

Aus der Klinik für Kardiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Nutzung unterschiedlicher diagnostischer Katheter zur invasiven
Koronarangiographie über den radialen Zugang – die
UDDC – Radialis – Studie

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Laura Katharina Lübking

aus Düsseldorf

Datum der Promotion: 18.09.2020

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit sind vor Eröffnung des Promotionsverfahrens veröffentlicht worden von Vera S. Schneider, Laura Lübking, Barbara E. Stähli, Carsten Skurk, Alexander Lauten, Hans-Christian Mochmann, Patrick Schauerte, Matthias Riedel, Lisa Steinbeck, Ursula Rauch-Kröhnert, Jens Klotsche, Ulf Landmesser, Georg Fröhlich and David M. Leistner. „Performance of One- Compared With Two-Catheter Concepts in Transradial Coronary Angiography (from the Randomized Use of Different Diagnostic Catheters – Radial – Trial)“ *American Journal of Cardiology* (2018); 00: 1-5.

INHALTSVERZEICHNIS

ABBILDUNGSVERZEICHNIS	5
TABELLENVERZEICHNIS	6
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
ABSTRACT	8
1. EINLEITUNG	10
1.1 Thematische Einführung	10
1.2 Diagnostik der koronaren Herzerkrankung im Wandel der Zeit	11
1.3 Perkutane diagnostische Koronarangiographie	12
1.3.1 Transfemorale Zugangsweg	12
1.3.2 Transradiale Zugangsweg	13
1.4 Transradiale Kombinationskatheter: Stand der Forschung	14
1.5 Fragestellung	16
2. MATERIAL UND METHODEN	17
2.1 Studiendesign	17
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	17
2.3 Kathetersysteme	18
2.3.1 Kombinationskathetersysteme.....	18
2.3.2 Judkins - Katheter	19
2.4 Datenerhebung.....	20
2.4.1 Patienten und Untersucher.....	20
2.4.2 Punktion Arteria radialis und Vorbereitung Koronarangiographie	21
2.4.3 Invasive diagnostische Koronarangiographie	22
2.5 Endpunkte.....	23
2.5.1 Primärer Endpunkt.....	23

2.5.2	Sekundäre Endpunkte	23
2.6	Statistische Analyse	24
2.6.1	Fallzahlplanung	24
2.6.2	Open Access / Excel / SPSS	24
3.	ERGEBNISSE.....	26
3.1	Patientenkollektiv	26
3.2	Primärer Endpunkt: Dauer diagnostische Koronarangiographie.....	28
3.3	Sekundäre Endpunkte	30
3.3.1	Durchleuchtungsdauer und Kontrastmittelvolumen.....	30
3.3.2	Katheterwechselrate	33
3.3.3	Komplikationen	34
3.3.4	Qualität Koronardarstellung	35
4.	DISKUSSION	37
5.	Literaturverzeichnis	43
6.	Eidesstattliche Versicherung	47
7.	Lebenslauf	49
8.	Publikationsliste	51
9.	Danksagung	52

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Katheterposition in der Aorta ascendens in Abhängigkeit des Zugangsweges	15
Abbildung 2: Tiger II – Katheter (Terumo, Somerset, New Jersey, USA).....	19
Abbildung 3: BLK – Katheter (Terumo, Somerset, New Jersey, USA)	19
Abbildung 4: A) Judkins – Katheter für LCA. B) Judkins – Katheter für RCA. ...	20
Abbildung 5: Dauer der diagnostischen Koronarangiographie über den transradialen Zugangsweg mit Standardjudkinskatheter und den Kombinationskathetersystemen BLK und Tiger II in der Intention – to - treat – Analyse	28
Abbildung 6: Dauer der diagnostischen Koronarangiographie über den transradialen Zugangsweg mit Standardjudkinskatheter oder den Kombinationskathetersystemen BLK und Tiger II in der Per – Protocol – Analyse.....	29
Abbildung 7: Durchleuchtungszeit der diagnostischen Koronarangiographie mit Standardjudkinskatheter und den Kombinationskathetersystemen BLK und Tiger II in der Intention – to – treat – Analyse	30
Abbildung 8: Durchleuchtungszeit der diagnostischen Koronarangiographie mit Standardjudkinskatheter und den Kombinationskathetersystemen BLK und Tiger II in der Per – Protocol – Analyse	31
Abbildung 9: Kontrastmittelvolumen der diagnostischen Koronarangiographie mit Standardjudkinskatheter und den Kombinationskathetersystemen BLK und Tiger II in der Intention – to – treat – Analyse	32
Abbildung 10: Kontrastmittelvolumen der diagnostischen Koronarangiographie mit Standardjudkinskatheter und den Kombinationskathetersystemen BLK und Tiger II in der Per – Protocol – Analyse	32
Abbildung 11: Wechselrate vom ursprünglich randomisierten Kathetersystem auf entweder ein anderes radiales Kathetersystem oder TFA angegeben in Prozent für die Standardjudkinskatheter und die Kombinationskathetersystemen BLK und Tiger II.....	33

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Anteil der Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren Vergleich in der TCC und OCC Gruppe.....	27
Tabelle 2: Anteil der Patienten mit bekannter koronarer Herzerkrankung (KHK) und bereits stattgehabter Koronarangiographie über den radialen Zugangsweg (TRA) vor Studieneinschluss.....	27
Tabelle 3: Gründe für den Wechsel des Kathetersystems vom ursprünglich randomisierten OCC auf ein anderes radiales Katheterverfahren.....	34
Tabelle 4: Komplikationen während/nach den Untersuchungen im Vergleich TCC mit OCC Gruppe.	35
Tabelle 5: Qualität der Darstellung des linkskoronaren Systems (LCA) mit dem linken Standardjudkinkatheter (JL) und den Kombinationskathetersystemen BLK und Tiger II.	36
Tabelle 6: Qualität der Darstellung des rechtskoronaren Systems (LCA) mit dem rechten Standardjudkinkatheter (JR) und den Kombinationskathetersystemen BLK und Tiger II.....	36

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACS	Akutes Koronarsyndrom
ANOVA	Analysis of Variance
AP	Angina Pectoris
BMI	Body Mass Index
EKG	Elektrokardiographie
ESC	European Society of Cardiology
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
IQR	Interquartilabstand
JL	Judkinskatheter für das linkskoronare System
JR	Judkinskatheter für das rechtskoronare System
KHK	Koronare Herzerkrankung
LCA	Linkskoronares Gefäßsystem
OCC	Einkatheterkonzept („One – catheter – concept“)
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
RCA	Rechtskoronares Gefäßsystem
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler des Mittelwertes
STEMI	ST-Hebungs-Infarkt
TCC	Zweikatheterkonzept („Two – catheter – concept“)
TFA	Transfemoraler Zugangsweg
TRA	Transradialer Zugangsweg
UDDC	„Use of Different Diagnostic Catheters“

ABSTRACT

Der transradiale Zugangsweg ist derzeit der Goldstandard für die diagnostische Koronarangiographie. Neben den ursprünglich für den transfemorale Zugangsweg entwickelten Standardjudkinskathetern („Two – Catheter – Concept“: TCC) wurden in den letzten Jahren für die transradiale Koronarangiographie (TRA) neue Kombinationskatheter („One – Catheter – Concept“: OCC) entwickelt, die die Darstellung von rechts- und linkskoronarem System mit einem Katheter erlauben. Die vorliegende Studie zur „Nutzung unterschiedlicher diagnostischer Katheter zur invasiven Koronarangiographie über den radialen Zugangsweg“ (UDDC – Radialis – Studie) vergleicht die Effizienz und Sicherheit zweier unterschiedlich konfigurierter Kombinationskatheter, dem Tiger II - (Terumo, Somerset, New Jersey) und dem BLK – Katheter (Terumo, Somerset, New Jersey), mit einem Standard – TCC mit der Nutzung von Judkins – Kathetern. Insgesamt 300 Patientinnen und Patienten wurden im Rahmen einer diagnostischen transradialen Koronarangiographie in diese prospektive, monozentrische, einfach verblindete Studie eingeschlossen. Es erfolgte eine Randomisierung im Verhältnis 2:1 dann entweder auf die OCC Gruppe mit BLK – Kathetern (n = 100) oder Tiger II – Kathetern (n = 100) oder auf die TCC Gruppe (n = 100) mit Koronarangiographie mit links- und rechtskoronarem Judkinskatheter. Primärer Endpunkt der Studie war die notwendige Untersuchungsdauer für eine standardisierte diagnostische Koronarangiographie. Die Gesamtuntersuchungsdauer betrug im Mittel 526 ± 25 Sekunden und 604 ± 30 Sekunden in der TCC bzw. OCC Gruppe und war damit nicht unterschiedlich ($p = 0,502$). Die Durchleuchtungszeit unterschied sich ebenfalls nicht zwischen OCC (345 ± 28 Sekunden) und TCC Gruppe (245 ± 22 Sekunden, $p = 0,238$). Dagegen war das zur Koronarangiographie erforderliche Kontrastmittelvolumen in der OCC Gruppe signifikant höher im Vergleich zur TCC Gruppe (98 ± 5 ml bzw. 68 ± 4 ml, $p < 0,001$). In der OCC Gruppe war signifikant häufiger ein Wechsel auf ein anderes, vor allem auf das Judkins – Kathetersystem nötig, als in der TCC Gruppe (38% bzw. 12%, $p < 0,001$). Diese Ergebnisse konnten bei beiden untersuchten Kombinationskatheterkonfigurationen gleichermaßen beobachtet werden. Zusammenfassend zeigt diese Studie, dass die Verwendung von Einkatheterkonzepten (OCC) im Vergleich zu Zweikatheterkonzepten (TCC) die Dauer einer diagnostischen transradialen Koronarangiographie, sowie die notwendige Durchleuchtungszeit nicht reduzieren können und sogar mit einem größeren notwendigen Kontrastmittelvolumen einhergehen.

The transradial approach (TRA) has become the favored access site for diagnostic coronary angiography. Two – catheter concepts (TCC) using standard Judkins catheters that were originally designed for the femoral approach (TFA) are commonly used for TRA today. However, new one – catheter concepts (OCC) which allow visualization of the left and right coronary arteries with a single catheter have been implemented. The „Use of Different Diagnostic Catheters over the Radial access Trial“ (UDDC – Radial – Trial) sought to compare the efficiency and safety of two different OCC configurations, namely Tiger II (Terumo, Somerset, New Jersey) and BLK (Terumo, Somerset, New Jersey) catheters, with TCC using the standard Judkins catheters for the left and right coronary system. A total of 300 patients planned for diagnostic coronary angiography were enrolled into this prospective, single-center, single-blinded trial. They were randomized in a 2:1 ratio to either OCC by BLK (n = 100) and Tiger II (n = 100) catheter or TCC with diagnostic coronary angiography by Judkins – catheters (n = 100). Primary endpoint of this trial was the time required to perform a standardized diagnostic coronary angiography. Median coronary angiography duration was 526 ± 25 seconds in the TCC and 604 ± 30 seconds in the OCC group ($p = 0,502$) and did not differ between the groups. Fluoroscopy time also did not significantly differ between TCC and OCC with 245 ± 22 seconds vs 345 ± 28 seconds ($p = 0,238$). The contrast volume needed for completing a coronary angiography, however, was significantly higher in the OCC as compared to the TCC group (98 ± 5 ml vs 68 ± 4 ml, $p < 0,001$). Crossover rates were significantly higher with 38% in the OCC group compared to 12% in the TCC group ($p < 0,001$). These results were observed irrespectively of the OCC catheter configuration. In conclusion, this study demonstrates that the usage of one – catheter concepts (OCC) does not reduce angiography or fluoroscopy time, but is associated with an increased amount of contrast volume as compared with a two – catheter concept (TCC).

1. EINLEITUNG

1.1 Thematische Einführung

Seit der Erstbeschreibung durch *L. Campeau* (1) vor zwei Jahrzehnten ist der Zugangsweg über die Arteria radialis (TRA) zum internationalen Goldstandard in der invasiven diagnostische Koronarangiographie (2) und perkutanen interventionellen Therapie der obstruktiven koronaren Herzkrankheit (KHK) geworden (3). Verschiedene prospektive Studien konnten aufzeigen, dass der TRA dem seit Entwicklung durch *M. P. Judkins* im Jahr 1968 (4) gängigen femoralen Zugangsweg (TFA) im Hinblick auf Aussagekraft und prozeduraler Dauer der Koronarangiographie nicht nur nicht unterlegen ist, sondern darüber hinaus auch mit einer deutlichen Reduktion prognoserelevanter Blutungsereignisse und damit einer höheren Patientsicherheit einhergeht (5) (6).

Mehrheitlich werden für den TRA heutzutage noch die ursprünglich für den TFA entwickelten und weltweit etablierten koronaren Diagnostikkatheter nach Judkins („Two – catheter – concept“: TCC) mit je einem Katheter für das linkskoronare und das rechtskoronare Gefäßsystem verwendet (4). Diese machen einen intraprozeduralen Katheterwechsel erforderlich, was zu einer Verlängerung der Gesamtuntersuchungsdauer und der notwendigen Durchleuchtungszeit führt. Zudem wird durch den Katheterwechsel ein höheres Kontrastmittelvolumen benötigt und das Risiko eines Gefäßspasmus, der im Vergleich zur Arteria femoralis im Durchmesser deutlich kleineren Arteria radialis, erhöht (6).

Die Medizintechnikindustrie arbeitet daher daran, sogenannte Kombinationskatheter („One – catheter – concept“: OCC) auf dem Markt zu positionieren. Mit diesen ist es möglich ohne einen intraprozeduralen Katheterwechsel sowohl das links- (LCA) als auch das rechtskoronare (RCA) Gefäßsystem darzustellen und damit die Gesamtdauer der Koronarangiographie, die Strahlungszeit und das Kontrastmittelvolumen zu reduzieren und die Patientenzufriedenheit zu erhöhen.

In der bisherigen klinischen Erfahrung zeigen sich diese Kombinationskatheter den traditionellen Standardjudkinskathetern nicht überlegen (7) (8). Es fehlen jedoch prospektive evidenzbasierte Studien, die die aktuell kommerziell verfügbaren OCC mit einer Koronarangiographie mit TCC vergleichen.

1.2 Diagnostik der koronaren Herzerkrankung im Wandel der Zeit

Die erstmalige Beschreibung der Koronararterien und ihrer Funktion zur Blutversorgung des Myokards lässt sich auf den Physiologen William Harvey und das Jahr 1628 zurückführen (9). Erst über ein Jahrhundert später, im Jahr 1768, wurde durch William Heberden die klinische Symptomatik der Angina pectoris (AP) beschrieben und diese ungefähr um dieselbe Zeit durch Edward Jenner mit einer Verkalkung der Koronararterien und so entstehenden Minderversorgung des Myokards in Verbindung gebracht. Im Laufe des 19. Jahrhunderts ließ die rege Forschung auf dem Gebiet der Arteriosklerose der Koronarien immer mehr Rückschlüsse auf deren Ätiologie zu. Durch die neuen Erkenntnisse zu dieser Krankheitsentität nahmen die dokumentierten Fallzahlen in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts rapide zu. Die Diagnose einer AP und des, zu Beginn des 20. Jahrhunderts als Krankheitsentität neu entdeckten, akuten Koronarsyndroms (ACS) als Ausdruck einer Thrombose der Koronargefäße, wurde dabei zunächst ausschließlich auf dem Boden klinischer Beobachtungen gestellt (10).

Einen ersten Fortschritt in der Diagnostik der KHK brachte in den 1920er Jahren die Entdeckung krankheitsspezifischer Veränderungen in der Elektrokardiographie (EKG), wie z.B. die T-Wellen-Inversion (11). Aber erst circa 200 Jahre nach den Entdeckungen von Heberden und Jenner wurde der Weg für die Entwicklung der modernen invasiven Koronarangiographie als neue diagnostische Möglichkeit geebnet. In den frühen 1940er Jahren waren es *André Cournand* und *Dickinson Richards*, die erstmalig eine Technik zur kardialen Katheteruntersuchung über einen offen-chirurgischen Zugang über die Arteria brachialis beschrieben (12). Die Weiterentwicklung hin zur selektiven Angiographie der Koronargefäße geschah ein Jahrzehnt später dann eher zufällig durch *Mason Sones* (13). Seitdem wurden stetig neue Methoden und Materialien entwickelt, um die Koronarangiographie sicherer zu machen und im Hinblick auf ihre qualitative Aussagekraft zu verbessern. Spätestens seit der 1977 durch *Andreas Grüntzig* eingeführten perkutanen transluminalen koronaren Angioplastie (PTCA) zur nicht-operativen Revaskularisation der Koronarien (14) ist die Koronarangiographie zum Goldstandard der Diagnostik der KHK avanciert (15).

1.3 Perkutane diagnostische Koronarangiographie

1.3.1 Transfemoraler Zugangsweg

Ende der 1960er Jahre publizierten gleich mehrere Autoren unabhängig voneinander Ansätze für alternative Zugangswege für die selektive Koronarangiographie. *Amplatz et al.* veröffentlichten 1967 eine Modifikation der bis dato etablierten Sones Technik, in welcher anstelle eines offen-chirurgischen ein minimalinvasiver perkutaner Zugang gewählt wurde. Über diesen konnten speziell geformte Katheter bis zu den Ostien von LCA und RCA vorgeschoben werden. Dabei zeigte sich der perkutane femorale Zugang einem perkutanen Zugang über die Arteria subclavia oder Arteria axillaris deutlich überlegen (16). *M. Judkins* konnte ein Jahr nach *Amplatz* ebenfalls die Überlegenheit des perkutanen femoralen Zugangswegs aufzeigen und beschrieb zudem noch ein von ihm entwickeltes neues Kathetersystem zur selektiven Intubation beider koronaren Ostien (4). Der von *M. Judkins* und *K. Amplatz* beschriebene TFA und die von ihnen für diesen Zugang entwickelten Kathetersysteme etablierten sich rasch. Die Verbesserung von Effektivität und Sicherheit dieser Technik blieb in den nächsten Jahrzehnten jedoch Gegenstand der Forschung innerhalb der interventionellen Radiologie und Kardiologie.

Um dem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse durch Einführen von körperfremden Kathetermaterialien in das Gefäßsystem entgegen zu wirken, wurde in den 1970er Jahren die Notwendigkeit einer systemischen Antikoagulation mit Heparin vor Beginn der Koronarangiographie beschrieben (17). *Judkins und Gander* konnten ebenso aufzeigen, dass mit zunehmender Erfahrung der durchführenden Untersucher die Komplikationsrate beim transfemoralem Zugangsweg, vor allem im Hinblick auf vaskuläre Okklusion oder Blutungskomplikationen, deutlich sank. *Davis et al.* zeigten bereits Ende der 1970er Jahre in einer über 7000 Patienten einschließenden Beobachtungsstudie, dass sich die Komplikations-, insbesondere aber die Mortalitätsrate im Vergleich von TFA mit dem offenen brachialen Zugangsweg für die koronare Angiographie nicht signifikant voneinander unterschieden (18). Eine Komplikationsrate der perkutanen Koronarangiographie über den TFA von durchschnittlich 2%, wie 1982 von *Kennedy* aus Untersuchungsdaten von 66 Katheterlaboren veröffentlicht (19), ließ jedoch Raum für weitere Forschung und Verbesserung auf diesem Gebiet.

1.3.2 Transradialer Zugangsweg

L. Campeau beschrieb 1989 erstmals den transradialen Zugangsweg für die perkutane invasive diagnostische Koronarangiographie in einer prospektiven Studie mit 100 Patienten (1). Die doppelte arterielle Blutversorgung der Hand über die Arteria radialis und ulnaris sowie das relative Fehlen von vulnerablen Nachbarstrukturen, wie z.B. größeren Nerven oder Venen im Bereich des Handgelenks, sollten zu einer deutlich niedrigeren Komplikationsrate im Vergleich zum transfemorale Zugangsweg führen. Die Erfolgsrate des TRA in dieser kleinen Patientenkohorte lag bei 88%, wobei die größte Schwierigkeit in der Punktion und in dem Einführen des Kathetermaterials in die im Durchmesser im Vergleich zur Arteria femoralis deutlich dünnere Arteria radialis lag. Wie von *L. Campeau* erwartet, zeigten sich in der Patientenkohorte keine, die Lebensqualität nachhaltig beeinträchtigenden, Komplikationen. Die durchschnittliche Untersuchungsdauer war mit über 30 Minuten jedoch noch unzufriedenstellend lang. Eine Verbesserung des genutzten Materials und der Methodik zur Reduktion der Untersuchungsdauer war somit unerlässlich.

Kimeneij und Laarman nutzten den transradialen Zugangsweg 1993 erstmals erfolgreich für eine perkutane Stentimplantation (20). Ebenso konnte eine Arbeitsgruppe um *Kimeneij et al.* 1997 in der „ACCESS – Studie“ aufzeigen, dass mit zunehmender Erfahrung der TRA ein gleichwertiges klinisches Outcome bei der PTCA bietet wie der femorale oder der brachiale Zugangsweg (21).

In der „CARAFE – Studie“ aus dem Jahr 2001 von *Louvard et al.* wurden erstmals prospektiv und randomisiert Qualität, Dauer und Komplikationsrate der diagnostischen Koronarangiographie über den TFA und TRA, jeweils über die rechte und linke Arteria radialis, verglichen (5). Im Hinblick auf die Untersuchungsdauer zeigte sich der TRA über die rechte Arteria radialis, sofern dieser von einem erfahrenen Untersucher durchgeführt wurde, dem TFA gleichwertig und der TRA über die linke Arteria radialis den beiden anderen Zugangswegen unterlegen. Die Komplikationsrate war in der TRA Gruppe auch in dieser Studie signifikant geringer im Vergleich zur TFA Gruppe und die Patientenzufriedenheit, vor allem durch die kürzere Liegedauer bedingt, deutlich höher. Im Hinblick auf die Qualität der indirekten Koronardarstellung zeigten sich jedoch signifikante Unterschiede zuungunsten des transradialen Zugangswegs. Die Visualisierung, vor allem des linkskoronaren Systems, war mit den 2001 gängigen und in dieser Studie genutzten Kathetersystemen (Judkins rechts und links, Amplatz 2) nur unzufriedenstellend möglich.

In den letzten zwei Jahrzehnten konnte in weiteren sowohl retro-, als auch prospektiv angelegten Studien wiederholt gezeigt werden, dass der transradiale Zugangsweg mit einer deutlich niedrigeren Komplikationsrate, vor allem geringeren Blutungskomplikationen und vaskulären Ereignissen, im Vergleich zum transfemorale Zugangsweg einhergeht (6) (22). Trotz der nach wie vor beschriebenen längeren Gesamtuntersuchungs- und Strahlungsdauer im Vergleich zum TFA wurde der TRA diesem immer mehr als gleichwertig gegenüber gestellt. Unterstützt wurde dies durch Untersuchungen, die eine zunehmende Abnahme dieser Unterschiede zwischen TRA und TFA mit Zunahme der Unterucherexpertise zeigen konnten (23) (24).

In einer internationalen Untersuchung aus dem Jahr 2010 konnten *Bertrand et al.* aufzeigen, dass der transradiale Zugangsweg weltweit zunehmend Anwendung fand (25). Mit einem Anteil von fast 90% wurde dabei bevorzugt die rechte Arteria radialis gewählt und im Falle einer frustanen Punktion der Arteria radialis vor allem auf den TFA und nicht zunächst auf den kontralateralen TRA gewechselt. Für die diagnostische Koronarangiographie fanden bis dato international gesehen vor allem die Standardjudkinskatheter mit dem JL für den LCA und dem JR für das RCA Anwendung mit einem Anteil von 66,5 bzw. 58,8%. Zum damaligen Zeitpunkt noch recht neue Kombinationskathetersysteme, wie z.B. der Tiger II – Katheter, fanden dem gegenüber nur sporadischen Einsatz.

Nicht nur im Bereich der diagnostischen Koronarangiographie konnten bisherige Studien zeigen, dass der transradiale eine sichere und komplikationsärmere Alternative zum transfemorale Zugangsweg darstellt. In einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2016 konnten *Ruiz-Rodriguez et al.* auch bei Patienten mit ACS und akuter Intervention die Vorteile des TRA gegenüber des TFA darlegen. Insbesondere die Mortalitätsrate im direkten Anschluss an die Intervention zeigte sich als signifikant geringer, sofern die PTCA über den TRA erfolgt war (26).

1.4 Transradiale Kombinationskatheter: Stand der Forschung

Die spezielle Anatomie im Bereich des Aortenbogens zeigt sich maßgeblich verantwortlich für die nach wie vor vor allem im Hinblick auf die Qualität der Koronarangiographie bestehenden Unterschiede bei der Nutzung der bis dato etablierten Standardkathetersysteme über den transfemorale und transradialen Zugangsweg. Wie in **Abbildung 1** dargestellt, ist die Katheterposition nach Einführen über den TFA und den linken TRA im Aortenbogen annähernd identisch. Katheter mit C – förmiger und nur kurz

geschwungener Spitze, wie z.B. der JR, kommen dabei in der Regel immer vor dem rechtskoronaren Ostium zu liegen. Zur Intubation des linkskoronaren Ostiums muss daher zwingend auf einen zweiten Katheter mit längerer, eher J - förmig konfigurierter Spitze gewechselt werden. Von rechtsradial kommend, liegt die Katheterspitze jedoch eher mittig im Aortenbogen oder sogar etwas in Richtung des linkskoronaren Ostiums gewandt. Dies macht die optimale Intubation vor allem des linkskoronaren Ostiums mit den Standardjudkinskathetern oder dem Amplatzkatheter deutlich schwieriger, eröffnet jedoch die Möglichkeit für die Entwicklung optimaler Kombinationskatheter über diesen Zugangsweg (27).

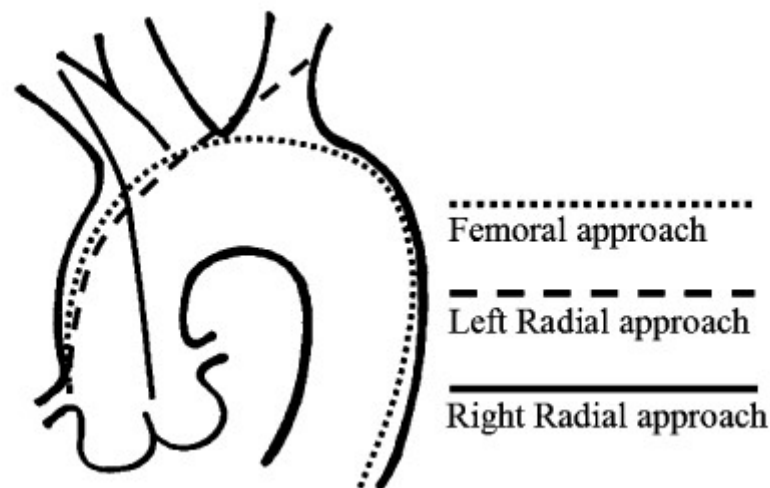


Abbildung 1: Katheterposition in der Aorta ascendens in Abhängigkeit des Zugangsweges (27).

International wird bis dato vor allem der Tiger II – Kombinationskatheter der Firma Terumo als alternativer Katheter anstelle der Standardjudkins- oder Amplatzkathetersysteme über den rechten TRA genutzt (25). In den wenigen bisher durchgeführten Studien mit diesem Kombinationskathetersystem zeigt sich jedoch eine uneinheitliche Datenlage bezüglich eines tatsächlichen Mehrwerts gegenüber dem Standardjudkinskatheter.

Kim et al. beschrieben 2006 in einer prospektiven, randomisierten Studie mit 160 Patienten eine signifikante Überlegenheit des Tiger II Kombinationskatheters gegenüber dem Standardjudkinskatheter im Hinblick auf Untersuchungs- und Strahlungsdauer und eine gleichwertige Qualität der Koronarangiographie (27).

Diese Beobachtungen konnten durch zwei aktuellere Studien hingegen nicht unterstützt werden. In einer retrospektiven Untersuchung konnten *Vorpahl et al.* eine deutliche

Unterlegenheit des Tiger II – Katheters gegenüber den Standardjudkins- sowie den Amplatzkathetern aufzeigen. Die notwendige intraprozedurale Katheterwechselrate auf Grund einer nicht oder nur ungenügend möglichen Gefäßdarstellung war beim Tiger II – Katheter um 10% höher als bei den beiden konventionellen Kathetersystemen. In einer Intention – to – treat – Analyse waren somit die durchschnittliche Untersuchungs- und Strahlungsdauer sowie die benötigte Kontrastmittelmenge signifikant länger bzw. größer in der Gruppe der mit dem Tiger II – Katheter begonnenen Koronarangiographien (7). Diese Beobachtungen wurden durch die Arbeitsgruppe um *Langer et al.* unterstützt, welche eine Arbeit zur ostialen Stabilität des Tiger II – Kombinationskatheters publiziert haben. Insbesondere bei der Darstellung des LCA zeigte sich bei einer großen Anzahl der untersuchten Koronarangiographien eine ostiale Instabilität und daraus resultierend eine insuffiziente Gefäßdarstellung. Die Expertise des durchführenden Untersuchers hatte dabei in dieser Studie keinen Einfluss auf die ostiale Instabilität, was die bisherigen Beobachtungen untermauert, dass der Tiger II – Kombinationskatheter nicht ideal zur Intubation beider koronaren Ostien konfiguriert ist (28). Im Hinblick auf den tatsächlichen Nutzen der Kombinationskatheter im klinischen Alltag besteht demnach weiterer Forschungsbedarf.

1.5 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Studie über die „Nutzung unterschiedlicher diagnostischer Katheter zur invasiven Koronarangiographie über den radialen Zugang“ (UDDC – Radialis – Studie) ist es, zwei der derzeit auf dem internationalen Markt verfügbaren und dabei von der Konfiguration sehr unterschiedlichen Einkatheterkonzepte (OCC), namentlich den BLK - (Terumo, Somerset, New Jersey) und den Tiger II - Katheter (Terumo, Somerset, New Jersey) mit Blick auf ihre Effektivität und Sicherheit bei der Durchführung einer standardisierten transradialen diagnostischen Koronarangiographie mit dem für den transfemorale Zugangsweg entwickelten und derzeit für den transradialen Zugangsweg vorrangig genutzten Zweikatheterkonzept (TCC) mit Judkins – Kathetern zu vergleichen. Die zugrundeliegende Hypothese ist, dass beide untersuchten OCC dem TCC in der Intention – to – treat – Analyse nicht überlegen sind.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studiendesign

Die UDDC – Radialis – Studie ist als eine prospektive, monozentrische, einfach verblindete, randomisierte Studie konzipiert. Der Patienteneinschluss für die Studie erstreckte sich über den Zeitraum von April bis September 2016.

Die Studie wurde im März 2016 durch die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Deutschland, genehmigt (EA4/021/15) und wurde unter Clinical-Trials.gov registriert (NCT02947542).

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Studie wurden zwischen April und September 2016 alle elektiv für eine invasive Koronarangiographie vorgesehenen Patientinnen und Patienten der Abteilung für Kardiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, bezüglich der Tauglichkeit für einen Studieneinschluss beurteilt. Für die Teilnahme mussten die Patientinnen und Patienten zwischen 18 und 95 Jahre alt sein.

ACS Patientinnen und Patienten mit akutem ST-Hebungsinfarkt (STEMI) ebenso wie Patientinnen und Patienten mit kardiogenem Schock wurden von einer Studienteilnahme ausgeschlossen. Ebenso wurden jene Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die sich in der Vorgeschichte bereits einer koronaren Bypassoperation hatten unterziehen müssen, da bei diesen der transfemorale Zugangsweg und/oder spezielle Kathetekonfigurationen zur Darstellung der Bypässe die priorisierte diagnostische Strategie darstellen.

Patientinnen und Patienten mit bekannter Niereninsuffizienz, definiert durch eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von kleiner 60 ml/kg/min, wurden ebenfalls nicht in die Studie eingeschlossen, um einen etwaigen erhöhten Kontrastmittelverbrauch durch die Studienteilnahme mit potentiell negativem Einfluss auf das Wohl der studienteilnehmenden Patientinnen und Patienten zu vermeiden.

Bei allen Patientinnen und Patienten erfolgte vor Studienaufklärung und Einschluss in die Studie die palpatorische Überprüfung der Pulsqualität der Arteria radialis des rechten Arms. Sofern der Puls nicht palpabel war, wurde keine Studienteilnahme vorgesehen. Zudem wurde bei allen Patientinnen und Patienten der Allentest zur Überprüfung einer intakten dualen arteriellen Blutversorgung der rechten Hand durchgeführt. Hierfür

wurden durch mit dieser Untersuchungsmethode vertraute Ärztinnen und Ärzte zunächst simultan die Arteriae ulnaris und radialis der rechten Hand komprimiert, während der Patient mit der Hand eine Faust bildete. Anschließend öffnete der Patient bei noch komprimierten Arterien die Hand wieder, diese erschien palmar nun weiß. Im nächsten Schritt gab der Untersucher den Blutfluss über eine der beiden Arterien wieder frei. Bei einer positiven Testung sollte die Handinnenfläche rasch, jedoch maximal innerhalb von 15 Sekunden, wieder durchblutet und damit rosig erscheinen. Eine verspätete oder komplett ausbleibende Reperfusion galt als negativer Allentest, welcher eine Studienteilnahme ebenfalls ausschließen ließ.

Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden vor Aufnahme in die Studie mündlich und schriftlich über die Durchführung und mögliche Komplikationen aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme. Eine Kopie der Einverständniserklärung sowie eine Patienteninformation zur Studie wurde den Teilnehmerinnen und Teilnehmern ausgehändigt.

2.3 Kathetersysteme

Alle untersuchten Koronarkatheter hatten einen Durchmesser von 6 French. Die Wahl der für den Patienten geeigneten Kathetergröße des jeweiligen randomisierten Kathetersystems lag vollständig im Ermessen des durchführenden Untersuchers.

2.3.1 Kombinationskathetersysteme

Der Tiger II - Diagnostikkatheter (Terumo, Somerset, New Jersey, USA) ist in **Abbildung 2** dargestellt, der BLK – Diagnostikkatheter (Terumo, Somerset, New Jersey, USA) in **Abbildung 3**. Beide Kombinationskatheter bestehen aus doppelt geflochtenem rostfreien Stahl mit einer Ummantelung aus Nylon-Polyurethan. Das Stahlgehäuse sorgt für die notwendige Kontrolle des Katheters vor allem bei der Drehung aus dem einen koronaren Ostium zur Gegenseite. Ein relativ großer innerer Durchmesser von 1,30 mm im Falle der 6 French Katheter sorgt für einen hohen Kontrastmitteldurchfluss innerhalb kurzer Zeit. Die Katheterspitze ist bei beiden Kombinationskathetern so geformt, dass mit ihr beide koronare Ostien intubierbar sind. Für den Tiger II – Katheter sind vier unterschiedliche Krümmungsgrade der Spitze (3,5 bis 5,0 cm in 0,5 cm Schritten) zur optimalen Anpassung an die anatomischen Größenverhältnisse des Patienten verfügbar. Die

Spitze ist dabei bei beiden Kathetern aus weichem Material, wodurch Gefäßtraumata vermieden werden sollen.



Abbildung 2: Tiger II – Katheter (Terumo, Somerset, New Jersey, USA)



Abbildung 3: BLK – Katheter (Terumo, Somerset, New Jersey, USA)

2.3.2 Judkins – Katheter

Die Judkins – Diagnostikkatheter zur Angiographie der LCA und RCA sind in **Abbildung 4** dargestellt. Auch diese bestehen aus einem inneren geflochteten Stahlgehäuse, jedoch mit einer Ummantelung aus Vestan™ Nylon. Der Innendurchmesser des gesamten Katheters ist gleich weit, was einen gleichmäßigen Kontrastmittelfluss ohne

Verwirbelungen ermöglicht. Zur optimalen Intubation des LCA Ostiums ist die Spitze des linken Judkinskatheters (JL) J – förmig konfiguriert. Die des rechten Judkinskatheters (JR) ist hingegen C – förmig, was über den rechtsradialen Zugangsweg die Intubation des RCA Ostiums erleichtert. Beide Katheter sind mit unterschiedlichen Krümmungsradien der Spitzen erhältlich (2,5 bis 6,0 cm), was eine optimale Anpassung an die Größenverhältnisse des Patienten erlaubt. Wie bei den Kombinationskathetern sind die Spitzen weich, um Gefäßtraumata zu vermeiden.

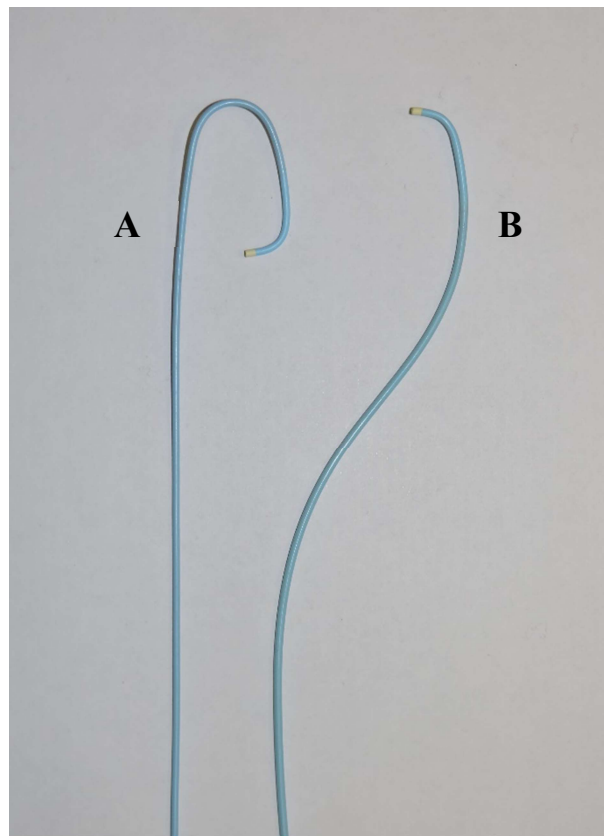


Abbildung 4: A) Judkins – Katheter für LCA. B) Judkins – Katheter für RCA.

2.4 Datenerhebung

2.4.1 Patienten und Untersucher

Der Einschluss in die Studie erfolgte bei allen Patientinnen und Patienten vor der invasiven Koronarangiographie. Mittels eines standardisierten Fragebogens wurden allgemeine demographische Daten wie das Alter, Geschlecht, anthropometrische Daten (Größe, Gewicht, Body Mass Index) sowie bekannte Risikofaktoren für eine koronare Herzerkrankung (Nikotinabusus, Dyslipidämie, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus) erfasst. Es

wurde zudem ermittelt, ob bei den Patientinnen und Patienten bereits eine KHK diagnostiziert oder bisher nur der Verdacht auf eine solche gestellt wurde.

Zur Vorbereitung der invasiven Koronarangiographie erfolgte bei allen Patientinnen und Patienten vor dem Eingriff die laborchemische Bestimmung des Kreatinins und Berechnung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (GFR).

Vor Beginn der Untersuchung erfolgte die Randomisierung der Patientinnen und Patienten in einer Relation von 2:1 auf entweder einen der Kombinationskatheter, also BLK (Terumo, Somerset, New Jersey, n = 100) oder Tiger II (Terumo, Somerset, New Jersey, n = 100), oder auf das Zweikatheterkonzept (TCC) mit Judkins - Katheter (Cordis, USA, n = 100).

Die invasiven diagnostischen Koronarangiographien wurden von insgesamt neun fachärztlich qualifizierten Kardiologinnen und Kardiologen der Klinik für Kardiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin – Franklin, durchgeführt. Acht der neun teilnehmenden Untersucher waren sehr erfahren in der Durchführung der diagnostischen Koronarangiographie, definiert als ≥ 1000 durchgeführte Untersuchungen über den TFA und/oder TRA. Die Untersucher wurden vor Studienbeginn bezüglich ihrer bisherigen Erfahrungen mit den drei untersuchten Kathetersystemen befragt. In einer mehrmonatigen „run – in – Phase“ wurden von den Untersuchern anschließend vorrangig die Kathetersysteme genutzt, mit denen sie bis dato weniger Erfahrungen gesammelt hatten. Mit Beginn des Patienteneinschluss waren alle Untersucher mit der Technik der diagnostischen Koronarangiographie über den TRA und der Handhabung der in dieser Studie genutzten Materialien, insbesondere der drei untersuchten Kathetersysteme, vertraut.

2.4.2 Punktion Arteria radialis und Vorbereitung der Koronarangiographie

Bei allen Patientinnen und Patienten wurde standardmäßig die rechte Arteria radialis als Zugangsweg gewählt. Der Arm wurde in Neutralnullposition des Ellenbogengelenks mit leicht überstrecktem Handgelenk und in Supinationsposition neben der Hüfte abgelegt und gesichert. Der Untersucher wurde an der rechten Seite des Patienten positioniert. Alle Patientinnen und Patienten erhielten eine lokale Anästhesie mittels 1-2 ml 2%iger Lidocainlösung. Bei allen in der Studie eingeschlossenen Untersuchungen wurde eine speziell für den transradialen Zugangsweg konzipierte Schleuse mit einem Durchmesser von 6 French und einer Länge von 10 cm (Radiofocus® Introducer II Transradial Kit, Terumo, Somerset, New Jersey) verwendet. Zunächst erfolgte die perkutane Punktion der Arteria

radialis und durch die Kanüle das Einführen eines Führungsdraht in dieselbige. In Seldinger Technik wurde anschließend die Schleuse in dem Gefäß platziert. Routinemäßig erhielten alle Patientinnen und Patienten eine Gefäßspasmusprophylaxe mit 2,5 mg Verapamil (Calciumantagonist) und 0,2 mg Nitroglycerin, sowie zur Prophylaxe einer Okklusion der Arteria radialis 5000 IE unfraktioniertes Heparin intraarteriell über die liegende Schleuse. Nach Abschluss der Koronarangiographie und der ggf. notwendigen Intervention (PTCA) wurde die Schleuse umgehend entfernt. Die Kompression der Punktionsstelle erfolgte standardmäßig mittels eines hierfür vorgesehenen Luftpolsterarmbandes (TR Band TM, Terumo). In dieses wurde initial ein Luftvolumen mit 2 ml über Blutungsstoppniveau angelegt und der Druck so für zunächst eine Stunde nach Intervention belassen. Nach einer Stunde erfolgte dann über insgesamt weitere zwei Stunden das sukzessive Ablassen des Luftdruckes des Armbandes. Die Patientinnen und Patienten wurden aufgefordert, die rechte Hand über den gesamten Zeitraum nicht zu benutzen. Im Falle eines periinterventionell erforderlichen Wechsels auf den femoralen Zugang, erfolgte die Punktion hier mit einer 6 French Schleuse. Nach Abschluss der Prozedur erfolgte bei Entfernung der Schleuse die Anlage eines AngioSeal® Gefäßverschlussystems in die Arteria femoralis. Die anschließende Bettruhe betrug sechs Stunden.

2.4.3 Invasive diagnostische Koronarangiographie

Zum Einführen des jeweiligen Diagnostikkatheters wurde standardisiert bei allen eingeschlossenen Untersuchungen ein langer Führungsdraht (GuideRight™, 260 cm, St. Jude Medical, USA) zum Vorschieben und, sofern erforderlich, Wechseln der Katheter verwendet. Unter Röntgenkontrolle wurde der Katheter bis in die Aortenwurzel vorgeschoben und der Führungsdraht anschließend zurückgezogen. Standardmäßig erfolgte die diagnostische Koronarangiographie angelehnt an die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) zur diagnostischen Koronarangiographie (29) in biplaner Durchleuchtung mit sechs unterschiedlichen Projektionen des LCA (Anteriore Projektion/Caudal 0°; linkslaterale Projektion; anteriore Projektion/cranial; linksanteriore Schrägprojektion/caudal; linksanteriore Schrägprojektion/kranial; rechtsanteriore Schrägprojektion/caudal) und drei des RCA (Linksanteriore Schrägprojektion; rechtsanteriore Schrägprojektion; linksanteriore Schrägprojektion/cranial). Die Reihenfolge der Darstellungen lag dabei im Ermessen des Untersuchers. Sofern erforderlich, konnte jederzeit zur Re-Intubation oder Lagekorrektur des Katheters der Führungsdraht erneut eingesetzt werden.

Sofern mit dem randomisierten Kathetersystem eine aussagekräftige Koronarangiographie nach Ermessen des Untersuchers nicht zu erreichen war, war ein Wechsel auf ein anderes Kathetersystem oder den transfemorale Zugang jederzeit möglich.

Nach Abschluss der diagnostischen Koronarangiographie und Beendigung der Zeiterfassung, konnte weitere Diagnostik (z.B. Laevokardiographie) oder eine ggf. notwendig Intervention ohne Beeinflussung der Studie durchgeführt werden.

2.5 Endpunkte

2.5.1 Primärer Endpunkt

Primärer Endpunkt der Studie war die Dauer der diagnostischen Koronarangiographie gemessen in Sekunden jeweils mit dem Einkatheterkonzept (OCC) oder Zweikatheterkonzept (TCC) gemessen in der Intention – to – treat – Analyse. Die Zeitmessung erfolgte durch einen mit der genutzten Technik und der Prozedur vertrauten Mitarbeiter mittels einer geeichten Stoppuhr. Der Startpunkt der Zeiterfassung war definiert mit Einführen des randomisierten Katheters in die arterielle Schleuse. Gestoppt wurde sie nach Abschluss der diagnostischen Koronarangiographie mit den standardisiert festgelegten Projektionen des LCA (sechs Projektionen) und des RCA (drei Projektionen) bei noch liegendem Katheter. Eine nachfolgende Intervention (z.B. PTCA) oder Ventrikulographie wurde nicht in die Zeitmessung mit eingeschlossen. Im Falle eines Wechsels von dem randomisierten Kathetersystem auf ein anderes oder eines Wechsels vom TRA auf den TFA während der Untersuchung lief die Zeitmessung für die geplante Intention – to – treat – Analyse weiter und wurde auch hier erst mit Beendigung der diagnostischen Koronarangiographie gestoppt. Zusätzlich zu der Intention – to – treat – Analyse wurde die Dauer der diagnostischen Koronarangiographie noch in einer Per – Protocol – Analyse für alle mit dem ursprünglich randomisierten Kathetersystem beendeten Untersuchungen ausgewertet und die untersuchten Kathetersysteme auch hier untereinander verglichen.

2.5.2 Sekundäre Endpunkte

Als sekundäre Endpunkte wurden zum einen die Gesamtdurchleuchtungszeit für die Untersuchungen in Sekunden, sowie das benötigte Gesamtkontrastmittelvolumen in Milliliter erhoben. Auch hier wurde im Rahmen der Intention – to – treat – Analyse bei einem

Katheter-/Zugangswegwechsel die Zeit bzw. das Volumen bis zum tatsächlichen Abschluss gemessen und zusätzlich noch eine Per – Protocol – Analyse durchgeführt.

Des Weiteren wurde die Wechselrate von dem ursprünglich randomisierten Kathetersystem auf ein anderes System und eventuell notwendige Wechsel des Zugangsweges für alle drei zu untersuchenden Kathetersysteme erfasst. Mögliche vaskuläre Komplikationen (Blutung, Dissektion, Spasmus) wurden ebenfalls mit erfasst und ausgewertet.

Alle mit dem ursprünglich randomisierten Kathetersystem auch beendeten Koronarangiographien wurden von einem weiteren, nicht an der Datenerfassung im Herzkatheterlabor beteiligten, kardiologisch versierten Mitarbeiter des Studienteams im Hinblick auf die ostiale Stabilität des jeweiligen Kathetersystems und Bildqualität der Untersuchung im Hinblick auf eine aussagekräftige Beurteilbarkeit des Koronarsystems post – hoc analysiert.

2.6 Statistische Analyse

Die Planung und statistische Auswertung der Daten erfolgte zum Teil in Kooperation mit dem Diplom-Statistiker Dr. rer. nat. Jens Klotsche (Charité-CCM: CC1).

2.6.1 Fallzahlplanung

Vor Beginn der Studie erfolgte eine Fallzahlplanung mit Hilfe der multifaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA). Aus vorhergehenden Beobachtungen innerhalb der Klinik und aus Studien konnte die mittlere Dauer einer diagnostischen Koronarangiographie mit den Standardjudkinskathetern mit 460 Sekunden angenommen werden. Für die beiden untersuchten Kombinationskatheter, Tiger II und BLK, wurde auf Grundlage im Vorfeld durchgeführter Untersuchungen, kein bedeutsamer Unterschied in der mittleren Dauer der diagnostischen Koronarangiographie erwartet. Die Studie wurde konzipiert, um eine Reduktion der Untersuchungsdauer bei Anwendung der Kombinationskathetersysteme um 115 Sekunden, also 25%, im Vergleich zu einer Untersuchung mit Judkinskathetern zu detektieren und aus vorherigen Beobachtungen wurde eine gebündelte Standardabweichung (SD) von 240 Sekunden angenommen. Unter Einbeziehung eines Fehlers erster Art von 0.05 (5%) wurde unter diesen Voraussetzungen zum Erreichen einer Teststärke von 0.90 (90%) eine Fallzahl von 84 Patienten je Studienarm berechnet. Aus den vorherigen Beobachtungen heraus wurde zudem eine Wechselrate vom OCC auf den TCC von 8% angenommen. Unter dieser Voraussetzung adjustiert ergab dies eine notwendige

Fallzahl von 99 Patienten je Studienarm, weshalb wir letztendlich eine Gruppengröße von 100 Patienten pro Studiengruppe festlegten, woraus in Summe eine Gesamtstudienfallzahl von 300 Patienten resultiert.

2.6.2 Case report form/ Open Access/ Excel / SPSS

Alle patienten- und prozedurbezogenen Daten wurden von Studienärztinnen und -ärzten oder mit der Durchführung der Studie vertrauten Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern in standardisierten Fragebögen gesammelt und anschließend in unserer Studiendatenbank im Open Access Format eingegeben. Zur weiteren statistischen Auswertung wurden die relevanten erhobenen Daten nach Beendigung des Patienteneinschlusses tabellarisch in Excel Datenbanken übertragen. Numerische Parameter konnten unverändert in die Excel – Tabelle übernommen werden. Deskriptive Parameter wurden stellvertretend, teilweise in Klassen aufgeteilt, in eine Zahlencodierung übersetzt.

Die Excel – Datenbank wurde zur weiteren Bearbeitung in das SPSS – Programm importiert. Mithilfe dieses Statistikprogramms wurden die Daten deskriptiv ausgewertet und verglichen.

Nominale Variablen werden mit Zahlen und Prozentangaben, gerundet auf die erste Nachkommastelle, angegeben dargestellt. Ordinale und metrische Variablen werden als Mittelwert und Standardfehler des Mittelwertes (SE) oder Median mit dem zugehörigem Interquartilabstand (IQR), ebenfalls gerundet auf die erste Nachkommastelle, dargestellt.

Zur Auswertung nominaler Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson angewandt. Metrische und ordinale Variablen wurden zunächst mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Test auf eine Normalverteilung überprüft. Untersuchungen mit dem BLK – und Tiger II – Katheter wurden in der statistischen Analyse für die Vergleiche mit den Untersuchungen mit Judkins – Kathetern jeweils als OCC Gruppe zusammengefasst betrachtet. Die Analysen zwischen der TCC und der OCC Gruppe, sowie zwischen den BLK – und Tiger II – Kathetern, erfolgten mittels Mann – Whitney - U Test bei nicht normalverteilten Daten. Als statistisch signifikant gelten Werte $p \leq 0,05$. Die p-Werte werden auf die dritte Nachkommastelle gerundet angegeben.

Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS Version 21 (IBM Corp., Armonk, New York) durchgeführt.

3. ERGEBNISSE

3.1 Patientenkollektiv

Zwischen April und September 2016 wurden 876 Patientinnen und Patienten gescreent und hiervon 300 in die Studie eingeschlossen und auf eine Koronardiagnostik mit einem der drei Kathetersysteme randomisiert: 100 Patientinnen und Patienten mittels Zweikathetertechnik (TCC) mit Nutzung eines linken und eines rechten Judkins - Katheters, sowie je 100 Patientinnen und Patienten mittels Einkatheterkonzept (OCC) mit Nutzung entweder des Tiger II – oder des BLK – Katheters.

Das mediane Alter in der gesamten Studienpopulation betrug 71,8 (IQR 61,0 bis 78,1) Jahre. Zwischen den Patientinnen und Patienten in der TCC und in der OCC Gruppe bestand beim medianen Alter und der Altersverteilung kein signifikanter Unterschied ($p = 0,175$). 63% aller eingeschlossenen Patienten waren männlich. Der mediane Body Mass Index (BMI) aller Patientinnen und Patienten lag bei 27,1 (IQR 24,4 bis 31,0) kg/m^2 . Zwischen der TCC und der OCC Gruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,446$) in der Verteilung des BMI. Die mediane Körpergröße in der gesamten Studienpopulation betrug 173,5 (IQR 167 bis 180) cm.

Innerhalb der gesamten Studienpopulation zeigte sich eine hohe Prävalenz von kardiovaskulären Risikofaktoren. 81,3% der Patientinnen und Patienten hatten einen arteriellen Hypertonus und bei 21,3% bestand ein diagnostizierter Diabetes mellitus Typ 2. Eine Hypercholesterinämie konnte bei 63,0% der Patientinnen und Patienten entweder aus der Anamnese oder den im Vorfeld der Untersuchung erhobenen Laborparameter diagnostiziert werden. Ein zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses noch aktiver Nikotinabusus wurde lediglich von 17,3% der Gesamtstudienpopulation bestätigt, 47,0% gaben einen ehemaligen Nikotinabusus an. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit den jeweiligen erhobenen kardiovaskulären Risikofaktoren war zwischen der TCC und der OCC Gruppe mit Ausnahme des Diabetes mellitus Typ 2 nicht signifikant unterschiedlich. Eine signifikant höhere Anzahl an Patienten in der TCC Gruppe (29,0%) hatte einen bekannten Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zu der OCC (17,5%) Gruppe ($p = 0,022$). Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) lag in beiden Gruppen im Median deutlich über 60 ml/min und es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der TCC und der OCC Gruppe ($p = 0,721$) (**Tabelle 1**).

	Gesamtpopulation (n=300)	Standardjudkinska-ther TCC (n=100)	Kombinationskatheter OCC (n=200)	p-Wert
Kardiovaskuläre Risikofaktoren, n (%)				
Arterieller Hypertonus [‡]	81,3% (244/300)	76,0% (76/100)	84,0% (168/200)	0,094 [€]
Hypercholesterinämie [†]	63,0% (189/300)	61,0% (61/100)	64,0% (128/200)	0,612 [€]
Diabetes mellitus Typ 2	21,3% (64/300)	29,0% (29/100)	17,5% (35/200)	0,022[€]
Aktiver Nikotinabusus	17,3% (52/300)	18,0% (18/100)	17,0% (34/200)	0,932 [€]
Glomeruläre Filtrationsrate, ml/min (IQR [*])	77,0 (61,3-89,0)	78,0 (62,0-89,0)	76,0 (61,0-89,0)	0,721 ^b

[‡]Definiert als systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHG und/oder diastolischen Blutdruck ≥ 90 mmHg.

[†] Definiert als Gesamtcholesterin ≥ 200 mg/dl und/oder LDL Cholesterin ≥ 130 mg/dl.

^{*}IQR = Interquartilabstand. [€]Chi-Quadrat nach Pearson. ^bMann-Whitney-U-Test. p-Werte für Vergleich TCC mit OCC-Gruppe.

Tabelle 1: Anteil der Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren in Prozent, sowie die mediane GFR im Vergleich in der TCC und OCC Gruppe.

Bei der Mehrheit der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erfolgte die diagnostische Koronarangiographie zur Abklärung bei Verdacht auf eine KHK, bei 34,3% hingegen war die KHK bereits im Vorfeld als Diagnose gesichert worden. Eine vorherige diagnostische Koronarangiographie über den transradialen Zugangsweg war bei 16,0% aller Patienten mindestens einmal erfolgt. Zwischen der TCC und der OCC Gruppe gab es hierbei keine signifikanten Unterschiede (**Tabelle 2**).

	Gesamtpopulation (n=300)	Standardjudkinska-ther TCC (n=100)	Kombinationskatheter OCC (n=200)	p-Wert [€]
Bekannte KHK, n (%)	34,3% (103/300)	32,0% (32/100)	35,5% (71/200)	0,547
Z.n. Koronarangiographie [‡] , n (%)	16,0% (48/300)	15,0 % (15/100)	16,5% (33/200)	0,738

[‡]Über den radialen Zugangsweg. [€]Chi-Quadrat nach Pearson. p-Werte für Vergleich TCC und OCC Gruppe.

Tabelle 2: Anteil der Patienten mit bekannter koronarer Herzerkrankung (KHK) und bereits stattgehabter Koronarangiographie über den radialen Zugangsweg (TRA) vor Studieneinschluss in Prozent in der Gesamtpopulation, sowie getrennt für die TCC und OCC Gruppe.

3.2 Primärer Endpunkt: Dauer der Koronarangiographie

Für die Analyse des primären, präspezifizierten Endpunkts wurde die durchschnittliche Dauer aller diagnostischen Koronarangiographien mit dem ursprünglich randomisierten Kathetersystem bestimmt und die verschiedenen Gruppen mittels Intention – to – treat – Analyse untereinander verglichen. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der durchschnittlichen Dauer der diagnostischen Koronarangiographie zwischen der TCC ($525,8 \pm 26,4$ Sekunden) und der OCC ($603,9 \pm 30,0$ Sekunden, $p = 0,502$) Gruppe (**Abbildung 5**). Innerhalb der OCC Gruppe zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied in der durchschnittlichen Gesamtdauer der Untersuchungen zwischen dem BLK - ($621,4 \pm 43,4$ Sekunden) und dem Tiger II - ($586,5 \pm 41,3$ Sekunden) Kombinationskathetersystem ($p = 0,653$) (**Abbildung 5**).

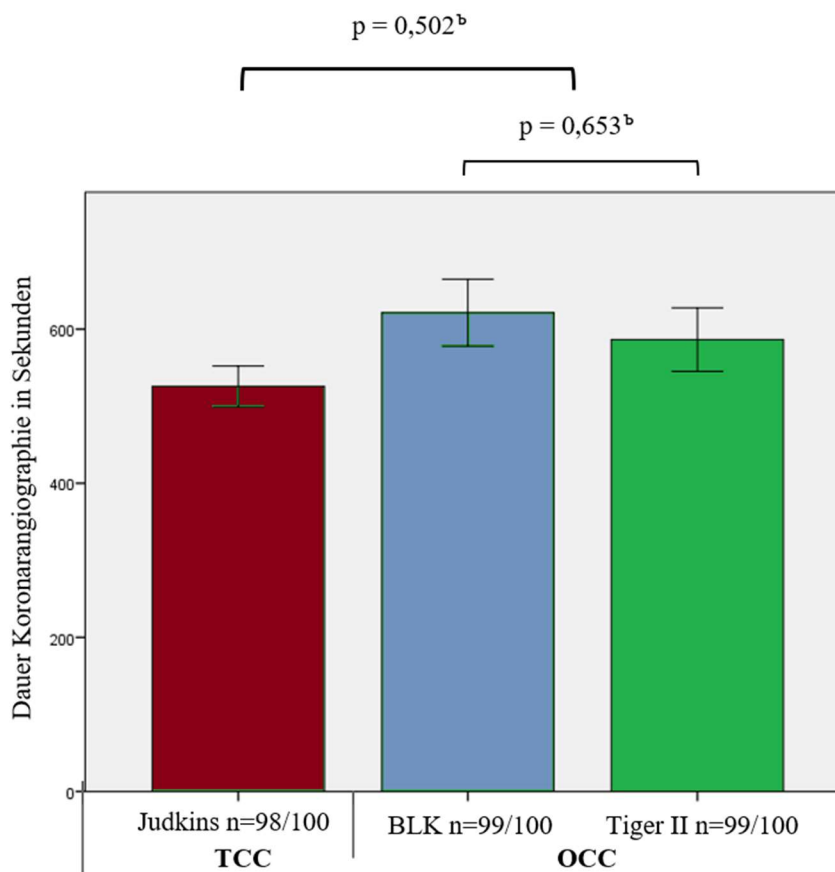


Abbildung 5: Dauer der diagnostischen Koronarangiographie (dargestellt als Mittelwert mit Standardfehler) über den transradialen Zugangsweg (in Sekunden) mit Standardjudkinskatheter (TCC) und den Kombinationskathetersystemen BLK und Tiger II (OCC) in der Intention – to – treat – Analyse. ^bMann – Whitney – U – Test.

Neben der Intention – to – treat- Analyse verglichen wir die durchschnittliche Gesamtdauer der diagnostischen Koronarangiographie zwischen den verschiedenen Kathetersystemen auch noch in einer Per – Protocol- Analyse. In diese fallen $n = 88/100$ auf die TCC -, sowie $n = 53/100$ auf die BLK – Gruppe und $n = 64/100$ auf die Tiger II – Katheter randomisierten Untersuchungen. Es zeigte sich dabei eine signifikant längere Dauer für die diagnostische Koronarangiographie in der TCC ($481,1 \pm 20,2$ Sekunden) im Vergleich zur OCC Gruppe ($348,1 \pm 12,7$ Sekunden, $p < 0,001$). Zwischen dem BLK - ($332,7 \pm 15,1$ Sekunden) und dem Tiger II - ($360,8 \pm 19,7$ Sekunden) Kombinationskathetersystem zeigte sich auch in der Auswertung „per protocol“ kein signifikanter Unterschied ($p = 0,338$) (**Abbildung 6**).

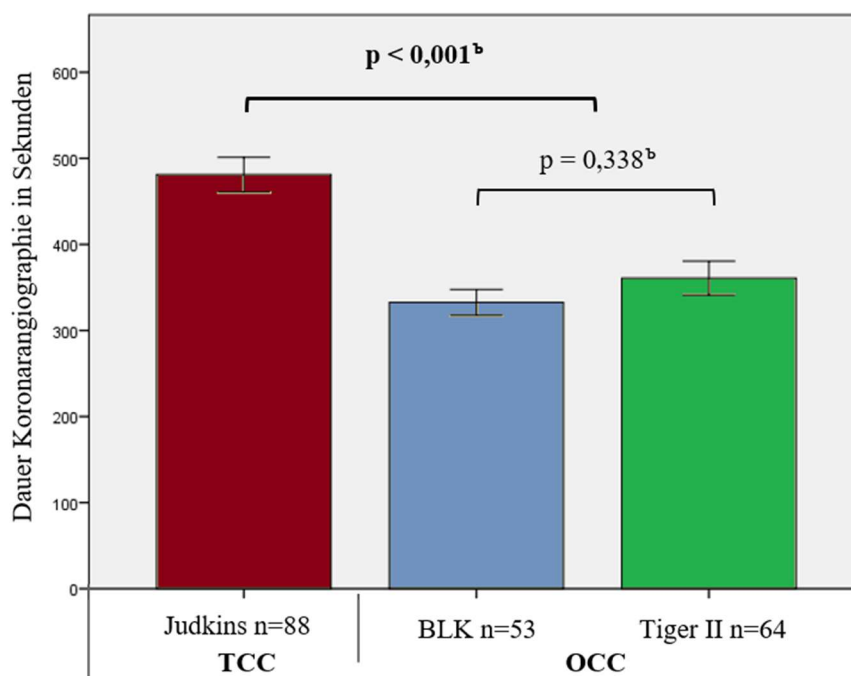


Abbildung 6: Dauer der diagnostischen Koronarangiographie (dargestellt als Mittelwert mit Standardfehler) über den transradialen Zugangsweg (in Sekunden) mit Standardjudkinskatheter (TCC) oder den Kombinationskathetersystemen BLK und Tiger II (OCC) in der Per – Protocol – Analyse. ^bMann – Whitney – U – Test.

3.3 Sekundäre Endpunkte

3.3.1 Durchleuchtungszeit und Kontrastmittelvolumen

In der Auswertung der Gesamtdurchleuchtungszeit in der Intention – to – treat – Analyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der TCC ($244,9 \pm 22,4$ Sekunden) und der OCC ($344,8 \pm 27,2$ Sekunden) Gruppe ($p = 0,238$). Innerhalb der OCC Gruppe zeigte sich zudem kein signifikanter Unterschied zwischen dem BLK - ($331,2 \pm 32,7$ Sekunden) und dem Tiger II – Kathetersystem ($358,6 \pm 43,6$ Sekunden, $p = 0,987$) (**Abbildung 7**). In der Per – Protocol – Analyse hingegen benötigte die OCC Gruppe ($160,2 \pm 8,6$ Sekunden) eine signifikant kürzere Gesamtdurchleuchtungszeit im Vergleich zur TCC ($201,6 \pm 12,3$ Sekunden) Gruppe ($p = 0,004$). Zwischen BLK - ($149,7 \pm 10,2$ Sekunden) und Tiger II – Katheter ($168,8 \pm 13,2$ Sekunden) zeigt sich auch in der Auswertung „per protocol“ kein signifikanter Unterschied ($p = 0,358$) (**Abbildung 8**).

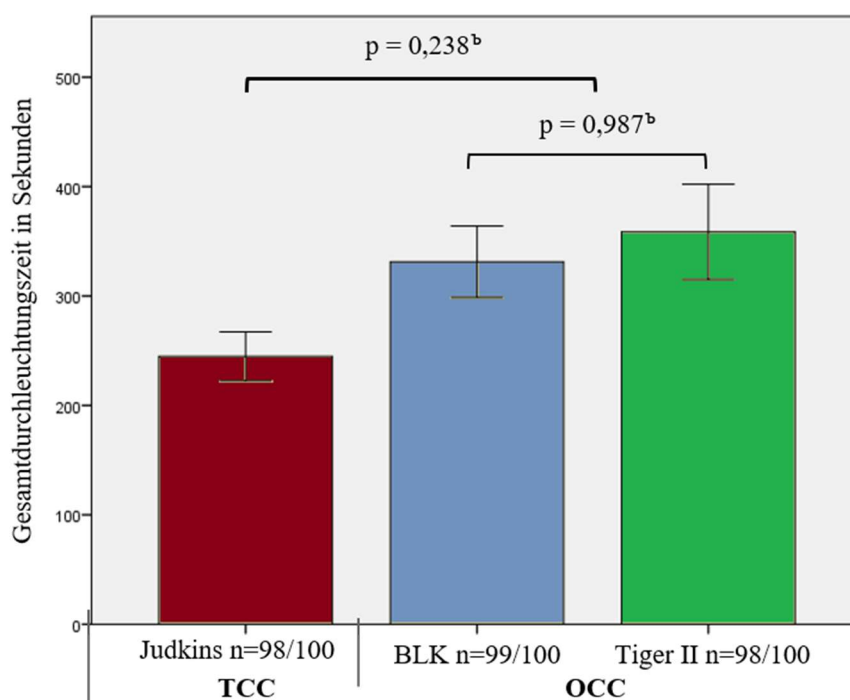


Abbildung 7: Durchleuchtungszeit in Sekunden der diagnostischen Koronarangiographie (dargestellt als Mittelwert mit Standardfehler) mit Standardjudkinskatheter (TCC) und den Kombinationskathetersystemen BLK und Tiger II (OCC) in der Intention – to – treat – Analyse. ^b

Mann – Whitney – U – Test.

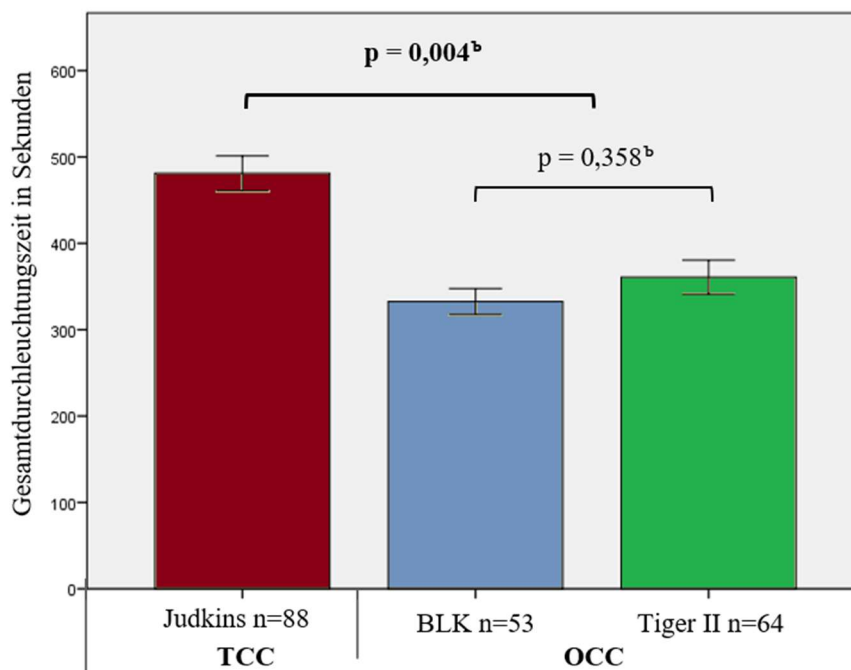


Abbildung 8: Durchleuchtungszeit in Sekunden der diagnostischen Koronarangiographie (dargestellt als Mittelwert mit Standardfehler) mit Standardjudkinskatheter (TCC) und den Kombinationskathetersystemen BLK und Tiger II (OCC) in der Per – Protocol – Analyse. ^bMann – Whitney – U – Test.

Im Unterschied zur Analyse der Gesamtdauer und der Gesamtstrahlungszeit zeigte sich in der Intention – to – treat – Analyse der Gesamtkontrastmittelmenge ein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Kathetersystemen. Der Gesamtkontrastmittelverbrauch war in der TCC Gruppe ($67,8 \pm 3,6$ ml) signifikant geringer, als in der OCC Gruppe ($97,5 \pm 4,8$ ml, $p < 0,001$). Innerhalb der OCC Gruppe gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden OCC – Kathetersystemen (BLK $96,9 \pm 6,2$ ml, Tiger II $98,0 \pm 7,3$ ml, $p = 0,353$) (**Abbildung 9**).

In der Per – Protocol - Analyse zeigte sich beim Gesamtkontrastmittelvolumen weder zwischen der TCC ($61,2 \pm 1,8$ ml) und der OCC Gruppe ($65,6 \pm 1,9$ ml, $p = 0,155$), noch innerhalb der OCC Gruppe mit BLK - ($66,1$ ml $\pm 2,7$ ml) und Tiger II – Kathetersystem ($65,1 \pm 2,7$ ml, $p = 0,513$) ein signifikanter Unterschied (**Abbildung 10**).

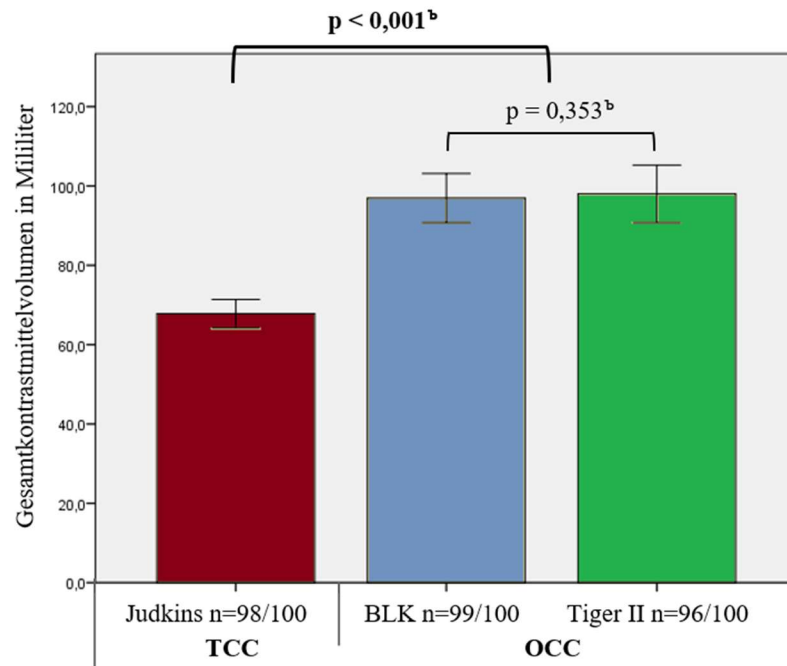


Abbildung 9: Kontrastmittelvolumen in Mililiter der diagnostischen Koronarangiographie (dargestellt als Mittelwert mit Standardfehler) mit Standardjudkinskatheter (TCC) und den Kombinationskathetersystemen BLK und Tiger II (OCC) in der Intention – to – treat – Analyse. ^b Mann – Whitney – U – Test.

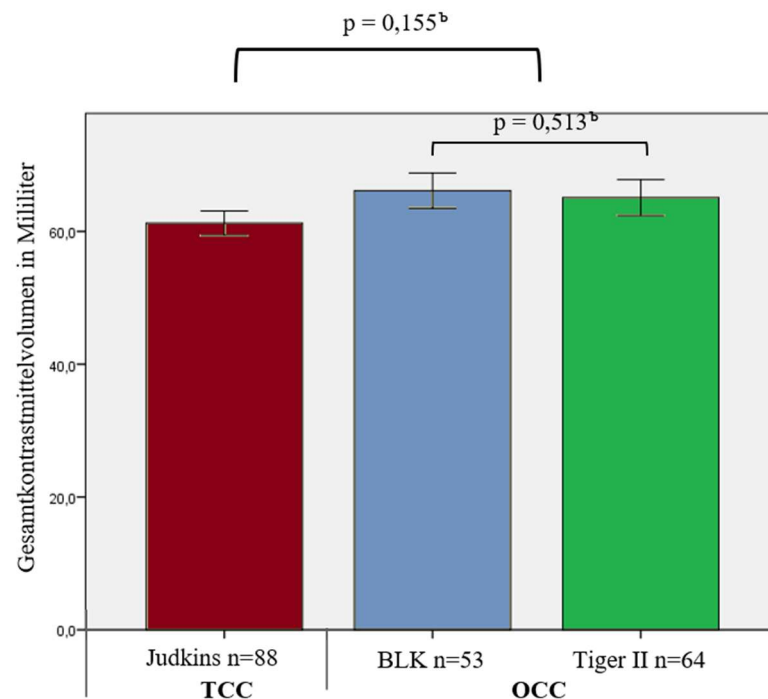


Abbildung 10: Kontrastmittelvolumen in Mililiter der diagnostischen Koronarangiographie (dargestellt als Mittelwert mit Standardfehler) mit Standardjudkinskatheter (TCC) und den Kombinationskathetersystemen BLK und Tiger II (OCC) in der Per – Protocol – Analyse. ^b Mann – Whitney – U – Test.

3.3.2 Katheterwechselrate

Die Wechselrate auf ein alternatives Kathetersystem für den transradialen Zugangsweg und/oder Wechsel auf einen femoralen Zugangsweg in der gesamten untersuchten Studienpopulation lag bei 33,0% (99/300). Die prozentuale Wechselrate von einem Katheter der OCC Gruppe auf ein alternatives Kathetersystem (43,0%) war signifikant größer, als von der TCC Gruppe (12,0%, $p < 0,001$). Zwischen den beiden OCC – Kathetern BLK (47,0%) und Tiger II (40,0%) zeigte sich hierbei kein signifikanter Unterschied ($p = 0,114$). Die intraprozedurale Wechselrate vom transradialen auf den transfemorale Zugangsweg war in beiden Gruppen mit 8% für die TCC und 7% für die OCC Gruppe annähernd gleich. Innerhalb der TCC Gruppe hatte der Wechsel auf den TFA mit $n = 8/100$ Untersuchungen im Vergleich zu nur $n = 4/100$ Untersuchungen mit Wechsel auf ein anderes radiales Kathetersystem den größeren Anteil (**Abbildung 11**).

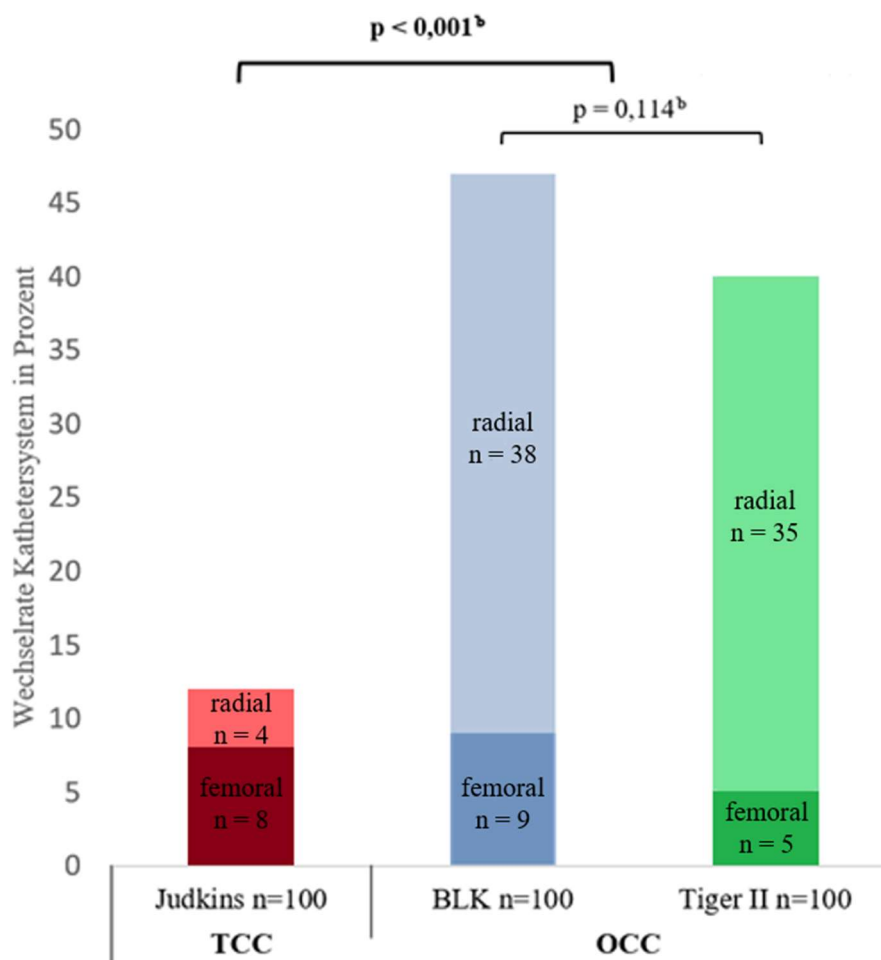


Abbildung 11: Wechselrate vom ursprünglich randomisierten Kathetersystem auf entweder ein anderes radiales Kathetersystem oder TFA angegeben in Prozent für die Standardjudkinskatheter (TCC) und die Kombinationskathetersystemen (OCC) BLK und Tiger II. ^bMann – Whitney – U – Test.

Die Wechselrate auf ein anderweitiges Kathetersystem über den TRA innerhalb der OCC Gruppe wurde noch einmal genauer im Hinblick auf die ursächlichen Gründe analysiert. Bei insgesamt 75% der radialen Katheterwechsel innerhalb der OCC Gruppe konnte das LCA nicht zufriedenstellend dargestellt werden. Signifikant häufiger war dies beim Tiger II - (89%) im Vergleich zum BLK – Katheter (63%, $p = 0.027$) der Fall. Eine nicht ausreichende Darstellbarkeit des RCA war bei insgesamt 23% aller Katheterwechsel in der OCC Gruppe ursächlich. Hier wiederum war der Anteil beim BLK - (35%) im Vergleich zum Tiger II – Katheter (11%) signifikant höher ($p = 0.021$) (Tabelle 4). Diese Ergebnisse spiegeln sich ebenfalls in der Wahl des alternativ genutzten Kathetersystems wieder. In 74% aller Wechsel innerhalb der gesamten OCC Gruppe wählten die Untersucherinnen und Untersucher den JL – Katheter, auf welchen signifikant häufiger vom Tiger II - (86%) im Vergleich zum BLK – Katheter (63%) gewechselt wurde ($p = 0.028$). Der JR – Katheter wurde in den restlichen 26% aller Wechsel der OCC Gruppe ausgewählt und hierbei signifikant häufiger, nachdem die Untersuchung mit dem BLK begonnen worden war ($p = 0.028$) (**Tabelle 3**).

	Radiale Katheterwechsel OCC gesamt (n=73)	BLK (n=38)	Tiger II (n=35)	p-Wert ^b
Wechselgründe:				
LCA nicht darstellbar, n (%)	55/73 (75%)	24/38 (63%)	31/35 (89%)	0.027
RCA nicht darstellbar, n (%)	17/73 (23%)	13/38 (35%)	4/35 (11%)	0.021
andere, n (%)	1/73 (1%)	1/38 (3%)	0/35 (0%)	0.60
Alternatives Kathetersystem:				
Judkins left, n (%)	54/73 (74%)	24/38 (63%)	30/35 (86%)	0.028
Judkins right, n (%)	19/73 (26%)	14/38 (37%)	5/35 (14%)	0.028
BLK, n (%)	0/73 (0%)	0/38 (0%)	0/35 (0%)	-
Tiger II, n (%)	0/73 (0%)	0/38 (0%)	0/35 (0%)	-

p-Wert für Vergleich zwischen BLK und Tiger II. ^bMann-Whitney-U Test

Tabelle 3: Gründe für den Wechsel des Kathetersystems vom ursprünglich randomisierten OCC auf ein anderes radiales Katheterverfahren angegeben in Prozent und die alternativ gewählten Katheterverfahren.

3.3.3 Komplikationen

Innerhalb des gesamten untersuchten Patientenkollektivs zeigte sich eine sehr niedrige Komplikationsrate. In der TCC Gruppe kam es in 2% der Untersuchungen zu einem Spasmus der Arteria radialis, der Unterschied zur Spasmusrate in der OCC Gruppe (1%) war

nicht signifikant ($p = 0.48$). Anderweitige Komplikationen, wie eine Dissektion eines Gefäßes, ein intraprozedurales Abknicken des Katheters im Gefäß oder Blutungskomplikationen während oder im Anschluss an die Koronarangiographie kamen bei keinem der 300 im Rahmen der Studie untersuchten Patientinnen und Patienten vor (**Tabelle 4**).

	Standardjudkinskather	Kombinationskatheter	p-Wert ^b
	TCC (n=100)	OCC (n=200)	
Spasmus A. radialis, n (%)	2/100 (2%)	1/200 (1%)	0.48
Dissektion Arterie, n (%)	0/100 (0%)	0/200 (0%)	-
Abknicken Katheter, n (%)	0/100 (0%)	0/200 (0%)	-
Blutung, n (%)	0/100 (0%)	0/200 (0%)	-

p-Wert für Vergleich zwischen TCC und OCC Gruppe. ^bMann-Whitney-U Test

Tabelle 4: Komplikationen während/nach den Untersuchungen im Vergleich TCC mit OCC Gruppe.

3.3.4 Qualität Koronarangiographie

Alle mit dem ursprünglich randomisierten Kathetersystem auch beendeten diagnostischen Koronarangiographien wurden auf die Qualität der jeweiligen Darstellung von LCA und RCA post – hoc in einer Corelab – Analyse bewertet. Die Bewertung erfolgte mit Hilfe des klassischen schulischen Notensystems (1 = sehr gut, 2 = gut, 3 = befriedigend, 4 = ausreichend, 5 = mangelhaft, 6 = ungenügend) und LCA – und RCA – Darstellung wurden jeweils getrennt bewertet. Die Darstellung des LCA wurde in der TCC und in der OCC Gruppe im Median gleich mit 2,0 (IQR 2,0-3,0) bewertet und in der Notenverteilung bestand kein signifikanter Unterschied ($p = 0,471$). Innerhalb der OCC Gruppe gab es zwischen dem BLK – Katheter mit einer medianen Bewertung von 2,0 (IQR 2,0-2,0) und dem Tiger II – Katheter mit 2,5 (IQR 2,0-3,0) einen signifikanten Unterschied der Qualität ($p = 0,028$) (**Tabelle 5**). Die Qualität der RCA – Darstellung hingegen war in der OCC Gruppe mit einer medianen Bewertung von 1,0 (IQR 1,0-2,0) signifikant besser, als in der TCC Gruppe mit 2,0 (IQR 1,0-3,0, $p = 0,002$) und unterschied sich nicht innerhalb der OCC Gruppe zwischen BLK – und Tiger II – Kathetersystem. (**Tabelle 6**).

	Qualität Darstellung linkskoronares System						
	1	2	3	4	5	6	Median
Katheterverfahren:							
TCC (n=88)	8	55	19	4	2	0	2,0
OCC - BLK (n=53)	7	34	10	2	0	0	2,0
OCC - Tiger II (n=64)	5	27	20	10	2	0	2,5

Tabelle 5: Qualität der Darstellung des linkskoronaren Systems (LCA) als Noten mit dem linken Standardjudkinkatheter (TCC) und den Kombinationskathetersystemen BLK und Tiger II (OCC).

	Qualität Darstellung rechtskoronares System						
	1	2	3	4	5	6	Median
Katheterverfahren:							
TCC (n=88)	33	30	13	9	3	0	2,0
OCC - BLK (n=53)	27	25	1	0	0	0	1,0
OCC - Tiger II (n=64)	5	20	7	2	0	0	1,0

Tabelle 6: Qualität der Darstellung des rechtskoronaren Systems (LCA) als Noten mit dem rechten Standardjudkinkatheter (TCC) und den Kombinationskathetersystemen BLK und Tiger II (OCC).

4. DISKUSSION

Der transradiale Zugangsweg (TRA) ist derzeit international der priorisierte Zugangsweg sowohl für die elektive diagnostische Koronarangiographie (2), als auch für die Diagnostik und Intervention beim ACS (30) (3). Die bisher verbreitet über diesen Zugang verwendeten Zweikathetersysteme (TCC) wurden durch den notwendigen intraprozeduralen Katheterwechsel stets angeschuldete, zu einer Verlängerung der Untersuchungs-, und somit auch Strahlungsdauer zu führen und durch die vermehrte mechanische Irritation das Risiko eines arteriellen Radialis - Spasmus und weiterer vaskulärer Komplikationen, wie z.B. Blutungen, zu provozieren (6). Daher wurde mit Einführung von Einkathetersystemen (OCC) vermutet, dass ohne diesen intraprozeduralen Katheterwechsel transradiale Koronarangiographien effizienter und sicherer durchführbar werden (27) (31). Der tatsächliche Nutzen dieser OCC wurde bisher jedoch nur in wenigen Studien untersucht und insbesondere Daten aus prospektiven, randomisierten Studien, die diese Annahmen mit Studienevidenz belegen, fehlen.

Die UDDC – Radialis – Studie ist die erste Studie, die in einem randomisierten, prospektiven Studiendesign die Effizienz und Sicherheit zweier unterschiedlicher in Katheterlaboren weltweit tausendfach eingesetzten OCC, dem BLK - und dem Tiger II - Kathetersystem der Firma Terumo, mit dem TCC unter Nutzung eines LJ - /JR – Judkinskatheters vergleicht. Mit dieser Studie konnten wir zeigen, dass sich die Dauer einer diagnostischen Koronarangiographie durch die Nutzung der OCC im Vergleich zum TCC nicht signifikant verkürzt. Dafür zeigt die Studie, dass Kombinationskatheter nicht wie angenommen mit einem reduzierten, sondern sogar mit einem signifikant erhöhten Kontrastmittelverbrauch einhergehen und auch die Durchleuchtungszeit kann durch die Nutzung der OCC im Vergleich zum TCC nicht verringert werden kann. Dies ist begründet in der mit 43% vergleichsweise hohen Rate an Fällen, in denen bei primärer Verwendung eines Kombinationskatheters auf Grund einer insuffizienten Anwendbarkeit zur Darstellung des vollständigen Koronarsystems ein „Crossover“ auf einen Judkins – Katheter notwendig war. Sowohl OCC, als auch TCC konnten allerdings gleichermaßen zeigen, dass mit ihnen eine sichere und komplikationsarme diagnostische Koronarangiographie durchführbar ist.

Durch die Entwicklung von Kombinationskathetern sollen intraprozedurale Katheterwechsel und damit einhergehende mögliche Komplikationen reduziert werden. Vor allem Gefäßspasmen wurden bei der Etablierung des radialen Zugangswegs zur Koronarangiographie initial als klinisch problematisch angesehen, wobei beschrieben wurden, dass dies

vor allem durch mechanische Irritation beim Katheterwechsel im Rahmen des TCC forciert würde (6). In der vorliegenden Studie lag die Spasmusrate mit 2% bei Nutzung der Judkins – Katheter nicht signifikant über der bei den Kombinationskathetersystemen mit 1% und repräsentiert den Hauptanteil an prozeduralen Komplikationen. Andere Studien zum Vergleich von OCC versus TCC haben ähnliche niedrige Komplikationsraten beider Kathetersysteme gezeigt: *Chen et al.* beschreiben in ihrer 2016 erschienen Studie eine nicht signifikant unterschiedliche Spasmusrate von 5% bzw. 6% jeweils beim Tiger II – Katheter und Judkins – Kathetern (32). *Vorpahl et al.* berichten in einer retrospektiven Analyse aus dem Jahr 2015 bei 273 entweder mit Judkins - oder Tiger II – Kathetern durchgeführten Koronarangiographien sogar, dass es zu keinen Komplikationen gekommen ist. Mit Blick auf die Sicherheit der Kathetersysteme sind die Kombinationskatheter dem TCC demnach nicht überlegen (7).

Zu einem ganz anderen Ergebnis kamen *Xanthopoulou et al.* in ihrer jüngst veröffentlichten „JUDGE“ Studie. Mit einer Spasmusrate von 12% beim TCC und einem damit im Vergleich zum Tiger II – Katheter signifikant größeren Anteil an Komplikationen, wird der TCC als weniger sicher im Umgang eingeschätzt (33). Die hohe Spasmusrate beim TCC führte in der „JUDGE“ Studie zudem zu einer, auch im Vergleich zum Tiger II – Katheter, hohen Anzahl an Wechseln vom TCC auf ein anderweitiges Kathetersystem. In der vorliegenden Studie konnten wir diese Beobachtungen nicht bestätigen. Mit einer Gesamtwechselrate von 33% aller Untersuchungen sind die Daten der UDDC – Radialis – Studie vergleichbar mit den Ergebnissen anderer interventioneller Zentren (33) (28) (7). Im Gegensatz zur „JUDGE“ Studie war die Wechselrate in unseren Untersuchungen bei den Kombinationskathetern jedoch um 31% und damit signifikant größer, als die in der TCC Gruppe. Die Wechsel innerhalb der TCC Gruppe waren zudem überwiegend durch ein generelles Versagen des transradialen Zugangswegs, vor allem auf Grund besonderer anatomischer Verhältnisse, bedingt und erfolgten demnach nicht auf ein anderes Kathetersystem, sondern auf den transfemorale Zugang. Die im Vergleich unverhältnismäßig hohe Spasmus- und damit bedingte Wechselrate des Zweikatheterkonzepts (TCC) bei *Xanthopoulou et al.* im Vergleich mit den Kombinationskathetern hat maßgeblich Einfluss auf die beschriebene Effizienz der untersuchten Katheter und erklärt das insgesamt überlegene Abschneiden des Tiger II – Katheters in dieser Studie (33). Vermutlich kommt dieser Unterschied durch eine nicht ausreichende Erfahrung der in der „JUDGE“ Studie mitwirkenden Untersucher mit dem TCC zustande, womit die Aussagekraft der Studie limitiert wird. In der UDDC – Radialis – Studie wirkten wir diesem potenziellen Bias

entgegen, indem alle mitwirkenden Untersucherinnen und Untersucher im Vorfeld mit der Nutzung der drei untersuchten Kathetersysteme vertraut gemacht wurden und in ihrer Handhabung sicher waren.

Neben der „JUDGE“ Studie wurde noch in weiteren kürzlich veröffentlichten Studien eine Überlegenheit des Einkatheterkonzepts (OCC), repräsentiert durch den Tiger II – Katheter der Firma Terumo, gegenüber dem Zweikatheterkonzept (TCC) beschrieben (28) (34). In diesen Studien wurde die hohe Katheterwechselrate, die wie bereits beschrieben in unserer Studie ebenfalls gezeigt werden konnte, vom Tiger II – Katheter auf ein anderes Kathetersystem nicht mit berücksichtigt. Dies führt zu einem verzerrten Bild der tatsächlichen Datenlage. Die vorliegende UDDC – Radialis – Studie wurde im Gegensatz hierzu prospektiv, randomisiert und mit einem per Intention – to – treat – Analyse zu bestimmendem primären Endpunkt konzipiert, die die wahre Performance eines OCC ohne den genannten Bias untersuchen lässt und damit eine valide wissenschaftliche Evaluation TCC versus OCC erlaubt.

Die durchschnittliche Prozedurdauer aller sowohl mit dem Zweikatheterkonzept, als auch mit den Kombinationskathetern durchgeführten diagnostischen Koronarangiographien in der vorliegenden Studie, lag im Mittel bei 565 Sekunden. Im Vergleich mit den Ergebnissen aus anderen Studien ist sie damit nicht wesentlich länger oder kürzer (33) (34) und spiegelt auch die im Vorfeld der Studie in unserem Katheterlabor erhobenen Daten wieder. Im Gegensatz zu *Xanthopoulos et al.*, die in ihrer „JUDGE“ Studie eine um 19,4% kürzere mediane Untersuchungsdauer mit dem Tiger II – Katheter im Vergleich zum TCC beobachtet haben (33), zeigte sich die Untersuchungsdauer betreffend in der vorliegenden Studie kein signifikanter Unterschied zwischen OCC und TCC. Wie zuvor bereits beschrieben, wird die tatsächliche Aussagekraft der „JUDGE“ Studie durch die unverhältnismäßig hohe Rate an Gefäßspasmen unter Nutzung des TCC in Frage gestellt.

Betrachtet man in der UDDC – Radialis – Studie lediglich alle mit dem ursprünglich randomisierten Kathetersystem auch beendeten Untersuchungen, als die Ergebnisse „per protocol“, so war die Untersuchungsdauer mit den Kombinationskathetersystemen, die Beobachtungen der zuvor genannten Studien unterstützend, hier ebenfalls um 28% im Vergleich zum TCC kürzer. Sofern eine optimale Intubation beider koronarer Ostien mit einem Kombinationskatheter gleichermaßen unproblematisch möglich ist, zeigt sich also durchaus die von den Entwicklern dieser Kathetersysteme intendierte Überlegenheit gegenüber den Judkins – Kathetern. Durch die hohe Wechselrate in unserer im Vergleich

anzahlmäßig großen und damit repräsentativen untersuchten Patientenkohorte wird diese Überlegenheit jedoch vollständig aufgehoben.

Eine längere Durchleuchtungszeit geht einher mit einer größeren Strahlenexposition sowohl für den Untersucher, als auch für den Patienten, und erhöht somit das Risiko für strahlungsbedingte Spätfolgen (35). Im Vergleich mit dem transfemoralem, führt der transradiale Zugangsweg zu einer längeren Durchleuchtungszeit (36). Dies wird vor allem durch die anatomischen Verhältnisse des Gefäßsystems der oberen Extremität bedingt, welche das Manövrieren der Führungsdrähte und Katheter erschwert und eine durchgehendere radiologische Lagekontrolle im Gegensatz zum TFA erfordern. Bei Nutzung von Kombinationskathetersystemen muss nur einmal ein Katheter durch die Armarterien bis zum Aortenbogen vorgeschoben werden, es liegt demnach nahe, dass die Durchleuchtungszeit durch ihren Einsatz deutlich reduziert werden kann (31). Die durchschnittliche Durchleuchtungszeit aller durchgeführten Koronarangiographien in der vorliegenden Studie war mit 294 Sekunden deutlich länger, als in anderen Studien beschrieben (27) (7). In diesen Studien wurden im Vergleich jedoch weniger Projektionen des Koronargefäßsystems definiert bzw. die Anzahl der Darstellungen gänzlich den Untersuchern überlassen und gar nicht definiert, was den Unterschied zum Teil erklären kann. Betrachtet man nur die Untersuchungen, die mit dem ursprünglich randomisierten Kathetersystem beendet wurden, geht die Nutzung von Kombinationskathetern mit einer um 20% kürzeren Durchleuchtungszeit im Vergleich zum TCC und mit einer signifikant geringeren Strahlenexposition einher. Wie schon bei der Gesamtuntersuchungsdauer konnten wir wiederum auch bei der Durchleuchtungszeit keinen signifikanten Unterschied zwischen der OCC und der TCC Gruppe nach einer die Realität darstellenden Intention – to – treat – Analyse beobachten. Die in anderen aktuellen Studien beschriebene signifikante Verringerung der Strahlenexposition für Untersucherinnen und Untersucher sowie Patientinnen und Patienten durch Kombinationskathetersysteme (32) (27) wird durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie demnach nicht bestätigt.

Der Einsatz von Kontrastmittel kann insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit bereits vorgeschädigtem Nierenparenchym zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion bis hin zu einem akuten, kontrastmittelinduzierten Nierenversagen führen (37). Eine Einsparung von Kontrastmittel im Rahmen der diagnostischen Koronarangiographie bewirkt demnach nicht nur eine Senkung der Untersuchungskosten, sondern auch eine Reduktion des potenziellen gesundheitlichen Risikos für die Patientinnen und Patienten. Aktuelle Studien legen nahe, dass durch den Einsatz von OCC relevante Mengen an Kontrastmittel

eingespart werden können (32) (28). Laut *Langer et al.* war diese Ersparnis gegenüber dem Zweikatheterkonzept (TCC) sogar noch bei Betrachtung der Untersuchungen mit schlechter ostialer Stabilität des Tiger II – Katheters signifikant (28). In der UDDC – Radialis – Studie hingegen lag der Kontrastmittelverbrauch in der OCC Gruppe hingegen um 44% über dem in der TCC Gruppe. Dieser signifikante Unterschied in unserer Untersuchung lässt sich wiederum am ehesten durch die hohe Katheterwechselrate erklären.

Die UDDC – Radialis – Studie ist in einem weiteren Aspekt absolut innovativ, da erstmals zwei verschieden konfigurierte Kombinationskatheter zum TCC vergleichend untersucht wurden. Bis dato wurde in Studien vor allem die Effizienz und Sicherheit des Tiger II – Katheters untersucht, in der vorliegenden Studie wurde darüber hinaus auch der BLK – Katheter, welcher eine dem „Amplatz left“ – Katheter (AL) ähnliche Konfiguration hat, mit einbezogen. Die beiden untersuchten OCC unterschieden sich im jeweiligen Vergleich mit dem TCC nicht was die Untersuchungsdauer, Durchleuchtungszeit, Kontrastmittelmenge und Wechselrate anging. Bei der Intubation der jeweiligen Ostien von LCA und RCA und damit Qualität der Visualisierung der jeweiligen Koronargefäßsysteme zeigten sich allerdings Unterschiede. Eine unzufriedenstellende Visualisierung des LCA mit dem Tiger II – Katheter war der vorranige Grund für den Wechsel von diesem Kombinationskatheter auf ein anderes Kathetersystem und im Vergleich mit dem BLK – Katheter war der Unterschied signifikant. Die Visualisierung des RCA war, jedoch nicht signifikant, häufiger mit dem BLK – im Vergleich zum Tiger II – Katheter unzufriedenstellend. Sofern beide Kombinationskatheter die koronaren Ostien optimal intubieren konnten, war die Qualität der Koronarangiographie dem TCC gleichwertig oder im Falle des RCA sogar überlegen. Diese Ergebnisse werden durch die Erkenntnisse früherer Studien unterstützt (27) (32) (8).

Trotz der ausgeführten Stärken der UDDC – Radialis – Studie durch das Design und vor allem die Intention – to – treat – Endpunktanalyse müssen einige Limitationen diskutiert werden: Einerseits fand nur eine Verblindung des Patienten, nicht aber des Untersuchers statt, was bei einer Untersuchung an Patientinnen und Patienten verständlicherweise nicht möglich ist. Dies triggert einen weiteren potenziellen, untersucherseitigen Bias: So wussten die Untersucherinnen und Untersucher zu Beginn der Koronarangiographie, mit welchem Kathetersystem sie diese durchführen werden. Ob und wann von einem Kathetersystem auf ein anderes gewechselt wurde lag zudem gänzlich im Ermessen des Untersuchers. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass persönliche Präferenzen der einzelnen Untersucherinnen und Untersucher einen Einfluss auf die relativ hohe Wechselrate

insbesondere in der OCC Gruppe hatten. Die unterschiedliche interventionelle Erfahrung der Untersucherinnen und Untersucher generell und mit den verschiedenen in dieser Studie untersuchten Kathetersystemen im Speziellen kann ebenfalls einen Einfluss auf die Ergebnisse ausgeübt haben. Da die Untersucherinnen und Untersucher jedoch sehr erfahren in der Durchführung einer diagnostischen Koronarangiographie (> 1000 Untersuchungen über den TRA und TFA) waren und im Vorfeld der Studie im Rahmen einer „run – in- Phase“ alle drei untersuchten Kathetersysteme regelmäßig verwenden mussten, halten wir diesen potenziellen Einflussfaktor für unbedeutend. Schließlich wurden in der UDDC – Radialis – Studie mit dem BLK – und dem Tiger II – Katheter lediglich zwei der auf dem internationalen Markt verfügbaren Kombinationskatheter untersucht. Es kann daher kein finales Urteil über OCC gefällt werden: Da allerdings der BLK – und der Tiger II – Katheter sich in ihrer Konfiguration deutlich voneinander unterscheiden und somit beide anatomische Vor- und Nachteile bei der Intubation der Koronarostien mit sich bringen, sehen wir die beiden untersuchten Kombinationskatheter als weitestgehend repräsentativ für Einkatheterkonzepte (OCC) an.

Zusammenfassend konnten wir mit der prospektiv, randomisierten, patientenseitig verblindeten UDDC – Radialis – Studie zeigen, dass Einkatheterkonzepte (OCC) mit BLK – und Tiger II – Kombinationskathetern die Dauer einer diagnostischen Koronarangiographie im Vergleich zu dem Zweikatheterkonzept (TCC) mit Standardjudkinskathetern für das links – und rechtskoronare System nicht verkürzen. Tatsächlich führt ihr Einsatz aber zu einem höheren Kontrastmittelverbrauch im Rahmen der Koronarangiographie, geschuldet vor allem durch eine mit 43% vergleichsweise hohen Rate an Patientinnen und Patienten, bei denen zum erfolgreichen Abschluss der Koronarangiographie ein „Crossover“ auf einen Judkins – Katheter notwendig ist. Sowohl mit OCC, als auch mit TCC ist eine gleichermaßen sichere und komplikationsarme transradiale Koronarangiographie durchführbar.

5. Literaturverzeichnis

1. Campeau L. Percutaneous Radial Artery Approach for Coronary Angiography. *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis* 1989;16: 3-7.
2. . Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cruisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabaté M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *European Heart Journal* 2013;34: 2949-3003.
3. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehili J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2016;37:267-315.
4. Judkins MP. Percutaneous transfemoral selective coronary arteriography. *Radiologic clinics of Nort America* 1968;6:467-492.
5. Louvard Y, Lefèvre T, Allain A, Morice MC. Coronary Angiography Through the Radial or the Femoral Approach: The CARAFE Study. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2001;52:181-187.
6. Brueck M, Bandorski D, Kramer W, Wieczorek M, Höltgen R, Tillmanns H. A Randomized Comparison of Transradial Versus Transfemoral Approach for Coronary Angiography and Angioplasty. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2009;2(11):1047-1054.
7. Vorpahl M, Koehler T, Foerst J, Panagiotopoulos S, Schleiting H, Koss K, Ziegler G, Brinkmann H, Seyfarth M, Tiroch K. Single Center Retrospective Analysis of Conventional and Radial TIG Catheters for Transradial Diagnostic Coronary Angiography. *Cardiology Research and Practice* 2015;2015:862156
8. Langer C, Riehle J, Frey N, Wiemer M. Catheter stability in transradial coronary angiography: The one-catheter-concept and the impact of performance level in 1,419 patients. *International Journal of Cardiology* 2015;187:680-682.
9. Lichtlen PR. History of coronary heart disease. *Clinical research on cardiology* 2002;91(4):56-59.

10. Ryle JA, Russell WT. The natural history of coronary disease; a clinical and epidemiological study. *British Heart Journal* 1949;11(4):370-389..
11. Langley RW. Coronary Artery Disease. *California and Western Medicine* 1929;31(2):112-116.
12. Cournand A, Ranges HA. Catheterisation of the right auricle in man. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1941;46:462.
13. Sones FM. Jr., Shirey EK. Cine coronary arteriography. *Modern Concepts of Cardiovascular Disease* 1962;31:735-738.
14. Gruentzig AR. Percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Seminars in Roentgenology* 1981;16(2):152-153.
15. Windecker S, Maier W, Hess OM. Koronarangiographie. [Buchverf.] Hess OM und Simon RWR. *Herzkatheter - Einsatz in Diagnostik und Therapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 2000:79-127.
16. Amplatz K, Formanek G, Stanger P, Wilson W. Mechanics of selective coronary artery catheterization via femoral approach. *Radiology* 1967;89(6):1040-1047.
17. Judkins MP, Gander M. Prevention of complications of coronary arteriography. *Circulation* 1974;49:599-602.
18. Davis K, Kennedy JW, Kemp HG Jr., Judkins MP, Gosselin AJ, Killip T. Complications of coronary arteriography from the Collaborative Study of Coronary Artery Surgery (CASS). *Circulation* 1979;59(6):1105-1112.
19. Kennedy JW. Complications associated with cardiac catheterization and angiography. *Catheterization and cardiovascular diagnosis* 1982;8:5-11.
20. Kiemeneij F, Laarmann GJ. Percutaneous transradial artery approach for coronary stent implantation. *Catheterization and cardiovascular diagnosis* 1993;30:173-178.
21. Kiemeneij F, Laarmann GJ, Oderkerken D, Slagboom T, van der Wieken R. A randomized comparison of percutaneous transluminal coronary angioplasty by the radial, brachial and femoral approaches: the ACCESS study. *Journal of the American College of Cardiology* 1997;29:1269-1275.
22. Samuel W, Turowska A, Kwasiborski PJ, Kowalczyk P, Cwetsch A. Comparison of Safety of Radial and Femoral Approaches for Coronary Catheterization in Interventional Cardiology. *Medical Science Monitor* 2015; 21:1464-1468.

23. Looi JL, Andrew C, El-Jack S. Learning Curve in Transradial Coronary Angiography. *The American Journal of Cardiology* 2011;108(8):1092-1095.
24. Plourde G, Pancholy SB, Nolan J, Jolly S, Rao SV, Amhed I, Bangalore S, Patel T, Dahm JB, Bertrand OF. Radiation exposure in relation to the arterial access site used for diagnostik coronary angiography and percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015; 386:2192-2203.
25. Bertrand OF, Rao SV, Pancholy S, Jolly SS, Rodés-Cabau J, Larose E, Costerousse O, Hamon M, Mann T. Transradial Approach for Coronary Angiography and Interventions. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2010;3(10):1022-1031.
26. Ruiz-Rodriguez E, Asfour A, Lolay G, Ziada KM, Abdel-Latif AK. Systematic Review and Meta-analysis of Major Cardiovascular Outcomes for Radial Versus Femoral Access in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Southern Medical Journal* 2016;109(1):61-76.
27. Kim SM, Kim DG, Kim DI, Kim DS, Joo SJ, Lee JW. Novel diagnostic catheter specifically designed for both coronary arteries via the right transradial approach. *The International Journal of Cardiovascular Imaging* 2006;22:295-303.
28. Langer C, Riehle J, Frey N, Wiemer M. Transradial Coronary Angiography -- Insights to the One-Catheter Concept. *Journal of Interventional Cardiology* 2016;29(1): 113-116.
29. Hamm CW, Albrecht A, Bonzel T, Kelm M, Lange H, Schächinger V, Terres W, Voelker W. Diagnostische Herzkatheteruntersuchung. *Clinical Research in Cardiology* 2008;97(8):475-512.
30. Mason PJ, Shah B, Tamis-Holland JE, Bittl JA, Cohen MG, Safirstein J, Drachman DE, Valle JA, Rhodes D, Gilchrist IC. An Update on Radial Artery Access and Best Practices for Transradial Coronary Angiography and Intervention in Acute Coronary Syndrome. *Circulation: Cardiovascular Interventions* 2018;11(9).
31. Youssef AA, Hsieh YK, Cheng CI, Wu CJ. A single transradial guiding catheter for right and left coronary angiography and intervention. *EuroIntervention* 2008;3:475-481.
32. Chen O, Goel S, Acholonu M, Kulbak G, Verma S, Travios E, Casazza R, Borgen E, Malik B, Friedman M, Moskovits N, Frankel R, Shani J, Ayzenberg S. Comparison of Standard Catheters Versus Radial Artery-Specific Catheter in Patients Who Underwent Coronary Angiography Through Transradial Access. *American Journal of Cardiology* 2016;118(3):357-361.

33. Xanthopoulou I, Stavrou K, Davlouros P, Tsigkas G, Koufou E, Almpanis G, Koutouzis M, Tsiafoutis I, Perperis A, Moulias A, Koutsogiannis N, Hahalis G. Randomised comparison of JUDKins vs. tiGER catheter in coronary angiography via the right radial artery: the JUDGE study. *EuroIntervention* 2018;13:1950-1958.
34. Tarighatnia A, Pourafkari L, Farajollahi A, Mohammadalian AH, Ghojzadeh M, Nader ND. Operator radiation exposure during transradial coronary angiography. *Herz* 2017;18(4):535-542.
35. Plourde G, Abdelaal E, MacHaalany J, Rimac G, Poirier Y, Arsenault J, Costerousse O, Bertrand OF. Comparison of radiation exposure during transradial diagnostic coronary angiography with single- or multi-catheters approach. *Catheter Cardiovascular Intervention* 2016;90:243-238.
36. Lange HW, von Boetticher H. Randomized comparison of operator radiation exposure during coronary angiography and intervention by radial or femoral approach. *Catheter Cardiovascular Intervention* 2006;67(1):12-16.
37. Faucon AL, Bobrie G, Clément O. Nephrotoxicity of iodinated contrast media: From pathophysiology to prevention strategies. *European Journal of Radiology* 2019;116:231-241.

6. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Laura Katharina Lübking, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: [Nutzung unterschiedlicher diagnostischer Katheter zur invasiven Koronarangiographie über den radialen Zugang – die UDDC – Radialis – Studie] selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Laura Katharina Lübking hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Vera S. Schneider, Laura Lübking, Barabra E. Stähli, Carsten Skurk, Alexander Lauten, Hans-Christian Mochmann, Patrick Schauerte, Matthias Riedel, Lisa Steinbeck, Ursula Rauch-Kröhnert, Jens Klotsche, Ulf Landmesser, Gerog Fröhlich und David M. Leistner. „Performance of One-Compared With Two-Catheter Concepts in Transradial Coronary Angiography (from the Randomized Use of Different Diagnostic Catheters-Radial-Trial“ *American Journal of Cardiology*, 00 (2018):1-5

Bei der oben genannten Publikation war ich maßgeblich mit beteiligt an der Planung der Studie, der Rekrutierung und dem Einschluss der Patienten, sowie der Gewinnung der publizierten Daten im Katheterlabor. Die statistische Auswertung der erhobenen und publizierten Daten, sowie das Schreiben der Publikation fand in gleichwertiger Zusammenarbeit von Frau Dr. Schneider, Herrn PD Dr. Leistner und mir statt.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

7. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

8. Publikationsliste

V.S. Schneider, **L.Lübking**, B.E. Stähli, C. Skurk, A. Lauten, H.C. Mochmann, P. Schauerte, M. Riedel, L. Steinbeck, U. Rauch-Kröhnert, J. Klotsche, U. Landmesser, G. Fröhlich und D.M. Leistner. „Performance of One-Compared With Two-Catheter Concepts in Transradial Coronary Angiography (from the Randomized Use of Different Diagnostic Catheters-Radial-Trial“ *American Journal of Cardiology*, 00 (2018):1-5

D.M. Leistner, M.Riedel, L.Steinbeck, B.E. Stähli, G. Fröhlich, A. Lauten, C. Skurk, H.M. Mochmann, **L. Lübking**, U. Rauch-Kröhnert, R.B. Schnabel, D. Westermann, S. Blankenberg und U. Landmesser. „Real-time optical coherence tomography coregistration with angiography in percutaneous coronary intervention-impact on physician decision-making: The OPTICO-integration study.“ *Catheter Cardiovascular Intervention*, 92(1) (2018):30-37

9. Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn PD Dr. David Leistner für die Überlassung des Themas, die umfangreiche Betreuung bei der gesamten Dissertation sowie das mir entgegengebrachte Vertrauen.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Kardiologie des Campus Benjamin – Frankling der Charité – Universitätsmedizin Berlin, insbesondere dem gesamten Team der Studienambulanz und der Herzkatheterlabore, danke ich für die Unterstützung und die herzliche Aufnahme in das Team. Ein besonderer Dank gilt Frau Dr. Vera Schneider für die gute Zusammenarbeit und ihre große Unterstützung bei der Auswertung und der Veröffentlichung der Ergebnisse. Danke an Frau Dr. Lisa Steinbeck und Herrn Matthias Riedel für die tatkräftige Unterstützung im Katheterlabor.

Vielen Dank an Anna, Sarah, Jana und Alisa für das Korrekturlesen.

Mein letzter Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden, die nicht nur während der Promotion sondern während des gesamten Studiums immer für mich da waren, mich stets motiviert und in allen Situationen unterstützt haben.