



Technische Universität München
Fakultät für Medizin

Vergleich manueller Kompression mit Verschlusssystemen nach diagnostischer Koronarangiographie via Arteria femoralis

Sandra Melanie Helde

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades einer

Doktorin der Medizin (Dr. med.)
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender:

Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Adnan Kastrati
2. Prof. Dr. Philipp Paprottka

Die Dissertation wurde am 02.09.2021 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 05.01.2022 angenommen.

Gewidmet in Liebe und Dankbarkeit
meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis	5
2	Einleitung	7
3	Hintergrund	7
3.1	Entwicklung und Stellenwert der interventionellen Kardiologie.....	7
3.2	Epidemiologie.....	10
3.3	Seldinger Technik.....	13
3.4	Anatomie	15
3.5	Manuelle Kompression	16
3.6	Verschlussysteme.....	18
3.6.1	Verschlussysteme allgemein.....	18
3.6.2	FemoSeal.....	21
3.6.3	Exo-Seal	24
3.7	Stellenwert der Verschlussysteme.....	26
3.8	Zielsetzung der Arbeit.....	27
4	Material und Methodik.....	28
4.1	Studiendesign.....	28
4.2	Hypothese	28
4.3	Studienpopulation.....	29
4.4	Studienprozedere	30
4.5	Periprozedurale Therapie	31
4.6	Follow-Up	31
4.7	Endpunkte	32
4.7.1	Primärer Endpunkt.....	32
4.7.2	Sekundärer Endpunkt	32
4.8	Definitionen	32
4.8.1	Primärer Endpunkt.....	32
4.8.2	Sekundärer Endpunkt	33
4.9	Statistik.....	34
4.9.1	Fallzahlabschätzung	34
4.9.2	Statistische Analysemethoden.....	34
5	Ergebnisse	36
5.1	Klinische Charakteristika	38
5.2	Klinische Ergebnisse	42
5.2.1	Primärer Endpunkt.....	42

5.2.2	Sekundärer Endpunkt	51
6	Diskussion.....	53
6.1	Limitationen	57
7	Zusammenfassung und Schlussfolgerung	60
8	Tabellenverzeichnis	63
9	Abbildungsverzeichnis	64
10	Literaturverzeichnis.....	66
11	Danksagung.....	70

1 Abkürzungsverzeichnis

A.; Aa.	Arteria; Arteriae
Abb.	Abbildung
ADP-Rezeptorantagonist	Adenosindiphosphat- Rezeptorantagonist
AFC	Arteria femoralis communis
AV-Fistel	Arteriovenöse Fistel
CABG	Coronary artery bypass graft, koronararterieller Bypass
FFR	Fraktionelle Flussreserve
Fr	French
FU-Brief	Follow Up-Brief
H	Stunde/Stunden
IQA	Interquartilsabstand
KHK	Koronare Herzerkrankung
Lj.	Lebensjahr
Lp(a)	Lipoprotein a
MI	Myokardinfarkt
Min	Minute
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane Koronarintervention
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
Tab	Tabelle
TAVI	Transkatheteraortenklappenimplantation
TEA	Thrombendarteriektomie
V.; Vv.	Vena; Venae

VCD	Vascular closure device/ Verschlussystem
Vs.	versus
cm	Zentimeter
ZVD	Zentraler Venendruck

2 Einleitung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem Vergleich von arteriellen Gefäßverschlusssystemen (Femoseal und Exoseal) und manueller Kompression nach diagnostischer Koronarangiographie via Arteria femoralis.

Das Ziel dieser Studie war zu untersuchen, ob Verschlusssysteme in Bezug auf Gefäßkomplikationen nach diagnostischen Herzkatheteruntersuchungen der manuellen Gefäßkompression nicht unterlegen sind.

3 Hintergrund

3.1 Entwicklung und Stellenwert der interventionellen Kardiologie

Einer der größten Erfolge in der Herzkreislauf-Medizin im letzten Jahrhundert war die Einführung, Weiterentwicklung und Verfeinerung der invasiv-diagnostischen und therapeutischen Modalitäten der Herzkatheteruntersuchungen sowie perkutanen transluminalen Angioplastien. Die Geschichte der diagnostischen und therapeutischen Herzkatheteruntersuchungen reicht bis ca. in das Jahr 400 v. Chr. in die Zeit von Hippocrates zurück (Mueller und Sanborn 1995).

Die erste Rechtsherzkatheterisierung beim Menschen führte der deutsche Urologe und Chirurg Werner Forßmann im Februar 1929 in einem Selbstversuch (Abb.1.) durch (Forssmann 1929).

Die durch Wilhelm Conrad Roentgen 1885 entdeckte Röntgenstrahlung machte er sich hierbei zur Dokumentation zu Nutze (Forssmann 1929).

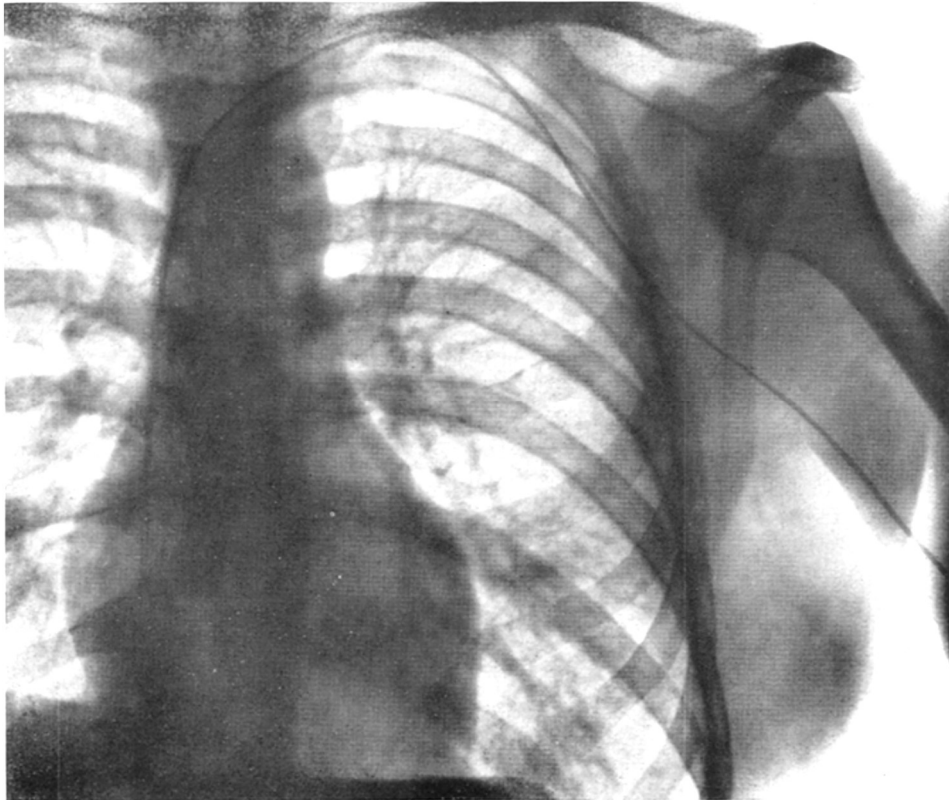


Abbildung 1 Röntgenaufnahme der Herzkatheteruntersuchung von Werner Forßmann. Der Katheter reicht von der linken Vena cephalica herabkommend bis in die rechte Vorkammer (Forssmann, 1929).

There are three stages in the history of every medical discovery. When it is first announced, people say that it is not true. Then, a little later, when its truth has been borne in on them, so that it can no longer be denied, they say it is not important. After that, if its importance becomes sufficiently obvious, they say that anyhow it is not new (Wilson 1926).

--Sir James Mackenzie, 1853-1925

Es ist also nicht verwunderlich, dass das Interesse an Forßmanns Entdeckungen zur damaligen Zeit gering war und deren klinischer Nutzen in Frage gestellt wurde (Forssmann 1972). Erst als die amerikanischen Mediziner André F. Cournand und Dickinson W. Richards den Herzkatheter in den 1950er Jahren weiterentwickelten, wurde Forßmann -27 Jahre verspätet- zusammen mit den US-Amerikanern, als

Anerkennung der Wichtigkeit dieser Entdeckungen, mit dem Nobelpreis für Physiologie und Medizin ausgezeichnet (Schott 2000).

Forßmann demonstrierte zwei Jahre darauf, dass Kontrastmittel im Herzen des Menschen gefahrlos angewendet werden kann (Forssmann 1931). Die selektive Darstellung der Herzkranzgefäße wurde Anfang der siebziger Jahre erstmalig von Sones und Shirey publiziert (Sones und Shirey 1962).

In der Kardiologie wird zwischen einem Rechts- und einem Linksherzkatheter unterschieden. Bei dem Rechtsherzkatheter wird ein venöses Gefäß punktiert und ein Katheter eingeführt.

Verschiedene Messwerte können durch den Rechtsherzkatheter erhoben werden wie z.B. der ZVD, der Druck in rechtem Vorhof und rechter Kammer sowie das Herzzeitvolumen. Auch in der Diagnostik der pulmonalen Hypertonie (pulmonalarterieller Druck, pulmonalarterieller Verschlussdruck und pulmonalvaskulärer Widerstand) gehört er zum Goldstandard (Nossaman, Scruggs u.a. 2010, Chatterjee 2009, Hoepfer, Bogaard u.a. 2013). Im intensivmedizinischen Bereich kommt er regelmäßig zur Anwendung um die Hämodynamik, sowie die Sauerstoffsättigung im gemischt-venösen Blut zu messen (Chatterjee 2009, Nossaman, Scruggs u.a. 2010).

Heutzutage wird der Linksherzkatheter häufiger angewendet. Dieser wird vor allem mit den Namen Sones, Dotter, Judkins, Grüntzig und Zeitler verbunden. Im Oktober 1958 begann Mason Sones sorgsam Methoden zur koronaren Angiografie zu entwickeln, bis er seine Ergebnisse 1962 zusammen mit Shirey veröffentlichte (Sones und Shirey 1962, Mueller und Sanborn 1995).

Der Linksherzkatheter wird zur invasiven Koronardiagnostik verwendet. Diese umfasst neben der Koronarangiographie auch die intravaskuläre Bildgebung und die Bestimmung der FFR sowie, unter bestimmten Umständen, eine Levokardiographie. Vor jeder diagnostischen Koronarangiographie muss ein Ruhe-EKG aufgezeichnet werden. Zudem sollte bei einem Verdacht auf eine Koronare Herzerkrankung (KHK) ein nicht invasiver Ischämietest erfolgt sein (Belastungs-EKG, Stress-Echokardiographie oder Stress-MRT, Myokardszintigraphie) (Hamm, Albrecht u.a. 2008).

Ohne Zweifel konnte die Diagnostik sowie die Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen durch die Entwicklung und Reifung der Herzkatheteruntersuchung revolutioniert werden.

3.2 Epidemiologie

Über 16 Millionen Menschen (> 20 Jahre) in den Vereinigten Staaten von Amerika leiden an der koronaren Herzkrankheit (Benjamin, Virani u.a. 2018). Auf Basis der Daten der Todesraten von 2014 sterben jedes Jahr mehr als 366.000 Amerikaner an der KHK. Im Durchschnitt erleidet alle 40 Sekunden ein US-Amerikaner einen Herzinfarkt (Benjamin, Virani u.a. 2018). Bei dieser enormen Prävalenz ist es nicht verwunderlich, dass sich über eine Millionen Amerikaner jährlich einer Herzkatheteruntersuchung unterziehen (Benjamin, Virani u.a. 2018).

Perkutane Koronarangiographie und Interventionen sind zum Goldstandard bei der Diagnose und Behandlung von koronaren Herzkrankheiten geworden.

Die KHK (Angina pectoris: stabil, instabil und atypisch) ist eine der häufigsten Indikationen für die invasive kardiologische Diagnostik. Eine absolute Kontraindikation zur diagnostischen Herzkatheteruntersuchung gibt es nicht. Dahingegen sind eine Reihe von relativen Kontraindikationen zu nennen, die im Einzelfall abgewogen werden müssen hinsichtlich Nutzen-Risiko-Relation für die Prognose (Hamm, Albrecht u.a. 2008).

Die allgemeinen Hauptrisikofaktoren für die Entstehung einer Atherosklerose, mithin auch die einer KHK, werden in Tabelle 1 gezeigt. Weitere Risikofaktoren sind Stress, Bewegungsmangel, erhöhte Konzentrationen von Fibrinogen, Triglycerinen, Lp(a), Homocystein sowie eine Hyperphosphatämie.

Tabelle 1 Hauptrisikofaktoren für die Entstehung einer KHK

Allgemeine Risikofaktoren zur Entstehung einer KHK

Nikotinkonsum

Arterielle Hypertonie

Diabetes mellitus

Adipositas

Männliches Geschlecht

Hyperlipoproteinämie (LDL>160 mg/dl)

Kardiovaskuläre Grunderkrankung

Positive Familienanamnese (kardiovaskuläres Ereignis bei Familienangehörigen 1. Grades vor dem 55. Lj beim Mann und 65. Lj. bei einer Frau)

Lebensalter (Frauen >55 Lj., Männer > 45 Lj)

Die Atherosklerose ist eine pathologische Veränderung der Gefäßintima, die eine Lumenverengung bewirkt. Dieser stenosierende Prozess ist im Wesentlichen der Pathomechanismus der KHK. Weitere atherosklerotische Erkrankungen sind unter anderem Myokardinfarkt (MI), ischämischer Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), chronische Niereninsuffizienz, Aortenaneurysma oder Aortendissektion.

Die ischämischen Herzkrankheiten (z.B. KHK, MI. etc.) sind die häufigsten Todesursachen in Europa, wenn nicht sogar weltweit (Abb. 2) (Benjamin, Virani u.a. 2018).

Häufige Todesursachen in der Europäischen Union 2014

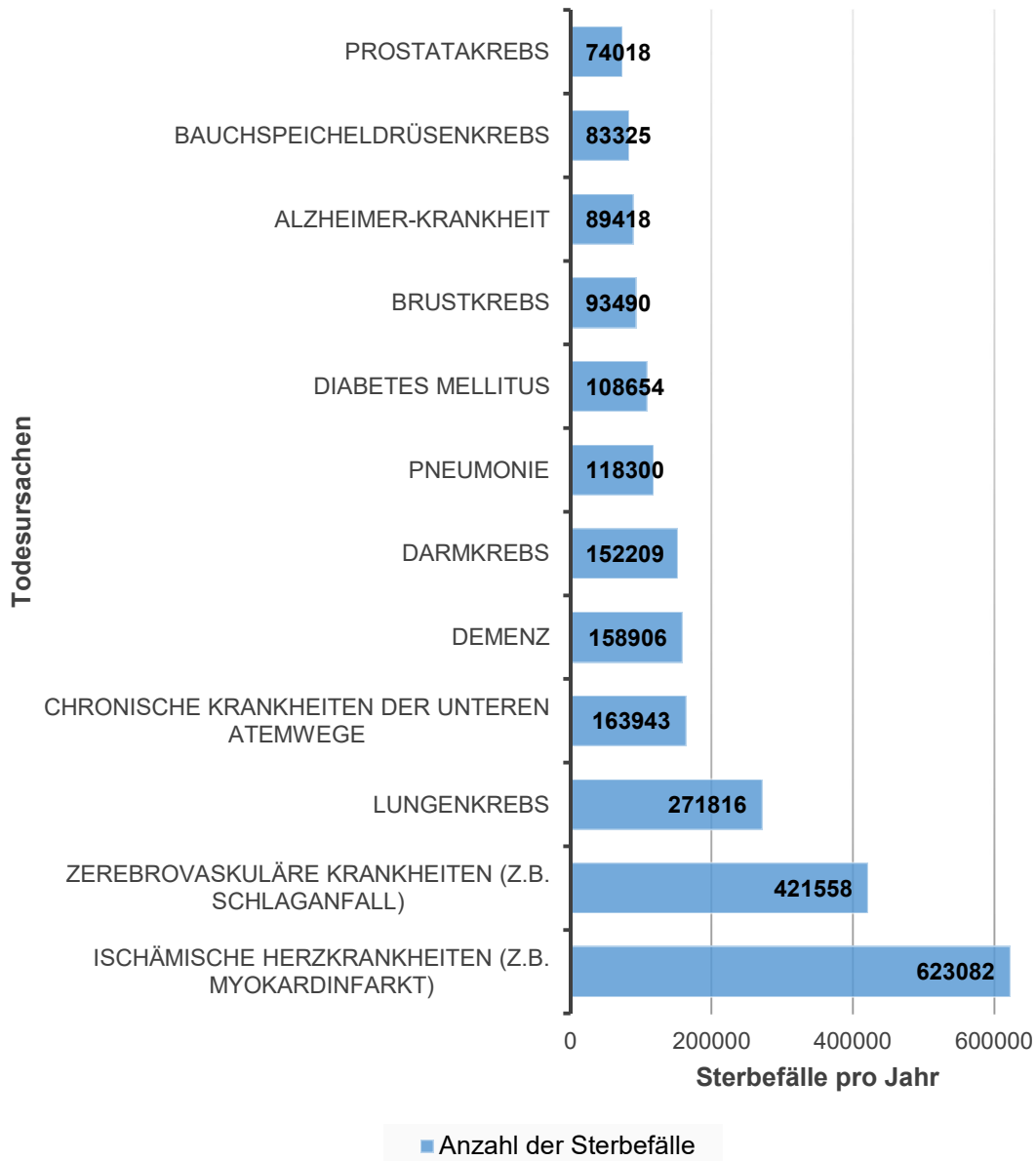


Abbildung 2 Häufigste Todesursachen in der Europäischen Union 2014, modifiziert nach (Eurostat statistisches Bundesamt 2018)

Es ist zwischen diagnostischen Eingriffen und perkutanen Koronarinterventionen (PCI) zu unterscheiden.

In Deutschland wurden 2016 circa 897.939 Linksherzkathetereingriffe und 377.763 therapeutische perkutane koronare Interventionen durchgeführt. Hierbei wurde in 339.931 Fällen Stents implantiert (PCI) (DGK 01/2018).

Weltweit wird in der Regel noch immer die Arteria (A.) femoralis als Zugang benutzt (Erbel 2012).

Hierzu werden Zugangsschleusen mit unterschiedlicher Dicke (4-18Fr) und mit unterschiedlichen Längen verwendet (Lapp 2019).

Ein wesentlicher Anteil der Morbidität im Verlauf und verlängerte Klinikaufenthalte mit steigenden Kosten nach Herzkatheter-Untersuchungen gehen auf die Komplikationen durch den Zugangsweg wie Hämatome, Pseudoaneurysmata, arteriovenöse Fisteln, Beinischämien oder lokale Infektionen, sowie Blutungen an der Einstichstelle zurück (Byrne, Cassese u.a. 2013).

Viele Patienten, die sich einem perkutanen transluminalen Eingriff unterziehen, erhalten zudem eine gerinnungshemmende Therapie, z. B. nach Myokardinfarkt mittels Acetylsalicylsäure, Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren, Thienopyridinen, Heparin und/oder Phenprocoumon (Marcumar®) (Ibanez, James u.a. 2017). Explizit in dieser Patientengruppe kann es zu relevanten Blutungen nach der Entfernung der Zugangsschleuse kommen.

Nach Beendigung des Eingriffs und dem Entfernen der arteriellen Zugangsschleuse wird zur Blutstillung, entweder auf die traditionelle manuelle Kompression oder auf eines der auf dem Markt etablierten und erhältlichen arteriellen Gefäßverschlussysteme (z.B. AngioSeal, Perclose, StarClose, ExoSeal, FemoSeal etc.) zurückgegriffen. In ca. 50-60 Prozent der perkutanen Koronarinterventionen wird eines dieser Systeme verwendet (Koreny, Riedmuller u.a. 2004, Tavriss, Wang u.a. 2012).

Als Standardtherapie wird überwiegend noch die Hämostase durch manuelle Kompression mit anschließendem Druckverband und 6 Stunden Bettruhe nach Entfernen der Führungsschleuse (6Fr) durchgeführt (Gallauresi BA Tavriss DR, Lin B, et al. 2004).

3.3 Seldinger Technik

Heutzutage wird der Gefäßzugang über die A. radialis als Standard für die Koronarangiografie und PCI empfohlen (Neumann, Hochholzer u.a. 2018). Dennoch liegen die meisten Erfahrungen über die A. femoralis als Zugangsweg vor. Dieser ist weiterhin und vor allem bei schwierigen Interventionen oder Eingriffen, die Katheter mit einer hohen Frenchzahl benötigen (z.B. komplexe Interventionen, TAVI), nicht wegzudenken (DGK 01/2018).

Der Außendurchmesser von Schleusen und Kathetern sowie Tuben und Führungsdrähten wird in French (Fr) oder auch Charrière (Ch) angegeben.

Dabei entspricht 1 Fr = 1/3 mm.

Die Größe eines Katheters wird durch den Durchmesser (in Fr) und die Länge (in cm) bestimmt. Bei beiden Zugangswegen (A. radialis und A. femoralis) wird zur Punktion des Gefäßes die Seldinger Technik angewandt.

Diese Technik wurde 1953 von dem schwedischen Radiologen Sven-Ivar Seldinger entwickelt. Hierbei wird ein Gefäß perkutan mit einer schräg geschliffenen Nadel mit Innenmandrain (der so genannten Seldinger Nadel) punktiert. Über diese Kanüle wird der Führungsdraht in das Gefäß eingeführt. Nach Entfernen der Kanüle wird eine Gefäßschleuse über den Führungsdraht vorgeschoben. Im nächsten Schritt wird der Führungsdraht entfernt. Jetzt kann eine Gabe von Kontrastmittel zur Gefäßdarstellung erfolgen.

Die nach ihm benannte und bis heute angewandte Methode umgeht das Problem, einen Katheter oder sonstiges Instrumentarium durch operative Freilegung in ein Gefäß einführen zu müssen.

Diese Technik begünstigte die Entwicklung der Angiographie maßgeblich. Daraus resultierte die Realisation der interventionellen Kardiologie und Radiologie (Seldinger 1953).

Heutzutage wird diese Technik nicht nur in der interventionellen Kardiologie sondern auch in zahlreichen medizinischen Prozeduren, wie z.B. beim Legen eines Zentralvenenkatheters, der Darstellung der Gallenwege oder zur Abszessdrainage angewandt und ist unverzichtbar.

Die Seldinger Technik wird auch bei der Doppelwandpunktionstechnik angewendet, d.h. beide Gefäßwände werden penetriert.

Diese hat sich zur Vermeidung von iatrogenen Dissektionen besonders bei arteriosklerotisch veränderten Gefäßen bewährt (Radeleff 2013).

3.4 Anatomie

Um Komplikationen an der Punktionsstelle zu vermeiden ist der richtige Punktionsort ausschlaggebend. Für die korrekte Punktion des Gefäßes ist eine detaillierte Kenntnis der anatomischen Gegebenheiten Voraussetzung. In der hier vorliegenden Studie wurde die A. femoralis communis punktiert (Abb.3). Der Zugang nach Judkins wurde auch in dieser Studie, wegen der relativ oberflächlichen Lage der Arterie, der Größe und der sicheren Tastbarkeit distal des Ligamentum inguinale ausgewählt.

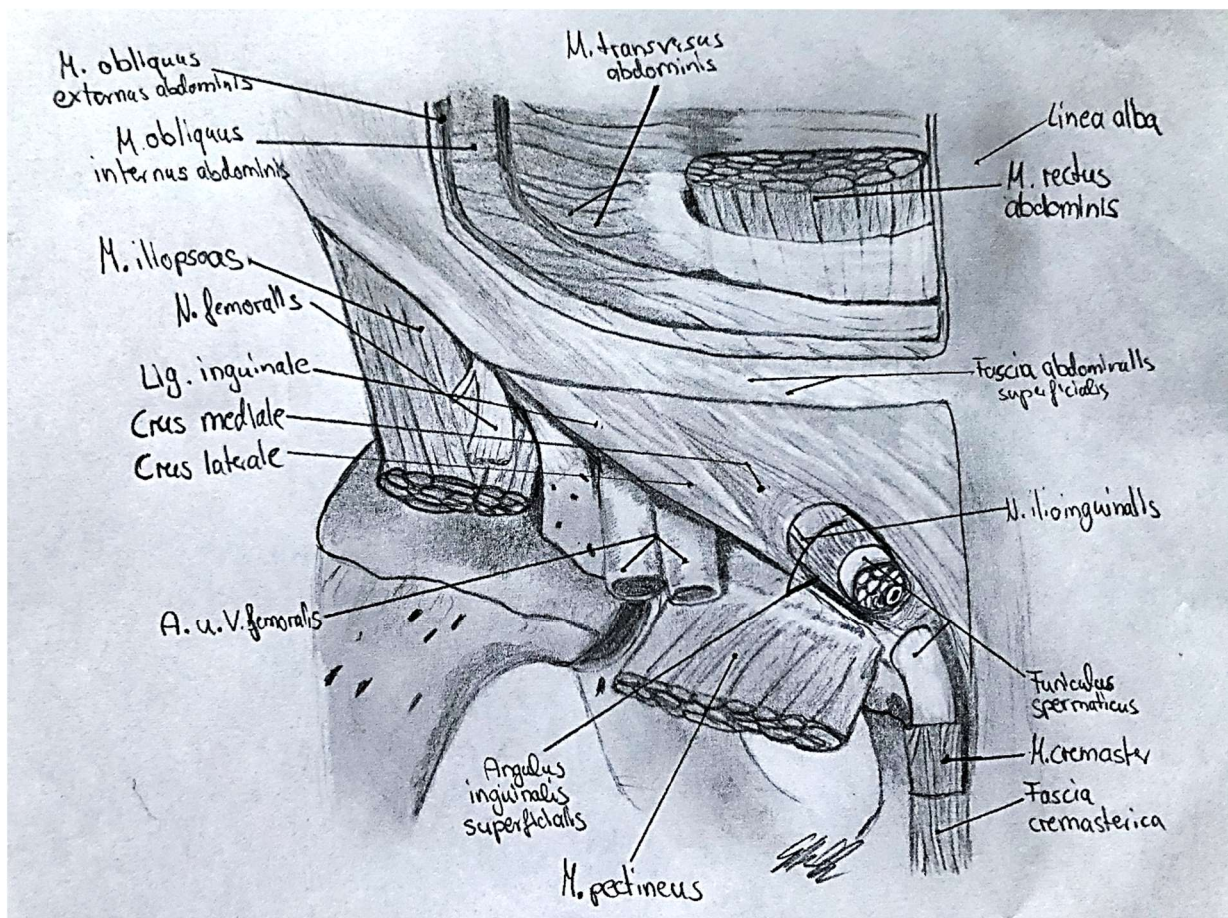


Abbildung 3 Leistenregion rechts beim Mann (Quelle: Eigenes Bildmaterial)

Zudem lassen sich alle Gefäßgebiete von diesem Zugangsweg aus darstellen, einschließlich der Kopfgefäße. Bei einer zusätzlichen Rechtsherzkatheteruntersuchung mit einem Swan-Ganz-Katheter wird meist die nah anliegende V. femoralis der gleichen Seite punktiert. So kann man mit einem Druckverband beide Gefäße gleichzeitig komprimieren, da die Punktionsstellen dicht nebeneinander liegen.

Das Risiko eines retroperitonealen Hämatoms steigt, wenn die Punktion zu weit oberhalb im Verlauf der A. femoralis erfolgt (Tiroch, Arora u.a. 2008, Sreeram, Lumsden u.a. 1993). Liegt die Punktionsstelle kranial der A. epigastrica inferior, so ist eine suffiziente manuelle Kompression nicht mehr möglich (Erbel 2012); (Kara, Kahlert u.a. 2014). Erfolgt die Punktion der Arterie zu weit kaudal des Leistenbands, so erhöht sich das Risiko einer AV-Fistel. Der Abstand zwischen Arterie und Vene ist hier minimal (Bach et al., 1990).

3.5 Manuelle Kompression

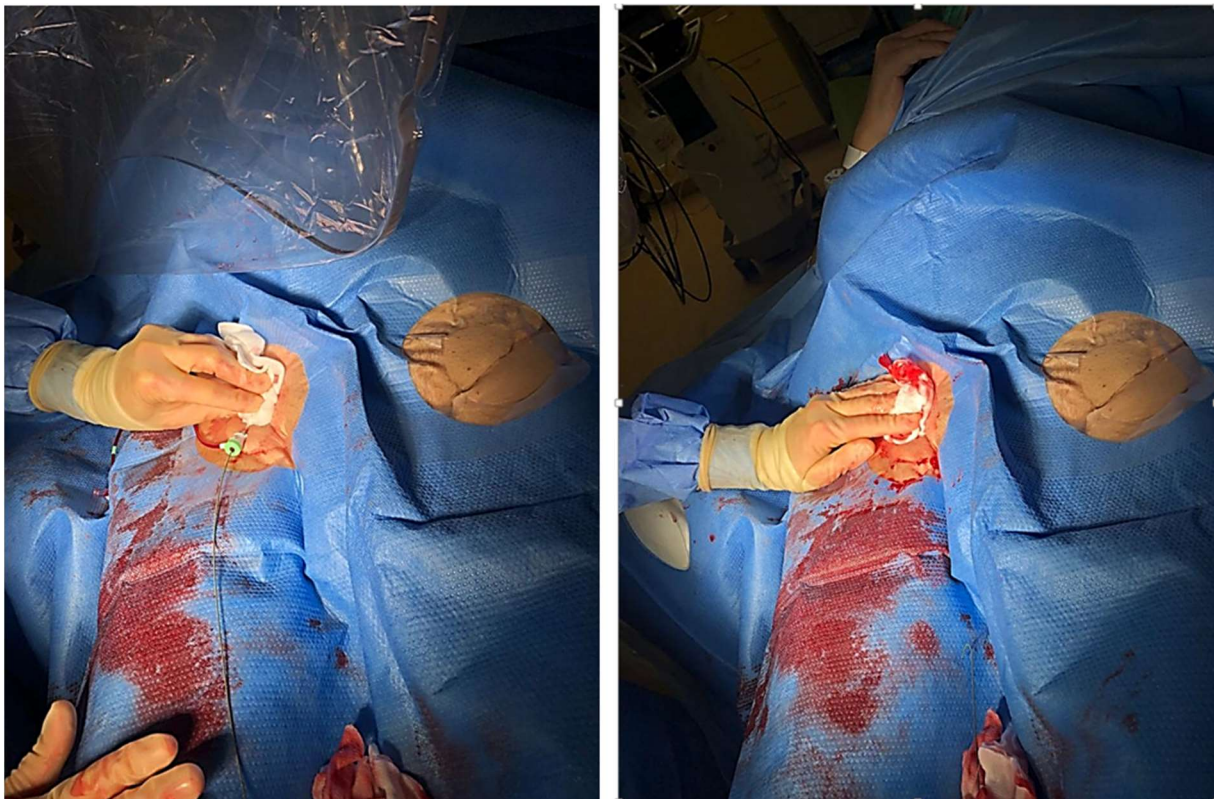


Abbildung 4 Beispielhaftes Foto von **a** der Entfernung der Schleuse, **b** Manuelle Kompression (Quelle : Eigenes Bildmaterial)

Seit Einführung der Seldinger Technik ist die manuelle Kompression mit anschließendem Druckverband und Bettruhe die Standardtherapie und die am häufigsten benutzte Methode zur Erlangung der lokalen Hämostase nach Herzkathetereingriffen (Dauerman, Applegate u.a. 2007).

In Deutschland wird dieses einfache und sichere Verfahren durch ärztliches Fachpersonal meist in individueller Technik durchgeführt. Grundlage aller modifizierten

Techniken ist die Komprimierung der Punktionsstelle. Um genügend Druck aufzubauen wird der Femurkopf als Widerlager genutzt. Hierbei übt der Arzt mit den Fingern Druck proximal der Punktionsstelle der Arterie aus (Abb. 4a und b). Gleichzeitig komprimiert er die Einstichstelle, um ein Nachlaufen des Blutes zu unterbinden. Hierdurch versiegt an der Punktionsstelle der Blutaustritt und der Wundverschluss erfolgt durch die primäre und sekundäre Hämostasereaktion.

Der Druck sollte zielsicher und kontinuierlich eingesetzt werden, so dass der Blutfluss der A. femoralis communis nicht vollständig abbricht und es zu einer Unterversorgung des Beines kommt. Die Kompressionszeit ist abhängig von der verwendeten Schleusengröße und kann von 10 - 45 min variieren. Bei Komplikationen und bei Patienten, die unter einer antikoagulatorischen Medikation stehen, kann mitunter eine längere Kompression erforderlich sein.

Risikofaktoren für eine vaskuläre Komplikation infolge der Punktion sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2 *Risikofaktoren für eine vaskuläre Komplikation infolge der Gefäßpunktion*

**Risikofaktoren für eine vaskuläre Komplikation infolge der
Gefäßpunktion**

- häufige Punktionsversuche
 - großlumige Schleusen/Katheter > 5 Fr
 - zu tiefe Punktion kaudal des Femurkopfs
 - Adipositas oder Kachexie
 - schwere Atherosklerose
 - Antikoagulation während der Intervention (Heparin, Clopidogrel, Abciximab, ASS)
 - Thrombolyse geplant
 - Gerinnungsentgleisung
 - weibliches Geschlecht
 - arterieller Hypertonus
-
-



Abbildung 5 Beispielhaftes Foto eines Druckverbandes (Quelle: Eigenes Bildmaterial)

Nach erfolgreicher Blutstillung durch manuelle Kompression erfolgt die Anlage eines Druckverbandes. Auch dieser wird in vielen Kliniken durch ärztliches Personal mit angelegt (Abb. 5). Der Druckverband verbleibt je nach Abhängigkeit der benutzten Schleusengröße 4-12h und ist mit absoluter Bettruhe des Patienten verbunden. Ab einer Führungsschleuse 6 Fr werden 6 h empfohlen.

3.6 Verschlussysteme

3.6.1 Verschlussysteme allgemein

1992 kam das erste Verschlussystem (VasoSeal ®) auf den Markt. Zu dieser Zeit wurde der postinterventionelle Verschluss des Zugangsweges durch manuelle Kompression durchgeführt, welcher noch heute als Goldstandard gilt.

Mit dem Ziel die manuelle Kompression zu umgehen und im Vergleich eine schnellere Hämostase zu erreichen, wurden die Verschlussysteme Mitte der 1990er Jahre in den klinischen Alltag eingeführt (Ernst, Tjonjoegin u.a. 1993). Das Risiko von

Nachblutungen und peripheren Komplikationen sollte reduziert werden (Öhrlein, Schilling u.a. 2006, S. Knapp 2008). Darüber hinaus sollten sie helfen, die Liegedauer der Patienten zu verkürzen (Byrne, Cassese u.a. 2013).

Generell wird technisch zwischen passiven und aktiven Verschlussystemen unterschieden. Unter passiven Verschlussystemen sind verschiedene Systeme zusammengefasst, bei denen zusätzlich eine manuelle Kompression zur Erlangung der Blutstillung erforderlich ist, neben einem eigenen Effekt zur Entlastung der Kompression (z.B. FemoStop®). Hierdurch können Personalressourcen geschont werden.

Die nachfolgende Immobilisationszeit des Patienten bleibt unverändert.

Die elementare Eigenschaft der aktiven Verschlussysteme ist der aktive Verschluss nach einer Arteriotomie. Meist muss nach Applikation des VCDs keine weitere manuelle Kompression erfolgen.

Die aktiven Verschlussysteme unterteilen sich wiederum in Gruppen, die sich aufgrund der unterschiedlichen Techniken unterscheiden. Hier sind die nahtbasierten Verschlussysteme und Systeme mit einem Nitinolclip (z.B. Perclose ProGlide) zu erwähnen sowie die kollagenbasierten Verschlussysteme (z.B. ExoSeal, FemoSeal, Starclose, Angio-Seal), welche die größte Gruppe ausmachen.

In dieser Gruppe kann zwischen extravaskulären Systemen und intravaskulären Systemen unterschieden werden.

Abbildung 6 und 7 zeigt beispielhaft das Auslösen eines kollagenbasierten Verschlussystems.



Abbildung 6 Beispielhaftes Foto: Auslösen eines Verschlussystems (Quelle: Eigenes Bildmaterial)



Abbildung 7 Beispielhaftes Foto: Auslösen eines Verschlussystems (Quelle: Eigenes Bildmaterial)

Nach einer diagnostischen Koronarangiographie verkürzen alle Verschlussysteme die Zeit der Blutstillung und die Immobilisation im Vergleich zur manuellen Kompression (Koreny, Riedmuller u.a. 2004, Biancari, D'Andrea u.a. 2010).

Dadurch können die Krankenhausaufenthalte von Patienten nach transluminalen Eingriffen verkürzt und der Patientenkomfort erhöht werden (Weber, Schneider u.a. 2007).

In den letzten Jahren wurde die Intensivierung und Weiterentwicklung durch die mittlerweile beachtliche Anzahl an Herstellern stetig gefördert. Trotz unterschiedlicher Entwicklungen konnten nicht immer alle angestrebten Effekte, wie Sicherheit, einfache und gute Handhabbarkeit, Materialverträglichkeit und Kosteneffizienz erreicht werden.

Es wird ein weltweites Umsatzvolumen von circa einer Mrd. US-Dollar im Zusammenhang mit Gefäßverschlussystemen für das Jahr 2013 geschätzt (Patel, Jneid u.a. 2010).

Die Kosten für ein handelsläufiges Verschlussystem für eine 6 Fr-Schleuse belaufen sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt auf ca. 60 Euro. Die Kosten variieren nach Bestimmungsort und Menge der Verschlussysteme.

3.6.2 FemoSeal

FemoSeal (Abb. 8) gehört zu den aktiven intravaskulären Verschlussystemen. Nach der Arteriotomie der A. femoralis wird die Hämostase mechanisch erzielt. Das Gefäßverschlussystem wird angewendet nach perkutaner Katheterisierung mithilfe einer 7Fr (2,33 mm) oder kleineren Behandlungsschleuse (Terumo-Europe-NV 2019). Das Verschlussystem besteht aus drei resorbierbaren Teilen: zwei resorbierbaren Polymer-Scheiben (der Innendichtung und der äußeren Sperrscheibe) und einem Multifilament.

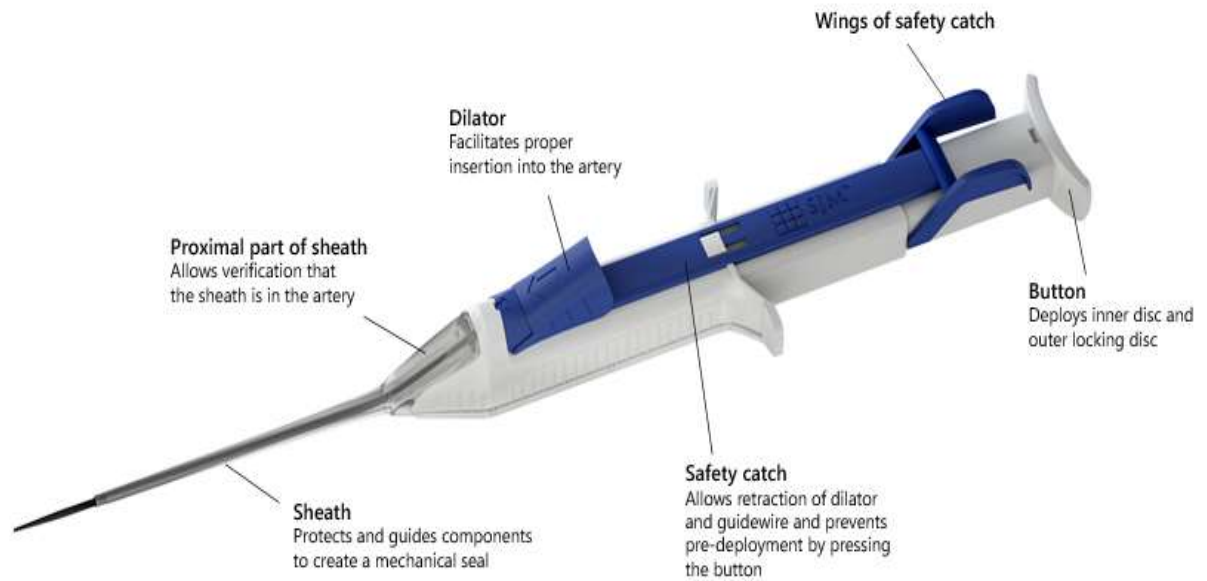


Abbildung 8 FemoSeal Verschlussystem modifiziert nach (Terumo-Europe-NV 2019)

Die zwei resorbierbaren Polymer-Scheiben werden durch das Multifilament zusammengehalten und dichten so die Einstichstelle ab (Abb. 9).

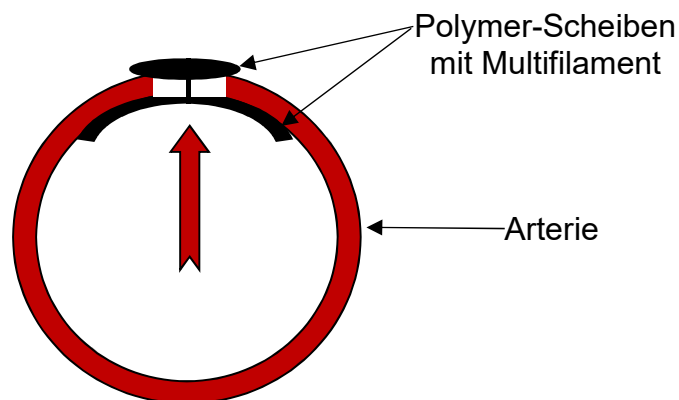
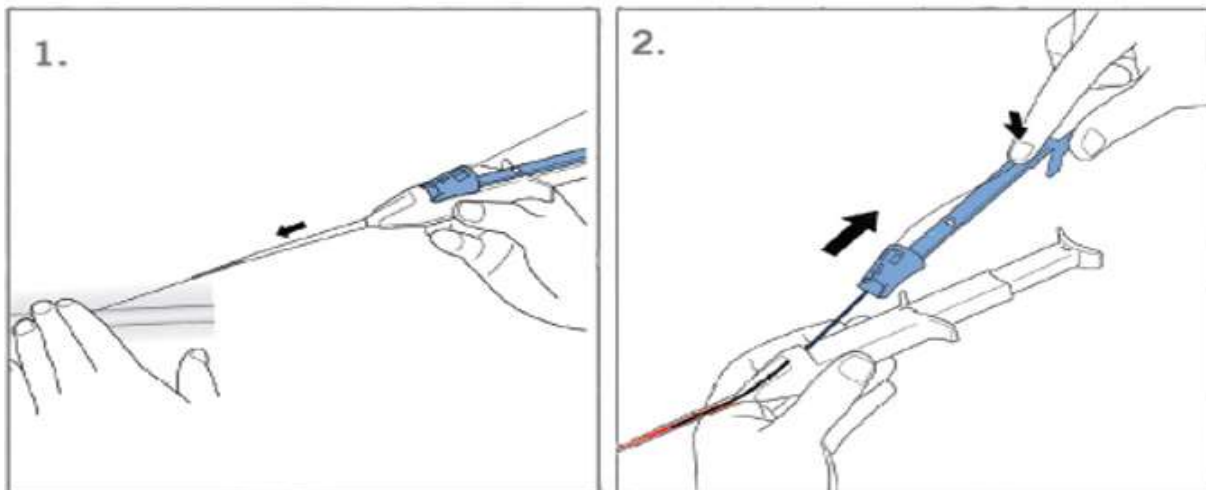


Abbildung 9 Schematische Darstellung der Hämostase mittels FemoSeal

Der Faden wird mit Hilfe eines sterilen Instruments direkt unterhalb der Hautoberfläche gekappt. Die genaue Gebrauchsanleitung in sechs Schritten nach Hersteller ist in Abbildung 10-12 dargestellt.

Locate the artery

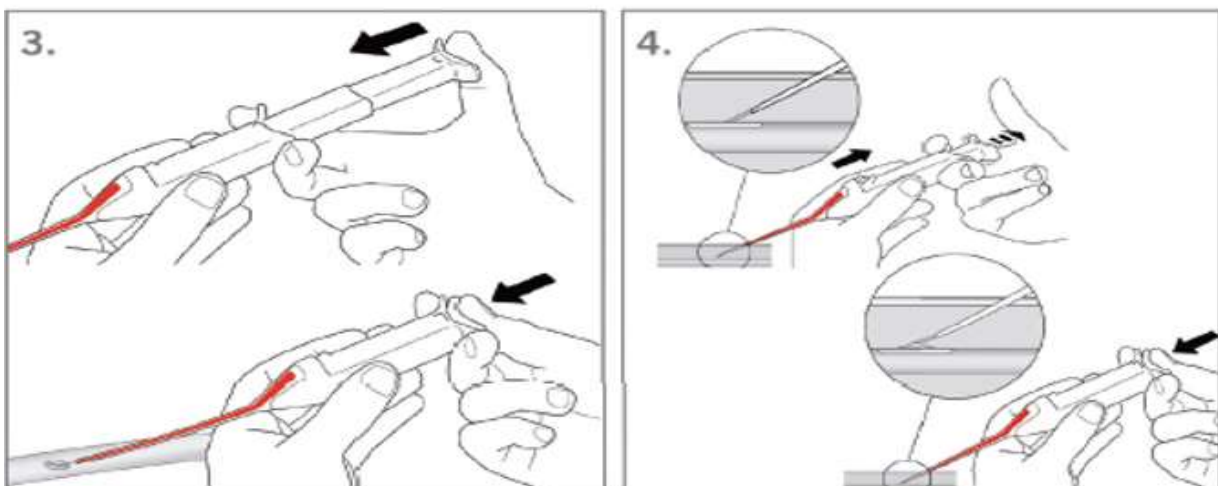


1. Thread the FemoSeal device over the guidewire and insert the sheath and dilator into the artery

2. Detach the safety catch with dilator and guidewire. When the FemoSeal safety catch with dilator has been retracted a few centimeters (2-4 cm), blood should appear in the proximal part of the sheath, verifying that the sheath is in the artery.

Abbildung 10 Lokalisation der Arterie, modifiziert nach ("FemoSeal™ - Vascular closure device")

Seal the artery

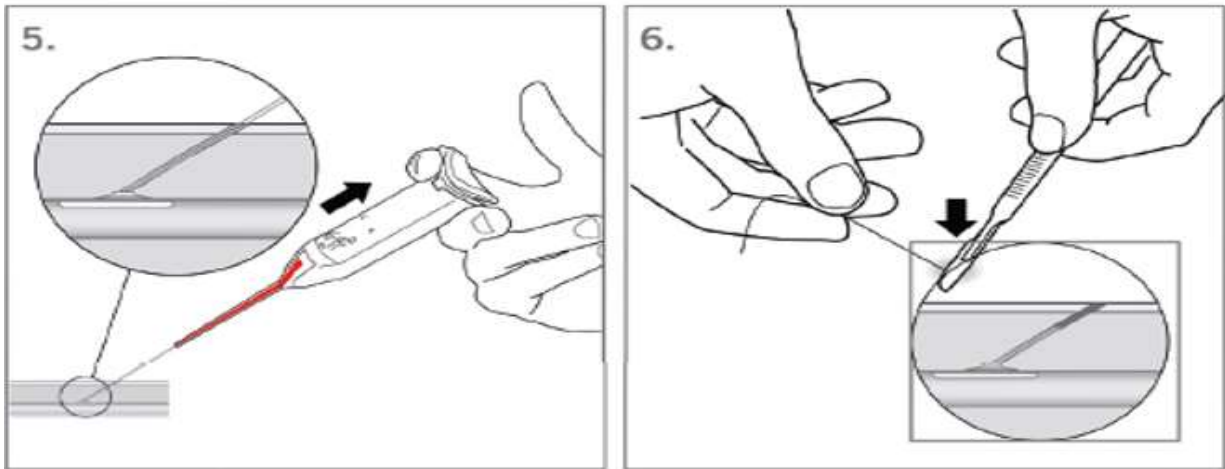


3. Deploy the inner disc by pressing down the button completely in one continuous movement

4. Pull back the FemoSeal device until the depressed button springs back. The inner disc establishes hemostasis. Maintain suture tension while deploying the outer locking disc by completely pressing down the button again

Abbildung 11 Gefäßversiegelung modifiziert nach ("FemoSeal™ - Vascular closure device")

Verify hemostasis



5. Remove the FemoSeal device. Verify hemostasis.

6. After verification, cut the suture below skin level using a sterile instrument. Clean puncture site and apply a sterile dressing so that it can easily be observed during recovery

Abbildung 12 Überprüfung der Hämostase modifiziert nach ("FemoSeal™ - Vascular closure device")

Eine zusätzliche manuelle Kompression ist nicht notwendig. Laut Herstellerangaben erfolgt eine vollständige Resorption innerhalb von 90 Tagen (Terumo-Europe-NV 2019).

3.6.3 Exo-Seal

Seit Juni 2010 ist das ExoSeal-Verschlussystem in Europa auf dem freien Markt zu erhalten (Verf. 2010). Es gehört zu den aktiven extravaskulären Verschlussystemen. Das Gefäßverschlussystem wird nach perkutaner Katheterisierung mithilfe einer Behandlungsschleuse angewendet. Exoseal ist verfügbar für 5-7Fr Zugänge (Cordis 2017).

Das Verschlussystem besteht aus einem Pfropfen aus bioresorbierbarem Material (Polyglykolsäure). Polyglykolsäure ist ein Nicht-Kollagen-Pfropfenmaterial, das durch Hydrolyse metabolisiert wird.

Der Pfropf wird nach Beendigung des transluminalen Eingriffes von außen über die Öffnung der Leistenarterie angebracht. Zwei Sichtindikatoren dienen der exakten Positionierung und der besseren Kontrolle. Nach intravaskulärer Platzierung des ExoSeal-Systems wird ein intravasaler Metall-Fuß freigesetzt und das System zurückgezogen, bis der Fuß Kontakt zur Gefäßwand hat.

Anschließend wird der Kollagenpfropf im Stichkanal freigesetzt und das System inklusive des faltbaren Fußes entfernt. ExoSeal unterscheidet sich durch ein besonderes Kriterium von anderen Verschlussystemen: Es hinterlässt keinen Fremdkörper im Gefäßsystem, wodurch keine Manipulation innerhalb des Gefäßes stattfindet (Cordis 2017).

Der resorbierbare Pfropf verschließt physikalisch die Einstichstelle und verbleibt in seiner Position durch die ihn umgebenden Gewebsschichten (Abb. 13).

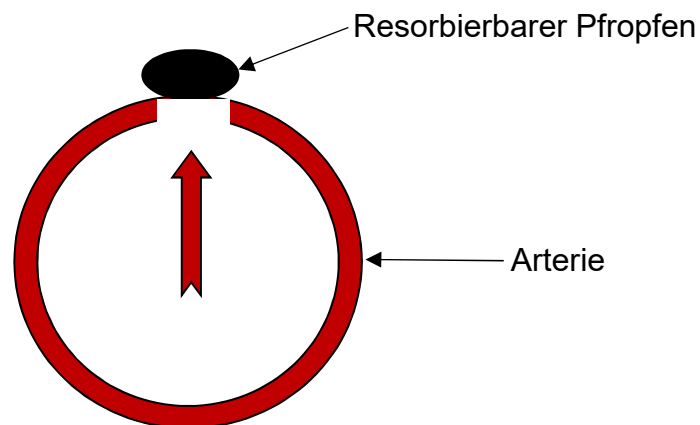


Abbildung 13 Schematische Darstellung der Hämostase mittels ExoSeal

Nach Entfernen des ExoSeal-Systems sollte für 2 Minuten eine leichte manuelle Kompression im Bereich der Punktionsstelle erfolgen.

Eine vollständige Resorption des Nicht-Kollagenpfropfes erfolgt laut Herstellerangaben innerhalb von 60-90 Tagen (Cordis 2017).

3.7 Stellenwert der Verschlussysteme

Im August 2001 wurde durch Dangas et al. in einer Studie mit über 5093 Patienten dokumentiert, dass es zu einer höheren Komplikationsrate bei Verwendung von VCDs im Vergleich mit manueller Kompression kam (Dangas, Mehran u.a. 2001). Hier zeigte sich eine signifikant höhere Anzahl an Hämatomen bei dem Gebrauch von VCDs vs. manueller Kompression (9,3% vs. 5,1%; $p < 0,001$), ein signifikant häufiger auftretender relevanter Hämatokritabfall (5,2% vs. 2,5%; $p < 0,001$) und eine tendenziell häufigere Notwendigkeit an gefäßchirurgischer Eingriffe (2,5% vs. 1,5%).

Kurze Zeit später konnte erstmals gezeigt werden, dass bei Patienten die unter einer Behandlung mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorinhibitoren stehen, die Anwendung von VCDs nach PCI weniger Gefäßkomplikationen im Vergleich zur manuellen Kompression aufweist (Resnic, Blake u.a. 2001). 2002 stellten Applegate et al. einen noch geringeren Anteil an vaskulären Komplikationen nach Koronarinterventionen unter der damals üblichen antikoagulativen und plättchenhemmenden Standardtherapie (Heparin und GP IIb/IIIa Rezeptorinhibitor Therapie mit Abciximab) fest, als in den Publikationen der Jahre zuvor beschrieben wurde (Applegate, Grabarczyk u.a. 2002). Die Resultate wurden auch der abgeschwächten antithrombotischen Therapie und der Erfahrung der Operateure zugeschrieben.

Dennoch wurde in einigen Metaanalysen ein erhöhtes Risiko von Gefäßalterationen – insbesondere Hämatome und arterielle Pseudoaneurysmata – im Vergleich mit manueller Kompression dokumentiert (Koreny, Riedmuller u.a. 2004, Biancari, D'Andrea u.a. 2010). Die Häufigkeit von Gefäßalterationen konnte in einer prospektiven Registerstudie mit 0,8- 1,8% nach diagnostischen Herzkatheteruntersuchungen und mit bis zu 9% nach einer PCI verzeichnet werden (Arora N 2007).

In vergangenen Studien konnte man bei arteriellen Verschlussystemen, in der A. femoralis angewendet, eine deutlich verkürzte Hämostasezeit und eine verringerte Liegedauer ohne Frage nachweisen (S Chiu Wong 2009, Koreny, Riedmuller u.a. 2004). Die Sicherheit blieb bisher aber zweifelhaft. Daher wird weiterhin kontrovers diskutiert, ob durch das Anwenden von Verschlussystemen die Inzidenz von lokalen Gefäßkomplikationen, besonders nach Koronarinterventionen, minimiert werden kann (Dey S Tavis DR, Gallauresi BA, et al. 2005, Gallauresi BA Tavis DR, Lin B, et al.

2004, Biancari, D'Andrea u.a. 2010, PT. 2004, Koreny, Riedmuller u.a. 2004, Nikolsky E 2004).

Die Anzahl der in der Vergangenheit publizierten randomisierten Studien in Bezug auf die Effizienz der Verschlussysteme ist überschaubar. Darüber hinaus ist eine wesentliche Limitation in der Mehrzahl der Studien die geringe Anzahl der eingeschlossenen Patienten.

Zusätzlich bestand eine signifikante Heterogenität bezüglich der Endpunkte und es wurden Bedenken bezüglich diverser methodischer Schwächen im Studiendesign geäußert (Byrne, Cassese u.a. 2013, Koreny, Riedmuller u.a. 2004).

Bis zur Veröffentlichung der 2014 veröffentlichten ISAR-Closure Studie gab es keine größere randomisierte Studie, die den Einfluss der Verschlussysteme auf die Reduktion der vaskulären Komplikationen bei diagnostischen Herzkatheteruntersuchungen belegen konnte (Schulz-Schupke, Helde u.a. 2014).

3.8 Zielsetzung der Arbeit

Zielsetzung dieser großen randomisierten Studie war die Demonstration der Nicht-Unterlegenheit von Verschlussystemen gegenüber der manuellen Kompression in der Sicherheit (Zugangsweg-Komplikationen) nach diagnostischen Herzkatheteruntersuchungen.

Als Verschlussysteme wurden zwei kommerzielle, auf dem europäischen Markt erhältliche Systeme – FemoSeal (zum Zeitpunkt der Studie St. Jude Medical) und Exo-Seal (Cordis Company Johnson & Johnson) verwendet. Die Evaluation von Endpunkten erfolgte klinisch und duplexsonographisch 6 Stunden sowie 30 Tage nach Randomisierung.

4 Material und Methodik

4.1 Studiendesign

Diese Arbeit basiert auf der ISAR-CLOSURE Studie (Schulz-Schupke, Helde u.a. 2014).

Die Studie wurde als nationale, investigator-initiated, randomisierte, open-label, aktiv-kontrollierte, prospektive und multizentrische Studie entworfen. Hauptstudienzentrum war das Deutsche Herzzentrum München in München. Weitere Studienzentren waren die 1. Medizinische Klinik im Klinikum Rechts der Isar in München, das Krankenhaus der Barmherzigen Brüder in München und die Kreisklinik Erding.

Es bestand keine Fremd-Finanzierung dieser Studie. Die Verfasser waren einzig und allein verantwortlich für das Design, die Leitung, die Datenanalyse, wie auch für das Entwerfen und die Bearbeitung des Manuskriptes und dessen finalen Inhaltes.

Das Studienprotokoll und –design wurden bereits vor Initiierung der Studie veröffentlicht. Die Studie konzentrierte sich auf die Erkennung peripherer Komplikationen an der Punktionsstelle der A. femoralis in Abhängigkeit von der verwendeten Verschlussmethode.

Die Studie wurde durch die zuständigen Ethikkommissionen der teilnehmenden Zentren überprüft und bewilligt.

Die Patienten wurden vor dem Studieneinschluss über den Ablauf der Studie und die Verwendung ihrer Daten aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis.

Alle eingeschlossenen Patienten hatten jederzeit die Möglichkeit ihre Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie zu widerrufen.

4.2 Hypothese

Das Verschlusssystem ist der manuellen Gefäßkompression in Bezug auf Gefäßalterationen nach diagnostischer Herzkatheteruntersuchung nicht unterlegen.

4.3 Studienpopulation

Eingeschlossen wurden 4524 Patienten über 18 Jahre, bei denen eine diagnostische Koronaruntersuchung durchgeführt wurde. Alle eingeschlossenen Patienten erfüllten die nachfolgend genannten Einschlusskriterien. Den Patienten wurde nach der Herzkatheteruntersuchung durch Randomisierung entweder ein Verschlusssystem (FemoSeal oder ExoSeal) oder die manuelle Kompression zugewiesen.

Die Erstellung der Randomisierungslisten erfolgte im Deutschen Herzzentrum München und wurde den Studienzentren in einem versiegelten undurchsichtigen Umschlag übersendet. Diese beinhalteten eine computergenerierte Sequenz einer Block-Randomisierung (permutierte Blöcke der Größe 3,6 und 9). Die Randomisierung fand in den einzelnen Zentren statt. Sie erfolgte im 1:1:1 Verhältnis. Das bedeutet:

1 ExoSeal-VCD: 1 FemoSeal-VCD: 1 Manuelle Kompression.

Falls mit der zugewiesenen Verschlussmethode keine Hämostase erreicht werden konnte, wurde eine erneute manuelle Kompression zugelassen und als sekundärer Endpunkt dokumentiert. Patienten, bei denen ein solches Cross-Over-Verfahren erfolgte, wurden im Sinne der Intention-to-treat-Analyse weiterverfolgt und für die Auswertung weiterhin als jener Gruppe zugehörig angesehen, für die sie ursprünglich randomisiert worden waren.

Ausgeschlossen wurden Patienten bei denen eine symptomatische Beinischämie beziehungsweise ein Zustand nach TEA- oder Patchplastik der AFC vorlag. Außerdem wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen eine invasive Diagnostik/Intervention in den nächsten 90 Tagen geplant oder ein Gefäßverschlusssystem innerhalb der letzten 30 Tage eingesetzt worden war. Weitere Ausschlusskriterien waren stark verkalkte Gefäße, die AFC < 5mm, eine aktive Blutungsdiathese, eine art. Hypertonie (systolisch > 220/110 mmHg), eine lokale Infektion, Autoimmunerkrankungen oder Allergien gegen absorbierbare Fäden. Zudem wurden eine bestehende Schwangerschaft, eine fehlende Einwilligungsfähigkeit des Patienten und die Vorhersehbarkeit, dass ein Patient für das Follow-Up nicht verfügbar sein würde als Ausschlusskriterien angesehen.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung der Ein- und Ausschlusskriterien.

Tabelle 3 Ein-und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

Patienten mit diagnostischer Koronarangiographie via Punktion der AFC

Alter >18 Jahre

AFC > 5mm (nachgewiesen durch Angiographie)

6 Fr Schleusen

Schriftliche Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien

Symptomatische Beinischämie

Zustand nach TEA (Thrombendarteriektomie) oder Patchplastik der AFC

Gefäßverschlussystem < 30 Tagen

Geplante invasive Diagnostik/Intervention in den nächsten 90 Tagen

Stark verkalkte Gefäße

AFC < 5mm

Aktive Blutungsdiathese

Art. Hypertonie (systolisch > 220/110 mmHg)

Lokale Infektion

Autoimmunerkrankungen

Allergien gegen absorbierbare Fäden

Vorhersehbarkeit, dass ein Patient für das Follow-Up nicht verfügbar sein wird

Schwangerschaft

4.4 Studienprozedere

Die diagnostische Koronarangiographie mit anschließender Applikation der Verschlussysteme wurde von geschulten, sowie durch die Herstellerfirma des jeweiligen Verschlussystems eingewiesenen und zertifizierten Ärzten in einem dafür vorgesehenen Herzkatheterlabor durchgeführt.

Gemäß der Randomisierung erfolgte nach Entfernung der arteriellen Führungsschleuse entweder eine manuelle Kompression oder die Implantation eines der

Verschlussysteme. Die manuelle Kompression wurde für mindestens 10 Minuten oder solange durchgeführt, bis eine adäquate Hämostase eintrat. Die Hämostase war definiert als gar keine Blutung oder einer lediglich leichten oberflächlichen Blutung ohne wachsendem Hämatom. Daraufhin erfolgte die Anlage eines Druckverbandes für 6 Stunden. Das Verschlussystem wurde unter strikten sterilen Bedingungen und entsprechend der Vorgaben des Herstellers implantiert und anschließend ein Druckverband für 2 Stunden angelegt. Nach Entfernung des Druckverbandes wurde die Einstichstelle klinisch inspiziert. Danach erfolgte die Mobilisation.

4.5 Periprozedurale Therapie

Die periprozedurale Begleitmedikation mit Heparin, Acetylsalicylsäure, Clopidogrel/Prasugrel/Ticagrelor und oraler Antikoagulation wurde dokumentiert.

4.6 Follow-Up

Bei allen Patienten erfolgten zur Evaluierung der Punktionsstelle nach sechs Stunden oder spätestens vor Entlassung aus der Klinik eine Inspektion der Einstichstelle sowie eine Farbduplexsonographie, um vaskuläre Komplikationen aufzudecken.

Nach 30 Tagen wurden die Patienten nicht routinemäßig in eines der teilnehmenden Kliniken erneut einbestellt. Die meisten Patienten erhielten einen strukturierten FU-Brief oder wurden telefonisch durch geschultes Personal des ISAResearch Center über mögliche Beschwerden hinsichtlich der Punktionsstelle befragt (i.e. Blutung, Operation, Schwellung, Hämatom, Infektion, erneute Intervention, Krankenhausaufenthalt, Schmerzen, etc.). Im Falle von Komplikationen oder Beschwerden bezüglich der Einstichstelle wurden die Patienten abermals zur klinischen Inspektion und Duplexsonographie eingeladen. Bei Patienten bei denen ein unerwünschtes Ereignis in einem anderen Krankenhaus eingetreten ist, wurden die entsprechenden Dokumente angefordert.

Die erhobenen Daten (Angiographie, Duplexsonographie, Patientenbericht) wurden im ISAResearch Center des Deutschen Herzzentrums Münchens, Klinik an der TU-München, gesammelt.

4.7 Endpunkte

Der primäre Endpunkt dieser Studie war die Inzidenz von Gefäßalterationen im Bereich der Punktionsstelle.

Als sekundärer Endpunkt wurden die Zeit bis zur Blutstillung, der Verschlusssystemmisserfolg und die Notwendigkeit der erneuten manuellen Kompression angesehen.

4.7.1 Primärer Endpunkt

Das alleinige Vorliegen einer der genannten Komplikationen oder einer Kombination mehrerer Faktoren wurden als primärer Endpunkt klassifiziert:

- ❖ Pseudoaneurysma,
- ❖ AV-Fistel
- ❖ Hämatom ≥ 5 cm
- ❖ Blutung
- ❖ Lokale Infektion
- ❖ Notwendigkeit eines interventionellen/gefäßchirurgischen Eingriffes
- ❖ Akute ipsilaterale Ischämie an den unteren Extremitäten

4.7.2 Sekundärer Endpunkt

Die folgenden separaten sekundären Endpunkte wurden erhoben:

- ❖ Die Dauer bis zur Hämostase nach der Prozedur
- ❖ Einen Verschlusssystemmisserfolg/Versager
- ❖ Die Notwendigkeit einer erneuten manuellen Kompression

4.8 Definitionen

4.8.1 Primärer Endpunkt

- ❖ Hämatom: ≥ 5 cm tastbare Masse
- ❖ Pseudoaneurysma (Aneurysma spurium):
Duplexsonographische Darstellung eines Aneurysmahalses mit einem arteriellen Pendelflussignal im Bereich der arteriellen Punktionsstelle

- ❖ AV-Fistel: Duplexsonographische Darstellung eines Gefäßwanddefektes mit einem systolisch-diastolischen Pendelflussignal im Bereich der arteriellen Einstichstelle
- ❖ Blutung:
Die Definition der Blutungskomplikationen im Bereich der Einstichstelle basiert auf den REPLACE-2 Kriterien (Lincoff, Kleiman u.a. 2004) und beinhaltet :
 - einen Hämoglobinabfall von ≥ 3 g/dl mit sichtbarer Blutung
 - einen Hämoglobinabfall von ≥ 4 g/dl mit/ohne sichtbarer Blutung
 - oder eine transfusionspflichtige Blutung
- ❖ Akute ipsilaterale Beinischämie:
 - Verlust des peripheren Pulses
 - Gefäßverschluss, duplexsonographisch oder CT-Angiographisch nachgewiesen
 - Ruheschmerzen
 - Kühle und blasse Extremität
- ❖ Die Notwendigkeit eines interventionellen/gefäßchirurgischen Eingriffes:
 - im Falle einer akuten ipsilateralen Beinischämie nach Prozedur
 - Notwendigkeit einer Hämatomausräumung
- ❖ Lokale Infektion:
Infizierte Hautläsion im Bereich der Einstichstelle, die einer antibiotischen Therapie bedurfte

4.8.2 Sekundärer Endpunkt

- ❖ Dauer der Blutstillung:
Die Dauer der Blutstillung wurde in Minuten gemessen. Vom Zeitpunkt der Entfernung der Schleuse bis zum Erreichen der Blutstillung (keine oder leichte oberflächliche Sickerblutung und kein expandierendes Hämatom)
- ❖ Verschlusssystem Misserfolg
 - Applikation des Verschlusssystems war nicht möglich
 - Hämostase konnte nicht nach zwei Minuten erreicht werden
- ❖ Notwendigkeit einer erneuten manuellen Kompression
Erneute Blutung nach Erreichen der Blutstillung

4.9 Statistik

Alle Analysen wurden einheitlich auf einer Intention-to-treat-Basis durchgeführt.

4.9.1 Fallzahlabeschätzung

Die Kalkulation der Fallzahlen basierte auf der angenommenen Inzidenz des primären Endpunktes von 5% in der Gruppe der manuellen Kompression, einem Nichtunterlegenheitsgrenzwert von 2%, einer Power von 80% und einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 %.

Somit war der Einschluss von mindestens 4195 Patienten erforderlich. Um einen potentiellen Verlust auszugleichen, wurde angestrebt 4500 Patienten einzuschließen (1500 Patienten pro Gruppe).

Die bisher berichteten Inzidenzen der Komplikationen im Bereich der Punktionsstelle variieren stark (Byrne, Cassese u.a. 2013, Koreny, Riedmuller u.a. 2004). Basierten auf Daten der vorliegenden Literatur und persönlicher Erfahrung bei einer großen Anzahl an Patienten, die durch ein spezielles Überwachungsprotokoll nachverfolgt wurden, erfolgte die Auswahl der 5 % Inzidenz des primären Endpunktes in der Gruppe der manuellen Kompression.

In Anbetracht dessen, dass die Mehrheit der erwarteten Komplikationen nicht schwerwiegend ist, haben wir eine Nichtunterlegenheitsgrenze für die Kontrollgruppe ausgewählt die 140% der Komplikationsrate darstellt.

4.9.2 Statistische Analysemethoden

Die Berechnung wurde mit dem N'Query–Advisor Version 7.0 (Statistical Solutions, Cork, Ireland) gemäß der Methode von O'Brien und Müller ermittelt (O'Brien R 1993). Die Nichtunterlegenheitshypothese wurde mit dem EquivTest –Version 1.0 (Statistical Solutions, Cork, Ireland) gemäß der Methode von Hauck und Anderson getestet. Die S-PLUS Software, Version 4.5 (Insightful) wurde für statistische Analysen verwendet.

Die kontinuierlich gesammelten Daten sind als Median (25-75zigste Perzentile) dargelegt.

Im Rahmen der Patientendokumentation und der Auswertung wurden verschiedene statistische Tests durchgeführt.

Für signifikante Unterschiede zwischen einzelnen Gruppen wurden für kategorische Zahlen der Chi-Quadrat-Test oder der exakte Fisher-Test eingesetzt. Zur Feststellung von Differenzen für kontinuierliche Zahlen wurde der Wilcoxon-Test verwendet (Hedderich und Sachs 2018).

Bei Mehrfachtestung nimmt das Risiko, falsch positive Resultate zu erhalten, zu. Das Signifikanzniveau wurde daher nach Bonferroni korrigiert (Hedderich und Sachs 2018). Der p-Wert wurde bei dieser Methode durch die Anzahl der Tests geteilt.

Ein p-Wert kleiner als α wird als statistisch signifikant gewertet. Im Rahmen dieser Studie wurden Differenzen mit einem p-Wert $< 0,025$ als signifikant erachtet.

Die veröffentlichte ISAR-CLOSURE-Studie hat 2 Hauptvergleiche.

Der Vergleich der manuellen Kompression versus Verschlussysteme, in Hinblick auf den primären und sekundären Endpunkt, wurde in der primären Analyse untersucht.

In der sekundären Analyse wurden die Unterschiede zwischen den Verschlussystemen bezüglich der beiden Endpunkte begutachtet. Auf die sekundäre Analyse wird in dieser Arbeit nicht eingegangen.

Laut Protokoll war keine Imputation für fehlende Daten geplant.

5 Ergebnisse

Im Zeitraum vom April 2011 bis Mai 2014 wurden insgesamt 4524 Patienten in die Studie eingeschlossen. 3015 davon wurden zufällig in die VCD Gruppe eingeteilt. Davon wurden 1509 Patienten in die Femoseal-VCD-Gruppe und 1506 in die Exoseal-VCD-Gruppe eingeschlossen. 1509 Patienten wurden in die manuelle Kompressionsgruppe eingeschlossen. Die Abbildung 14 zeigt das Studienflussdiagramm.

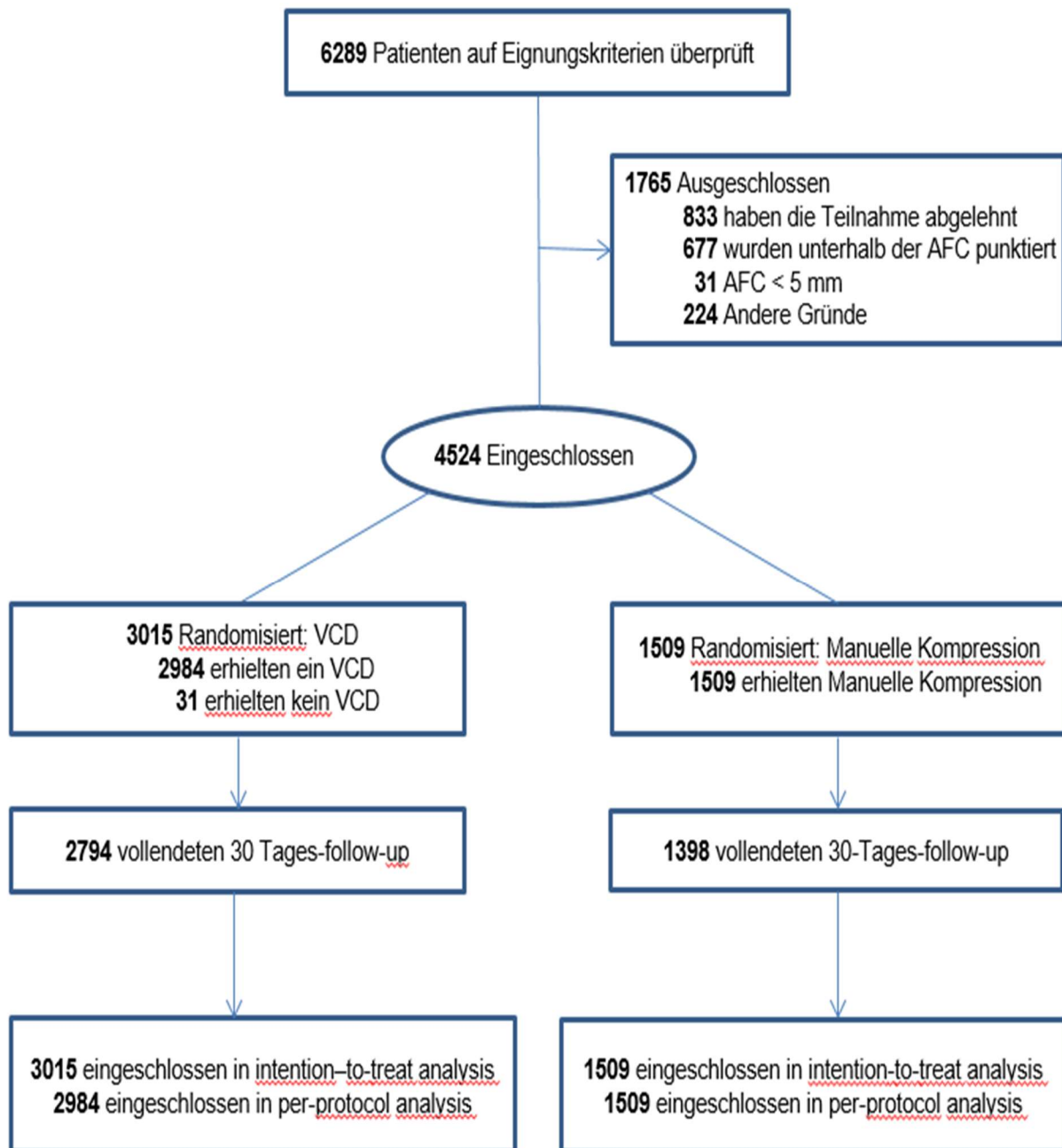


Abbildung 14 Study-Flow-Chart modifiziert nach (Schulz-Schupke, Helde u.a. 2014)

Um eine genauere Evaluierung der Punktionsstelle und vaskuläre Komplikationen aufzudecken wurde vor Entlassung des Patienten eine Farbduplexsonographie und nach 30 Tagen eine klinische Nachsorge durchgeführt. Insgesamt erhielten 4192 der 4524 Patienten (93%) ein klinisches 30-Tage-Follow-Up. Eine farbduplexsonographische Untersuchung der Leiste nach der Koronarangiographie wurde bei 4231 der 4524 Patienten (94%) vor Entlassung durchgeführt. Einige Patienten gingen

im Follow-Up verloren, da es nicht möglich war sie in der vorgegebenen Zeit zu erreichen.

5.1 Klinische Charakteristika

Beim Vergleich der Baseline-Charakteristika der Patienten der jeweiligen Gruppen (Tab.4) hinsichtlich Alter, Frauenanteil, kardiovaskulärer Risikofaktoren, anamnestischer Infarkte oder Bypass-Operationen, Familienanamnese, Dialyse und nicht Dialyse pflichtiger Niereninsuffizienz und der Thrombozytenzahl, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Die Werte sind dargestellt als Median (Interquartilsabstand [IQA]) oder absolute Zahlen (prozentualer Anteil).

Im Folgenden wird näher auf die wichtigsten Daten der Patienten eingegangen. Das Durchschnittsalter betrug 68 Jahre. Insgesamt waren, wie in Abbildung 15 dargestellt, 1395 (31%) Patienten weiblichen Geschlechts und 3129 (69%) Patienten männlichen Geschlechts.

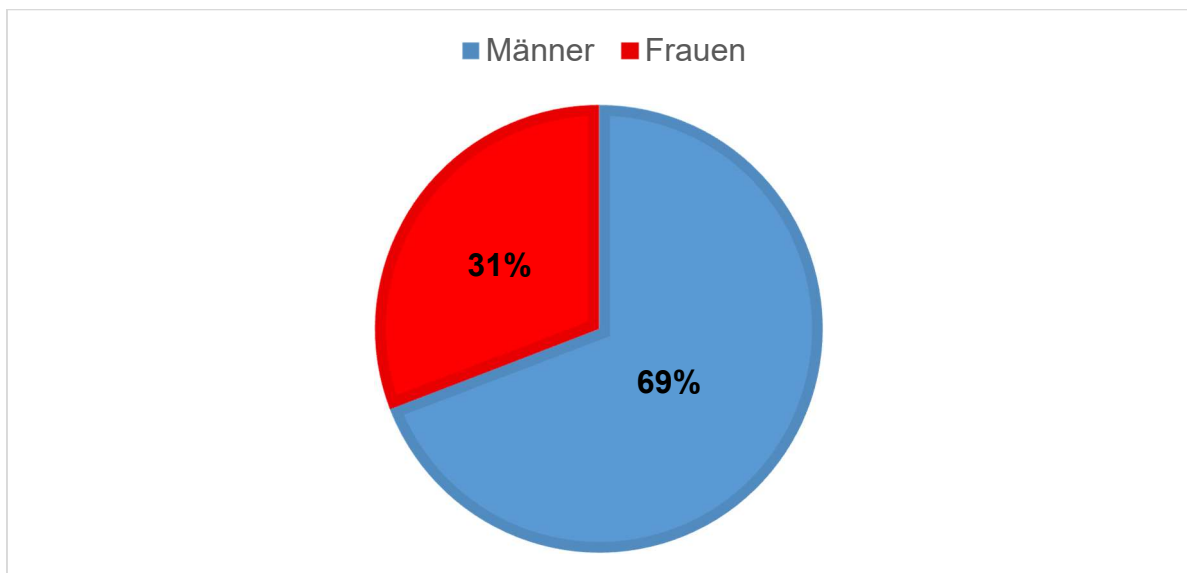


Abbildung 15 Geschlechtsverteilung der randomisierten Patienten

87% der Patienten litten an arterieller Hypertonie und 26% hatten bereits einen oder mehrere vorausgegangene Myokardinfarkte. Bei jeweils 59% der Teilnehmer in beiden Gruppen wurde bereits eine perkutane koronare Intervention durchgeführt und 9% hatten eine koronararteriellen Bypass-Operation.

Tabelle 4 *Baseline klinische und demographische Charakteristika*

	Anzahl der Patienten	
	Verschlusssystem (n = 3015)	Manuelle Kompression (n = 1509)
Alter, Jahre	67,4 [58,4-74,7]	68,4 [59,5-74,8]
Weiblich	917 (30)	478 (32)
Arterielle Hypertonie	2599 (86,2)	1319 (87,4)
Hypercholesterinämie	1942 (64)	997 (66)
Diabetes mellitus	584 (19,4)	321 (21,3)
- Insulin-pflichtig	142 (4,7)	65 (4,3)
Familienanamnese	944 (31)	471 (31)
Aktiver oder Ex-Nikotinabusus	1249 (41)	602 (40)
Vergangener MI	813 (27)	393 (26,0)
Vergangene PCI	1785 (59)	882 (58)
Vergangene CABG	255 (8,5)	135 (8,9)
Body Mass Index, kg/m ²	27,1 [24,5-29,8]	27,0 [24,5-30,2]
Niereninsuffizienz		
- Nicht dialyse pflichtig	312 (10,3)	161 (10,7)
- Dialysepflichtig	11 (0,4)	3 (0,2)
Thrombozytenzahl, x10 ⁹ /Liter	208 [176-245]	206 [174-246]

Werte sind als absolute Zahlen (prozentualer Anteil); oder als Median (IQA) dargestellt
Verhältnis des Körpergewichts in Kilogramm und der Körpergröße in Metern zum Quadrat

Die Tabelle 5 fasst die antithrombotische Medikation bei Aufnahme zusammen. 68% des Gesamtkollektivs erhielten Aspirin, fast 40% einen ADP-Rezeptorantagonisten und 13% eine antikoagulatorische Medikation.

Tabelle 5 Antithrombotische Medikation bei Aufnahme

	Anzahl der Patienten	
	Verschlussysteme (n=3015)	Manuelle Kompression (n=1509)
Acetylsalicylsäure	2072 (67)	1025 (68)
ADP-Rezeptorantagonist		
- Clopidogrel	1058 (35,1)	503 (33,3)
- Prasugrel	131 (4,3)	48 (3,2)
- Ticagrelor	29 (1,0)	16 (1,1)
Orale Antikoagulation		
- Cumarin-Derivat	330 (10,9)	175 (11,6)
- Rivaroxaban	42 (1,4)	33 (2,2)
- Dabigatran	14 (0,5)	6 (0,4)
- Apixaban	2 (0,1)	2 (0,1)

Werte sind als absolute Zahlen (prozentualer Anteil) dargestellt

Die relevanten angiographischen und prozeduralen Charakteristika werden in Tabelle 6 aufgelistet. Bezüglich der Ejektionsfraktion, der koronaren Gefäßkrankheit (keine, 1, 2, 3 und Mehrgefäßkrankung), sowie des arteriellen Blutdruckes (systolisch und diastolisch) unterschieden sich die Patientengruppen nicht voneinander.

Tabelle 6 *Angiographische und prozedurale Charakteristika*

	Anzahl der Patienten	
	Verschlusssysteme (n = 3015)	Manuelle Kompression (n = 1509)
Ejektionsfraktion, %*	60 [52-62]	60 [52-62]
Anzahl der erkrankten Gefäße		
Nr. (%)		
- Keine obstruktive koronare Herzkrankheit	996 (33,0)	516 (34,2)
- 1	522 (17,3)	269 (17,8)
- 2	567 (18,8)	272 (18,0)
- 3	930 (30,8)	452 (30,0)
- Mehrgefäßkrankung, Nr. (%)	1497 (49,7)	724 (48)
Arterieller Blutdruck:		
- Systolisch, mmHg	140 [129-160]	140 [128-160]
- Diastolisch, mmHg	75 [65-80]	75 [65-80]

Die Werte werden als Median [IQA]; oder absolute Zahlen (prozentualer Anteil) angezeigt.

*Werte vorhanden für 3872 Patienten.

5.2 Klinische Ergebnisse

Während des gesamten Beobachtungszeitraums traten bei 293 der insgesamt 4192 Patienten mit kompletten Follow-Up Komplikationen auf. Nur 16 dieser 293 Events traten nach Entlassung der Patienten auf.

Unter den 332 Patienten mit inkomplettem Follow-Up wurde der primäre Endpunkt in 10,2% (n=34) der Patienten beobachtet.

Innerhalb von 30 Tagen verstarben 5 Patienten in allen Fällen ohne erkennbaren Zusammenhang mit der Herzkatheteruntersuchung.

Ein Teilnehmer aus der FemoSeal-Verschlussystemgruppe starb an einer malignen Grunderkrankung. Aus der ExoSeal-Verschlussystemgruppe verstarben 3 Patienten, einer am plötzlichen Herztod, einer an Nierenversagen und einer an den Folgen einer Herzschrittmacheroperation.

Ein Patient, der der manuellen Kompressionsgruppe zugeteilt war, verstarb ebenfalls an Nierenversagen.

5.2.1 Primärer Endpunkt

Die aufgetretenen Komplikationen innerhalb der einzelnen Komponenten des primären Endpunktes mit den jeweiligen Verteilungen auf die einzelnen Verschlussmethoden sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7 Klinische Ergebnisse des primären Endpunktes

Primärer Endpunkt	Anzahl der Patienten		p-Wert
	Verschluss- systeme (n=3015)	Manuelle Kompression (n=1509)	
Komplikationen im Bereich der Punktionsstelle	208 (6,9)	119 (7,9)	<0,001*
- Hämatom \geq 5 cm	145 (4,8)	102 (6,8)	0,006
- Pseudoaneurysma	53 (1,8)	23 (1,5)	0,56
- AV-Fistel	12 (0,4)	2 (0,1)	0,13
- Im Bereich der Punktionsstelle relevante Blutung**	3 (0,1)	3 (0,2)	0,39
- Akute ipsilaterale Beinischämie	0	0	
- interventioneller oder gefäßchirurgischer Eingriff	0	0	
- Lokale Infektion	1	0	0,48

Die Werte werden als absolute Zahlen (prozentualer Anteil) angezeigt.

*p-Wert der Nichtunterlegenheitsanalyse

** auf den REPLACE-2 Kriterien basierend

In der nachfolgenden Abbildung 16 erfolgt eine graphische Darstellung der Gesamtheit des primären Endpunktes, die Gefäßkomplikationen der Einstichstelle nach diagnostischer Herzkatheteruntersuchung. Zugangswegskomplikationen wurden in 6,9% (n=208) der Patienten beobachtet, die der Verschlussystemgruppe angehörten. In der manuellen Gefäßkompressionsgruppe konnten diese bei 7,9% (n=119) der Patienten verzeichnet werden.

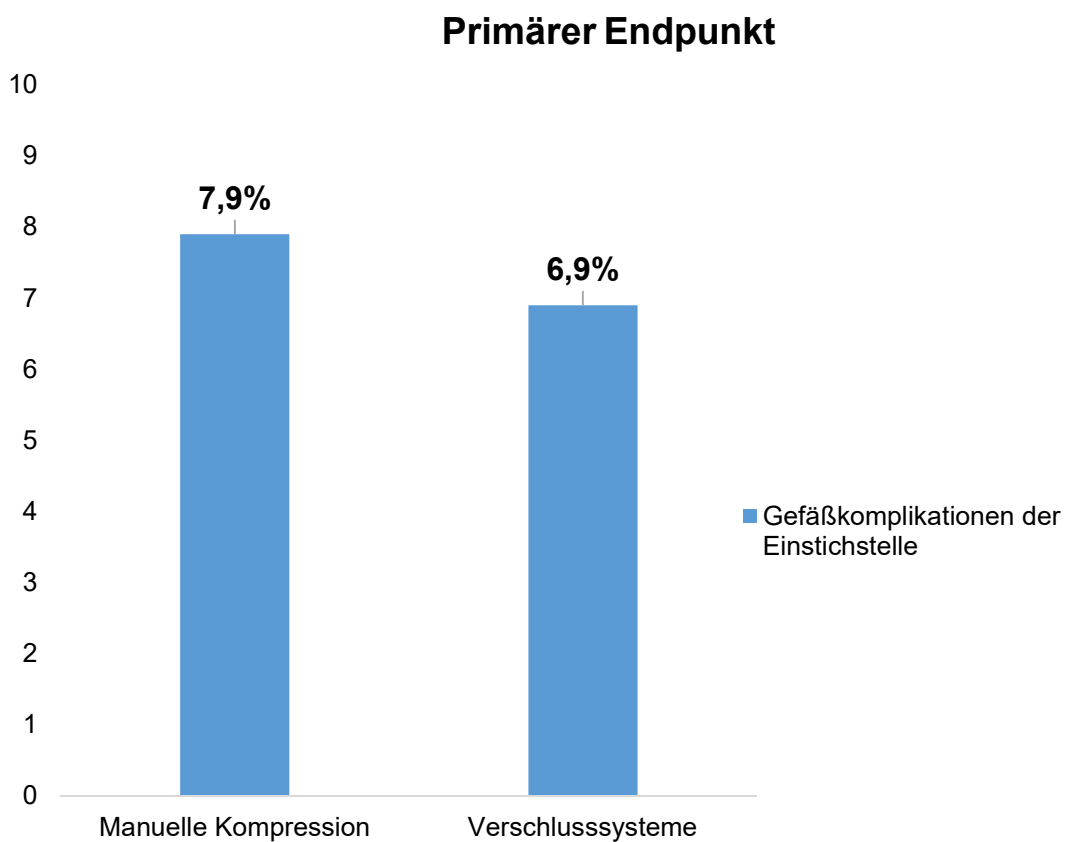


Abbildung 16 Übersicht Primärer Endpunkt beider Gruppen

Es wird deutlich, dass Verschlussysteme im Vergleich zur etablierten Verschlussmethode der manuellen Kompression in Bezug auf den primären Endpunkt nicht unterlegen sind (Nichtunterlegenheit: $p < 0,001$, Abb. 17).

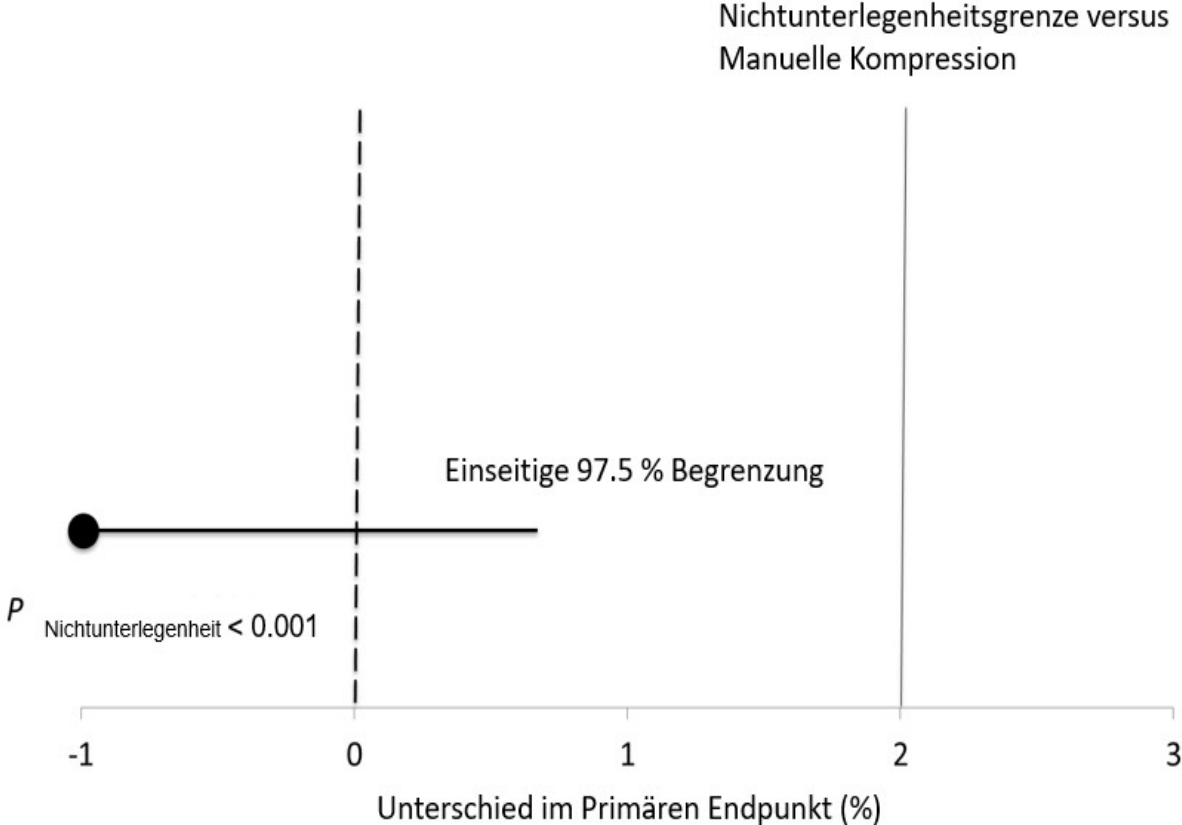


Abbildung 17 Unterschied im primären Studienendpunkt der Komplikationen im Bereich der Punktionsstelle mit Verschlussystemen

Die Inzidenz von Hämatomen (Beispiel Abb. 18) machte hierbei mit 6,8% (n= 145) in der Gruppe der manuellen Kompression und mit 4,8 % (n= 102) in der VCD-Gruppe in beiden Gruppen den größten Anteil aus.



Abbildung 18 Beispielhaftes Foto eines lokalen Hämatoms innerhalb von 30 Tagen nach Verschluss der Punktionsstelle mit einem VCD (Quelle: Eigenes Bildmaterial)

In 1,5% der Fälle traten Pseudoaneurysmata in der Gruppe der manuellen Kompression und in 1,8% der Fälle in der Gruppe der Verschlussssysteme auf. Abbildung 19 demonstriert eine farbduplexsonographische Untersuchung eines Pseudoaneurysmas.

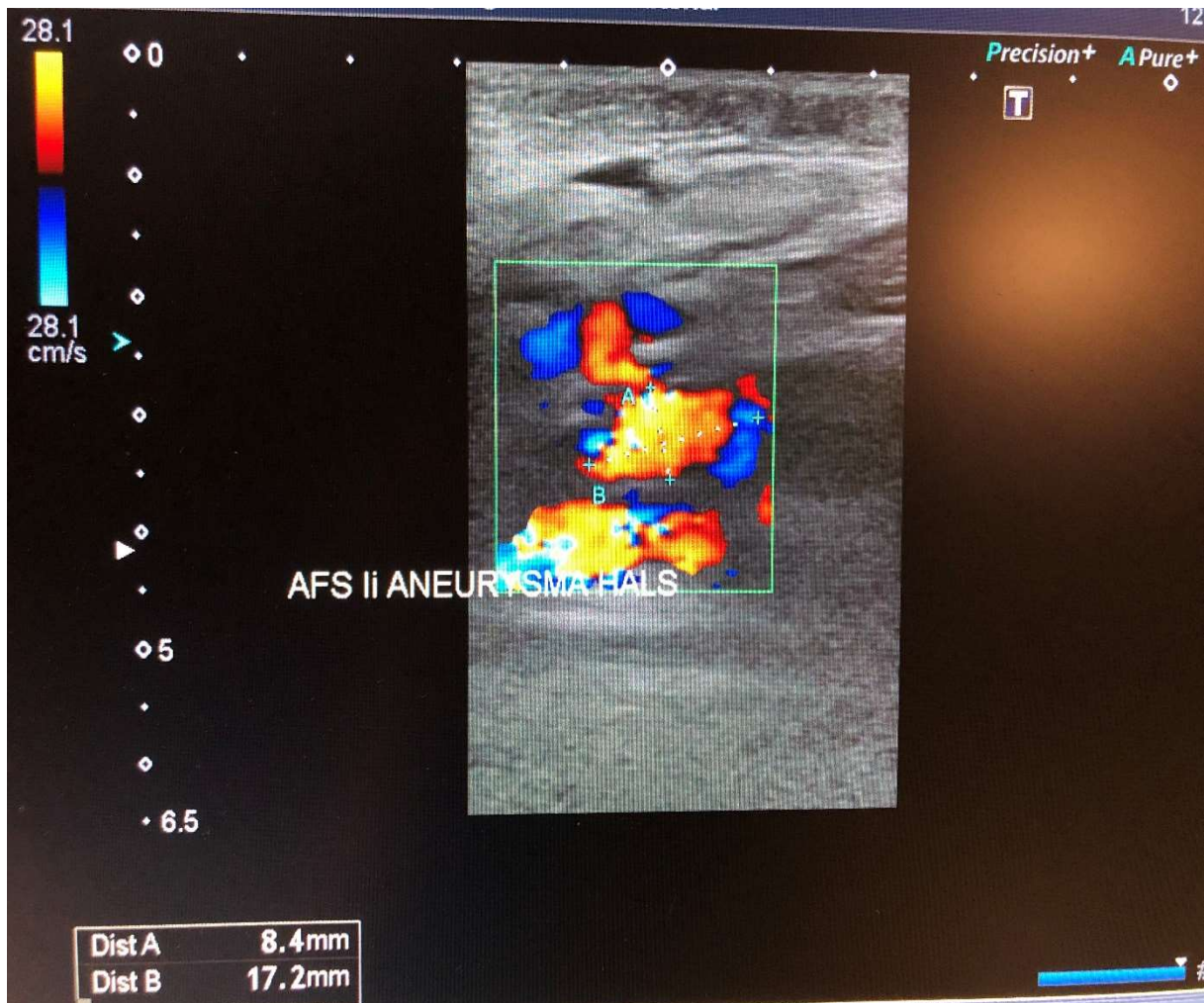


Abbildung 19 Farbduplexsonographische Darstellung eines Pseudoaneurysmas
(Quelle: Eigenes Bildmaterial)

AV-Fisteln wurden in 14 Patienten dokumentiert. Davon 0,4 % (n= 12) in der VCD-Gruppe sowie 0,1% (n= 2) in der Gruppe der manuellen Kompression.

Abbildung 20 zeigt eine farbduplexsonographische Untersuchung einer AV-Fistel.

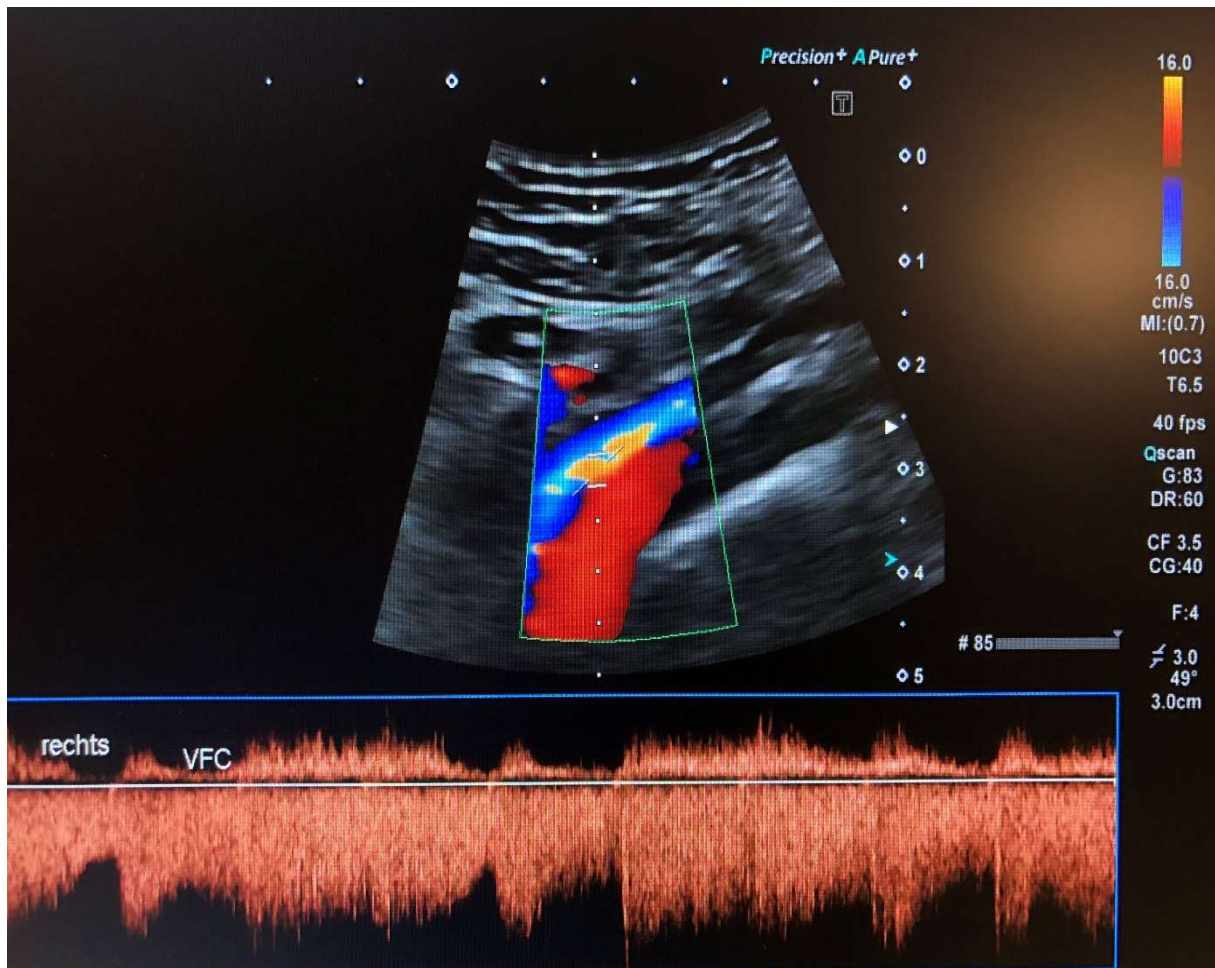


Abbildung 20 Farbduplexsonographische Darstellung einer AV-Fistel (Quelle: Eigenes Bildmaterial)

Die Häufigkeit einer akuten ipsilateralen Beinischämie sowie der Bedarf einer interventionellen oder chirurgischen Ausräumung eines Hämatoms lagen in beiden Gruppen vergleichsweise bei null. Nur ein Patient aus der VCD-Gruppe (Femoseal) erlitt eine Infektion innerhalb der 30 Tage, die auf die Punktionsstelle und die Punktion zurückzuführen war (Abb. 21).



Abbildung 21 Beispielhaftes Foto einer lokalen Infektion innerhalb von 30 Tagen nach Verschluss der Punktionsstelle mit einem VCD (Quelle: Eigenes Bildmaterial)

In der Kompressionsgruppe traten 0,2 % (n= 3) Blutungen auf. Ein Patient davon erlitt eine retroperitoneale Blutung. Vergleichsweise traten 0,1 % (n= 3) Blutungen in der VCD-Gruppe auf.

Die Abbildungen 22 und 23 präsentieren die Verteilung des primären Endpunktes in beiden Gruppen.

Manuelle Kompression

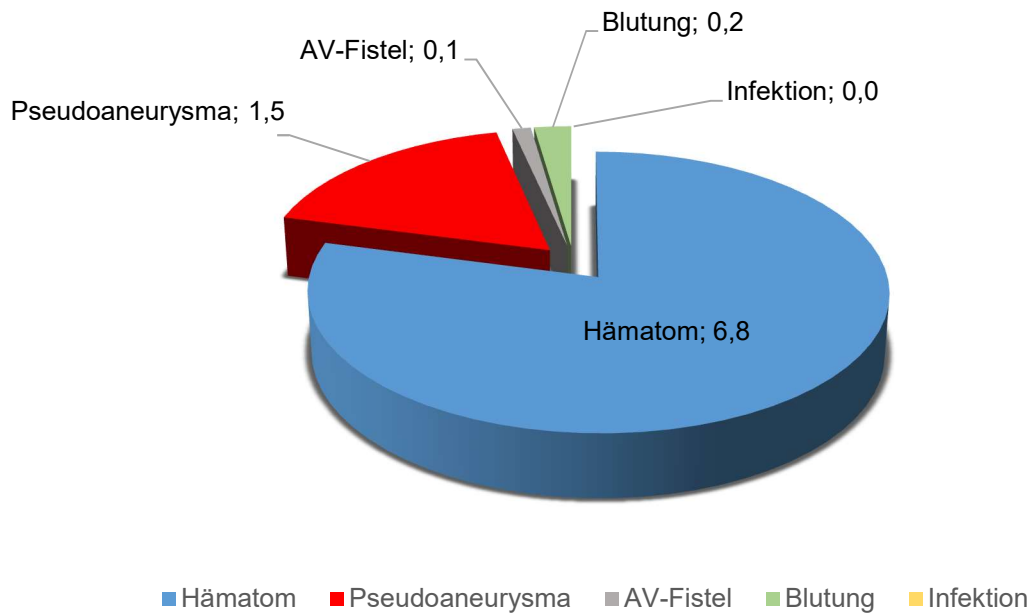


Abbildung 22 Zusammensetzung des primären Endpunktes bei manueller Kompression in Prozenten angegeben

Verschlussysteme

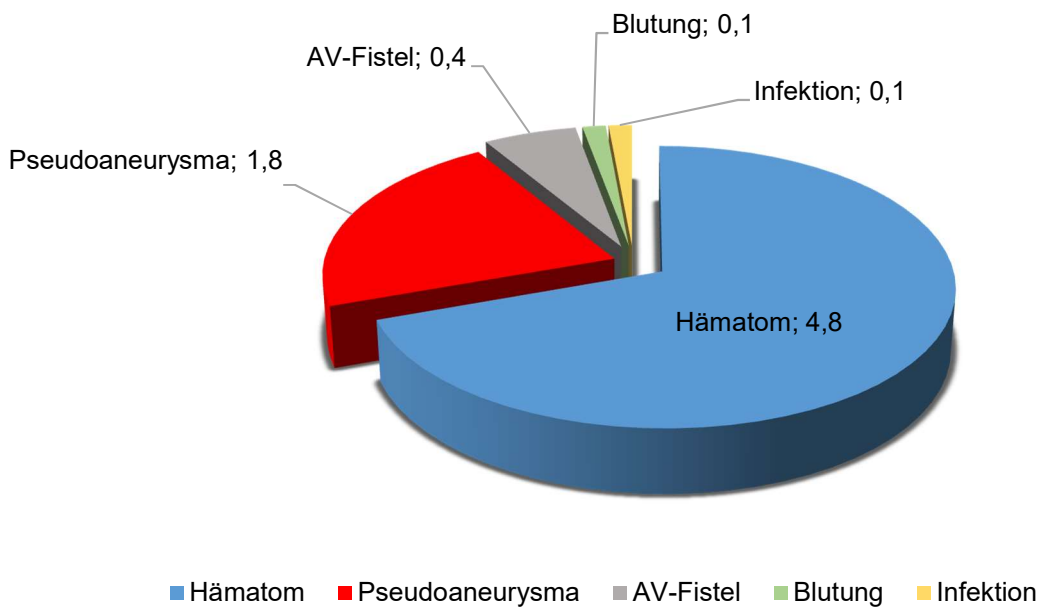


Abbildung 23 Zusammensetzung des primären Endpunktes bei Verschlussystemen in Prozenten angegeben

5.2.2 Sekundärer Endpunkt

Tabelle 8 zeigt eine Übersicht über die Ergebnisse des sekundären Endpunktes in den beiden Gruppen.

Tabelle 8 *Klinische Ergebnisse des sekundären Endpunktes*

Sekundärer Endpunkt	Anzahl der Patienten		P
	Verschluss- systeme (n=3015)	Manuelle Kompression (n=1509)	
Die Dauer bis zur Blutstillung, Minuten	1 [0,5-2,0]	10 [10-15]	<0,001
Wiederholte Manuelle Kompression	53 (1,8)	10 (0,7)	0,003

Die Werte werden als Median [IQA]; oder absolute Zahlen (prozentualer Anteil) angezeigt.

In Hinblick auf den sekundären Endpunkt war die Zeit zur Blutstillung signifikant kürzer bei Patienten in der VCD-Gruppe (1 [IQA 0,5-2-0] min) im Vergleich zu Patienten der manuellen Kompressionsgruppe (10 [IQA 10-15] min); $p < 0,001$. Zudem wurde ein Trend im Vergleich der beiden Gruppen bei der wiederholten manuellen Kompression nach initialer Blutstillung festgestellt. Es ergab sich eine deutliche Häufung in der VCD-Gruppe mit 53 Patienten (1,8%) im Vergleich zur manuellen Kompressionsgruppe mit 10 Patienten (0,7%); $p = 0,003$.

Abbildung 24 stellt die Ergebnisse des sekundären Endpunktes graphisch gegenüber.

Sekundäre Endpunkte

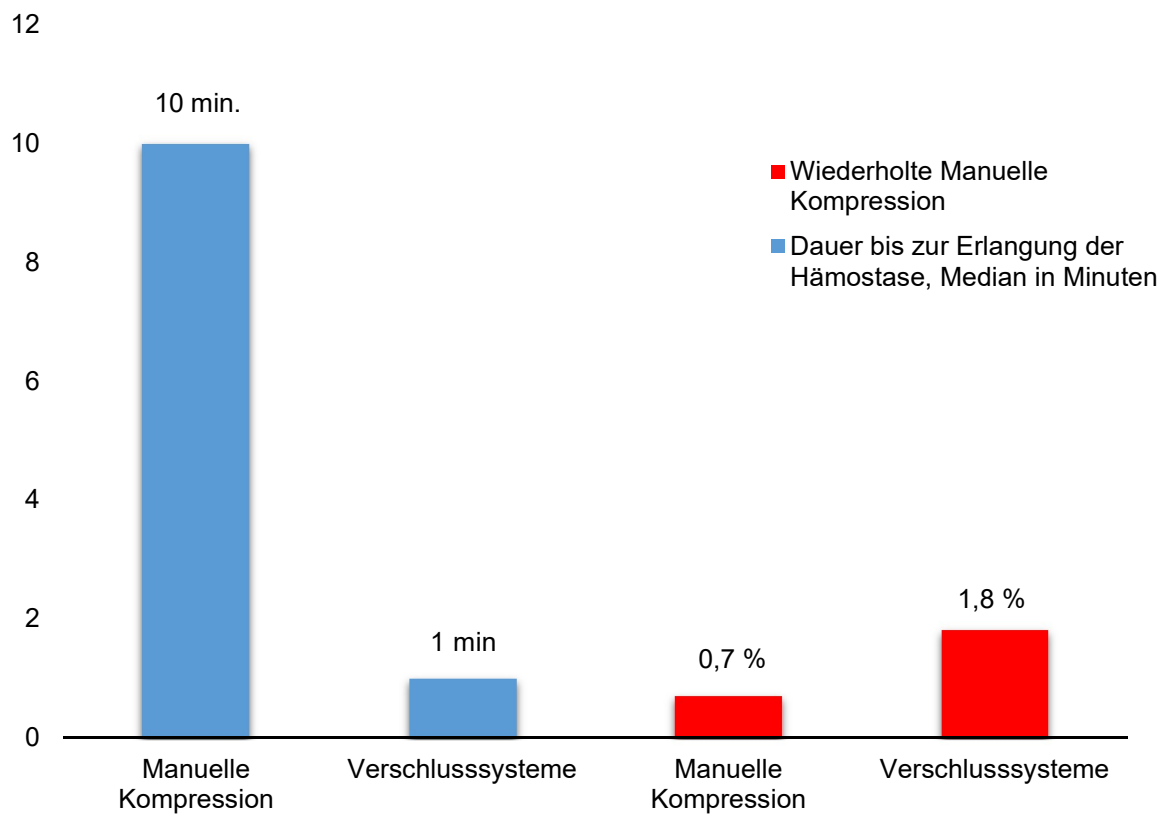


Abbildung 24 Graphische Darstellung der sekundären Endpunkte

6 Diskussion

Die Grundlage der Diskussion wird von den Ergebnissen, die im Rahmen dieser großen randomisierten, prospektiven und multizentrischen Vergleichsstudie, erhoben wurden, gebildet. In dieser Studie wurde die Verschlussstrategie mit einem Verschlusssystem mit der Methode der manuellen Kompression nach diagnostischer Koronarangiographie via der Femoralarterie verglichen.

Die ISAR-CLOSURE-Studie (Schulz-Schupke, Helde u.a. 2014) ist bis zum heutigen Zeitpunkt der bislang größte randomisierte Vergleich von Verschlusssystemen vs. manueller Kompression.

Gefäßkomplikationen nach Koronarangiographien über den femoralen Zugangsweg sind bekannt. Sie sind von großer Relevanz, nicht nur weil sie die häufigsten Komplikationen nach dem Eingriff darstellen, sondern auch weil sie mit erhöhter Morbidität und Mortalität einhergehen.

Mit den Resultaten sollte nicht nur die Praktikabilität der Devices gezeigt werden, sondern auch im Besonderen die Nichtunterlegenheit in Bezug auf Sicherheit demonstriert, sowie Hinweise auf die Effektivität des Verschlusssystems gewonnen werden.

Eines der wichtigsten Resultate dieser Studie ist, dass der Gebrauch von Verschlusssystemen im Vergleich zur manuellen Kompression in Bezug auf Gefäßalterationen im Bereich der Punktionsstelle nicht unterlegen war. Festgehalten werden sollte außerdem, dass die Zeit bis zur Blutstillung mit den Verschlusssystemen signifikant kürzer als mit der manuellen Therapie war.

Wenngleich die Verschlusssysteme seit mehr als 20 Jahren im klinischen Alltag ihren Nutzen gefunden haben, hat sich doch ein gewisses Maß an kritischer Diskussion über ihren Gebrauch verbreitet.

Die größte Motivation für die Nutzung von Verschlusssystemen liegt in der Verkürzung der Hämostasezeit, der daraus resultierenden verkürzten Liegezeit und dem höheren Patientenkomfort, sowie der daraus resultierenden schnelleren Entlassung des Patienten (Byrne, Cassese u.a. 2013). Frühere randomisierte, aktiv-kontrollierte Studien belegen, diese Gründe berücksichtigend, einen Vorteil der Verschlusssysteme gegenüber der manuellen Kompression. Der Umfang dieser Studien war mit einer

niedrigen Patientenzahl von meist weniger als 500 Patienten gering und dadurch kaum aussagekräftig. Darüber hinaus wurden sie nicht ausgelegt um die Sicherheit der Punktionsstellenkomplikationen wie Blutungen, Pseudoaneurysmata oder andere Gefäßalterationen zu prüfen.

Tatsächlich zeigte eine Meta-Analyse aus über 30 Studien mit insgesamt ca. 40.000 eingeschlossenen Patienten, dass die methodische Qualität der vorliegenden Studien zum Gebrauch der Verschlussysteme eher gering ist und die vorliegenden Daten ein eher ungünstiges Sicherheitsprofil im Vergleich mit manueller Kompression andeuten (Koreny, Riedmuller u.a. 2004).

Eine große Registerstudie, die 1.861.566 Patienten einschloss, konnte signifikant geringere Blutungskomplikationsraten bei den Verschlussystemen im Vergleich zur manuellen Kompression darlegen (Tavris, Wang u.a. 2012).

Dennoch konnte die Registerstudie wie auch eine aktuellere systematische Übersichtsarbeit die Bedenken bezüglich der Sicherheit nicht ausräumen (Biancari, D'Andrea u.a. 2010).

Trotz eines fehlenden nachgewiesenen Vorteils für Verschlussysteme bleiben vergleichende Studien zu den beiden Verschlussmethoden eine Forschungslücke. Besonders bezüglich der Sicherheit bestehen weiterhin Bedenken bei der Verwendung von Gefäßverschlussystemen im Vergleich zur manuellen Kompression.

In diesem Kontext wurde die Studie entworfen, um zu beurteilen, ob die Verschlussysteme der manuellen Kompression hinsichtlich der Sicherheit nicht unterlegen sind. Daher könnten die Ergebnisse dieser Studie eine wichtige Entwicklung im klinischen Alltag repräsentieren.

Die Nullhypothese konnte mit einer hohen Sicherheit verworfen und eine Nichtunterlegenheit konnte demonstriert werden (Primäre Endpunkt Rate für VCD 6,9% vs. 7,9% für manuelle Kompression p-Wert für Nichtunterlegenheit <0,001). Tatsächlich wurde das Auftreten von größeren Hämatomen signifikant durch den Gebrauch eines Verschlussystems verringert. Vielmehr fielen entsprechend den Erwartungen, Metriken der Wirksamkeit, wie die Zeit zur Blutstillung, eindeutig zu Gunsten des Gebrauches der VCDs aus.

Zusammenfassend kann man sagen, dass diese Studie durch den Nachweis einer besseren Wirksamkeit bei Verschlussystemverwendung, ohne Kompromiss

bezüglich der Sicherheit, eine solide Begründung für den bevorzugten Gebrauch von Verschlussystemen gegenüber der manuellen Kompression im klinischen Alltag liefert.

Diese Arbeit zeigt, dass Verschlussysteme der etablierten Standardmethode der manuellen Kompression gegenüber nicht unterlegen sind.

Die Ergebnisse dieser Arbeit entsprechen im Wesentlichen denen der 2014 veröffentlichten CLOSE-UP Studie (CLOSure dEVICES Used in everyday Practice). In der CLOSE-UP Studie wurde eine geringere Rate an Hämatomen in der VCD-Gruppe (nur FemoSeal) im Vergleich zur manuellen Kompression (2,2% vs. 6,7%; $p = 0,002$) beschrieben (Holm, Sindberg u.a. 2014). Dies deckt sich weitestgehend mit den Ergebnissen dieser Studie. Hier zeigt sich ebenso eine Reduktion an großen Hämatomen im Leistenbereich, wenngleich in geringerem Ausmaß (4,8% vs. 6,8%; $p = 0,006$).

Die Gründe für die unterschiedliche Größenordnung sind unklar.

Sie könnte durch die divergenten Immobilisationsprotokolle zu erklären sein. In der CLOSE-UP-Studie waren die Empfehlungen für die Bettruhe in beiden Gruppen gleich. In der hier vorliegenden Studie wurde in der VCD-Gruppe eine frühe Mobilisation gegenüber der manuellen Kompressionsgruppe angeraten (2 vs. 6 Stunden). In der VCD-Gruppe zeigte sich zudem eine höhere Rate an wiederholter Kompression (1,8% vs. 0,7%; $p = 0,003$).

In dieser Studie wurde eine systematisch Einschätzung von Pseudoaneurysmata und AV-Fisteln mittels einer duplexsonographischen Beurteilung der Leiste vor Entlassung der Klinik dokumentiert. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (VCD vs. manueller Kompression).

Diese Ergebnisse sind bedeutend, da vor allem die Endpunkte Hämatom im Leistenbereich und Pseudoaneurysmata die Bedenken in den vorherigen Metaanalysen beeinflusst haben (Biancari, D'Andrea u.a. 2010, Koreny, Riedmuller u.a. 2004).

Jener Trend kann partiell durchaus gleichzeitig durch die zunehmende technische Weiterentwicklung der Verschlussysteme, als auch durch die steigende Erfahrung und Routine bezüglich der Applikation der durchführenden Ärzte erklärt werden.

Welche Faktoren ursächlich für die häufiger wiederholte manuelle Kompression nach Verwendung von Verschlusssystemen sind, können nur vermutet werden und lassen Raum für nachfolgende Studien.

Festgehalten werden kann jedoch, dass auch in dieser Arbeit die Wirksamkeit in Bezug auf eine kürzere Hämostasezeit der Verschlusssysteme im Vergleich zur Standardmethode bestätigt werden konnte ($p < 0,001$).

Zwischen 2011 und 2014, ist die Benutzung der Femoralarterie als Zugangsweg zurückgegangen (von 88,8% auf 74,5%), gleichzeitig stieg die Benutzung der A. radialis um mehr als das Doppelte an (von 10,9% auf 25,2%) (Masoudi, Ponirakis u.a. 2017).

In den ESC-Guidelines von 2018 wurde die A. radialis als primärer Zugangsweg für diagnostische Herzkatheteruntersuchungen und PCIs empfohlen (Neumann, Hochholzer u.a. 2018).

Daher sollte erwähnt werden, dass der Zugangsweg über die Radialisarterie in der heutigen Zeit eine etablierte Methode zur Verkürzung der Blutungszeit ist, jedoch zu dem Zeitpunkt der Studie noch nicht evaluiert war und nicht in dem Forschungsbereich lag.

In den vergangenen Jahren konnte eine enorme Entwicklung bei den sehr schonenden Katheter gestützten TAVI beobachtet werden. Besonders die verwendete Kathetersystemgröße konnte über die letzten Jahre deutlich verkleinert werden. Meist ist ein Durchmesser von 14 Fr erforderlich, sodass über 90 % der TAVIs endovaskulär über die Femoralarterie durchgeführt werden können (IQTIG 2018). 2017 wurden in Deutschland 13.532 isolierte Eingriffe an der Aortenklappe bei über 80-jährigen durchgeführt. 5% davon durch den herkömmlichen herzchirurgischen Eingriff am offenen Herzen. 95% (N= 12.851) als TAVI. Im Jahr 2017 wurden insgesamt 19.697 Eingriffe in Deutschland durchgeführt. Die schonenden Katheter gestützten Eingriffe werden zunehmend über die Leistenarterie durchgeführt. Die Datenbank des Instituts für Qualität und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) zeigt für das Jahr 2017 in Deutschland einen Anstieg von 15,4% gegenüber dem Jahr davor (IQTIG 2018).

Auch wenn heutzutage die Radialarterie als Zugangsweg für Koronarangiographie und PCI empfohlen wird (Neumann, Hochholzer u.a. 2018), werden Untersuchungen/Interventionen, die ein Kathetersystem mit einem größeren

Durchmesser (>8 Fr) benötigen und bei vorherigem schwierigem Zugang über die A. radialis, meist über die Femoralarterie durchgeführt. Hier können Verschlussysteme vorteilhaft sein.

Nachteilig ist, dass nach der Verwendung eines Verschlussystems eine nochmalige Punktion des Gefäßes für die folgenden sechs Wochen in der Regel nicht empfohlen wird (Lapp 2019).

Im Herzkatheterlabor repräsentieren Gefäßpunktion und Verschluss noch immer den häufigsten Ausgangspunkt für Komplikationen. Das Risiko für Blutungen vergrößert sich, vor allem für retroperitoneale Blutungen erheblich, wenn der Patient antikoaguliert ist (Sreeram, Lumsden u.a. 1993).

Die Verwendung der antithrombozytären und plättchenhemmenden Therapie sollte individualisiert sein, da immer eine sorgfältige Abwägung der Blutungsrisiken gegenüber der Vorteile dieser Agenzien erfolgen sollte, in Abhängigkeit von dem Umfang der klinischen Präsentation. Dass Faktoren wie höheres Alter, weibliches Geschlecht, sehr hohes Unter- oder Übergewicht, ein akutes kardiales Ereignis (STEMI, Schock, Herzstillstand) und Komorbiditäten (akutes Nierenversagen, vorherige Blutungen, Anämie) mit einem höheren Blutungsrisiko nach PCI assoziiert werden, wurde durchgehend unter Beweis gestellt (Rao, McCoy u.a. 2013, Ko, Yun u.a. 2010).

Die Vorteile der etablierten Verschlussysteme, die kürzere Hämostasezeit, die zeitnahe Mobilisation des Patienten und die daraus resultierende schnellere Krankenhausentlassung, die in vergangenen Studie hervorgehoben wurden, konnten auch in dieser Arbeit bestätigt werden.

Die Ergebnisse dieser Dissertation stellen eine hilfreiche Basis für zukünftige klinische Studien über Verschlussysteme nach interventionellen Koronarangiographien, besonders bei Prozeduren, die eine Schleusengröße > 6F benötigen, bereit.

Da es keine ideale Verschlussmethode für alle Patienten und klinische Situationen gibt, sollte am Ende immer eine individuelle Entscheidung getroffen werden.

6.1 Limitationen

Die Betrachtung und Interpretation der Studienergebnisse muss unter gewissen Limitationen erfolgen.

Die ISAR-CLOSURE-Studie wurde als multizentrische nationale Studie ausgelegt.

Um die Garantie einer einheitlichen Studiendurchführung zu gewährleisten, wurden – im Rahmen der Möglichkeiten – alle Optionen diesbezüglich ergriffen (siehe striktes Studienprotokoll für eine einheitliche Datenerfassung).

Ein weiterer Punkt, den es bei der Bewertung der Ergebnisse zu berücksichtigen gilt, ist, dass aufgrund der verschiedenen Methoden zur Erlangung der Blutstillung eine Verblindung der behandelnden Fachkräfte wie auch der Patienten nicht möglich war. Trotzdem wurde versucht das Bias so klein wie möglich zu halten, welches durch das Open-label-Design bedingt war.

Es wurde versucht, eine Minimierung durch eine Einteilung der klinischen Ereignisse und Endpunkte nach spezifischen Kriterien für eine Endpunktbewertung, der Nutzung von Kernlaboren, die Verblindung der Mitglieder des klinischen-Event-Entscheidungs-Komitees bezüglich der Randomisierungsgruppe für jeden evaluierten Patienten und durch Analysen gemäß des Intention-to-treat-Prinzips zu erreichen. Trotz der genannten Maßnahmen kann eine gewisse Beeinflussung der Ergebnisse, welche immer mit einem Open-label-Design einhergeht, nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Außerdem ist festzuhalten, dass ausschließlich Patienten, an denen eine diagnostische Herzkatheteruntersuchung vorgenommen wurde, in die Studie eingeschlossen wurden. Die Schlussfolgerungen dieser Studie können nicht auf Patienten, die eine perkutane koronare Intervention erhielten, übertragen werden.

Ein Grund hierfür ist die Variabilität in der peri- und postinterventionellen antithrombotischen Therapie, welche die Einschätzung der relativen Beteiligung der verschiedenen Verschlussmethoden erschwert hätte. Andererseits wurde zuvor in einer Metaanalyse über Verschlussysteme gezeigt, dass eine Heterogenität der Resultate damit zusammenhängt, ob ein diagnostischer oder therapeutischer Herzkatheter durchgeführt wurde (Nikolsky E 2004).

Des Weiteren wurden Patienten mit einem hohen Risiko für vaskuläre Komplikationen, wie sehr stark verkalkten Gefäßen, vorhergegangener TEA oder Patch Plastik der A. femoralis communis oder einer symptomatischen Beinischämie ebenfalls ausgeschlossen.

Das 30-Tage-Follow-Up war bei 93% der Patienten vollständig. Wären die restlichen 7% aus der Analyse ausgeschlossen worden, hätte die Power der Studie von 80% auf 79% gesenkt werden müssen. Zudem trat die Mehrheit der Endpunktereignisse während des stationären Aufenthaltes auf und nur 22 der 332 Patienten mit einem unvollständigen 30-Tage-Follow-Up erhielten keine duplexsonographische Untersuchung vor Entlassung.

Demnach ist die Höhe der unter Umständen verpassten Ereignisse bei Patienten ohne ein komplettes 30-Tage-Follow-Up mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht relevant gewesen.

Zusätzlich wäre es ratsam, die subjektiv wahrgenommene Patientenzufriedenheit, sowohl bei Patienten, die ein aktives Verschlussystem erhielten, als auch bei Patienten die eine manuelle Kompression erhielten, mit Hilfe standardisierter Fragebögen zu erfassen, um diese für zukünftige Studien objektivieren zu können.

7 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Wenngleich die Verschlusssysteme seit mehr als 20 Jahren im klinischen Alltag ihren Nutzen gefunden haben, hat sich doch ein gewisses Maß an kritischer Diskussion über ihre Sicherheit bei Patienten zur Erlangung der Hämostase nach transfemorale koronarer Angiographie verbreitet.

Diese Arbeit basiert auf der ISAR-CLOSURE Studie (Schulz-Schupke, Helde u.a. 2014).

Primäres Ziel dieser großen Studie war der Vergleich zweier unterschiedlicher Verschlussstrategien nach diagnostischer Koronarangiographie über die A. femoralis communis. Es wurden zwei unterschiedliche Verschlusssysteme (Femoseal® und Exoseal®) mit der Standardmethode der manuellen Kompression verglichen. Die zu prüfende Hypothese war, dass die Erlangung der Hämostase der femoralen Punktionsstelle mit einem Verschlusssystem gegenüber der manuellen Kompression nicht unterlegen ist.

Diese Studie wurde in einem multizentrischen aktiv-kontrollierten prospektiven randomisierten Design angelegt.

In dem Zeitraum vom April 2011 bis Mai 2014 wurden insgesamt 4524 Patienten in 4 deutschen Zentren in die Studie eingeschlossen. Die Randomisierung fand in den einzelnen Zentren und nach erfolgter diagnostischer Herzkatheteruntersuchung über die A. femoralis mit einer 6 French Schleuse statt. Sie erfolgte im 1:1:1 Verhältnis. Es wurden 3015 Patienten in die Verschlusssystemgruppe eingeschlossen (1509 davon in die Femoseal-VCD-Gruppe und 1506 in die Exoseal-VCD-Gruppe). 1509 Patienten wurden in die manuelle Kompressionsgruppe eingeschlossen. Das letzte klinische Follow-Up nach 30 Tagen wurde im Juli 2014 durchgeführt.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Inzidenz von Gefäßalterationen im Bereich der Punktionsstelle (Hämatom \geq 5cm, Pseudoaneurysma, AV-Fistel, Blutung, akute ipsilaterale Beinischämie, interventioneller/gefäßchirurgischer Eingriff sowie eine lokale Infektion) nach 30 Tagen nach Randomisierung mit einer 2% Nichtunterlegenheitsgrenze.

Als sekundärer Endpunkt wurden die Dauer bis zur Hämostase nach Prozedur, ein Verschlusssystemmisserfolg/Versager und die Notwendigkeit einer erneuten

manuellen Kompression klassifiziert. Es wurde ein Signifikanzniveau von 0,025 festgelegt.

Zur präzisen Registrierung aller lokalen Ereignisse, nach der diagnostischen Herzkatheteruntersuchung und vor Entlassung aus dem Krankenhaus, wurde bei 4231 der Patienten (94%) Patienten eine Farbduplexsonographie der Punktionsstelle durchgeführt.

Der zusammengesetzte primäre Endpunkt der mit der Zugangsstelle verbundenen vaskulären Komplikationen wurde in 208 Patienten zugehörig zur VCD-Gruppe (6,9%) vs. 119 Patienten (7,9%) der manuellen Kompressionsgruppe zugehörend verzeichnet (Unterschied der Proportionen, -1,0% [1-seitig 97,5% CI, 0,7%]; p-Wert der Nichtunterlegenheit <0,001). Der Gefäßverschluss nach Punktion mit einem VCD war somit der manuellen Kompression signifikant nicht unterlegen.

In Hinblick auf die sekundären Endpunkte, war die Zeit zur Blutstillung signifikant kürzer bei Patienten in der VCD-Gruppe (1 Minute [IQA], 0,5-2-0] im Vergleich zu Patienten der manuellen Kompressionsgruppe (10 Minuten [IQA 10-15]; $p < 0,001$). Zudem wurde ein Trend in der VCD-Gruppe im Vergleich der beiden Gruppen bei der wiederholten manuellen Kompression nach initialer Blutstillung festgestellt. Es ergab sich eine deutliche Häufung in der VCD-Gruppe mit 53 Patienten (1,8%) im Vergleich zur manuellen Kompressionsgruppe mit 10 Patienten (0,7%); $p = 0,003$.

Die Ergebnisse dieser großen randomisierten klinischen Studie demonstrieren deutlich, dass die untersuchten Verschlussysteme – in Bezug auf die kontrovers diskutierte Sicherheit in Bezug auf Komplikationen der Punktionsstelle – der manuellen Kompression nicht unterlegen sind.

Insbesondere war die Zeitspanne bis zur Hämostase kürzer in der VCD-Gruppe im Vergleich zur manuellen Kompressionsgruppe.

Bei dem heutigen Termindruck und dem Personalmangel in den Kliniken wirkt die vergleichsweise lange Hämostasezeit bei Ausführung der Standardtechnik besonders bei großlumigen Schleusen unökonomisch und unergonomisch.

Es ist davon auszugehen, dass die Bedeutung der Verschlussysteme weiterhin steigen wird. Die Optimierung der Verschlussysteme sollte somit weiterhin von wesentlicher Bedeutung sein.

Die Ergebnisse dieser Studie bieten eine gute und nützliche Grundlage für weiterfolgende Untersuchungen der Nutzung von Verschlussystemen nach interventionellen Herzkathetern sowie nach Verfahren, die eine größere Frenchzahl (> 6 Fr.) benötigen.

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Hauptrisikofaktoren für die Entstehung einer KHK	11
Tabelle 2 Risikofaktoren für eine vaskuläre Komplikation infolge der Gefäßpunktion	17
Tabelle 3 Ein-und Ausschlusskriterien	30
Tabelle 4 Baseline klinische und demographische Charakteristika.....	39
Tabelle 5 Antithrombotische Medikation bei Aufnahme	40
Tabelle 6 Angiographische und prozedurale Charakteristika	41
Tabelle 7 Klinische Ergebnisse des primären Endpunktes	43
Tabelle 8 Klinische Ergebnisse des sekundären Endpunktes.....	51

9 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1 Röntgenaufnahme der Herzkatheteruntersuchung von Werner Forßmann. Der Katheter reicht von der linken Vena cephalica herabkommend bis in die rechte Vorkammer (Forssmann, 1929).....	8
Abbildung 2 Häufigste Todesursachen in der Europäischen Union 2014, modifiziert nach (Eurostat statistisches Bundesamt 2018).....	12
Abbildung 3 Leistenregion rechts beim Mann (Quelle: Eigenes Bildmaterial).....	15
Abbildung 4 Beispielhaftes Foto von a der Entfernung der Schleuse, b Manuelle Kompression (Quelle : Eigenes Bildmaterial)	16
Abbildung 5 Beispielhaftes Foto eines Druckverbandes (Quelle: Eigenes Bildmaterial).....	18
Abbildung 6 Beispielhaftes Foto: Auslösen eines Verschlussystems (Quelle: Eigenes Bildmaterial).....	20
Abbildung 7 Beispielhaftes Foto: Auslösen eines Verschlussystems (Quelle: Eigenes Bildmaterial).....	20
Abbildung 8 FemoSeal Verschlussystem modifiziert nach (Terumo-Europe-NV 2019)	22
Abbildung 9 Schematische Darstellung der Hämostase mittels FemoSeal.....	22
Abbildung 10 Lokalisation der Arterie, modifiziert nach("FemoSeal™ - Vascular closure device")	23
Abbildung 11 Gefäßversiegelung modifiziert nach("FemoSeal™ - Vascular closure device").....	23
Abbildung 12 Überprüfung der Hämostase modifiziert nach("FemoSeal™ - Vascular closure device")	24
Abbildung 13 Schematische Darstellung der Hämostase mittels ExoSeal.....	25
Abbildung 14 Study-Flow-Chart modifiziert nach (Schulz-Schupke, Helde u.a. 2014)	37
Abbildung 15 Geschlechtsverteilung der randomisierten Patienten.....	38
Abbildung 16 Übersicht Primärer Endpunkt beider Gruppen	44
Abbildung 17 Unterschied im primären Studienendpunkt der Komplikationen im Bereich der Punktionsstelle mit Verschlussystemen.....	45

Abbildung 18 Beispielhaftes Foto eines lokalen Hämatoms innerhalb von 30 Tagen nach Verschluss der Punktionsstelle mit einem VCD (Quelle: Eigenes Bildmaterial)	46
Abbildung 19 Farbduplexsonographische Darstellung eines Pseudoaneurysmas (Quelle: Eigenes Bildmaterial)	47
Abbildung 20 Farbduplexsonographische Darstellung einer AV-Fistel (Quelle: Eigenes Bildmaterial).....	48
Abbildung 21 Beispielhaftes Foto einer lokalen Infektion innerhalb von 30 Tagen nach Verschluss der Punktionsstelle mit einem VCD (Quelle: Eigenes Bildmaterial)	49
Abbildung 22 Zusammensetzung des primären Endpunktes bei manueller Kompression in Prozenten angegeben.....	50
Abbildung 23 Zusammensetzung des primären Endpunktes bei Verschlussystemen in Prozenten angegeben.....	50
Abbildung 24 Graphische Darstellung der sekundären Endpunkte.....	52

10 Literaturverzeichnis

- Applegate, R. J., Grabarczyk, M. A., Little, W. C., Craven, T., Walkup, M., Kahl, F. R., Braden, G. A., Rankin, K. M. und Kutcher, M. A. (2002): Vascular closure devices in patients treated with anticoagulation and IIb/IIIa receptor inhibitors during percutaneous revascularization. *J Am Coll Cardiol*, 40, S. 78-83.
- Arora N, Matheny ME, Sepke C, Resnic FS. (2007): A propensity analysis of the risk of vascular complications after cardiac catheterization procedures with the use of vascular devices. *Am Heart J*, S. 153:606-11.
- Benjamin, E. J., Virani, S. S., Callaway, C. W., Chamberlain, A. M., Chang, A. R., Cheng, S., Chiuve, S. E., Cushman, M., Delling, F. N., Deo, R., de Ferranti, S. D., Ferguson, J. F., Fornage, M., Gillespie, C., Isasi, C. R., Jimenez, M. C., Jordan, L. C., Judd, S. E., Lackland, D., Lichtman, J. H., Lisabeth, L., Liu, S., Longenecker, C. T., Lutsey, P. L., Mackey, J. S., Matchar, D. B., Matsushita, K., Mussolino, M. E., Nasir, K., O'Flaherty, M., Palaniappan, L. P., Pandey, A., Pandey, D. K., Reeves, M. J., Ritchey, M. D., Rodriguez, C. J., Roth, G. A., Rosamond, W. D., Sampson, U. K. A., Satou, G. M., Shah, S. H., Spartano, N. L., Tirschwell, D. L., Tsao, C. W., Voeks, J. H., Willey, J. Z., Wilkins, J. T., Wu, J. H., Alger, H. M., Wong, S. S. und Muntner, P. (2018): Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 137, S. e67-e492.
- Biancari, F., D'Andrea, V., Di Marco, C., Savino, G., Tiozzo, V. und Catania, A. (2010): Meta-analysis of randomized trials on the efficacy of vascular closure devices after diagnostic angiography and angioplasty. *Am Heart J*, 159, S. 518-31.
- Byrne, R. A., Cassese, S., Linhardt, M. und Kastrati, A. (2013): Vascular access and closure in coronary angiography and percutaneous intervention. *Nat Rev Cardiol*, 10, S. 27-40.
- Chatterjee, K. (2009): The Swan-Ganz catheters: past, present, and future. A viewpoint. *Circulation*, 119, S. 147-52.
- Cordis. (2017): ExoSeal Deployment Guide [Online]. Cardinal Health Company. Available: https://www.cardinalhealth.de/de_de/medical-products/cardiology/close/exoseal-vascular-closure-device.html [Abfragedatum: 23.05.2019 2019].
- Dangas, G., Mehran, R., Kokolis, S., Feldman, D., Satler, L. F., Pichard, A. D., Kent, K. M., Lansky, A. J., Stone, G. W. und Leon, M. B. (2001): Vascular complications after percutaneous coronary interventions following hemostasis with manual compression versus arteriotomy closure devices. *J Am Coll Cardiol*, 38, S. 638-41.
- Dauerman, H. L., Applegate, R. J. und Cohen, D. J. (2007): Vascular closure devices: the second decade. *J Am Coll Cardiol*, 50, S. 1617-26.
- DGK, Presstext. (01/2018): Deutscher Herzbericht 2017: Kardiologische Versorgung auf hohem Niveau, Zuletzt leichte Anstiege bei Krankheitszahlen Regionale Unterschiede bei der Sterblichkeit Unterschiedliche Risiken von Frauen und Männern [Online]. Düsseldorf/Berlin: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Available: <https://www.herzstiftung.de/pdf/presse/herzbericht-2017-dgk-pm-1.pdf>.
- Erbel, R., Pflicht, B., Kahlert, P., Konorza, T. (2012): Herzkatheter-Manual; Diagnostik und interventionelle Therapie. , Köln, Deutscher Ärzte-Verlag.
- Ernst, S. M., Tjonjoegin, R. M., Schrader, R., Kaltenbach, M., Sigwart, U., Sanborn, T. A. und Plokker, H. W. (1993): Immediate sealing of arterial puncture sites after cardiac catheterization and coronary angioplasty using a biodegradable collagen plug: results of an international registry. *J Am Coll Cardiol*, 21, S. 851-5.
- Eurostat statistisches Bundesamt, Destatis. (2018): Häufigste Todesursachen in der Europäischen Union 2014 [Online]. www.destatis.de. Available: <https://www.destatis.de/Europa/DE/Thema/BevoelkerungSoziales/Gesundheit/Gesundheit.html> [Abfragedatum: 12.01.2018 2018].

- Forssmann, W. (1929): Die Sondierung des rechten Herzens. *Klinische Wochenschrift*, 8, S. 2085-2087.
- Forssmann, W. (1931): Die Methodik der Kontrastdarstellung der zentralen Kreislauforgane. *Münchener Medizinische Wochenschrift*, 78, S. S. 489–492.
- Forssmann, W. (1972): Selbstversuch – Erinnerungen eines Chirurgen, Düsseldorf, Droste.
- Hamm, Christian W., Albrecht, Alexander, Bonzel, Tassilo, Kelm, Malte, Lange, Helmut, Schächinger, Volker, Terres, Wolfram und Voelker, Wolfram (2008): Diagnostische Herzkatheteruntersuchung. *Clinical Research in Cardiology*, 97, S. 925-925.
- Hedderich, Jürgen und Sachs, Lothar (2018): Hypothesentest, *Angewandte Statistik: Methodensammlung mit R*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Hoeper, M. M., Bogaard, H. J., Condliffe, R., Frantz, R., Khanna, D., Kurzyna, M., Langleben, D., Manes, A., Satoh, T., Torres, F., Wilkins, M. R. und Badesch, D. B. (2013): Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 62, S. D42-50.
- Holm, N. R., Sindberg, B., Schou, M., Maeng, M., Kaltoft, A., Bottcher, M., Krusell, L. R., Hjort, J., Thuesen, L., Terkelsen, C. J., Christiansen, E. H., Botker, H. E., Kristensen, S. D., Lassen, J. F. und group, Close-Up study (2014): Randomised comparison of manual compression and FemoSeal vascular closure device for closure after femoral artery access coronary angiography: the CLOSure dEVICES Used in everyday Practice (CLOSE-UP) study. *EuroIntervention*, 10, S. 183-90.
- Ibanez, B., James, S., Agewall, S., Antunes, M. J., Bucciarelli-Ducci, C., Bueno, H., Caforio, A. L. P., Crea, F., Goudevenos, J. A., Halvorsen, S., Hindricks, G., Kastrati, A., Lenzen, M. J., Prescott, E., Roffi, M., Valgimigli, M., Varenhorst, C., Vranckx, P. und Widimsky, P. (2017): 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 70, S. 1082.
- IQTIG, Institut für Transparenz und Qualität im Gesundheitswesen. (2018): Qualitätsreport 2017. Aortenklappenchirurgie, isoliert (HCH-AORT) [Online]. Available: <https://iqtig.org/qs-verfahren/hch-aort/> [Abfragedatum: 25 May 2019 2018].
- Kara, K., Kahlert, P., Mahabadi, A. A., Plicht, B., Lind, A. Y., Longwitz, D., Bollow, M. und Erbel, R. (2014): Comparison of collagen-based vascular closure devices in patients with vs. without severe peripheral artery disease. *J Endovasc Ther*, 21, S. 79-84.
- Ko, D. T., Yun, L., Wijeyesundera, H. C., Jackevicius, C. A., Rao, S. V., Austin, P. C., Marquis, J. F. und Tu, J. V. (2010): Incidence, predictors, and prognostic implications of hospitalization for late bleeding after percutaneous coronary intervention for patients older than 65 years. *Circ Cardiovasc Interv*, 3, S. 140-7.
- Koreny, M., Riedmüller, E., Nikfardjam, M., Siostrzonek, P. und Mullner, M. (2004): Arterial puncture closing devices compared with standard manual compression after cardiac catheterization: systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 291, S. 350-7.
- Lapp, Harald (2019): *Das Herzkatheterbuch, Diagnostische und interventionelle Kathetertechniken*, Thieme.
- Lincoff, A. M., Kleiman, N. S., Kereiakes, D. J., Feit, F., Bittl, J. A., Jackman, J. D., Sarembock, I. J., Cohen, D. J., Spriggs, D., Ebrahimi, R., Keren, G., Carr, J., Cohen, E. A., Betriu, A., Desmet, W., Rutsch, W., Wilcox, R. G., de Feyter, P. J., Vahanian, A., Topol, E. J. und Investigators, REPLACE- (2004): Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA*, 292, S. 696-703.
- Masoudi, F. A., Ponirakis, A., de Lemos, J. A., Jollis, J. G., Kremers, M., Messenger, J. C., Moore, J. W., Moussa, I., Oetgen, W. J., Varosy, P. D., Vincent, R. N., Wei, J., Curtis, J. P., Roe, M. T. und Spertus, J. A. (2017): Trends in U.S. Cardiovascular Care: 2016 Report From 4 ACC National Cardiovascular Data Registries. *J Am Coll Cardiol*, 69, S. 1427-1450.
- Mueller, R. L. und Sanborn, T. A. (1995): The history of interventional cardiology: cardiac catheterization, angioplasty, and related interventions. *Am Heart J*, 129, S. 146-72.

- Neumann, F. J., Hochholzer, W. und Siepe, M. (2018): [ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization 2018 : The most important innovations]. *Herz*, 43, S. 689-694.
- Nikolsky E, Mehran R, Halkin A, et al. (2004): Vascular complications associated with arteriotomy closure devices in patients undergoing percutaneous coronary procedures: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, S. 44:1200-9.
- Nossaman, B. D., Scruggs, B. A., Nossaman, V. E., Murthy, S. N. und Kadowitz, P. J. (2010): History of right heart catheterization: 100 years of experimentation and methodology development. *Cardiol Rev*, 18, S. 94-101.
- O'Brien R, Muller K (1993): *Applied Analysis of Variance in Behavioural Science.* , New York, NY, Marcel Dekker.
- Öhrlein, R., Schilling, M. K. und Kreissler-Haag, D. (2006): Chirurgische Komplikationen durch arterielle Punktionsverschlussysteme. *Gefäßchirurgie*, 11, S. 108-112.
- Patel, M. R., Jneid, H., Derdeyn, C. P., Klein, L. W., Levine, G. N., Lookstein, R. A., White, C. J., Yeghiazarians, Y., Rosenfield, K., American Heart Association, Diagnostic, Interventional Cardiac Catheterization Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Radiology, Intervention, Council on Peripheral Vascular Disease Council on Cardiovascular Surgery, Anesthesia und Stroke, Council (2010): Arteriotomy closure devices for cardiovascular procedures: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 122, S. 1882-93.
- PT., Vaitkus (2004): A meta-analysis of percutaneous vascular closure devices after diagnostic catheterization and percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2004;16:243-6. *J Invasive Cardiol*, S. 16:243-6.
- Radeleff, B.A. (Hrsg.) (2013): *Angiofibel: Interventionelle angiographische Diagnostik und Therapie.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Rao, S. V., McCoy, L. A., Spertus, J. A., Krone, R. J., Singh, M., Fitzgerald, S. und Peterson, E. D. (2013): An updated bleeding model to predict the risk of post-procedure bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention: a report using an expanded bleeding definition from the National Cardiovascular Data Registry CathPCI Registry. *JACC Cardiovasc Interv*, 6, S. 897-904.
- Resnic, F. S., Blake, G. J., Ohno-Machado, L., Selwyn, A. P., Popma, J. J. und Rogers, C. (2001): Vascular closure devices and the risk of vascular complications after percutaneous coronary intervention in patients receiving glycoprotein IIb-IIIa inhibitors. *Am J Cardiol*, 88, S. 493-6.
- S Chiu Wong, William Bachinsky, Patrick Cambier, Robert Stoler, Janah Aji, Jason H. Rogers, James Hermiller, Ravi Nair, Herbert Hutman, Hong Wang, for the ECLIPSE Trial Investigators (2009): A randomized comparison of a novel bioabsorbable vascular closure device versus manual compression in the achievement of hemostasis after percutaneous femoral procedures. *J Am Coll Cardiol Intv*, S. 2:785-93.
- S. Knapp, C. Stroszczyński (2008): Arterielle Zugangswege in der interventionellen Radiologie. *Der Radiologe*, 48, S. 375-379.
- Schott, Heinz (2000): *Chronik der Medizin*, Chronik Verlag im Bertelsmann Lexikon Verlag GmbH.
- 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, R. A., 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, K. L., Kastrati, A. und Instrumental Sealing of Arterial Puncture Site, Closure Device vs Manual Compression Trial Investigators (2014): Comparison of vascular closure devices vs manual compression after femoral artery puncture: the ISAR-CLOSURE randomized clinical trial. *JAMA*, 312, S. 1981-7.
- Seldinger, Sven Ivar (1953): Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography. A new technique. *Acta Radiol Suppl (Stockholm)*, S. 368-376.
- Sones, F. M., Jr. und Shirey, E. K. (1962): Cine coronary arteriography. *Mod Concepts Cardiovasc Dis*, 31, S. 735-8.

- Sreeram, S.,Lumsden, A. B.,Miller, J. S.,Salam, A. A.,Dodson, T. F. und Smith, R. B. (1993): Retroperitoneal hematoma following femoral arterial catheterization: a serious and often fatal complication. *Am Surg*, 59, S. 94-8.
- Tavris, D. R.,Wang, Y.,Jacobs, S.,Gallauresi, B.,Curtis, J.,Messenger, J.,Resnic, F. S. und Fitzgerald, S. (2012): Bleeding and vascular complications at the femoral access site following percutaneous coronary intervention (PCI): an evaluation of hemostasis strategies. *J Invasive Cardiol*, 24, S. 328-34.
- Tavris DR, Dey S, Gallauresi BA, et al. (2005): Risk of local adverse events following cardiac catheterization by hemostasis device use- phase II. *J Invasive Cardiol*, S. 17:644-50.
- Tavris DR, Gallauresi BA, Lin B, et al. (2004): Risk of local adverse events following cardiac catheterization by hemostasis device use and gender. *J Invasive Cardiol*, S. 16:459-64.
- Terumo-Europe-NV. (2019): FemoSeal™ - Vascular closure device [Online]. <http://www.terumo-europe.com/en-EMEA>: Terumo Interventional Systems. Available: <http://www.terumo-europe.com/en-emea/interventional-cardiology/access-diagnostic-products/vascular-closure-devices/femoseal%E2%84%A2-vascular-closure-device#productillustrations> [Abfragedatum: 03.03.2019 2019].
- Tiroch, K. A.,Arora, N.,Matheny, M. E.,Liu, C.,Lee, T. C. und Resnic, F. S. (2008): Risk predictors of retroperitoneal hemorrhage following percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*, 102, S. 1473-6.
- Verf., o. (2010): CORDIS führt ExoSeal (TM)-Gefäßverschlussystem ein. *Austrian Journal of cardiology*, 17 (7-8), S. 326.
- Weber, F.,Schneider, H.,Weber, B. und Nienaber, C. A. (2007): [Strategy and results of pneumatic compression following transfemoral catheterization]. *Dtsch Med Wochenschr*, 132, S. 607-11.
- Wilson, R. McNair (1926): *The beloved physician: Sir James Mackenzie* New York, The MacMillan Company.

11 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen herzlich danken, die mit ihrer Unterstützung diese Arbeit förderten.

Mein besonderer Dank gilt im Besonderen Herrn Prof. Dr. med. Adnan Kastrati für die freundliche Überlassung des interessanten Themas, sein entgegengebrachtes Vertrauen, seine wertvollen Anregungen, die konstruktive Kritik, die sehr gute Erreichbarkeit und vor allem für sein wirklich außerordentliches Engagement mich in jeglicher Hinsicht zu fördern oder zu unterstützen.

Ich möchte mich insbesondere bei Frau Prof. Dr. med. Stephanie Schüpke und bei Frau Dr. med. Maryam Linhardt für ihre Unterstützung im Rahmen dieser Studie bedanken.

Für die Überlassung der Datengrundlage und die Unterstützung möchte ich mich ebenso bei Herrn Prof. Dr. med. Schömig und seinen Mitarbeitern bedanken.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Eltern, für ihr großes Vertrauen, ihr tolles Vorbild und ihre stets selbstverständliche mentale sowie auch finanzielle Unterstützung, die das Verfassen dieser Arbeit erst ermöglicht haben.

Ein besonderer Dank gilt auch meiner verstorbenen Großmutter, die mich besonders liebevoll und engagiert in jedem Studienjahr begleitet hat und meine Familie mit unglaublichem Einsatz unterstützt hat.

Zuletzt möchte ich auch Julia und Senta für die Rückenstärkung und stete Motivation vor allem an Wochenend- und Nachtschichten danken.