arterial access during percutaneous coronary intervention (PCI)-Results of the FERARI study. *Cardiovasc Revasc Med*, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2016.05.008>
101. Ndrepepa, G, Groha, P, Lahmann, AL, Lohaus, R, Cassese, S, Schulz-Schupke, S, Kufner, S, Mayer, K, Bernlochner, I, Byrne, RA, Fusaro, M, Laugwitz, KL, Schunkert, H, Kastrati, A: Increased bleeding risk during percutaneous coronary interventions by arterial hypertension. *Catheter Cardiovasc Interv*, 88: 184-190, 2016. <https://doi.org/10.1002/ccd.26272>

102. Spencer, FA, Moscucci, M, Granger, CB, Gore, JM, Goldberg, RJ, Steg, PG, Goodman, SG, Budaj, A, FitzGerald, G, Fox, KA, Investigators, G: Does comorbidity account for the excess mortality in patients with major bleeding in acute myocardial infarction? *Circulation*, 116: 2793-2801, 2007. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.694273>
103. He, P, Yang, Y, Qiao, S, Xu, B, Yao, M, Wu, Y, Yuan, J, Chen, J, Liu, H, Dai, J, Yang, X, Tang, X, Wang, Y, Li, W, Gao, R: Comparison of Short- and Medium-Term Clinical Outcomes between Transradial Approach and Transfemoral Approach in a High-Volume PCI Heart Center in China. *PLoS One*, 10: e0118491, 2015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118491>
104. Bertrand, OF, Belisle, P, Joyal, D, Costerousse, O, Rao, SV, Jolly, SS, Meerkin, D, Joseph, L: Comparison of transradial and femoral approaches for percutaneous coronary interventions: a systematic review and hierarchical Bayesian meta-analysis. *Am Heart J*, 163: 632-648, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.01.015>
105. Shin, JS, Tahk, SJ, Yang, HM, Yoon, MH, Choi, SY, Choi, BJ, Lim, HS, Lee, YH, Seo, KW, Park, SJ, Choi, YW, Yoon, J, Youn, YJ, Cho, BR, Cha, KS, Han, KR, Hyon, MS, Rha, SW, Kim, BO, Shin, WY, Park, KS, Cheong, SS, Jeong, MH: Impact of female gender on bleeding complications after transradial coronary intervention (from the Korean Transradial Coronary Intervention registry). *Am J Cardiol*, 113: 2002-2006, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.03.042>
106. Jolly, SS, Amlani, S, Hamon, M, Yusuf, S, Mehta, SR: Radial versus femoral access for coronary angiography or intervention and the impact on major bleeding and ischemic events: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*, 157: 132-140, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.08.023>
107. Wegiel, M, Dziewierz, A, Wojtasik-Bakalarz, J, Sorysz, D, Surdacki, A, Bartus, S, Dudek, D, Rakowski, T: Hospitalization Length after Myocardial Infarction: Risk-Assessment-Based Time of Hospital Discharge vs. Real Life Practice. *J Clin Med*, 7, 2018. <https://doi.org/10.3390/jcm7120564>
108. Achenbach, S, Ropers, D, Kallert, L, Turan, N, Krahner, R, Wolf, T, Garlisch, C, Flachskampf, F, Daniel, WG, Ludwig, J: Transradial versus transfemoral approach for coronary angiography and intervention in patients above 75 years of age. *Catheter Cardiovasc Interv*, 72: 629-635, 2008. <https://doi.org/10.1002/ccd.21696>
109. Pancholy, SB, Joshi, P, Shah, S, Rao, SV, Bertrand, OF, Patel, TM: Effect of Vascular Access Site Choice on Radiation Exposure During Coronary Angiography: The REVERE Trial (Randomized Evaluation of Vascular Entry Site and Radiation Exposure). *JACC Cardiovasc Interv*, 8: 1189-1196, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.03.026>
110. Delewi, R, Hoebers, LP, Ramunddal, T, Henriques, JP, Angeras, O, Stewart, J, Robertsson, L, Wahlin, M, Petursson, P, Piek, JJ, Albertsson, P, Matejka, G, Omerovic, E: Clinical and procedural characteristics associated with higher radiation exposure during percutaneous coronary interventions and coronary angiography. *Circ Cardiovasc Interv*, 6: 501-506, 2013. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000220>
111. Shah, A, Das, P, Subkovas, E, Buch, AN, Rees, M, Bellamy, C: Radiation dose during coronary angiogram: relation to body mass index. *Heart Lung Circ*, 24: 21-25, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2014.05.018>
112. Lo, TS, Nolan, J, Fountzopoulos, E, Behan, M, Butler, R, Hetherington, SL, Vijayalakshmi, K, Rajagopal, R, Fraser, D, Zaman, A, Hildick-Smith, D: Radial

- artery anomaly and its influence on transradial coronary procedural outcome. *Heart*, 95: 410-415, 2009. <https://doi.org/10.1136/hrt.2008.150474>
113. Kinnaird, T, Anderson, R, Hill, J, Thomas, M: Bleeding during percutaneous intervention: tailoring the approach to minimise risk. *Heart*, 95: 15-19, 2009. <https://doi.org/10.1136/hrt.2007.131284>
114. Steinhubl, SR, Kastrati, A, Berger, PB: Variation in the definitions of bleeding in clinical trials of patients with acute coronary syndromes and undergoing percutaneous coronary interventions and its impact on the apparent safety of antithrombotic drugs. *Am Heart J*, 154: 3-11, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.04.009>
115. Ratib, K, Mamas, MA, Anderson, SG, Bhatia, G, Routledge, H, De Belder, M, Ludman, PF, Fraser, D, Nolan, J, British Cardiovascular Intervention, S, the National Institute for Cardiovascular Outcomes, R: Access site practice and procedural outcomes in relation to clinical presentation in 439,947 patients undergoing percutaneous coronary intervention in the United kingdom. *JACC Cardiovasc Interv*, 8: 20-29, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.06.026>
116. Montalescot, G, White, HD, Gallo, R, Cohen, M, Steg, PG, Aylward, PE, Bode, C, Chiariello, M, King, SB, 3rd, Harrington, RA, Desmet, WJ, Macaya, C, Steinhubl, SR, Investigators, S: Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*, 355: 1006-1017, 2006. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052711>
117. White, HD, Aylward, PE, Gallo, R, Bode, C, Steg, G, Steinhubl, SR, Montalescot, G, Investigators, S: Hematomas of at least 5 cm and outcomes in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: insights from the SafeTy and Efficacy of Enoxaparin in PCI patients, an international randomized Evaluation (STEEPLE) trial. *Am Heart J*, 159: 110-116, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.10.034>
118. White, HD, Ohman, EM, Lincoff, AM, Bertrand, ME, Colombo, A, McLaurin, BT, Cox, DA, Pocock, SJ, Ware, JA, Manoukian, SV, Lansky, AJ, Mehran, R, Moses, JW, Stone, GW: Safety and efficacy of bivalirudin with and without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention 1-year results from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol*, 52: 807-814, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.05.036>
119. Sanborn, TA, Ebrahimi, R, Manoukian, SV, McLaurin, BT, Cox, DA, Feit, F, Hamon, M, Mehran, R, Stone, GW: 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: 57-62, 2010. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.896704>
120. Azmoon, S, Pucillo, AL, Aronow, WS, Ebrahimi, R, Vozzolo, J, Rajdev, A, Kalapatapu, K, Ro, JH, Hjemdahl-Monsen, C: Vascular complications after percutaneous coronary intervention following hemostasis with the Mynx vascular closure device versus the AngioSeal vascular closure device. *J Invasive Cardiol*, 22: 175-178, 2010.
121. Vavalle, JP, Clare, R, Chiswell, K, Rao, SV, Petersen, JL, Kleiman, NS, Mahaffey, KW, Wang, TY: Prognostic significance of bleeding location and severity among patients with acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc Interv*, 6: 709-717, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.03.010>
122. Piper, WD, Malenka, DJ, Ryan, TJ, Jr., Shubrooks, SJ, Jr., O'Connor, GT, Robb, JF, Farrell, KL, Corliss, MS, Hearne, MJ, Kellett, MA, Jr., Watkins, MW, Bradley,

- WA, Hettleman, BD, Silver, TM, McGrath, PD, O'Mears, JR, Wennberg, DE, Northern New England Cardiovascular Disease Study, G: Predicting vascular complications in percutaneous coronary interventions. *Am Heart J*, 145: 1022-1029, 2003. [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(03\)00079-6](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(03)00079-6)
123. Matic, DM, Asanin, MR, Stankovic, S, Mrdovic, IB, Marinkovic, JM, Kocev, NI, Antonijevic, NM, Marjanovic, MM, Nestic, ZI, Prostran, MS, Stankovic, GR: Incidence, predictors and prognostic implications of bleeding complicating primary percutaneous coronary intervention. *Vojnosanit Pregl*, 72: 589-595, 2015.
124. Nef, HM, Achenbach, S, Birkemeyer, R, Bufe, A, Dörr, O, Elsässer, A, Gaede, L, Gori, T, Hoffmeister, HM, Hofmann, FJ, Katus, HA, Liebetrau, C, Massberg, S, Pauschinger, M, Schmitz, T, Süselbeck, T, Voelker, W, Wiebe, J, Zahn, R, Hamm, C, Zeiher, AM, Möllmann, H: Manual der Arbeitsgruppe Interventionelle Kardiologie (AGIK) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK). *Der Kardiologe*, 15: 370-403, 2021. <https://doi.org/10.1007/s12181-021-00493-6>
125. Gedikoglu, M, Oguzkurt, L, Gur, S, Andic, C, Sariturk, C, Ozkan, U: Comparison of ultrasound guidance with the traditional palpation and fluoroscopy method for the common femoral artery puncture. *Catheter Cardiovasc Interv*, 82: 1187-1192, 2013. <https://doi.org/10.1002/ccd.24955>
126. Sobolev, M, Slovut, DP, Lee Chang, A, Shiloh, AL, Eisen, LA: Ultrasound-Guided Catheterization of the Femoral Artery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Invasive Cardiol*, 27: 318-323, 2015.
127. Rashid, MK, Sahami, N, Singh, K, Winter, J, Sheth, T, Jolly, SS: Ultrasound Guidance in Femoral Artery Catheterization: A Systematic Review and a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Invasive Cardiol*, 31: E192-E198, 2019.
128. Moussa Pacha, H, Alahdab, F, Al-Khadra, Y, Idris, A, Rabbat, F, Darmoch, F, Soud, M, Zaitoun, A, Kaki, A, Rao, SV, Kwok, CS, Mamas, MA, Alraies, MC: Ultrasound-guided versus palpation-guided radial artery catheterization in adult population: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*, 204: 1-8, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.06.007>
129. Gruberg, L, Weissman, NJ, Waksman, R, Fuchs, S, Deible, R, Pinnow, EE, Ahmed, LM, Kent, KM, Pichard, AD, Suddath, WO, Satler, LF, Lindsay, J, Jr.: The impact of obesity on the short-term and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? *J Am Coll Cardiol*, 39: 578-584, 2002.
130. Akin, I, Tölg, R, Hochadel, M, Bergmann, MW, Khattab, AA, Schneider, S, Senges, J, Kuck, K-H, Richardt, G, Nienaber, CA: No Evidence of “Obesity Paradox” After Treatment With Drug-Eluting Stents in a Routine Clinical Practice: Results From the Prospective Multicenter German DES.DE (German Drug-Eluting Stent) Registry. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 5: 162-169, 2012. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2011.09.021>

7 PUBLIKATIONEN

7.1 Erstautorenschaften

- Behnes, M*, **Unsal, M***, Hoffmann, U, Fastner, C, El-Battrawy, I, Lang, S, Mashayekhi, K, Lehmann, R, Borggrefe, M, Akin, I: *Design and Rationale of the Femoral Closure versus Radial Compression Devices Related to Percutaneous Coronary Interventions (FERARI) Study*; Clin Med Insights Cardiol 2015 Nov 9: 97-103.
- Becher, T*, Behnes, M*, **Unsal, M***, Baumann, S, El-Battrawy, I, Fastner, C, Kuschyk, J, Papavassiliu, T, Hoffmann, U, Mashayekhi, K, Borggrefe, M, Akin, I: *Radiation exposure and contrast agent use related to radial versus femoral arterial access during percutaneous coronary intervention (PCI)-Results of the FERARI study*; Cardiovasc Revasc Med, 2016.

*geteilte Erstautorenschaft

7.2 Koautorenschaften

- Fastner, C, Behnes, **M, Unsal, M**, El-Battrawy, I, Ansari, U, Mashayekhi, K, Hoffmann, U, Lang, S, Kuschyk, J, Borggrefe, M, Akin, I: *Clinical outcomes of femoral closure compared to radial compression devices following percutaneous coronary intervention: the FERARI study*; Heart Vessels 2017 Mai, 32(5): 520-530
- Sartorius, B, Behnes, **M, Unsal, M**, Hoffmann, U, Lang, S, Mashayekhi, K, Borggrefe, M, Akin, I: *Arterial access-site complications after use of a vascular closure device related to puncture height*; BMC Cardiovasc Disord. 2017 Feb 16; 17(1): 64
- Kim, SH, Behnes, M, Baron, S, Shchetynska-Marinova, T, **Tekinsoy, M**, Mashayekhi, K, Hoffmann, U, Borggrefe, M, Akin, I: *Differences of bleedings after percutaneous coronary intervention using femoral closure and radial compression devices*. Medicine (Baltimore), 2019 Mai: 98: e15501

8 TABELLARISCHER ANHANG

| | |
|--------------------|--|
| Tabelle 1: | Einschluss- und Ausschlusskriterien im Rahmen der Studie |
| Tabelle 2: | Blutungen und Komplikationen an der Punktionsstelle definiert als primäre und sekundäre Endpunkte |
| Tabelle 3: | Basischarakteristiken der Patienten in der FERARI-Studie |
| Tabelle 4: | Häufigkeitsverteilung der verwendeten antithrombotischen Therapien in der FERARI Studie |
| Tabelle 5: | Primäre Endpunkte und Häufigkeitsverteilungen von PCI-bedingten Blutungen |
| Tabelle 6: | Häufigkeitsverteilungen von PCI-bedingten Blutungen klassifiziert nach standardisierten Blutungsklassifikationen und FERARI-Klassifikation |
| Tabelle 7: | Uni- und multivariate logistische Regressionsanalysen für die primären Endpunkte in der femoralen Angio-Seal™-Gruppe |
| Tabelle 8: | Uni- und multivariate logistische Regressionsanalysen für die primären Endpunkte in der radialen TR-Band®-Gruppe |
| Tabelle 9: | Sekundäre Endpunkte der FERARI-Studie |
| Tabelle 10: | Prozedurzeit, Dosisflächenprodukt, Durchleuchtungszeit, Kontrastmittelverbrauch und gesamte implantierte Stentlänge der Patienten in der FERARI-Studie ⁷⁶ |
| Tabelle 11: | Charakteristiken der komplexen PCI Interventionen in der FERARI-Studie |
| Tabelle 12: | Basischarakteristiken der Subgruppe zur Analyse der Punktionshöhe der A. femoralis |
| Tabelle 13: | Häufigkeitsverteilung der verwendeten antithrombotischen Therapie in Patienten mit Blutungskomplikationen in Abhängigkeit der Punktionshöhe der A. femoralis |
| Tabelle 14: | Häufigkeitsverteilung von Blutungen in Abhängigkeit der Punktionshöhe der A. femoralis klassifiziert nach standardisierten Blutungsklassifikationen |

9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abbildung 1:** TR-Band™ mit Spritze zur Luftapplikation (aus <https://www.terumo.com/products/closure/tr-band.html>, besucht am 22.10.2019)
- Abbildung 2:** Nahtanlage durch Perclose ProGlide (aus <https://vascular.abbott.com/perclose-proglide-intl.html>, besucht am 31.01.2020)
- Abbildung 3:** Clip-Verschluss der Gefäßpunktion von extraluminal durch StarClose™ (aus Jaff, M. et al., The safety and efficacy of the StarClose® vascular closure system: The ultrasound substudy of the CLIP study. Cathet. Cardiovasc. Intervent. 2006)
- Abbildung 4:** Angio-Seal™ (aus <https://www.terumo.com/products/closure/angio-seal-vascular-closure-devices/angio-seal-sts-plus-vascular-closure-device.html>, besucht am 22.10.2019)
- Abbildung 5:** Gefäß-Lokalisationssystem in Detail mit distalem Einlassloch und Angio-Seal™-Gefäßschleuse (aus Angio-Seal™ VIP Gebrauchsanweisung, St. Jude Medical 2016)
- Abbildung 6:** Korrekte Lage des Gefäß-Lokalisationssystems (aus Angio-Seal™ VIP Gebrauchsanweisung, St. Jude Medical 2016)
- Abbildung 7:** Entfernen des Gefäß-Lokators mit Führungsdraht (aus Angio-Seal™ VIP Gebrauchsanweisung, St. Jude Medical 2016)
- Abbildung 8:** Einführen des Angio-Seal™-Verschlussystems und Ertönen eines „Klicks“ (aus Angio-Seal™ VIP Gebrauchsanweisung, St. Jude Medical 2016)
- Abbildung 9:** Korrekte Positionierung der Pfeile zueinander (aus Angio-Seal™ VIP Gebrauchsanweisung, St. Jude Medical 2016)
- Abbildung 10:** Widerstand durch Polymer-Anker, der gegen die innere Wand drückt (aus Angio-Seal™ VIP Gebrauchsanweisung, St. Jude Medical 2016)
- Abbildung 11:** Kollagenfreisetzung durch Zurückziehen des Systems (aus Angio-Seal™ VIP Gebrauchsanweisung, St. Jude Medical 2016)

- Abbildung 12:** Komprimierung des Kollagens durch den Stampfer unter Zug (aus Angio-Seal™ VIP Gebrauchsanweisung, St. Jude Medical 2016)
- Abbildung 13:** Erscheinen des Fadens mit Stop-Marker und des Verdichtungsmarkers (aus Angio-Seal™ VIP Gebrauchsanweisung, St. Jude Medical 2016)
- Abbildung 14:** Schnitt zwischen Stop- und Verdichtungsmarker (aus Angio-Seal™ VIP Gebrauchsanweisung, St. Jude Medical 2016)
- Abbildung 15:** Entfernen des Stampfers und Schnitt unter dem Verdichtungsmarker unter dem Hautniveau (aus Angio-Seal™ VIP Gebrauchsanweisung, St. Jude Medical 2016)
- Abbildung 16:** Primärer Endpunkt- Blutungsereignisse in der femoralen Angio-Seal™(FC) und radialen TR-Band®-Gruppe (RC) unterteilt in zugangsassoziierte und nicht-zugangsassoziierte Blutungen
- Abbildung 17:** Patientenkollektiv zur Analyse der Punktionshöhe der A. femoralis
- Abbildung 18:** Anatomische Darstellung der Punktionshöhen in der FERARI-Studie

10 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Tekinsoy, geb. Ünsal, Melike
Geburtsdatum: 28.06.1991
Geburtsort: Esslingen am Neckar
Familienstand: Verheiratet, 1 Kind
Vater: Safa Ünsal, Arbeiter
Mutter: Imran Ünsal, Hausfrau

SCHULISCHER WERDEGANG

1997– 2001 Grund- und Hauptschule Mettingen
2001– 2010 Eduard- Mörike- Gymnasium Esslingen
(25.06.2010) Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS 2010/11 Beginn des Studiums Humanmedizin
An der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität
Heidelberg
14.09.2012 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2012 – 2016 Hauptstudium, Zweiter Abschnitt der
Ärztlichen Prüfung (M2)
14.04.2016 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
05/2016-05/2017 Praktisches Jahr am Universitätsklinikum Mannheim in der 1.
Medizinischen Klinik für Kardiologie
30.05.2017 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M3)

11 DANKSAGUNG

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Martin Borggrefe (a.D.) und seinem Nachfolger Prof. Dr. med. Daniel Dürschmied für die Möglichkeit bedanken, mein Promotionsvorhaben in der I. Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Mannheim durchführen zu können.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Ibrahim Akin, der meine Begeisterung für die Kardiologie teilte und mir die Gelegenheit gab, in seiner Arbeitsgruppe zu promovieren, sowie Herrn Prof. Dr. med. Michael Behnes, der immer ein offenes Ohr für Probleme hatte, für die zeitintensive und kontinuierliche Betreuung über die letzten Jahre und den wertvollen Ratschlägen bei der Erstellung dieser Arbeit.

Ein besonderer Dank an dieser Stelle gilt auch Frau Dr. med. Kathrin Weidner, die mich mit der richtigen Hilfestellung auf den Zielgeraden führte. Auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich herzlich bedanken.

Weiterhin danke ich dem Team des Herz-Katheter-Labors des Universitätsklinikums Mannheims für ihre Hilfsbereitschaft bei der Informationsbeschaffung.

Herrn Dr. Siegfried Lang gilt mein herzlichster Dank für die Hilfe bei statistischen Fragen.

Herrn Dr. med. Sebastian Baron danke ich für seine fachliche Anregungen, aber auch moralische Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Ganz herzlich danke ich meiner besten Freundin Tina Sarhan für die Durchsicht und das Korrekturlesen dieses Werkes.

Abschließend danke ich von Herzen meinen Eltern, die mir das Studium überhaupt ermöglicht haben und mich jederzeit unterstützten, sowie meinem Ehemann Yücel, der meiner Arbeit viel Verständnis und Geduld entgegenbrachte und nicht zuletzt fortlaufend ermunterte, diese Doktorarbeit fertig zu stellen. Diese Arbeit ist ihnen gewidmet.