

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Endoskopische Blutstillung mit PuraStat® – Eine prospektive Multi-  
Center-Pilot-Studie zum Einsatz von PuraStat® bei gastrointestinalen  
Blutungen

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Kristina Annika Martha Friedrich

aus Berlin

Datum der Promotion: 04.03.2022

*Für meine Eltern*

## Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit stehen kurz vor der Veröffentlichung in:

Branchi F., Klingenberg-Noftz R., **Friedrich K.**, Bürgel N., Daum S., Buchkremer J., Sonnenberg E., Schumann M., Treese C., Tröger H., Lissner D., Epple HJ., Siegmund B., Stroux A., Adler A., Veltzke-Schlieker W., Autenrieth D., Leonhardt S., Fischer A., Jürgensen C., Pape UF, Wiedenmann B., Möschler U., Schreiner M., Strowski MZ, Hempel V., Neumann H., Bojarski C. PuraStat in gastrointestinal bleeding: Results of a prospective multicentre observational pilot study. *Journal of Surgical Endoscopy* 2021 (Manuskript angenommen).

# Inhaltsverzeichnis

<b>I. Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>7</b>
<b>II. Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>8</b>
<b>III. Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>9</b>
<b>IV. Abstrakt.....</b>	<b>10</b>
<b>V. Abstract.....</b>	<b>12</b>
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>14</b>
1.1 Gastrointestinale Blutungen .....	14
1.1.1 Epidemiologie .....	14
1.1.2 Einteilung und Ätiologie .....	15
1.1.2.1 Die obere gastrointestinale Blutung .....	15
1.1.2.2 Die untere gastrointestinale Blutung .....	16
1.1.2.3 Die mittlere gastrointestinale Blutung.....	17
1.1.3 Klassifikationen.....	17
1.1.3.1 Forrest-Klassifikation.....	17
1.1.3.2 Klassifikation nach Blutungsnachweis .....	18
1.1.3.3 Klassifikation nach varikösem Ursprung .....	18
1.1.4 Klinische Symptome .....	18
1.1.5 Diagnostik.....	19
1.1.5.1 Modifizierter Glasgow-Blatchford-Score.....	20
1.1.6 Therapie.....	21
1.1.7 Prognose .....	23
1.1.7.1 AIMS65-Score.....	23
1.1.7.2 Komorbidität und Medikamente .....	23
1.2 Methoden zur Blutstillung in der Endoskopie .....	24
1.2.1 Injektionstherapie.....	24
1.2.2 Thermische Koagulation (APC, elektrische Koagulation).....	24
1.2.2.1 Argonplasmakoagulation.....	25
1.2.3 Mechanische Blutstillung .....	25
1.2.3.1 Hämooclips .....	25
1.2.3.2 Over-The-Scope-Clip-System .....	25

1.2.4 Topische Substanzen .....	25
1.2.4.1 Hemospray™ .....	25
1.2.4.2 Endoclot™ .....	26
1.2.5 Andere: Ankaferd Blood Stopper .....	26
1.3 PuraStat® als endoskopisches Blutstillungsverfahren .....	26
1.3.1 Entwicklung von PuraStat® .....	26
1.3.2 Erste Anwendungen von PuraStat® .....	28
1.3.3 PuraStat® in der Endoskopie .....	29
1.4 Zielsetzung der Arbeit .....	31
<b>2. Material und Methodik .....</b>	<b>32</b>
2.1 Multizentrische prospektive Studie .....	32
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien .....	34
2.2.1 Einschlusskriterien .....	34
2.2.2 Ausschlusskriterien .....	34
2.3 CRF-Bogen .....	34
2.4 Ziel der Studie .....	37
2.5 Statistische Auswertung .....	37
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>38</b>
3.1 Teilnehmerbeschreibung .....	38
3.1.1 Geschlecht und Alter .....	39
3.1.2 Blutungsursachen .....	40
3.1.3 Blutungslokalisierung .....	40
3.1.4 Blutungsaktivität .....	41
3.1.5 Blutungsquelle .....	42
3.1.6 Laborwerte .....	43
3.1.7 Blutprodukte/Medikamente .....	44
3.1.8 Einsatz weiterer Blutstillungstechniken .....	44
3.2 Primäre und sekundäre Anwendung .....	45
3.2.1 Primärer Einsatz von PuraStat® .....	45
3.2.2 Sekundärer Einsatz von PuraStat® .....	46

3.2.3 Primäre vs. sekundäre Anwendung von PuraStat® .....	46
3.2.3.1 Blutstillung.....	46
3.2.3.2 Blutungslokalisierung .....	47
3.2.3.3 Blutungsaktivität .....	47
3.3 Blutstillung durch PuraStat® .....	48
3.3.1 Blutstillung insgesamt.....	48
3.3.2 Blutstillung nach Lokalisation.....	48
3.3.3 Blutstillung nach Aktivität .....	49
3.4 Re-Blutungsrate .....	50
3.5 Follow-Up nach drei und sieben Tagen.....	51
3.5.1 Forrest IA-Blutungen.....	51
3.5.2 Verstorbene Patienten .....	52
3.6 Antikoagulation.....	52
3.6.1 Blutstillung .....	53
3.6.2 Re-Blutungen.....	53
3.7 Applikation von PuraStat® .....	54
3.8 Zufriedenheit .....	55
3.9 Anmerkungen der Untersucher .....	55
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>57</b>
4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse .....	57
4.2 Vergleich mit hämostatischen Pudern, Spray und OTSC .....	59
4.3 Stärken der Studie.....	61
4.4 Limitationen der Studie.....	61
4.5 Fazit.....	63
<b>5. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>64</b>
<b>6. Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>74</b>
<b>7. Lebenslauf.....</b>	<b>75</b>
<b>8. Danksagung .....</b>	<b>77</b>

# I. Abkürzungsverzeichnis

APC	Argon-Plasma-Koagulation
ASS	Acetylsalicylsäure
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CRF	Case Report Form
CT	Computertomographie
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
EMR, ER	Endoskopische (Mukosa-)Resektion
ESD	Endoskopische Submukosadisektion
eFTR	Endoskopische transmurale Vollwandresektion
ERCP	Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
EKs	Erythrozytenkonzentrate
FTRD	Full Thickness Resection Device
GIB, GI-Blutung	Gastrointestinale Blutung
HP	Helicobacter Pylori
INR	International Normalized Ratio
MGIB	Mittlere gastrointestinale Blutung
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
OGIB	Obere gastrointestinale Blutung
OTSC	Over-The-Scope-Clip
PE	Probeexzision
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PPI	Protonenpumpeninhibitor
UGIB	Untere gastrointestinale Blutung
TKs	Thrombozytenkonzentrate

## II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Wirkung von PuraStat® (54).....	27
Abbildung 2: PuraStat® als Fertigspritze (5 ml) (54).....	28
Abbildung 3: CRF-Bogen.....	36
Abbildung 4: Geschlechterverteilung.....	39
Abbildung 5: Blutungsursache.....	40
Abbildung 6: Blutungslokalisierung.....	41
Abbildung 7: Blutungsaktivität.....	42
Abbildung 8: Blutungsquelle.....	42
Abbildung 9: Primäre und sekundäre Anwendung von PuraStat®.....	46
Abbildung 10: Anwendung von PuraStat® nach Blutungslokalisierung.....	47
Abbildung 11: Anwendung von PuraStat® nach Blutungsaktivität.....	48
Abbildung 12: Erfolg von PuraStat® nach Blutungslokalisierung.....	49
Abbildung 13: Erfolg von PuraStat® nach Blutungsaktivität.....	50
Abbildung 14: Applikation von PuraStat® bei verschiedenen Indikationen.....	56



### III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der Blutungsaktivität nach Forrest (25) .....	18
Tabelle 2: Modifizierter Glasgow-Blatchford-Score (24) .....	21
Tabelle 3: Teilnehmende Zentren .....	33
Tabelle 4: Baseline-Daten.....	38
Tabelle 5: Sonstige Blutungsquellen.....	43
Tabelle 6: Blutprodukte/Antidot.....	44
Tabelle 7: Einsatz weiterer Blutstillungstechniken .....	45
Tabelle 8: Re-Blutungen .....	51
Tabelle 9: Gruppe der Forrest IA-Blutungen .....	52
Tabelle 10: Antikoagulation und PuraStat®-Erfolg .....	52
Tabelle 11: Antikoagulation und Re-Blutungen.....	54
Tabelle 12: Verbrauch von PuraStat® .....	54
Tabelle 13: Anmerkungen der Untersucher .....	55

## IV. Abstrakt

**Hintergrund:** Gastrointestinale Blutungen sind ein sehr häufiges Krankheitsbild mit einer konstant hohen Mortalität und die Wichtigkeit der endoskopischen Blutstillung nimmt stetig zu. Ziel dieser Studie ist, die Wirksamkeit und Sicherheit des kürzlich entwickelten Peptidgels PuraStat® in seiner Anwendung im klinischen Alltag zu untersuchen und damit das Repertoire an Möglichkeiten zur endoskopischen Blutungsstillung zu erweitern.

**Methoden:** In dieser prospektiven Multi-Center-Studie wurden zwischen Juli 2017 und Dezember 2018 Patienten mit akuten nicht-varikösen gastrointestinalen Blutungen untersucht, bei denen PuraStat® zur endoskopischen Blutstillung verwendet wurde. PuraStat® konnte sowohl primär als auch sekundär, d. h. nach vorherigem Einsatz konventioneller Blutstillungsverfahren eingesetzt werden. Es wurden verschiedene Laborparameter (Hb, INR, Thrombozyten) sowie die Verwendung von Blutprodukten und Antikoagulantien dokumentiert. Nach drei Tagen und nach einer Woche wurde der Therapieerfolg (Ausbleiben von Rezidivblutungen) von PuraStat® evaluiert. Zusätzlich wurde die Zufriedenheit der Untersucher mit der Anwendung von PuraStat® erfragt.

**Ergebnisse:** 111 Patienten mit akuten nicht-varikösen gastrointestinalen Blutungen wurden in diese Studie eingeschlossen. 69% der Blutungen waren aktive Forrest IB-Blutungen, gefolgt von 14% Forrest IIA- und 6% Forrest IA-Blutungen. Nach der primären Anwendung von PuraStat® kam es bei 94% (74/79, 95% CI 88-99%) der eingeschlossenen Endoskopien zu einer erfolgreichen Hämostase, nach dem sekundären Einsatz war PuraStat® zu 75% (24/32, 95% CI 59-91%) erfolgreich. Im Follow-Up nach drei Tagen betrug die Therapieerfolgsrate insgesamt 89% (99/111) und nach einer Woche 87% (96/111). Insgesamt bei 16% (18/111) traten Rezidivblutungen auf. Bei 4,5% (5/111) erzielte PuraStat® eine vorübergehende Blutstillung und diente als Überbrückung zu einer Operation. 14% (15/111) der Patienten standen unter einer Therapie mit Antikoagulantien. Auch bei diesen Patienten wurde in 87% der Fälle (13/15) mit PuraStat® eine Blutstillung erreicht. Die Zufriedenheit der Untersucher war mit 86% (95/111) insgesamt hoch.

**Schlussfolgerungen:** Das Blutstillungsgel PuraStat® ist eine sinnvolle Ergänzung der Therapiemöglichkeiten gastrointestinaler Blutungen. Es ist einfach, sicher und komplikationslos sowohl primär als auch sekundär anzuwenden, scheint aber nach primärer Anwendung erfolgreicher zu sein. PuraStat® ist vor allem bei schwer erreichbaren oder diffusen Forrest IB-Blutungen eine gute Alternative zum Erreichen der Hämostase. In Kombination mit anderen etablierten Verfahren ist PuraStat® selbst bei Forrest IA-Blutungen effektiv. Auch unter Antikoagulation ist PuraStat® erfolgreich und kann durch Erreichen einer vorübergehenden Blutstillung als Überbrückung zu Operationen dienen.

## V. Abstract

**Background:** Gastrointestinal bleeding is a very common condition with a consistently high rate of mortality, hence, the importance of endoscopic haemostasis is steadily increasing. The aim of this study is to evaluate the efficacy and safety of the recently developed peptide gel PuraStat® in its application in clinical practice, thus assessing the value of PuraStat® as a new therapeutic option for endoscopic haemostasis.

**Methods:** In this prospective multi-centre study, patients with acute non-variceal gastrointestinal bleeding who were treated with PuraStat® for endoscopic haemostasis, were evaluated between July 2017 and December 2018. PuraStat® could be used as either a primary procedure or a secondary procedure following a conventional approach. Various laboratory parameters (Hb, INR, platelets) as well as the use of blood products and anticoagulants were documented. After three days and after one week, the therapeutic success (absence of recurrent bleeding) using PuraStat® was evaluated. In addition, the examiners level of satisfaction using PuraStat® was surveyed.

**Results:** 111 patients with acute non-variceal gastrointestinal bleeding were included in this study. Sixty-nine percent of the bleedings were active Forrest IB bleedings, followed by 14% Forrest IIA, and 6% Forrest IA bleedings. After primary usage of PuraStat®, successful haemostasis was achieved in 94% (74/79, 95% CI 88–99%) of included endoscopies, after secondary usage, PuraStat® was successful in 75% (24/32, 95% CI 59–91%). At follow-up after three days, the overall treatment success rate was 89% (99/111) and after one week 87% (96/111). Overall, recurrent bleeding occurred in 16% (18/111). In 4.5% (5/111), the temporary haemostasis achieved with PuraStat® served as a bridging strategy until surgery. 14% (15/111) of patients were on anticoagulation therapy. In 87% of these (13/15) haemostasis was achieved by using PuraStat®. Overall investigator satisfaction was high at 86% (95/111).

**Conclusions:** The haemostasis gel PuraStat® is a useful addition to the therapeutic options for endoscopic control of gastrointestinal bleeding. It is easy and safe to use, both as a primary procedure or a secondary procedure, but the success rate was higher after primary usage. Particularly in difficult anatomic bleeding sites and in diffuse Forrest IB

bleedings, PuraStat® is a good option for achieving haemostasis. In combination with other established procedures, PuraStat® is effective even in Forrest IA bleedings. Finally, PuraStat® can also successfully be used in patients treated with anticoagulants and as a bridging strategy for patients that require surgery for definitive therapy.

# 1. Einleitung

## 1.1 Gastrointestinale Blutungen

### 1.1.1 Epidemiologie

Krankheiten des Verdauungstraktes im Allgemeinen sind in den letzten Jahren weltweit abnehmend (1), allerdings bleiben die gastrointestinalen Blutungen (GIB) eine häufige Erkrankung im klinischen Alltag mit einer anhaltend erheblichen Mortalität. In der Literatur liegt die Inzidenz akuter gastrointestinaler Blutungen zwischen 37-172/100.000 (2). Betroffen sind dabei fast doppelt so viele Männer wie Frauen und im Alter steigt die Inzidenz deutlich an (3, 4). Außerdem hat die Einführung neuer oraler Antikoagulantien zur anhaltenden Inzidenz der GIB beigetragen (5).

In ganz Europa ist die Inzidenz gastrointestinaler Erkrankungen inklusive oberer GIB (OGIB) zunehmend und hat somit erhebliche Auswirkungen auf die zukünftige Gesundheitsversorgung (6). Die Versorgung von OGIB ist mit enormen Kosten für das Gesundheitssystem verbunden. In Großbritannien wurden die jährlichen Kosten für die Krankenhausbehandlung aller akuten OGIB-Fälle auf 155,5 Mio. britisches Pfund geschätzt (7).

Rezidivblutungen treten bei 7-16% trotz endoskopischer Behandlung vor allem bei oberen Varizen- und peptischen Ulzerablutungen auf und die Mortalität beträgt in den letzten 10 Jahren unverändert zwischen 3 und 14%. Dabei steigt die Mortalität mit dem Alter und ist signifikant höher bei Patienten, die bereits aufgrund von Komorbiditäten im Krankenhaus sind (2). In einer Studie von 2007 über akute OGIB mit fast 7000 Patienten in den Vereinigten Königreichen wurde die Mortalität mit 10% angegeben und ist in den letzten 14 Jahren kaum gesunken. Dabei war die Mortalität bei stationären Patienten und Patienten mit Varizenblutungen oder Malignitäten besonders hoch (8).

In einer Übersichtsarbeit wurde die Inzidenz der OGIB mit 47/100.000 angegeben (9). In den letzten Jahren fiel die Inzidenz der OGIB jedoch aufgrund der Bekämpfung von Risikofaktoren, der vermehrten *Helicobacter pylori*-Eradikation und des verstärkten Einsatzes von Protonenpumpeninhibitoren.

Die Inzidenz der unteren GIB ist dahingegen zunehmend und wurde mit 33/100.000 angegeben. UGIB erschienen meist harmloser als OGIB, allerdings zeigen aktuelle Daten, dass Patienten mit UGIB längere Krankenhausaufenthalte und eine höhere Mortalität bzw. auch ein höheres Re-Blutungs-Risiko aufweisen (9).

## 1.1.2 Einteilung und Ätiologie

### 1.1.2.1 Die obere gastrointestinale Blutung

Die obere gastrointestinale Blutung ist die häufigste Form der GIB und definiert als eine Blutung proximal des Treitz-Bandes (5). Das Treitz-Band liegt am Übergang vom Duodenum zum Jejunum, das heißt, die OGIB ist im Ösophagus, Magen oder Duodenum lokalisiert.

Die häufigste Ursache für OGIB ist mit 28-59% die Ulkusblutung (2) (4), dabei sind die duodenalen Ulzera (Ulcus duodeni) etwas häufiger als die gastralen Ulzera (Ulcus ventriculi) (10).

Ein großer Risikofaktor für Ulzerationen im Gastrointestinaltrakt ist das Bakterium *Helicobacter pylori* (HP), mit dem etwa 50% der erwachsenen Weltbevölkerung infiziert sind (11). Aufgrund konsequenter HP-Eradikationstherapie in den letzten Jahren nimmt vor allen in den westlichen Ländern die Zahl der *Helicobacter*-positiven Ulzera ab, während die mit der Verwendung von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR)-assoziierten Ulzera zunehmen (12, 13).

Ösophagitis und erosive Erkrankungen (Gastritis, Duodenitis) sind die zweithäufigsten Ursachen für OGIB. Weitere sind das Mallory-Weiss-Syndrom, Tumorblutungen (Ösophagus- oder Magen-Karzinome), Angiodysplasien, Dieulafoy-Läsionen, Ösophagusvarizen und in 7-25% ist keine Blutungsquelle erkennbar (2), (4), (14).

Ursachen der OGIB:

- Ulcus duodeni: 24,3%
- Magenerosionen: 23,4 %
- Ulcus ventriculi: 21,3 %
- Varizen: 10,3 %
- Mallory-Weiss-Läsion: 7,2%
- Ösophagitis: 6,3%
- Duodenalerosionen: 5,8 %
- Malignome: 2,9 %
- Andere: 10,3 % (15), (16)

#### *1.1.2.2 Die untere gastrointestinale Blutung*

Die untere gastrointestinale Blutung (UGIB) ist definiert als eine Blutung des Kolons. Ursächlich ist zu 40% die Divertikelkrankheit, wobei 90% dieser Blutungen spontan sistieren, aber in 30% der Fälle eine Rezidivblutung zu erwarten ist (17). Werden NSAR eingenommen, verdreifacht sich sogar das Risiko einer Divertikelblutung (18). Weitere Ursachen sind Hämorrhoiden, Angiodysplasien, infektiöse Kolitiden und chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) (19).

Bei einer Untersuchung von 1159 Patienten mit Hämatochezie waren folgende Blutungsquellen ursächlich für die UGIB:

- Divertikel: 5-42%
- Ischämie: 6-18%
- Anorektale Blutungsquelle: 6-16%
- Neoplasie: 3-11%
- Angiodysplasie: 0-3%
- Postpolypektomie: 0-13%
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED): 2-4%
- Anderwertige Kolitis: 3-29% (20)



### *1.1.2.3 Die mittlere gastrointestinale Blutung*

Die mittlere gastrointestinale Blutung (MGIB) ist als Blutung zwischen dem Treitz-Band und der Bauhin-Klappe definiert und somit im Jejunum oder Ileum lokalisiert (21). Diese Einteilung hat sich aufgrund neuer diagnostischer Möglichkeiten bei Dünndarmblutungen wie z.B. der Kapselendoskopie etabliert. Die MGIB ist mit 3-5% allerdings deutlich seltener als die OGIB oder die UGIB. Charakteristisch für die MGIB ist meist eine intermittierende Blutung. Angiektasien sind mit etwa 70% die Hauptursache aller Dünndarmblutungen. Bei akuter GIB und negativer Gastroskopie und Koloskopie sollte eine Angiographie mit ggfs. interventioneller Therapie (Embolisation, Coiling) erfolgen. Ist weiterhin keine Blutungsquelle erkennbar, ist ein chirurgisches Vorgehen indiziert (22).

Insgesamt steigt mit zunehmendem Alter das Blutungsrisiko (4). So ist das Risiko mit 90 Jahren eine UGIB zu erleiden etwa 200-fach höher als mit 30 Jahren. Ebenso steigt die Mortalität wegen zunehmender Komorbidität im Alter deutlich an (23).

## 1.1.3 Klassifikationen

### *1.1.3.1 Forrest-Klassifikation*

Gastrointestinale Blutungen aus Ulzera werden klassischerweise nach Forrest nach dem klinischen Befund während der Endoskopie eingeteilt. Zusätzlich wird das Risiko einer Rezidivblutung ohne Therapie eingeschätzt. Weitere Indikationen für ein erhöhtes Risiko von Re-Blutungen sind die Größe der Ulzera (> 2cm) und deren Lokalisation.

Die Forrest-Klassifikation kann auch zur Einteilung anderer nicht-variköser Blutungen verwendet werden (24).

**Tabelle 1: Klassifikation der Blutungsaktivität nach Forrest (25)**

<b>Stadium</b>	<b>Beschreibung</b>	<b>Risiko einer Rezidivblutung</b>
Forrest I	Aktive Blutung	
Forrest IA	Spritzende arterielle Blutung	Ca. 85 -100 %
Forrest IB	Sickerblutung	Ca. 25 - 55 %
Forrest II	Inaktive Blutung	
Forrest IIA	Läsion mit sichtbarem Gefäßstumpf	Ca. 20 – 50 %
Forrest IIB	Koagelbedeckte Läsion	Ca. 20 – 40 %
Forrest IIC	Hämatinbedeckte Läsion	Ca. 5 – 10 %
Forrest III	Läsion ohne Blutungszeichen	Ca. 5 %

#### *1.1.3.2 Klassifikation nach Blutungsnachweis*

Es wird zwischen einer overten und einer okkulten Blutung unterschieden, dabei ist die overte Blutung eine offensichtliche GIB mit klinischen Blutungszeichen wie Hämatemesis oder Hämatochezie. Die okkulte Blutung ist hingegen eine nicht sichtbare Blutung ohne deutliche klinische Blutungszeichen, aber durch eine bestehende Anämie hinweisend auf eine Blutung. Die okkulte Blutung ist nur durch chemische oder immunologische Stuhltests nachweisbar und kann u.a. hinweisend auf ein Karzinom sein (23).

#### *1.1.3.3 Klassifikation nach varikösem Ursprung*

Eine weitere Einteilung ist die Differenzierung zwischen variköser und nicht-variköser GIB. Dabei sind 80-90% der OGIB nicht-varikösen Ursprungs (7). Auf Varizen-Blutungen wird in dieser Dissertation nicht weiter eingegangen, da deren Therapie entweder aus einer Ligatur oder Injektion besteht.

#### *1.1.4 Klinische Symptome*

Es werden akute Blutungen mit Blutungszeichen unterhalb von drei Tagen und chronische Blutungen mit einer kontinuierlichen Blutung über drei Tage unterschieden (21). Über 70% der akuten GIB sistieren spontan oder werden chronisch (23). Bei einer

chronischen gastrointestinalen Blutung zeigen sich klassischerweise Symptome einer Anämie wie Blässe, Abgeschlagenheit und Schwäche aufgrund des kontinuierlichen Blutverlusts. Der Hämoglobinwert sinkt, aber der Patient bleibt kreislaufstabil und es besteht ein Eisenmangel. Chronische GIB können in der Regel ambulant behandelt werden (24).

Bei einer akuten Blutung sprechen Tachykardie, Hypotonie und Vigilanzminderung für eine Kreislaufinsuffizienz bzw. einen hypovolämischen Schock. Weitere mögliche Begleitsymptome sind eine orthostatische Dysregulation, das Auftreten einer Synkope, eine stattgehabte Aspiration oder eine Agitation (24).

Als charakteristische Symptome einer OGIB gelten Hämatemesis und Meläna. Hämatemesis bezeichnet das Erbrechen von Blut und kann bei längerer Verweildauer im Magen klassischerweise kaffeesatzartig aussehen. Meläna wird der meist pechscharze, glänzende und charakteristisch übelriechende Teerstuhl genannt. Hämatin ist für die schwarze Farbe verantwortlich und entsteht, wenn das Eisen des Hämoglobins mit der Magensäure oxidiert. Andere Ursachen für die Schwarzfärbung des Stuhlgangs wie Eisen- oder Kohletabletten oder bestimmte Nahrungsmittel (z.B. Heidelbeeren) sollten bereits anamnestisch ausgeschlossen werden (26).

Als hinweisend für eine UGIB gilt die Hämatochezie, die rote Darmblutung. Bei größerem Blutverlust kann die Hämatochezie in etwa 5-10% aber auch bei Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt vorkommen, genauso wie Meläna bei längerer Verweildauer des Blutes auch bei UGIB auftreten kann (23).

#### 1.1.5 Diagnostik

Bei Verdacht auf eine GIB sollte, wenn möglich, zuerst eine Anamnese, ggfs. eine Fremdanamnese erfolgen. Diese beinhaltet die Frage nach Blutungszeichen, Begleitsymptomen, Medikamenten sowie Vorerkrankungen (u.a. Leberzirrhose, frühere GIB, Malignome, Ulzera) bzw. Voroperationen. Bei der Medikamentenanamnese sollte insbesondere nach Plättchenhemmern und Antikoagulantien gefragt werden (z.B. Thrombozytenaggregationshemmer, direkte orale Antikoagulantien (DOAK), Vitamin-K-Antagonisten, Heparin) (27, 28). Die Frage nach Vorerkrankungen ist besonders wichtig,

da gewisse Risikofaktoren wie Leberzirrhose oder splanchnische Thrombosen hinweisend sein können auf eine variköse Blutung. Klinisch ist es nicht möglich, variköse von nicht-varikösen Blutungen sicher zu unterscheiden (24).

Im Anschluss an die Anamnese sollte eine körperliche Untersuchung erfolgen, wobei besonders auf Anämiezeichen des Patienten geachtet werden soll. Des Weiteren sollten die Vitalparameter wie Blutdruck, die Herzfrequenz und die periphere Sauerstoffsättigung überprüft werden, um die Kreislaufstabilität des Patienten einzuschätzen. Mit einer analen Inspektion und einer digital rektalen Untersuchung inklusive Testung auf okkultes Blut lässt sich schnell überprüfen, ob eine rektale Blutung vorliegt. Eine Überprüfung des Hämoglobinwertes (Hb) gibt Aufschluss über den Blutverlust des Patienten, ggfs. sollte in Zuge der Blutentnahme auch eine Abnahme von Kreuzblut erfolgen, um Bluttransfusionen vorzubereiten. Auf das Vorliegen der Laborwerte braucht vor der Durchführung weiterer Maßnahmen nicht gewartet zu werden (27).

Bei akuter GIB ist eine Notfall-Endoskopie zur Lokalisation der Blutungsquelle und ggfs. sofortiger Blutstillung erforderlich. Je nach Verdacht wird eine Ösophagoduodenoskopie (ÖGD) bzw. eine Koloskopie oder auch eine Kombination beider Verfahren durchgeführt. Die ÖGD wird bei vermuteter OGIB und auch bei massiver Hämatochezie eingesetzt, denn ca. 10% dieser Patienten haben eine OGIB (29). Bei Verdacht auf eine Blutung im Dünndarm sollte eine Kapselendoskopie erfolgen. Ist die Blutungsquelle endoskopisch nicht lokalisierbar, sollte laut der aktuellen Leitlinie eine kontrastverstärkte Mehrzeilenspiral-Computertomografie (Angio-CT) durchgeführt werden. Die Sensitivität der CT zur Auffindung akuter GIB betrug in einer Metaanalyse von 2008 86% bei einer Spezifität von 95% (30). Andere selten eingesetzte mögliche Verfahren zur Lokalisation der Blutungsquelle sind die Doppelballonenteroskopie, die Angiographie und die Szintigrafie (24).

#### *1.1.5.1 Modifizierter Glasgow-Blatchford-Score*

Zur Einschätzung des Risikos bei Verdacht auf eine obere gastrointestinale Blutung kann laut aktueller S2k-Leitlinie der modifizierte Glasgow-Blatchford-Score (mGBS) verwendet werden, der aus bestimmten Vital- und Laborparametern berechnet wird. Bei einem

mGBS von 0-1 besteht eine niedrige Risiko-Konstellation und diese Patienten können ambulant versorgt werden (24, 31).

**Tabelle 2: Modifizierter Glasgow-Blatchford-Score (24)**

<b>Kriterium</b>	<b>Ausprägung</b>	<b>Punktzahl</b>
Herzfrequenz	≥ 100/min	1
Systolischer RR	100-109 mmHg	1
	90-99 mmHg	2
	< 90 mmHg	3
Harnstoff	≥ 18,2 und < 22,4 mg/dl	2
	≥ 22,4 und < 28 mg/dl	3
	≥ 28 und < 70 mg/dl	4
	≥ 70 mg/dl	6
Hämoglobin (Männer)	≥ 12 und < 13 g/dl	1
	≥ 10 und < 12 g/dl	3
	< 10 g/dl	6
Hämoglobin (Frauen)	≥ 10 und < 12 g/dl	3
	< 10 g/dl	6

Für eine vermutete UGIB werden in der S2k-Leitlinie keine Risiko-Scores empfohlen, denn in vielen Studien war die Letalität auch bei akuter UGIB meist sehr gering (32). Allerdings ist besonders bei Patienten über 65 Jahren öfter ein schwerer Verlauf zu beobachten (33). Begünstigend hierfür sind folgende Faktoren: Herzfrequenz > 100/min, systolischer Blutdruck < 115 mmHg, eine Synkope, akutes Abdomen, perianaler Blutabgang, die Einnahme von ASS und mehr als zwei relevante Begleiterkrankungen. Bei Vorliegen von mehr als drei Risikofaktoren besteht eine Mortalität von 9,6% (20, 34).

### 1.1.6 Therapie

Bei Verdacht auf eine nicht-variköse OGIB sollte der Patient je nach Kreislaufsituation stationär überwacht und stabilisiert werden, hierzu zählen die Verabreichung von

Erythrozytenkonzentraten sowie die Flüssigkeitssubstitution. Der Hämoglobin-Wert sollte mit Transfusionen auf Werte zwischen 7-9 g/dl stabilisiert werden (24).

Bei hämorrhagischem Schock des Patienten sollte nach den aktuellen Leitlinien eine Endoskopie innerhalb von zwölf Stunden, bei Hochrisikopatienten innerhalb von 24 Stunden und bei stabiler Kreislaufsituation des Patienten innerhalb von 72 Stunden erfolgen. Die Risikoeinschätzung kann mit dem Glasgow-Blatchford-Score erfolgen (24).

Bei vermuteter UGIB wird bei hämorrhagischem Schock innerhalb von zwölf Stunden eine Endoskopie (ÖGD und ggfs. Koloskopie ohne Darmvorbereitung) empfohlen. Bei stabilen Patienten sollte eine Koloskopie erst nach Durchführung vorbereitender Maßnahmen erfolgen (28).

Zur kausalen Therapie ist eine Notfall-Endoskopie mit gleichzeitig endoskopischer Blutstillung indiziert. Dabei können verschiedene Blutstillungstechniken zum Einsatz kommen, die meist miteinander kombiniert werden und mit denen in der Mehrzahl der Fälle eine ausreichende Hämostase erzielt werden kann. Einen Überblick über die verschiedenen Verfahren gibt Abschnitt 1.2. Erst bei endoskopisch nicht beherrschbaren GIB sollten chirurgische bzw. interventionell-angiografische Verfahren zum Einsatz kommen (24).

Vor Durchführung der Endoskopie wird in den S2k- Leitlinien die intravenöse Bolusgabe von Protonenpumpenhemmern (z.B. 80 mg Pantoprazol) empfohlen, denn in einer Metaanalyse wurde herausgefunden, dass die PPI-Gabe die Rate von Blutungsstigmata und die Notwendigkeit endoskopischer Interventionen signifikant senkt (24, 35). Auch die postinterventionelle Gabe von PPI senkt signifikant die Rezidivblutungsrate und die Mortalität (36).

Die Eradikationstherapie von HP trägt zusätzlich signifikant zur Reduzierung des Re-Blutungs-Risikos bei (37). Hierbei ist die Triple-Therapie der Goldstandard. Da die Antibiotikatherapie nicht immer wirkt, die Erfolgsrate der Triple-Therapie wird in verschiedenen Studien mit 88-90% (38) oder bis zu 95% angegeben, scheint es laut einer Studie von Pohl et al. auch im Hinblick auf die Kosten sinnvoll, nach Beendigung der Antibiotikatherapie erneut auf HP zu testen (39).

Neuere Studien zeigen aufgrund der Zunahme von Antibiotikaresistenzen v.a. gegenüber Clarithromycin allerdings eine sinkende Erfolgsrate der Triple-Therapie und eine deutlich bessere Wirksamkeit der Bismuth-haltigen Quadrupeltherapie (55% vs. 80%) (40), (41). In Deutschland wird nach den aktuell geltenden Leitlinien weiterhin die Standard-Triple-Therapie bzw. bei hoher Wahrscheinlichkeit einer Clarithromycin-Resistenz eine Bismuth-haltige Quadrupeltherapie oder eine kombinierte („konkomittierende“) Vierfachtherapie empfohlen (42).

### 1.1.7 Prognose

Zu den häufigsten Komplikationen der gastrointestinalen Blutung zählen der hämorrhagische Schock, die Anämie und das Auftreten von Rezidivblutungen. In einer Schweizer Studie von 2006 mit 197 Patienten mit akuten GIB traten bei 85,7% der Patienten eine Anämie auf, davon waren 35,2% transfusionspflichtig. Insgesamt 14,7% erhielten eine endoskopische Intervention und 4% mussten operiert werden. Zu Re-Blutungen kam es nur bei 2,7% und die Gesamtmortalität lag bei 3,1% (43).

#### 1.1.7.1 AIMS65-Score

Um eine Aussage über die Prognose bei GIB zu treffen, kann der AIMS65-Score verwendet werden. Der AIM65-Score vergibt für Albumin  $< 3,0\text{g/dl}$ , INR  $> 1,5$ ; beeinträchtigten mentalen Zustand, systolischen Blutdruck  $\leq 90\text{ mmHg}$  und Alter über 65 Jahre jeweils einen Punkt (44). Die Mortalität steigt mit höheren Punktwerten von 3% bei 0 Punkten auf 40% bei 4 Punkten (45).

#### 1.1.7.2 Komorbidität und Medikamente

Das Mortalitätsrisiko wird außerdem maßgeblich durch das Vorhandensein von Begleiterkrankungen und die Einnahme von Antikoagulantien beeinflusst. In einer deutschen Studie von 2013 wurde die nicht-gastrointestinale Komorbidität als ein unabhängiger Risikofaktor dargestellt, dadurch ist erklärt, dass mit dem Alter auch die Inzidenz der GIB zunimmt (46).

GIB können zusätzlich durch Medikamente wie NSAR, Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulantien (Vit.-K-Antagonisten, DOAK, Heparine) induziert werden.

Dabei ist eine Kombinationstherapie mit einem höheren Risiko einhergehend als eine Monotherapie (47). Da mit dem Alter der Patienten auch die Anzahl der einzunehmenden Medikamente zunimmt, ist das ein weiterer Faktor für die steigende Inzidenz der GIB bei älteren Patienten.

## 1.2 Methoden zur Blutstillung in der Endoskopie

### 1.2.1 Injektionstherapie

Die Injektionstherapie ist die häufigste und eine einfach anzuwendende Technik zur Blutstillung in der Endoskopie (21). Bei der endoskopischen Injektion wird die lokalisierte Blutungsstelle mit einer Adrenalinlösung unterspritzt und die Hämostase wird durch das entstehende Gewebeödem und die daraus resultierende Gefäßkompression erreicht. Hierfür wird z.B. Suprarenin im Verhältnis 1:10.000 – 1:100.000 mit isotonischer Kochsalzlösung (NaCl 0,9%) verdünnt. Adrenalin hat hierbei einen zusätzlichen vasokonstriktiven Effekt. Eine weitere Möglichkeit ist der Gefäßverschluss mittels Fibrinkleber, der außerdem die Wundheilung anregt (48). Fibrinkleber werden heutzutage aufgrund hoher Kosten und schwieriger Verabreichung allerdings nur noch als Reserveverfahren verwendet (24).

Da Injektionsverfahren nur einen zeitlich begrenzten Effekt erzielen, sollten sie nach Empfehlung der S2k-Leitlinie möglichst mit einem mechanischen oder thermischen Verfahren kombiniert werden (24).

### 1.2.2 Thermische Koagulation (APC, elektrische Koagulation)

Durch thermische Verfahren wird das blutende Gefäß direkt verschlossen. Die elektrische Koagulation erfolgt mit mono- oder bipolaren endoskopischen Sonden. Bipolare Sonden komprimieren und „verschweißen“ die Gefäßwände, bei monopolaren Sonden werden die Gefäße durch Funkenentladung verödet (Fulguration). Thermische Verfahren eignen sich vor allem bei kleinen und oberflächlichen Blutungsquellen.



### *1.2.2.1 Argonplasmakoagulation*

Bei der Argon-Plasma-Koagulation (APC) wird über einen Argon-Gasstrahl ohne Gewebeberührung elektrische Energie übertragen, wodurch eine Blutstillung erreicht wird. Die begrenzte Eindringtiefe ermöglicht eine sichere, oberflächliche Koagulation und kommt besonders bei flächigen Veränderungen wie Strahlenproktitis oder auch bei Angiektasien zum Einsatz (49), (50).

### 1.2.3 Mechanische Blutstillung

#### *1.2.3.1 Hämoclips*

Eine sehr gängige Methode zur mechanischen Blutstillung ist die Clipapplikation. Über den Arbeitskanal des Endoskops wird ein Metallclip direkt über der Blutungsquelle platziert, das Gefäß mechanisch verschlossen und die Blutung somit komprimiert. Die Clips gibt es in verschiedenen Größen (9-16 mm), bei längerstreckigen Defekten können auch mehrere Clips hinter- oder nebeneinander gesetzt werden (21).

#### *1.2.3.2 Over-The-Scope-Clip-System*

Bei den Over-The-Scope-Clips (OTSC) wird der Clip direkt auf die Endoskopspitze gesetzt und nach Ansaugen des Gewebes in die Aufsatzkappe ausgelöst, wodurch ein tiefgreifendes Erfassen der Wandschichten ermöglicht und das blutende Gefäß direkt verschlossen wird. Mehrere Studien belegen, dass durch OTSC eine schnellere und effektivere Blutstillung erfolgt als bei den üblich verwendeten Hämoclips (51).

### 1.2.4 Topische Substanzen

#### *1.2.4.1 Hemospray™*

Nach dem Kontakt mit Blut bildet das Pulver TC325 (Hemospray™) eine mechanische Barriere und versiegelt somit die Blutung. Aus einer Entfernung von 1-2 cm wird es durch einen Applikationskatheter auf die Blutungsquelle gesprüht, eine CO<sub>2</sub>-Kartusche erzeugt den dafür benötigten Druck. In zwei Anwendungsstudien lag die primäre Hämostaserate bei 92,8% bzw. 98,5% und das Auftreten von Rezidivblutungen bei 13,3 bzw. 9,5 % (52,

53). Hemospray™ findet sowohl Anwendung in der Monotherapie als auch in der Kombination mit etablierten Techniken zur Blutstillung (54).

#### 1.2.4.2 Endoclot™

Das Hämostasepulver Endoclot™ wird auch aus 1-2 cm Entfernung auf die blutende Läsion aufgetragen, bildet eine gelartige Haftmasse und beschleunigt die Blutgerinnung. In einer Studie wurde mit der primären Anwendung von Endoclot™ in 64% der Fälle bei Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt eine Hämostase erreicht und bei 83% bei UGIB. Die Blutungsrezidivrate betrug 11% (55).

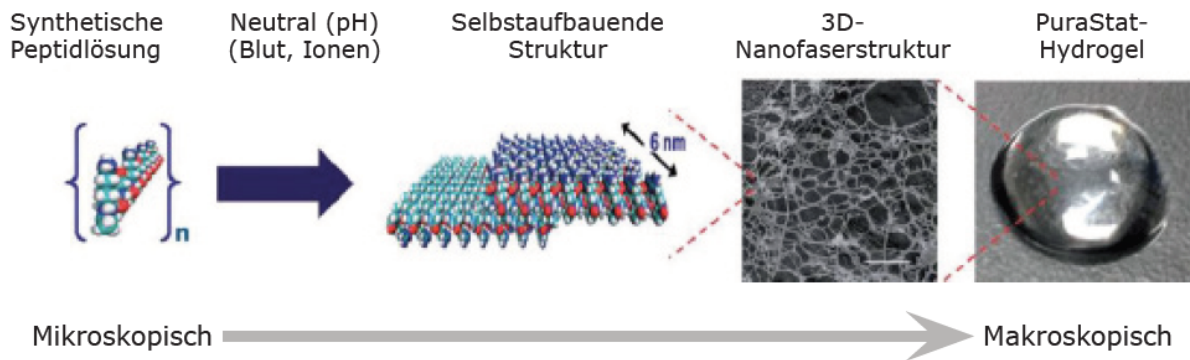
#### 1.2.5 Andere: Ankaferd Blood Stopper

Ankaferd Blood Stopper (ABS) besteht aus pflanzlichen Bestandteilen wie Thymian, Lakritze/Süßholz, Weinblättern, Galgant und Brennnessel und soll die Gerinnungskaskade aktivieren und die lokale Wundheilung bewirken. ABS ist bisher nur in der Türkei erhältlich (56).

### 1.3 PuraStat® als endoskopisches Blutstillungsverfahren

#### 1.3.1 Entwicklung von PuraStat®

PuraStat® ist ein synthetisches hämostatisches Material (3D-Matrix) in Form einer Fertigspritze, die mit einer wässrigen Peptidlösung aufgefüllt ist. Das Peptidmolekül besteht aus einer  $\beta$ -Struktur und wird durch Kontakt mit Flüssigkeiten wie z.B. Blut neutralisiert oder alkalisiert. Es bildet in der wässrigen Lösung schnell Fasern und daraus entsteht in der Folge ein Peptid-Hydrogel. Dieses transparente Gel bedeckt die Blutung und verschließt mechanisch das blutende Gefäß, so dass durch eine physikalische Barriere eine Hämostase erzielt wird. Mögliche Reste des PuraStat®-Gels werden vom Körper resorbiert.



**Abbildung 1: Wirkung von PuraStat® (57)**

PuraStat® ist ein in Deutschland zugelassenes Medizinprodukt der Klasse III und wird durch Nicolai Medizintechnik GmbH, Ostpassage 7, 30853 Langenhagen vertrieben. Das CE-Zertifikat besteht seit Ende 2014. PuraStat® ist für den endoskopischen Einsatz als Einmalspritze zum direkten Gebrauch in drei unterschiedlich großen Darreichungsformen erhältlich: 1 ml, 3 ml, 5 ml.

PuraStat® soll keine chirurgischen Standardverfahren wie Nähte oder Ligaturen ersetzen. Laut Gebrauchsanweisung besteht eine Indikation zur Anwendung von PuraStat® nur, wenn eine Blutstillung durch etablierte Verfahren nicht erreicht oder nicht durchführbar ist. PuraStat® soll dabei vor allem bei den folgenden Blutungen zum Einsatz kommen:

- von Blutgefäßen und dem Parenchym solider Organe z.B. bei Splenektomie (Chirurgie)
- bei Gefäßanastomosen z.B. bei koronaren oder femoralen Bypassen (Chirurgie)
- aus kleinen Blutgefäßen und Kapillaren des GI-Traktes z.B. bei akuten GIB oder nach Interventionen wie beispielsweise endoskopischer Mukosaresektion (Endoskopie)

Vor der Verwendung von PuraStat® sollte die Blutungsquelle eindeutig lokalisiert werden, dann wird PuraStat® direkt auf die hämorrhagische Stelle aufgetragen. Die Anwendung kann wiederholt werden, bis eine suffiziente Blutstillung erzielt wurde. Überschüssiges Gel sollte entfernt werden.

In der Gebrauchsanweisung von PuraStat® sind keine Kontraindikationen genannt, allerdings wurde PuraStat® bisher nicht bei Schwangeren und Kindern getestet. Außerdem gibt es für den endoskopischen Einsatz keine Zulassung bei arteriell spritzenden Blutungen (Forrest IA).



**Abbildung 2: PuraStat® als Fertigspritze (5 ml) (57)**

Die Vorteile von PuraStat® sind u.a.:

- Transparentes Gel, keine Einschränkung der Sicht
- Kein Clotten des Applikationskatheters
- Mehrmals verwendbar und leicht entfernbar
- Einfache direkte Anwendung durch die sofort einsatzbereite Fertigspritze
- Applikation auch auf unebenen, schwer erreichbaren Flächen möglich (57)

### 1.3.2 Erste Anwendungen von PuraStat®

2014 wurde erstmalig ein neues Peptid erwähnt, das bei zwölf Patienten mit gastralen Tumoren angewendet wurde (58).

In der Literatur findet man erste Studien zu PuraStat® aus dem Jahre 2017. Dort veröffentlichte Lee eine Studie mit 60 Patienten, die bei endonasalen chirurgischen Eingriffen PuraStat® erhalten haben. Hierbei kam es zu keinen postinterventionellen Nachblutungen und durch PuraStat® wurde stets eine effektive Hämostase erreicht (59).

Im Bereich der Kardiochirurgie wurde PuraStat® in einer Studie von Giritharan von 2018 bei insgesamt 50 Patienten mit intraoperativen Blutungen im Nahtbereich angewendet. In den Fragebögen an die Operateure wurde PuraStat® insgesamt als gut bewertet: Die Nähte waren trotz der Verwendung von PuraStat® gut sichtbar, PuraStat® zeigte eine gute Adhärenz und Applikation. Außerdem traten keine Probleme mit anderen Interventionen auf und es wurden insgesamt auch weniger Blutprodukte verabreicht. Als Fazit war PuraStat® einfach zu handhaben und effektiv in der Anwendung bei kardialen Operationen (60).

In einer Studie von Ortenzi 2020 zur laparoskopischen Chirurgie wurde PuraStat® in der kolorektalen Chirurgie als 2. Methode zur Blutstillung angewendet, wenn konventionelle Verfahren versagt haben. Untersucht wurden 20 Patienten, der Mittelwert für die Applikation von PuraStat® betrug 40 Sekunden und für die Hämostase 17,5 Sekunden. Es gab keine postoperativen Komplikationen und keine postoperativen Nachblutungen. Als Fazit ist PuraStat® in der laparoskopischen Chirurgie leicht, sicher und effektiv zu handhaben (61).

### 1.3.3 PuraStat® in der Endoskopie

Für die gastrointestinale Endoskopie ist PuraStat® seit 2017 zugelassen.

2019 veröffentlichte Subramaniam eine Studie zur Rolle von PuraStat® bei GIB. PuraStat® war zu 75% erfolgreich und nur in 3% der Fälle kam es zu Rezidivblutungen. Die Hämostase trat in durchschnittlich 70 sec. ein. Bei der endoskopischen Resektion (ER) herrscht üblicherweise ein erhöhtes Blutungsrisiko und es wurden 100 Patienten mit ER untersucht. PuraStat® erwies sich als effektiv und sicher zur Kontrolle der Blutungen, war einfach anzuwenden und behinderte nicht den endoskopischen Eingriff (62).

Eine weitere Studie von Subramaniam 2021 beschäftigte sich mit endoskopischen Submukosadissektionen (ESD), auch hier ist das Blutungsrisiko erhöht. In einer Single-Center-Studie mit 101 Patienten wurde das Patientengut in eine Kontrollgruppe mit Diathermie und eine Interventionsgruppe mit der Verwendung von PuraStat® eingeteilt. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der Wärmetherapie in der Interventionsgruppe

gegenüber der Kontrollgruppe (49,3% vs. 99,6%). Auch die komplette Wundheilung nach vier Wochen nach der ESD war in der Interventionsgruppe mit 48,8% deutlich höher als in der Kontrollgruppe (25%). PuraStat® erwies sich als ein effektives Hämostatikum und reduzierte die Notwendigkeit der Hitzetherapie bei Blutung im Rahmen einer ESD. Die Autoren vermuten, dass PuraStat® auch eine Rolle bei der Wundheilung spielen könnte (63).

De Nucci veröffentlichte 2020 eine Studie über 77 Patienten mit OGIB oder UGIB im Zeitraum von zwei Jahren. 50 Patienten hatten eine Blutung aufgrund einer vorangegangenen interventionellen Endoskopie (endoskopische Mukosaresektion (EMR), endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP)), 27 hatten andere Ursachen wie Ulzera, Karzinome oder Angiektasien. Darunter waren 13 spritzende und 64 Sickerblutungen. PuraStat® wurde in dieser Studie erst nach Versagen von mindestens zwei konventionellen Verfahren angewendet. Hierbei war PuraStat® bei 90,9% erfolgreich, bei 41 Patienten wurde mindestens eine zusätzliche Methode zum Erreichen der Hämostase angewendet. Zu Re-Blutungen kam es in 10% der Fälle. Bei 16 Patienten trat die Blutung während einer Intervention auf und diese konnte nach der Verabreichung von PuraStat® erfolgreich beendet werden. PuraStat® zeigte sich in dieser Studie sicher, effektiv und praktikabel zur Kontrolle von GIB und war nicht hinderlich bei endoskopischen Interventionen (64).

In einer Arbeit von Soons 2020 wurden 48 Patienten mit großen Läsionen an Ösophagus und Duodenum (über 1 cm) oder am Kolorektum (über 2 cm) mit adjuvanter PuraStat®-Applikation versorgt. Die Applikation erwies sich als einfach, dauerte durchschnittlich 2,0 min und 3 ml waren ausreichend für Defekte zwischen 1 und 5 cm. In 15,9% der Fälle kam es zu einer Re-Blutung, diese traten meist im Duodenum auf. Als Ergebnis der Studie wurde PuraStat® als sicher und praktikabel bezeichnet, es verlängerte nicht den Eingriff und die Re-Blutungsrate war vergleichbar mit anderen Blutstillungstechniken (65).

In einem von Wong 2020 veröffentlichten Case Report wurde bei einem 49-jährigem Patienten mit nasopharyngealer Stenose nach Radiotherapie PuraStat® verwendet und es hat geholfen, obstruktive Symptome zu vermeiden (66).

## 1.4 Zielsetzung der Arbeit

Es gibt etablierte endoskopische Blutstillungsverfahren, die jedoch abhängig von der zugrundeliegenden Blutungsquelle und -lokalisierung vielfach bereits bei der Applikation als nicht ausreichend erfolgsversprechend beurteilt werden können. Von dem Einsatz von PuraStat® wird erwartet, dass das Spektrum endoskopisch-interventioneller Blutstillungsverfahren erweitert wird. Diese Arbeit soll die Effektivität und Sicherheit von PuraStat® bei der endoskopischen Stillung aktiver GIB untersuchen unter Berücksichtigung einer primären und sekundären Anwendung.

## 2. Material und Methodik

### 2.1 Multizentrische prospektive Studie

Die Datenerhebung zur vorliegenden Studie erfolgte im Zeitraum vom 01.07.2017 bis 31.12.2018 an insgesamt 15 Kliniken innerhalb Deutschlands. Darunter waren alle drei Standorte der Charité Universitätsmedizin Berlin mit Studienzentrum am Campus Benjamin Franklin. Außerdem beteiligten sich mit der Park-Klinik-Weißensee, dem Bundeswehrkrankenhaus Berlin und dem Sana Klinikum Lichtenberg drei weitere Kliniken aus Berlin. Das DRK Krankenhaus Grevesmühlen lieferte mit 20 eingeschlossenen Patienten insgesamt die meisten Patientendaten außerhalb der Charité. Sechs Kliniken haben weniger als fünf Patienten rekrutiert. Eine Übersicht über die teilnehmenden Kliniken und die eingeschlossenen Patienten gibt die Tabelle 1.1.

An allen teilnehmenden Zentren wird die therapeutische Notfallendoskopie durch einen 24-Stunden-Bereitschaftsdienst abgedeckt. Jeder der am Rufdienst teilnehmenden Ärzte beherrscht durch langjährige Erfahrung die Versorgung von akuten GIB. Bevor die ersten Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, haben alle Ärzte der teilnehmenden Kliniken eine Einweisung in die Anwendung von PuraStat® erhalten. Die Entscheidung zur Applikation von PuraStat® als Erst- oder Zweitlinientherapeutikum wurde von den jeweiligen Untersuchern je nach individueller Situation des Patienten und der Präsentation der Blutung getroffen.

Das Arztgeheimnis und die ärztliche Schweigepflicht wurden zu jedem Zeitpunkt erfüllt, die Studie wurde als prospektive Multi-Center-Studie der Ethikkommission der Charité vorgelegt und unter der Antragsnummer EA4/082/17 genehmigt. Eine Probandenversicherung für alle Studienteilnehmer wurde bei der HDI Global SE mit der Versicherungsnummer 57 010326 03017 abgeschlossen. Im Deutschen Register Klinischer Studien wurde die Studie unter der Nummer DRKS00012480 offiziell registriert.

Die teilnehmenden Kliniken wurden aufgefordert, den ausgefüllten CRF (Case Report Form)-Bogen nach Abschluss der Datenerfassung anonymisiert als Scan an die endoskopische Abteilung des Campus Benjamin Franklin der Charité zurückzuschicken.



Dort wurde sie im Studienzentrum archiviert. Die Patienten sollten, sofern vor der Notfall-Endoskopie möglich, ein schriftliches Einverständnis in die Studie geben.

Die Untersuchungen, die an der Charité durchgeführt wurden, wurden separat ausgewertet. Unter Verwendung des SAP-Programms wurden alle endoskopischen Interventionen im angegebenen Zeitraum auf die Verwendung von PuraStat® hin ausgewertet und die Untersuchungsdaten mit Hilfe des Leiters der Endoskopie am Charité Campus Benjamin Franklin, PD Dr. Christian Bojarski, in die CRF-Bögen übertragen.

**Tabelle 3: Teilnehmende Zentren**

<b>Teilnehmendes Zentrum</b>	<b>Patienten</b>	<b>Ort</b>
1. DRK Krankenhaus Grevesmühlen	20	Grevesmühlen
2. Charité Campus Virchow-Klinikum	17	Berlin
3. Charité Campus Benjamin Franklin	15	Berlin
4. Medizinische Hochschule Hannover	9	Hannover
5. Park-Klinik-Weißensee	9	Berlin
6. Bundeswehrkrankenhaus Berlin	8	Berlin
7. Marienhospital Osnabrück	8	Osnabrück
8. Klinikum Mittleres Erzgebirge, Haus Zschopau	7	Zschopau
9. Universitätsmedizin Mainz	6	Mainz
10. Campus Charité Mitte	3	Berlin
11. Dietrich-Bonhoeffer-Klinikum Neubrandenburg	3	Neubrandenburg
12. Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau	3	Halle
13. Sana-Klinikum-Lichtenberg	3	Berlin
14. Städtisches Krankenhaus Dresden Neustadt	3	Dresden
15. Universitätsklinik Erlangen	2	Erlangen

## 2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

### 2.2.1 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien in die Pilot-Studie war die Anwendung von PuraStat® zur endoskopischen Blutstillung bei OGIB oder UGIB. Der eingeschlossene Patient sollte mindestens 18 Jahre alt sein und es sollte, soweit vor der Notfall-Endoskopie möglich, ein schriftliches Einverständnis des Patienten vorliegen. Im Notfalleinsatz sowie bei beatmeten Patienten wurde der mutmaßliche Patientenwille angenommen, es wurde dann von einem Einverständnis zur Anwendung von PuraStat® und zur Teilnahme an der Studie ausgegangen. In diesen Fällen wurde das Blutstillungsgel auch ohne schriftliches Einverständnis des Patienten eingesetzt.

### 2.2.2 Ausschlusskriterien

Die Applikation von PuraStat® bei akuten varikösen Blutungen wird nicht empfohlen, daher wurden in dieser Studie nur nicht-variköse GIB eingeschlossen. Ansonsten wurden keine Ausschlusskriterien festgelegt. PuraStat® konnte auch nach der Anwendung von anderen Verfahren verwendet werden (sekundärer Einsatz).

Es wurden insgesamt 118 CRF-Bögen ausgewertet. Ausgeschlossen wurden sechs PuraStat®-Anwendungen, weil sie als Blutungsprophylaxe erfolgten. Eine weitere Intervention wurde ausgeschlossen, da es sich um einen Folgeeingriff bei einem bereits eingeschlossenen Patienten handelte. Insgesamt wurden 111 Patienten in die Studie eingeschlossen.

### 2.3 CRF-Bogen

Die Auswertung der PuraStat®-Anwendung erfolgte mittels eines selbst erstellten CRF (Case Report Form) - Bogens, der verschiedene Daten zum Patienten und zur Prozedur abgefragt hat. Zum einen wurden soziodemografische Daten des Patienten wie Geburtsjahr und Geschlecht notiert sowie das Untersuchungsdatum mit Angabe des teilnehmenden Zentrums.

Außerdem wurden die Ursache, die Lokalisation, die Aktivität im Sinne der Forrest-Klassifikation (Forrest IA-IB, Forrest IIA-IIIC) und die Quelle der Blutung erfasst. Der Einsatz von PuraStat® wurde in die Untergruppen der primären und sekundären Verwendung unterteilt. Der Einsatz von PuraStat® galt als primär, wenn PuraStat® als erste blutstillende Maßnahme während der Notfall-Endoskopie verwendet wurde. Unter dem sekundären Einsatz war die Applikation von PuraStat® nach vorheriger Anwendung anderer etablierter Blutstillungsverfahren zu verstehen. Auch nach der Applikation von PuraStat® als Erstlinientherapeutikum konnten trotz Erreichen einer initialen Hämostase entsprechend der Leitlinien und im Ermessen des Untersuchers weitere Blutstillungstechniken angewendet werden, die auch erfasst wurden.

Weiterhin konnte auf dem CRF-Bogen der genaue Verbrauch von PuraStat® in Milliliter sowie die Kombination mit anderen etablierten Blutstillungsverfahren (u.a. Injektion von Suprarenin oder Fibrin, Anzahl der Hämoclips) angegeben werden. Einige Laborwerte (Hämoglobin, INR, Thrombozyten) wurden vor und nach dem Eingriff abgefragt sowie die eventuelle Substitution von Blutprodukten (Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate, Plasma) oder einem Antidot bei Antikoagulation.

Als Follow-Up wurde die Stabilität des Patienten über drei und sieben Tage in Bezug auf eine erneute Blutung erfasst. Als Rezidivblutung galt ein Auftreten klinischer Blutungszeichen im erfassten Zeitraum. Eine generelle Second-Look-Endoskopie war nicht vorgesehen. Ob im Verlauf eine Re-Endoskopie oder ein chirurgischer Eingriff zur erneuten Blutstillung notwendig waren, konnte separat vermerkt werden. Am Ende des CRF-Bogens konnte der Untersucher angeben, ob er insgesamt mit der Anwendung von PuraStat® zufrieden war, ob Komplikationen auftraten und es blieb noch Platz für eigene Anmerkungen. Der CRF-Bogen ist in Abbildung 3 dargestellt.

**Anlage: CRF-Bogen:**  
**Endoskopische Blutstillung mit PuraStat® - Eine prospektive Multicenter-Studie zum Einsatz von PuraStat® bei gastrointestinalen Blutungen**

Patientenschlüssel: 00 \_\_. \_\_. \_\_      Geburtsjahr: 19 \_\_      Geschlecht: m / f  
 Untersuchungsdatum: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . 201 \_\_\_\_  
 Teilnehmendes Zentrum: \_\_\_\_\_

**Protokoll der Notfallendoskopie**

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Obere gastrointestinale Blutung  | <input type="checkbox"/> Untere gastrointestinale Blutung |
| <input type="checkbox"/> Thrombozyteng aggregationshemmer | <input type="checkbox"/> Orale Antikoagulation (Marcumar) |
| <input type="checkbox"/> NOAK/ DOAK                       | <input type="checkbox"/> Heparin unfraktioniert           |

**Blutungslokalisation**

- |                                    |  |
|------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> Ösophagus | <input type="checkbox"/> linkes Kolon  |
| <input type="checkbox"/> Magen     | <input type="checkbox"/> rechtes Kolon |
| <input type="checkbox"/> Duodenum  | <input type="checkbox"/> Jejunum/Ileum |

**Aktivität der Blutung**

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Forrest Ia (Spritzende Blutung) | <input type="checkbox"/> Forrest Ib (Sickerblutung) |
| <input type="checkbox"/> Forrest IIa (Gefäßstumpf)       | <input type="checkbox"/> Forrest IIb (Koagel)       |
| <input type="checkbox"/> Forrest IIc (Hämatin)           |   |

**Blutungsquelle:**

- Ulkus     Tumor     nach EMR/ESD     Sonstige: \_\_\_\_\_

**Primärer Einsatz von PuraStat®**     ja     nein

**Verbrauch PuraStat®**     1 ml     3 ml     5 ml     \_\_\_\_\_ ml

**Anwendung in Kombination mit etablierter Blutstillungsverfahren**     ja     nein

Injektionstherapie mit Suprarenin \_\_\_\_\_ ml

Injektionstherapie mit Fibrin \_\_\_\_\_ ml

**Hämoclip-Applikation**     ja     nein    **Anzahl Clips** \_\_\_\_\_

**Primäre Blutstillung durch PuraStat® erreicht?**     ja     nein

**Hb-Wert vor PuraStat®:** \_\_\_\_\_    **Hb-Wert 2 Tage p.i.** \_\_\_\_\_

**INR/Thrombozyten vor PuraStat®:** \_\_\_\_\_    **INR/Thrombozyten 2 d p.i.** \_\_\_\_\_

**Substitution von EK**     ja     nein    Anzahl: \_\_\_\_\_

**Substitution von TK**     ja     nein    Anzahl: \_\_\_\_\_

**Substitution von Plasma**     ja     nein    Anzahl: \_\_\_\_\_

**Substitution von Antidot**     ja     nein    Anzahl: \_\_\_\_\_

**Patient über 3 Tage stabil?**     ja     nein

**Patient über 7 Tage stabil?**     ja     nein

**Erfolgte eine Re-Endoskopie mit erneuter Blutstillung?**     ja     nein

**Blutstillung im Verlauf chirurgisch?**     ja     nein

**War der Untersucher mit PuraStat® zufrieden?**     ja     nein (Angabe nach Tag 7)

**Komplikationen?**     nein     ja     welche: \_\_\_\_\_

**Anmerkungen:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Den ausgefüllten CRF-Bogen bitte als Scan an [endo-cbf@charite.de](mailto:endo-cbf@charite.de) senden

**Abbildung 3: CRF-Bogen**

## 2.4 Ziel der Studie

In dieser prospektiven Multi-Center-Pilot-Studie sollte die Effektivität von PuraStat® bei der endoskopischen Blutstillung evaluiert werden. Dabei sollten akute aktive OGIB und UGIB mit dem neuen endoskopischen Blutstillungsgel PuraStat® behandelt werden, wenn die endoskopischen Standardverfahren zur Blutstillung nicht erfolgsversprechend erschienen. Bestand nach erfolgter frustraner Blutstillung mit den üblichen Methoden weiterhin eine Blutungsaktivität, konnte eine Anwendung von PuraStat® als sekundäres Verfahren versucht werden. Primärer Endpunkt war das Erreichen einer suffizienten Blutstillung mittels PuraStat®. Als sekundäre Endpunkte wurden die Rezidivblutungsrate drei und sieben Tage nach Indexendoskopie und das Risiko- bzw. Nebenwirkungsprofil von PuraStat® festgesetzt. Ferner wurde die Zufriedenheit der Untersucher mit der Methode erfasst.

## 2.5 Statistische Auswertung

Die Daten aus den im Studienzentrum gesammelten CRF-Bögen wurden primär numerisch kodiert und in eine Tabelle des Statistik-Programms SPSS übertragen. In Kooperation mit dem Biometrischen Institut der Charité erfolgte die statistische Auswertung.

Die Studie wurde als Multi-Center-Pilot-Studie geplant, um die Effektivität der Verwendung von PuraStat® im klinischen Alltag anhand einer größeren Patientenpopulation und in verschiedenen klinischen Settings besser beurteilen zu können.

Vor der Studie wurde eine Fallzahlschätzung mit der Software nQuery 6.0 durchgeführt. Mit einer Fallzahl von 97 Patienten kann für eine erwartete Hämostaserate von 90% ein zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall mit einer Abweichung von  $\pm 6\%$  kalkuliert werden. Zur statistischen Analyse wurden mithilfe des SPSS-Programms Standardabweichungen sowie Konfidenzintervalle berechnet. Mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson wurde überprüft, ob ein signifikanter Unterschied zwischen zwei vergleichbaren Patientengruppen besteht. Bei der Bestimmung des Signifikanzniveaus wird ein p-Wert  $\leq 0,05$  als statistisch signifikant angenommen.

# 3. Ergebnisse

## 3.1 Teilnehmerbeschreibung

In Tabelle 4 sind die Baseline-Daten aller 111 eingeschlossenen Patienten aufgeführt.

**Tabelle 4: Baseline-Daten**

Baseline-Daten	n	%
N	111	
Geschlecht (männlich/weiblich)	68/43	61/39
Alter (y ± SD)	68 ± 15	
Alter männlich (y ± SD)	68 ± 16	
Alter weiblich (y ± SD)	68 ± 14	
Blutungsursache		
Obere GI-Blutung	75	68
Mittlere GI-Blutung	1	1
Untere GI-Blutung	33	30
Thrombozytenaggregationshemmer	2	2
Blutungslokalisierung		
Ösophagus	10	9
Magen	31	28
Duodenum	36	32
Jejunum/Ileum	1	1
Linkes Kolon	18	16
Rechtes Kolon	14	14
Blutungsaktivität		
Forrest IA	7	6
Forrest IB	76	69
Forrest IIA	16	14
Forrest IIB	6	5
Forrest IIC	6	5
Blutungsquelle		
Ulkus	42	38
Tumor	15	14
Nach EMR/ESD	24	22
Sonstiges	30	27

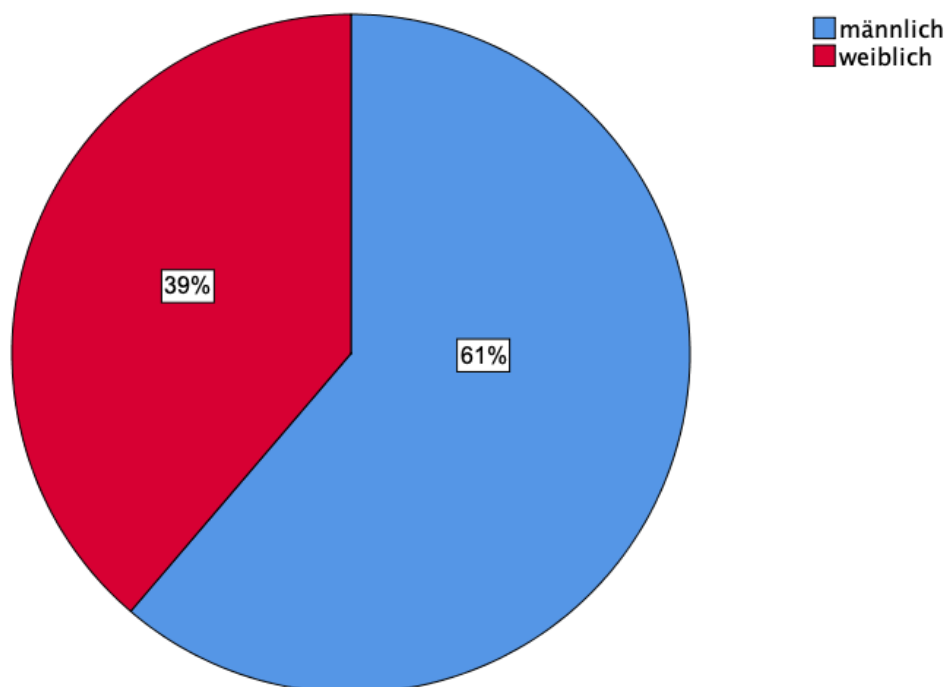
### 3.1.1 Geschlecht und Alter

Die Studiengruppe setzte sich mehrheitlich aus männlichen Teilnehmern zusammen, es wurden insgesamt 68 (61%) Männer und 43 (39%) Frauen eingeschlossen.

Das Alter der Studienteilnehmer lag zum Zeitpunkt der Notfallendoskopie zwischen 18 und 99 Jahren.

Bei den weiblichen Patientinnen betrug das Durchschnittsalter  $68 \pm 14$  Jahre, die jüngste eingeschlossene Patientin war 34 Jahre alt und die älteste 97 Jahre alt.

Der jüngste männliche Patient war bei der Intervention 18 Jahre alt, der älteste 99 Jahre alt. Das Durchschnittsalter bei den Männern betrug  $68 \pm 16$  Jahre.

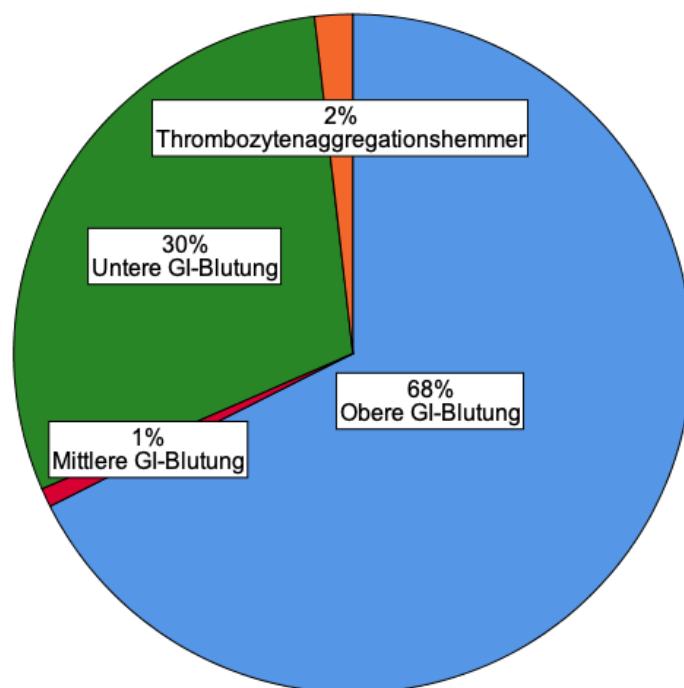


**Abbildung 4: Geschlechterverteilung**

### 3.1.2 Blutungsursachen

Die häufigste Ursache der GIB war mit 68% (75/111) der Fälle eine OGIB. UGIB waren nur in 33 der Notfallendoskopien ursächlich.

In einer einzigen Intervention trat eine MGIB auf, zur besseren Übersicht wird diese im weiteren Verlauf dieser Arbeit zu den UGIB gezählt. In zwei Fällen wurde eine Thrombozytenaggregationshemmung (2%) als hauptsächliche Blutungsursache angesehen.



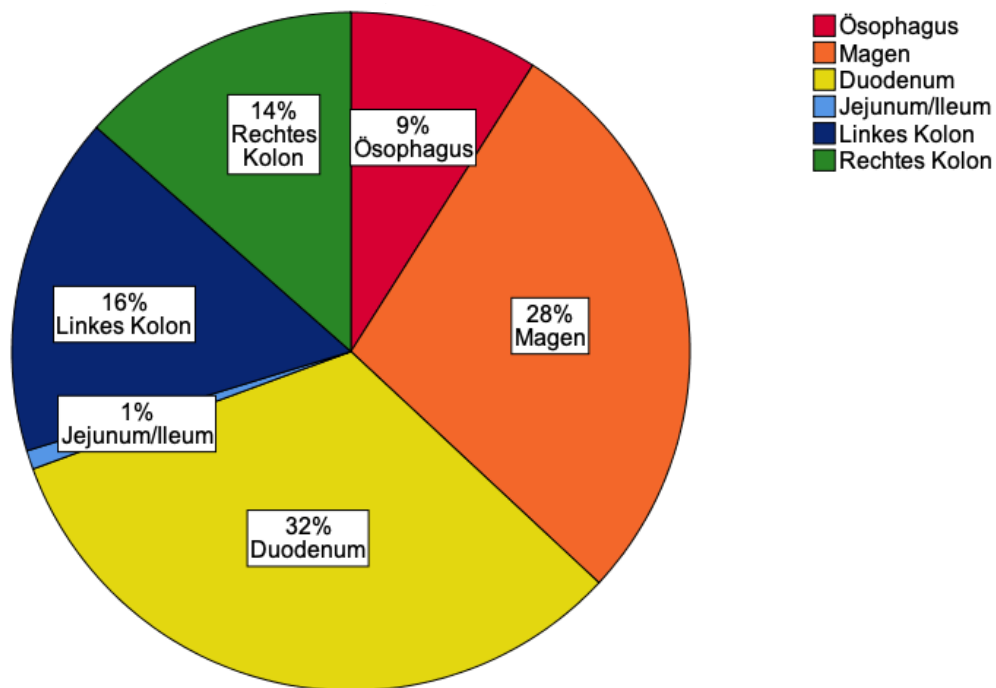
**Abbildung 5: Blutungsursache**

### 3.1.3 Blutungslokalisierung

Die Mehrzahl der eingeschlossenen Patienten erlitten eine OGIB (70%, 78/111), davon waren 10 (13%) im Ösophagus, 31 (40%) im Magen und mit 37 (47 %) am meisten im Duodenum/Jejunum lokalisiert.

Nur 33 (30%, 33/111) der eingeschlossenen Patienten mussten aufgrund einer UGIB mit einer endoskopischen Intervention behandelt werden. Davon waren 15 (14%) im rechten Kolon und 18 (16%) im linken Kolon lokalisiert.





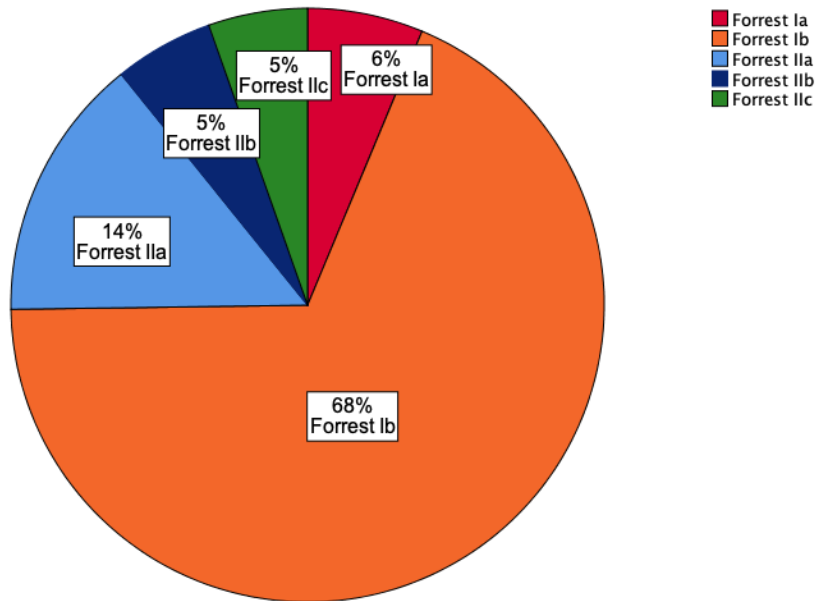
**Abbildung 6: Blutungslokalisierung**

### 3.1.4 Blutungsaktivität

Die Blutungsaktivität bei der Studiengruppe umfasste vor allem die aktiven Forrest I-Blutungen. Mit 69% (76/111) stellte die Gruppe der Sickerblutungen (Forrest IB) die größte Teilnehmerzahl dar, spritzende Forrest IA-Blutungen traten mit 6% (7/111) nur selten auf.

Bei den inaktiven Forrest II-Blutungen gab es mit 14 % (16/111) am meisten Läsionen mit Gefäßstumpf (Forrest IIA), koagel- bzw. hämatinbedeckte Läsionen (Forrest IIB/IIC) traten bei jeweils 6 Patienten (5%) auf.

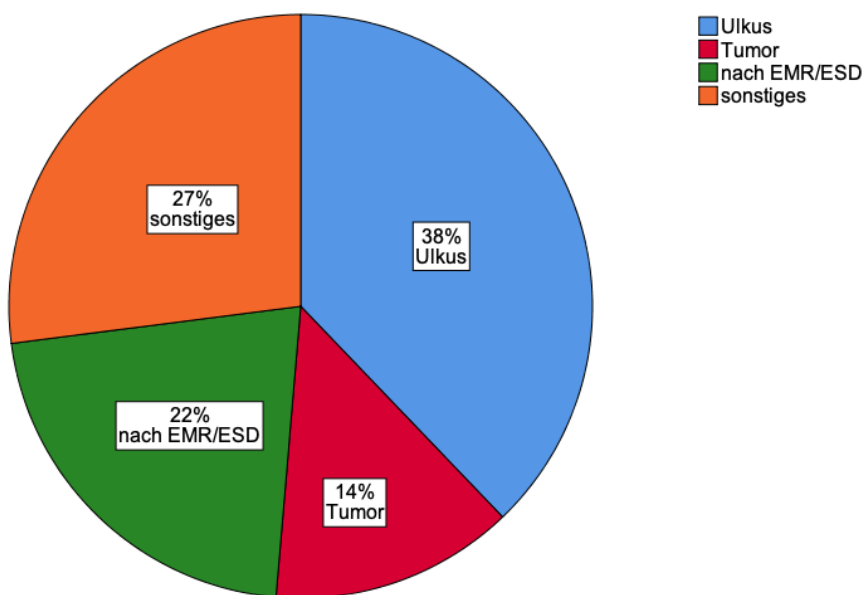
Die Forrest-Klassifikation ist grundsätzlich nur für OGIB evaluiert, im Rahmen dieser Studie machte es dennoch Sinn, auch bei der UGIB die Aktivität analog zur Forrest-Klassifikation zu bestimmen. Hierdurch konnte das Gesamtkollektiv der eingeschlossenen Studienpatienten einheitlich betrachtet werden.



**Abbildung 7: Blutungsaktivität**

### 3.1.5 Blutungsquelle

Als häufigste Blutungsquelle wurde mit 38% (42/111) ein Ulkus angegeben, 22% (24/111) der GIB traten nach EMR/ESD auf und 14% (15/111) waren Tumorblutungen. 27% (30/111) der eingeschlossenen Notfallendoskopien hatten andere Blutungsursachen, diese sind in Tabelle 5 aufgeführt. Insgesamt waren 41% (46/111) der untersuchten Blutungen iatrogen verursacht.



**Abbildung 8: Blutungsquelle**

**Tabelle 5: Sonstige Blutungsquellen**

<b>Sonstige Blutungsquellen</b>	<b>Häufigkeit</b>
Divertikelblutung	5x
Angiektasie	2x
Biopsie	2x
Papillotomie	2x
Nach Polypektomie	2x
Anastomose	1x
Basis OTSC-Clip	1x
Biopsie aus Residuum nach FTRD	1x
Duodenalvarize	1x
Gefäßstumpf	1x
Mallory-Weiss-Läsion	1x
Nach Burried-Bumper-Mobilisation	1x
Nach eFTR	1x
Nach Stent (ERCP)	1x
Pankreatikogastrostomie	1x
PE nach Ösophagojejunostomie	1x
PEG-Eintrittsstelle	1x
Perforation nach ÖGD extern	1x
Pouch	1x
Refluxösophagitis mit Blutung	1x
Schleimhautblutung	1x
Schlingenbiopsie	1x

### 3.1.6 Laborwerte

Die Laborwerte vor und nach der Anwendung von PuraStat® zeigten insgesamt nur geringe Veränderungen. Der Hämoglobin-Wert vor der Intervention betrug  $9,5 \pm 3$  g/dl und danach  $9,4 \pm 2$ . Die Thrombozyten vor der PuraStat®-Applikation waren  $232 \pm 112$ , danach  $228 \pm 119$ . Der INR vor PuraStat® betrug  $0,9 \pm 0,3$  und nach der Notfallendoskopie  $0,8 \pm 0,3$ . 12 Patienten (11%) wiesen zum Zeitpunkt der Endoskopie eine beeinträchtigte Blutgerinnung bzw. Thrombozytenfunktion mit einem INR  $> 1,5$  oder einer Thrombozytenzahl  $< 50/\text{nl}$  auf.

### 3.1.7 Blutprodukte/Medikamente

Mit 49% (54/111) erhielten fast die Hälfte aller eingeschlossenen Patienten Blutprodukte bzw. ein Antidot. Von den 111 eingeschlossenen Studienteilnehmern bekamen 41 (37%) Erythrozytenkonzentrate verabreicht, die Anzahl variierte zwischen einer und zehn Transfusionen. Im Mittelwert  $1,3 \pm \text{SD } 2,2$ . Vier Patienten erhielten Thrombozytenkonzentrate, davon mindestens eins und maximal zwei, Mittelwert  $0,05 \pm \text{SD } 0,25$ . In acht Fällen wurde Plasma verabreicht, davon mindestens zwei und maximal acht. Nur ein Patient erhielt ein Antidot (Tranexamsäure).

**Tabelle 6: Blutprodukte/Antidot**

<b>Anzahl</b>	<b>EKs</b>	<b>TKs</b>	<b>Plasma</b>	<b>Antidot</b>
<b>0</b>	70	107	103	110
<b>1</b>	3	3	0	1
<b>2</b>	14	1	5	0
<b>3</b>	1	0	0	0
<b>4</b>	10	0	1	0
<b>5</b>	2	0	0	0
<b>6</b>	4	0	0	0
<b>7</b>	0	0	0	0
<b>8</b>	1	0	1	0
<b>9</b>	1	0	0	0
<b>10</b>	1	0	0	0

### 3.1.8 Einsatz weiterer Blutstillungstechniken

Bei 64 endoskopischen Interventionen wurden weitere Blutstillungsverfahren angewendet. Am meisten wurden Hämoclips und Suprarenin verwendet. Nur selten wurden Fibrin und APC eingesetzt. Hemospray™ und Metallstent kamen nur jeweils einmal zum Einsatz. Eine Übersicht über die angewendeten Verfahren gibt die Tabelle 7.

**Tabelle 7: Einsatz weiterer Blutstillungstechniken**

**Einsatz weiterer Blutstillungsverfahren**

---

Hämoclip	39/64
Suprarenin	22/64
Suprarenin + Fibrin	4/64
APC	4/64
Fibrin	2/64
Fibrin + APC	1/64
Hemospray™	1/64
Metallstent	1/64

## 3.2 Primäre und sekundäre Anwendung

### 3.2.1 Primärer Einsatz von PuraStat®

In 71% (79/111) der eingeschlossenen endoskopischen Interventionen wurde PuraStat® primär angewendet. Eine sekundäre Applikation von PuraStat® nach der Anwendung anderer Blutstillungsverfahren erfolgte bei 29% der Fälle (32/111).

Bei 41% (32/79) der untersuchten Notfallendoskopien, bei denen PuraStat® primär appliziert wurde, erfolgte eine Kombination mit anderen Blutstillungstechniken. Dabei wurden am häufigsten Hämoclips (19/32) und Suprarenin (11/32) eingesetzt. Jeweils nur einmal wurden APC, Hemospray™ und Metallstent verwendet (je 1/32).

Die Blutstillung durch den primären Einsatz von PuraStat® war in 94% (74/79, 95% CI 88-99%) erfolgreich, davon 49/74 im oberen und 25/74 im unteren GI-Trakt. In dieser Untergruppe wurden bei 43% (32/74, 95% CI 32-54) der Patienten zusätzliche etablierte Verfahren eingesetzt, abhängig von der klinischen Präsentation der Blutung und wenn es der Untersucher auch in Hinblick auf die Empfehlungen der aktuellen Leitlinien als sinnvoll erachtete.

### 3.2.2 Sekundärer Einsatz von PuraStat®

Zum sekundären Einsatz von PuraStat® kam es bei 32 der 111 eingeschlossenen Patienten. Dabei erfolgte in 75% der Fälle (24/32, 95% CI 59-91%) eine Blutstillung durch PuraStat®. Vor der Verwendung von PuraStat® wurden in den meisten Fällen Hämoclips (20/32) und Suprarenin (15/32), gefolgt von Fibrin (7/32) und APC (4/32) verwendet. Diese Verfahren wurden alleine verwendet oder kombiniert.

### 3.2.3 Primäre vs. sekundäre Anwendung von PuraStat®

#### 3.2.3.1 Blutstillung

Bei der Gegenüberstellung von primärer zu sekundärer Anwendung trat bei 74 primären Anwendungen eine Blutstillung durch PuraStat® ein und nur in fünf Fällen blieb PuraStat® erfolglos. Bei der sekundären Anwendung trat dahingegen nur in 24 Endoskopien eine Blutstillung ein und in acht Fällen kam es zu keiner ausreichenden Hämostase.

Der Chi-Quadrat-Test zeigte eine Signifikanz von 0,006 ( $< 0,05$ ) und somit einen hoch signifikanten Zusammenhang, so dass anzunehmen ist, dass PuraStat® bei der primären Anwendung erfolgreicher ist als bei der Anwendung nach anderen Blutstillungstechniken.

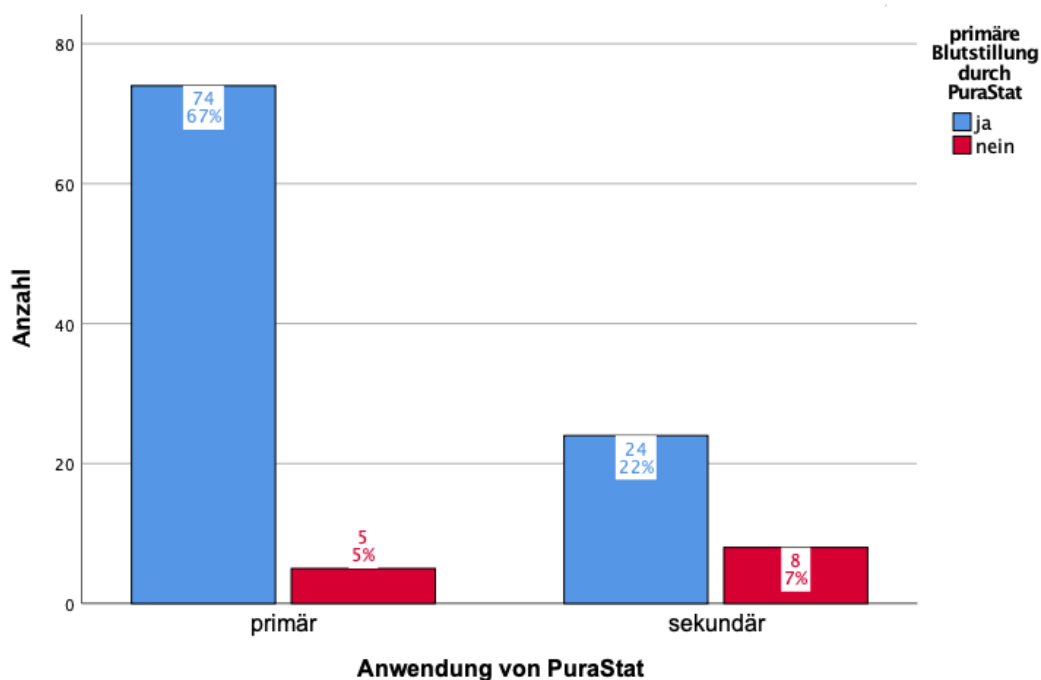
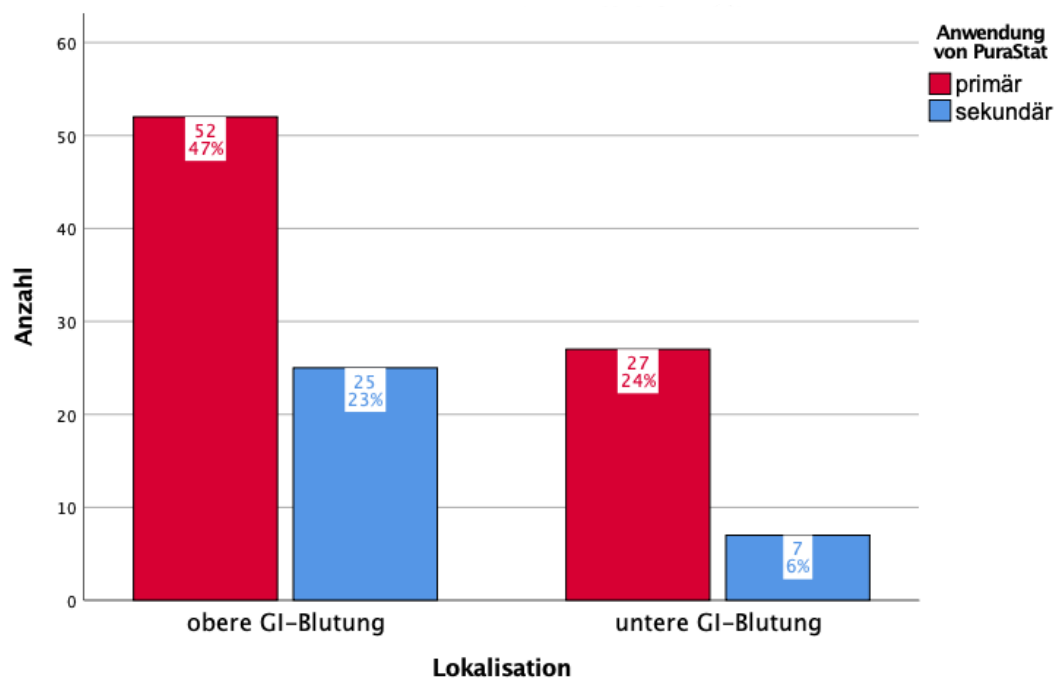


Abbildung 9: Primäre und sekundäre Anwendung von PuraStat®

### 3.2.3.2 Blutungslokalisierung

PuraStat® wurde bei den OGIB in 52 Fällen primär und in 25 Fällen sekundär angewendet. Bei den UGIB erfolgte die Applikation von PuraStat® bei 27 der eingeschlossenen Patienten primär und bei sieben Patienten sekundär.

Ein Zusammenhang zwischen der Lokalisation der Blutung und der primären bzw. sekundären Applikation von PuraStat® ist nicht anzunehmen ( $p=0,203$ ).

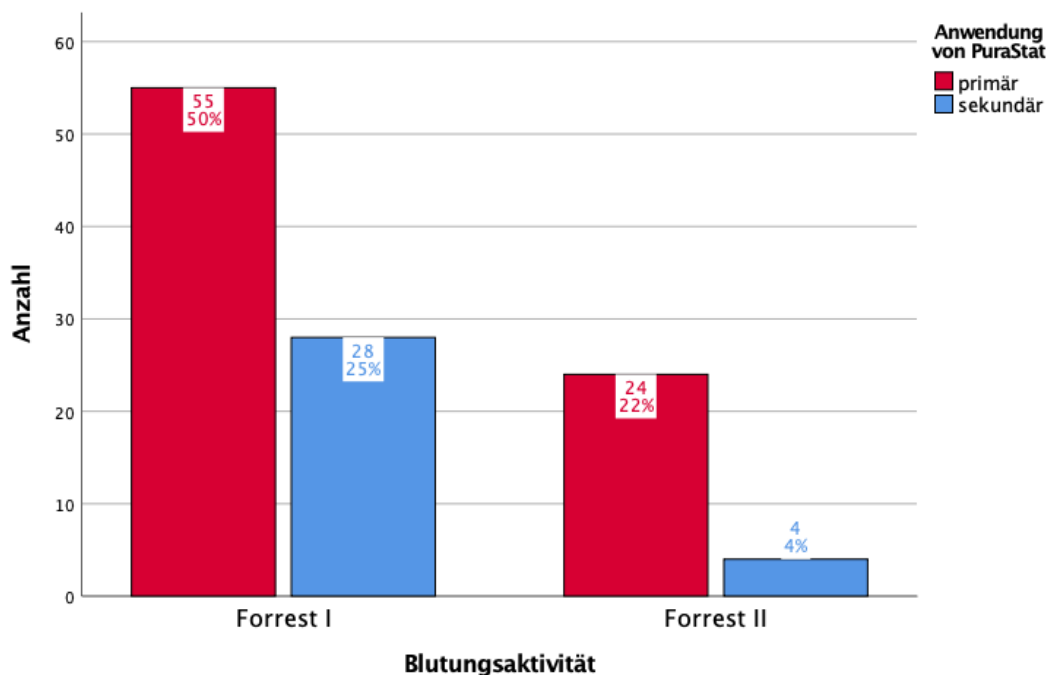


**Abbildung 10: Anwendung von PuraStat® nach Blutungslokalisierung**

### 3.2.3.3 Blutungsaktivität

PuraStat® wurde bei 55 Forrest I-Blutungen primär angewendet und bei 28 sekundär. Bei den Forrest II-Blutungen wurde PuraStat® in 24 Fällen primär und in vier Fällen sekundär verwendet.

Der Zusammenhang zwischen der Blutungsaktivität und der Anwendung von PuraStat® ist mit  $p=0,049$  als signifikant anzusehen.



**Abbildung 11: Anwendung von PuraStat® nach Blutungsaktivität**

### 3.3 Blutstillung durch PuraStat®

#### 3.3.1 Blutstillung insgesamt

Insgesamt erfolgte in 88% (98/111, 95% CI 82-94%) der untersuchten Notfallendoskopien eine initiale Blutstillung mit PuraStat®. Von diesen 98 GIB waren 64 im oberen, eine im mittleren und 31 im unteren GI-Trakt lokalisiert und zwei traten aufgrund von Thrombozytenaggregationshemmern auf.

#### 3.3.2 Blutstillung nach Lokalisation

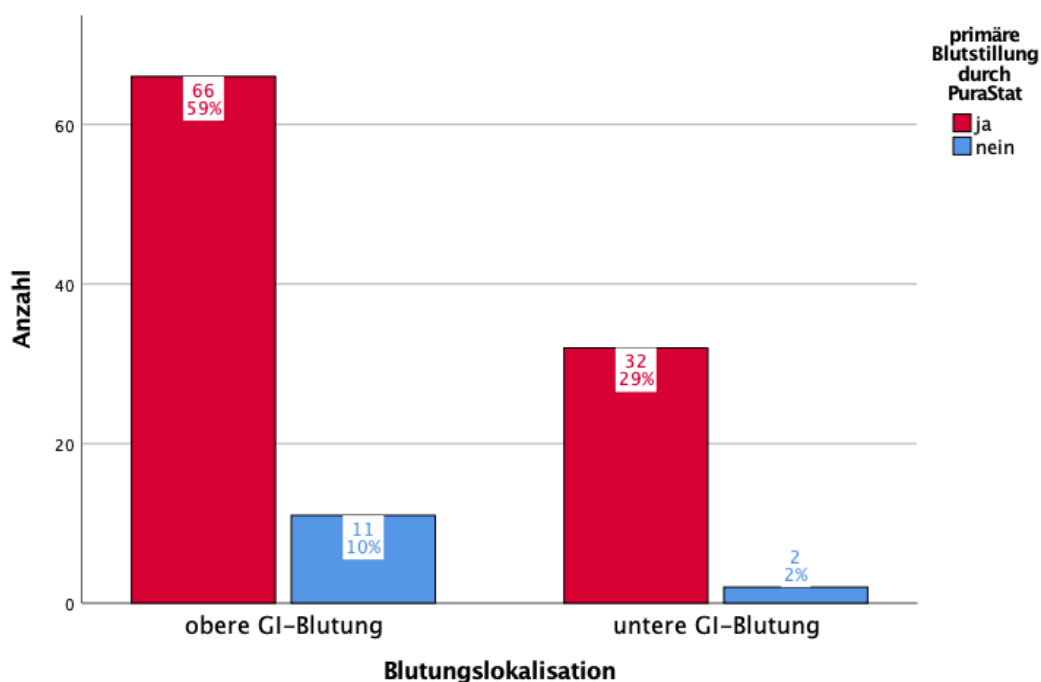
Bei OGIB kam es bei 66 Endoskopien zur primären Blutstillung mit PuraStat®, in elf Fällen gelang dies nicht und es kamen weitere Blutstillungstechniken wie Hämoclips, Suprarenin, Fibrin oder Hemospray™ zum Einsatz.

Bei einer Notfallendoskopie aus dem Charité Campus Virchow-Klinikum trat eine flächenhafte Ösophagusblutung auf und die Untersucher sahen nach der frustrierten Anwendung von PuraStat® keine Möglichkeit zur endoskopischen Therapie. Im Verlauf trat aber keine Re-Blutung auf, es erfolgte weder eine Re-Endoskopie noch eine



Operation und der Patient blieb über eine Woche stabil, so dass von einem spontanen Sistieren der Blutung auszugehen ist.

Bezogen auf die UGIB waren 32 Anwendungen von PuraStat® erfolgreich und nur zwei erreichten keine ausreichende Hämostase. In einem Fall mussten Hämoclips verwendet werden und einmal erfolgte eine elektrochirurgische Koagulation. Ein Zusammenhang zwischen erreichter Blutstillung und der Lokalisation besteht nicht ( $p=0,204$ ).

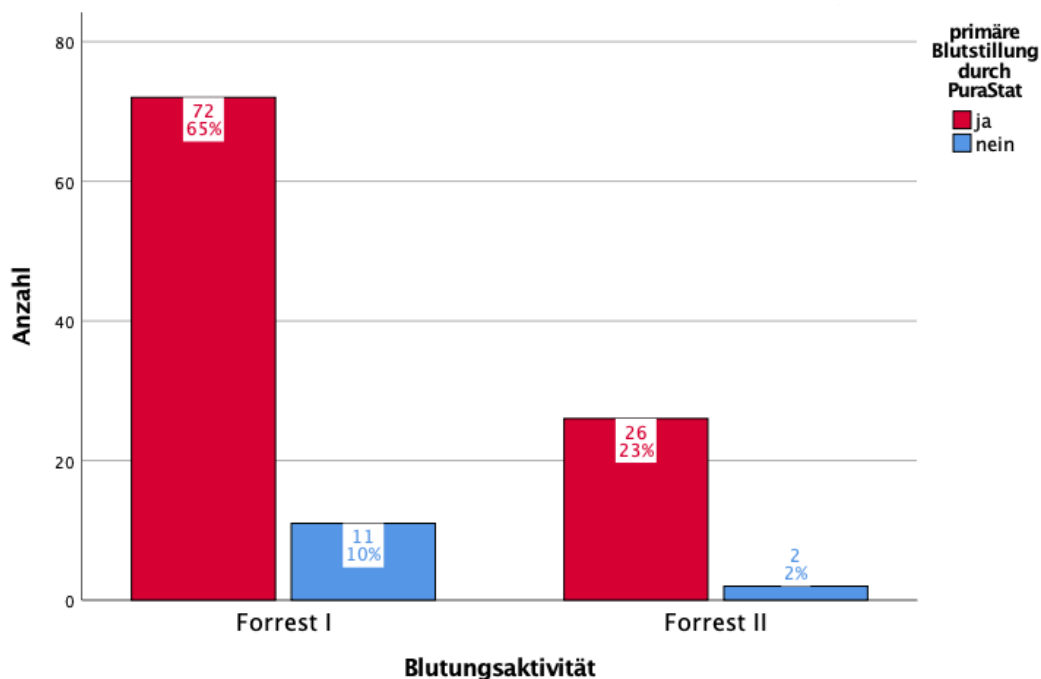


**Abbildung 12: Erfolg von PuraStat® nach Blutungslokalisierung**

### 3.3.3 Blutstillung nach Aktivität

Bei 72 aktiven und 26 inaktiven Blutungen war PuraStat® erfolgreich. Keine ausreichende Blutstillung wurde bei elf Forrest I- und bei zwei Forrest-II-Blutungen erreicht.

Aufgrund eines  $p=0,385$  besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Blutungsaktivität und dem Erfolg von PuraStat®.



**Abbildung 13: Erfolg von PuraStat® nach Blutungsaktivität**

### 3.4 Re-Blutungsrate

Zur Re-Blutung kam es bei insgesamt 18 der 111 eingeschlossenen Studienpatienten, darunter mussten 13 erneut endoskopiert werden und fünf Patienten erhielten eine chirurgische Versorgung innerhalb einer Woche. Somit diente PuraStat® bei 4,5% (5/111) der untersuchten Endoskopien durch Erreichen einer vorübergehenden Hämostase und Stabilisierung des Patienten als Überbrückung zu einer Operation.

Zu einer erneuten Blutung nach dem primären Einsatz von PuraStat® kam es bei 14 der 79 Patienten (18%), die meisten davon erhielten eine Re-Endoskopie (10/79), vier Patienten (4/79) mussten im Anschluss operiert werden.

Nach dem sekundären Einsatz von PuraStat® traten bei 13% (4/32) der eingeschlossenen Untersuchungen Rezidivblutungen auf, davon wurden drei Patienten (9%, 3/32) erneut endoskopiert und ein Patient (3%, 1/32) musste im Verlauf chirurgisch versorgt werden.

**Tabelle 8: Re-Blutungen**

<b>Re-Blutungsrate</b>	<b>18/111</b>
primär	14/79 (18%)
sekundär	4/32 (13%)
<b>Re-Endoskopie zur Blutstillung</b>	<b>13/111</b>
primär	10/79 (13%)
sekundär	3/32 (9%)
<b>Chirurgische Intervention</b>	<b>5/111</b>
primär	4/79 (5%)
sekundär	1/32 (3%)

### 3.5 Follow-Up nach drei und sieben Tagen

Nach drei Tagen waren 89% der eingeschlossenen Patienten stabil in Hinsicht auf eine erneute Blutung (99/111, 95% CI 83-95%). Sieben Tage nach der Intervention blieben 87% der Patienten stabil (96/111, 95% CI 80-93%).

Nach dem primären Einsatz von PuraStat® betrug die Erfolgsrate nach drei Tagen 91% (72/79, 95% CI 85-98%) und nach sieben Tagen 87% (69/79, 95% CI 80-95%).

Wurde PuraStat® erst nach anderen Blutstillungstechniken verwendet, blieben sowohl im Follow-Up nach drei Tagen als auch nach einer Woche 84% (27/32) der Patienten stabil.

#### 3.5.1 Forrest IA-Blutungen

Bei allen Patienten mit Forrest IA-Blutung wurde die Anwendung von PuraStat® mit anderen Blutstillungsverfahren (z.B. Hämoclips, Suprarenin, Fibrin) kombiniert. Keiner dieser Patienten musste später operiert werden. Eine Übersicht über die Gruppe der Forrest IA-Blutungen stellt die Tabelle 9 dar.

**Tabelle 9: Gruppe der Forrest IA-Blutungen**

<b>Patient</b>	<b>Primär PuraStat®</b>	<b>Kombination</b>	<b>Chir. Intervention</b>
Nr. 21	nein	2 Clips + Suprarenin	nein
Nr. 45	ja	1 Clip	nein
Nr. 54	ja	Suprarenin	nein
Nr. 56	nein	1 Clip + Suprarenin + Fibrin	nein
Nr. 70	ja	Suprarenin	nein
Nr. 83	nein	Suprarenin + Fibrin	nein
Nr. 97	nein	Suprarenin + 3 Clips	nein

### 3.5.2 Verstorbene Patienten

Im untersuchten Zeitraum sind insgesamt drei Patienten verstorben. Diese wiesen jeweils schwere Komorbiditäten auf. Ein Patient aus dem Charité Campus Benjamin Franklin verstarb aufgrund einer progredienten Grunderkrankung mit Ösophagusvarizen III. Grades und einer Leberinsuffizienz. Ein Patient aus Mainz erlitt ein akut auf chronisches Leberversagen und infolgedessen ein Multiorganversagen mit Sepsis und letalem Ausgang. Ein Patient aus Neubrandenburg verstarb, da eine notwendige primäre Operation aufgrund von Komorbiditäten nicht möglich war.

## 3.6 Antikoagulation

**Tabelle 10: Antikoagulation und PuraStat®-Erfolg**

<b>Antikoagulation 15/111</b>	<b>Blutstillung durch PuraStat®</b>	<b>Keine Blutstillung durch PuraStat®</b>
Antikoagulation insgesamt	13	2
Thrombozytenaggregationshemmer	7	0
DOAK	1	0
Heparin unfraktioniert	3	2
Thrombozytenaggregationshemmer + DOAK	2	0

Zusätzliche Blutungsursachen wurden bei insgesamt 13 Notfallendoskopien angegeben, bei zwei weiteren wurde die Einnahme von ASS als Hauptursache der Blutung errechnet. Somit sind bei 15/111 (14%) Patienten Antikoagulantien verwendet worden. In fünf Fällen wurde die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern genannt und davon konnten 100% der Blutungen durch PuraStat® gestillt werden (5/5). Zählt man die Patienten dazu, bei denen ASS als Hauptursache der Blutung angegeben wurde, ist PuraStat® bei allen sieben Fällen erfolgreich gewesen.

Bei der Gabe von DOAK (1/15) auch in Kombination mit Thrombozytenaggregationshemmern (2/15) war PuraStat® zu 100% primär erfolgreich. Nur bei der Verwendung von unfraktioniertem Heparin, das insgesamt bei fünf Patienten angegeben wurde, war PuraStat® nur zu 60% (3/5) wirksam. Somit scheint PuraStat® bei heparinisierten Patienten weniger erfolgreich zu sein als bei anderen Antikoagulantien. Im Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigte sich allerdings mit  $p=0,52$  kein signifikanter Unterschied zwischen der Heparin-Gruppe und den anderen Antikoagulantien.

### 3.6.1 Blutstillung

Es ist anzunehmen, dass es unter Antikoagulation mehr Therapieversager gibt. In unserer Studie kam es in 13 Fällen (13/15, 87%, 95% CI 70-100) zur primären Blutstillung und es gab nur zwei Therapieversager (2/15, 13%) unter gerinnungshemmender Medikation. Das bedeutet, dass unter Antikoagulation die Erfolgsrate mit 87% nur etwas geringer ist als die Erfolgsrate von 88% im Gesamtkollektiv (kein signifikanter Unterschied,  $p=0,834$ ).

### 3.6.2 Re-Blutungen

Auch die Re-Blutungsrate ist unter Antikoagulation mit 20% (3/15) nur numerisch etwas höher als wenn keine gerinnungshemmende Medikamente gegeben wurden (16%, 15/96), ohne dass dies statistisch signifikant wäre ( $p=0,69$ ).

**Tabelle 11: Antikoagulation und Re-Blutungen**

<b>Antikoagulation</b>	<b>Keine Re-Blutung</b>	<b>Re-Blutung</b>
Keine Antikoagulation	83/96 (86%)	15/96 (16%)
AK insgesamt	12/15 (80%)	3/15 (20%)
Thrombozytenaggregationshemmer	6	1
DOAK	1	0
Heparin unfraktioniert	3	2
Thrombozytenaggregationshemmer + DOAK	2	0

### 3.7 Applikation von PuraStat®

PuraStat® ist in verschiedenen Größen verfügbar. In den untersuchten Interventionen dieser Pilotstudie wurde mit 59% (65/111) am häufigsten die 3 ml-Spritze verwendet, bei 28% der Patienten wurde die 1 ml-Spritze eingesetzt (31/111) und bei 6% die 5 ml-Spritze (7/111). Bei den weiteren acht Notfallendoskopien wurden Kombinationen der PuraStat®-Spritzen (2 ml, 4 ml, 6 ml) zur Blutstillung benutzt. Der Verbrauch des PuraStat®-Gels ist in Tabelle 4.3 dargestellt.

Insgesamt wurden in der gesamten Studie 297 ml PuraStat® verwendet und der durchschnittliche Verbrauch pro Intervention betrug 2,68 ml PuraStat®-Gel.

**Tabelle 12: Verbrauch von PuraStat®**

<b>Verbrauch in ml</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>%</b>
1,00	31/111	27,9
2,00	2/111	1,8
3,00	65/111	58,6
4,00	2/111	1,8
5,00	7/111	6,3
6,00	4/111	3,6

### 3.8 Zufriedenheit

Die angegebene Zufriedenheit der Untersuchung mit der Anwendung von PuraStat® war mit 95 der 111 (86%) eingeschlossenen Notfallendoskopien insgesamt hoch. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem primären und sekundären Einsatz von PuraStat®. Die Untersucher waren bei 86% (68/79) der Interventionen mit dem primären Einsatz und bei 84% (27/32) mit dem sekundären Einsatz von PuraStat® zufrieden.

### 3.9 Anmerkungen der Untersucher

Die Untersucher konnten am Ende des CRF-Bogens eigene Anmerkungen zur Anwendung von PuraStat® dokumentieren. Davon sind in Tabelle 13 einige Beispiele aufgeführt.

**Tabelle 13: Anmerkungen der Untersucher**

#### **Anmerkungen zur Applikation von PuraStat®**

---

„PuraStat® läuft leicht daneben, wenn es aus dem Applikationskatheter austritt und der Schwerpunkt nicht genau auf der Läsion liegt.“

„Ein Teil von PuraStat® rutscht nach distal ab.“

„Applikation problemlos, Zeitpunkt der Gelapplikation schwer vorhersehbar.“

„Dauert sehr lange bis Substanz an Katheterspitze ankommt, Katheter 220 cm und ist nicht zu sehen, Zeitpunkt der Freisetzung schwer steuerbar, ca. 5ml Luft benötigt bis Freisetzung, Gelkissen verrutschte während Applikation.“

#### **Anmerkungen zur Wirkung von PuraStat®**

---

„Derber Ulkusgrund, Clips nicht absetzbar, gutes Anhaften von PuraStat®.“

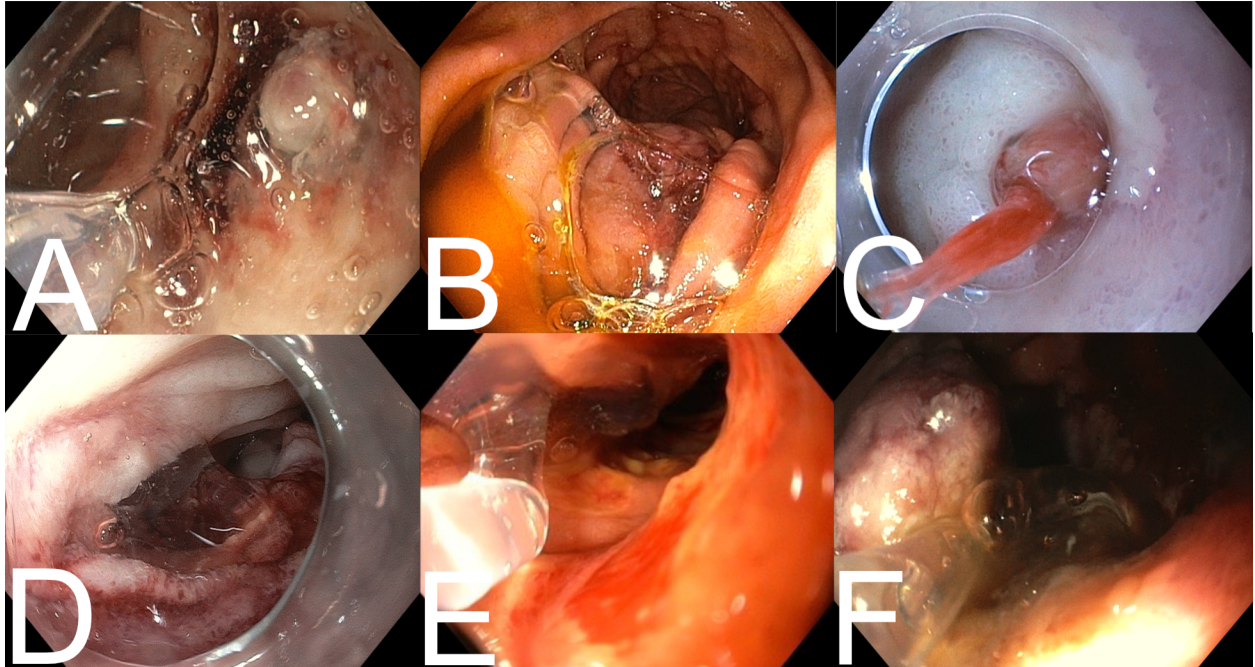
„Verteilung auf mehreren kleinen Blutungen, Divertikel, direkt auf Ulkus platzierbar.“

„Adrenalin und Hämoclips uneffektiv, Blutstillung bei Forrest IA durch PuraStat®.“

„Blutung sistierte nicht sicher nach PuraStat®, Verwendung von Hemospray™.“

„Blutung verstärkte sich unter PuraStat®.“

PuraStat® wurde von den Untersuchern u.a. eingesetzt bei: kleinen Nachblutungen, mehreren kleinen Blutungen, vereinzelt Sickerblutungen, flächenhaften oder schwer erreichbaren Blutungen oder auch zur „Versiegelung“ von Blutungsquellen.



**Abbildung 14: Applikation von PuraStat® bei verschiedenen Indikationen aus: Branchi et al., 2021 (Manuskript angenommen)**

- A) Duodenaler Ulkus mit Gefäß und anhaftendem Gerinnsel.
- B) Gastrointestinaler Stromatumor im proximalen Jejunum nach Sickerblutung.
- C) Duodenaler Ulkus mit sichtbarem Gefäß, Stabilisierung des Endoskops mit distaler Kappe.
- D) Sickerblutung nach Polypektomie im Duodenum.
- E) Tumorableitung nach duodенaler Infiltration eines Pankreastumors.
- F) Duodenaler Ulkus mit Gefäß und anhaftendem Gerinnsel.



## 4. Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

OGIB sind ein zunehmendes Krankheitsbild mit einer ansteigenden Inzidenz insbesondere bei Menschen höheren Alters. Die Mortalität von etwa 10% blieb über die zurückliegenden zwei Dekaden nahezu konstant (2). In den letzten Jahren wurden in der Endoskopie viele neue Produkte wie Puder, Spray oder neuartige Hämostase-Clips (OTSC) eingeführt, die die Möglichkeiten zur endoskopischen Versorgung von GIB erweitern. Das seit 2014 CE-zertifizierte Blutstillungsgel PuraStat® ist seit 2017 für die Endoskopie zugelassen und hat sich bereits in der Chirurgie bewährt (60), (61).

Ziel dieser Studie war die Untersuchung von PuraStat® im klinischen Alltag bei der Behandlung der akuten GIB. Die vorliegende Arbeit ist nach unserem Kenntnisstand die erste Multi-Center-Studie, die PuraStat® in der Therapie aktiver akuter GIB analysiert. In dieser Studie wurden insgesamt 111 Patienten eingeschlossen, bei denen PuraStat® zur Blutstillung verwendet wurde, dabei wurde das Gel sowohl primär als auch sekundär nach der Verwendung konventioneller Verfahren (u.a. Hämoclips, Suprarenin, APC) angewendet. Nach unseren Daten stellte sich PuraStat® als ein sicheres und geeignetes Blutstillungsverfahren mit einer hohen Therapieerfolgsrate dar. Nach primärem Gebrauch wurde in 94% (74/79) der Untersuchungen eine Hämostase erreicht, 87% (69/79) der Patienten blieben nach der Intervention über eine Woche stabil. Auch nach sekundärem Gebrauch kam es in 75% (24/32) der Fälle zu einer Blutstillung. Im Follow-Up nach drei Tagen zeigte sich eine hohe Erfolgsrate mit einer Rezidivfreiheit von 89%, nach einer Woche waren es 87%.

Auch in anderen Studien konnte gezeigt werden, dass PuraStat® bei GIB effektiv einzusetzen ist. Bei einer Studie von Subramaniam mit 100 Patienten war PuraStat® zu 75% erfolgreich, die Blutung wurde in durchschnittlich 69,5 Sekunden gestoppt und eine Rezidivblutung trat nur bei 3% auf (62). In unserer Studie traten insgesamt in 16% (18/111) der Fälle behandlungsbedürftige Rezidivblutungen auf. Dass diese Rate etwas höher liegt als in den Ergebnissen von Subramaniam, kann durch die hohe Rate aktiver Blutungen bedingt sein: In unserer Studie wiesen mit 69% (76/111) die meisten Patienten

eine aktive Forrest IB-Blutung auf und selbst sieben Patienten mit Forrest IA-Blutungen wurden mit PuraStat® behandelt.

Eine Untersuchung von de Nucci analysierte nur die aktiven Blutungen und wies ähnliche Daten auf wie unsere Studie. PuraStat® wurde bei 77 Patienten mit GIB eingesetzt, wenn mindestens zwei andere Verfahren erfolglos waren. 64 waren Forrest IB- und 13 waren Forrest IA-Blutungen. Hier war PuraStat® sogar zu 90,9% erfolgreich und eine Re-Blutung gab es bei 10,4% (64). Bei unserer Studie betrug die initiale Erfolgsrate 88% bei insgesamt 16% Re-Blutungen.

Auch bei Forrest IA-Blutungen scheint PuraStat® als primäre Therapie geeignet. Allerdings wurde PuraStat® in dieser Studie bei Forrest IA-Blutungen stets mit anderen Blutstillungstechniken wie Clips oder Suprarenin kombiniert. Als äußerst positives Outcome ist zu bewerten, dass nach der endoskopischen Versorgung keiner dieser Patienten im erfasstem Zeitraum operiert werden musste.

Die Rezidivblutungsrate in unserer Studie betrug insgesamt 16% (18/111), das heißt, dass diese Patienten klinische Blutungszeichen wie u.a. Meläna, Hämatemesis oder Hämatochezie, kardiovaskuläre Instabilität oder einen Hämoglobin-Abfall aufwiesen. In dieser Subgruppe erhielten 72% der Patienten (13/18) eine erneute endoskopische Versorgung der Blutung und 28% dieser Patienten (5/18) mussten im Untersuchungszeitraum chirurgisch versorgt werden. Insgesamt wurden somit nur 4,5% (5/111) der eingeschlossenen Patienten im erfassten Zeitrahmen operiert. Bei diesen Patienten stabilisierte die Anwendung von PuraStat® die akute Blutungssituation und diente als Überbrückung bis zur endgültigen chirurgischen Intervention.

PuraStat® ist bezugnehmend auf unsere Ergebnisse nach dem primären Einsatz erfolgreicher als nach sekundärem Gebrauch. Jedoch kann man daraus nicht ableiten, dass PuraStat® vor allem primär zum Einsatz kommen sollte, da PuraStat® als Erstlinientherapeutikum eher bei kleineren Blutungen verwendet wurde und bei sekundärem Einsatz meist eine Kombination der verschiedenen Techniken für die Hämostase verantwortlich war. Daher sollte PuraStat® bei Forrest IA-Blutungen weiterhin erst nach Versagen etablierter Verfahren zum Einsatz kommen. Bei kleineren,

flächenhaften oder schwer erreichbaren Sickerblutungen ist PuraStat® auch direkt zum primären Einsatz empfehlenswert.

Ein interessanter Aspekt unserer Studie, der bisher in anderen Studien kaum untersucht wurde, ist die Wirksamkeit von PuraStat® unter Antikoagulation. Wir konnten zeigen, dass gerinnungshemmende Medikation die Erfolgsrate von PuraStat® nicht signifikant beeinflusst (87% vs. 88%). Allerdings scheint PuraStat® laut unseren Ergebnissen unter Heparin weniger wirksam zu sein. Da insgesamt aber nur 4,5% der Patienten (5/111) Heparin bekommen haben, wären weitere Untersuchungen dazu lohnenswert.

Der durchschnittliche Verbrauch von PuraStat® betrug in dieser Studie 2,68 ml pro Intervention. Daraus lässt sich schließen, dass die Verwendung von den 3 ml-Fertigspritzen in den meisten Fällen ausreichend ist für den klinischen Alltag. Letztendlich ist es aber dem jeweiligen Untersucher überlassen, nach der klinischen Präsentation der Blutung und der möglichen Verwendung anderer Verfahren stets individuell über die benötigte Menge des Peptidgels zu entscheiden.

Die Zufriedenheit der Anwender ist in dieser Arbeit mit 86% insgesamt als hoch zu bewerten. PuraStat® erweitert das Spektrum endoskopischer Blutstillungsverfahren zur Kontrolle von GIB und ist einfach und sicher anzuwenden. Bei der Anwendung traten keinen unerwünschten Wirkungen oder Komplikationen auf. In zwei Fällen berichteten die Untersucher, dass die Applikation von PuraStat® durch den Katheter recht lange dauert. Seitens des Herstellers wäre hier ein möglicher Verbesserungsbedarf zu überprüfen.

## 4.2 Vergleich mit hämostatischen Pudern, Spray und OTSC

Die Effektivität hämostatischer Puder wie Hemospray™ und Endoclot™ wurde in mehreren Studien gezeigt. In einer Studie von 2019 mit 154 Patienten zeigte sich in 81% ein 3-Tage- und in 67% ein 30-Tage-Erfolg. Zu Rezidivblutungen kam es in 27% der Fälle und es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Substanzen (67). Ein Review von 2018 über 24 Studien mit insgesamt 1063 Patienten zeigte, dass in 95% eine Blutstillung erreicht wurde, bei spritzenden Blutungen nur knapp 92%. Daraus ließ

sich schließen, dass Spray und Puder ähnlich effektiv sind wie die üblichen endoskopischen Blutstillungsmethoden. Die Re-Blutungsrate nach 30 Tagen betrug 17% und zeigte keinen Unterschied zu konventionellen Verfahren. Die Mortalität betrug insgesamt 7,6% bzw. aufgrund von Blutungen 1,4% (68). In einer kleinen Studie mit 21 Patienten war EndoClot™ sogar zu 100% erfolgreich in der Blutstillung (69).

Zum Hemospray™ gab es 2011 eine erste kleine Studie mit 20 Patienten, bei der in 95% der Fälle eine Hämostase erreicht wurde (25). In einer prospektive Multicenter-Studie mit 63 Patienten wurde in 87% Hemospray™ primär angewendet und in 85% eine primäre Hämostase erreicht. Bei 15% traten nach einer Woche Re-Blutungen auf. Die primäre Hämostaserate für Ulkusblutungen betrug 76% (54). Eine Übersichtsarbeit zum Hemospray™ zeigte eine allgemeine Blutstillung von 93% bei Forrest 1A/B Ulcera und eine Rezidivblutungsrate von 13%. Bei 13 Patienten, die mit Hemospray™ behandelt wurden zeigte sich initial ein 100%-iger Erfolg und eine permanente Hämostase 85% bei nur drei Nachblutungen (15%). Hemospray™ zeigte sich insgesamt effektiv bei den schwer zu behandelnden Forrest 1A und 1B-Blutungen, allerdings gibt es bisher nur eine dünne Studienlage (52).

Zu den OTSCs gibt es einen Review mit Daten aus 2010 bis 2018 mit insgesamt 1517 Fällen. Dabei betrug die Erfolgsrate 78% und bei Blutungen 85%. Die OTSCs erwiesen sich als ein sicheres und produktives Verfahren (70).

PuraStat® weist aufgrund der vorliegenden Studie mit initial 88% eine höhere Erfolgsrate als der OTSC und eine ähnlich hohe Erfolgsrate wie die hämostatischen Pulver auf. Im Gegensatz zu den Pulvern gibt es bei PuraStat® einige Vorteile in der Anwendung. Das Peptidgel ist als Fertigspritze erhältlich und somit sofort gebrauchsfertig, es ist keine Vorbereitung und kein Zubehör wie ein Luftkompressor (EndoClot™) oder eine CO<sub>2</sub>-Kartusche (Hemospray™) notwendig. Bei den Pudern kann es zu einem Verstopfen des Applikationskatheters kommen, wenn das Produkt mit Flüssigkeit im Katheter in Kontakt kommt. Bei PuraStat® ist aufgrund seiner Hydrogel-Struktur ein Clotten des Katheters nicht möglich. Außerdem ist PuraStat® transparent und beeinträchtigt nicht die Sichtbarkeit der Blutungsstelle.

Als Nachteil von PuraStat® im Vergleich zu den Pudern ist anzusehen, dass bei der Anwendung ein direkter Gel-Gewebe-Kontakt bestehen muss und es zielgenau aufgebracht werden muss, was je nach Lokalisation der Blutung nicht immer möglich ist. Außerdem ist PuraStat® schwer bei entzündeten Geweben aufzutragen, da es schlecht am blutenden Gewebe anhaftet.

Die hämostatischen Puder wie Hemospray™ und Endoclot™ können in einigen Fällen zur Stabilisierung einer akuten GIB beitragen und wie PuraStat® dazu dienen, den Zeitraum bis zu einer chirurgischen Intervention zu überbrücken und eine Notfall-Operation zu vermeiden (60), (59).

### 4.3 Stärken der Studie

Als große Stärke dieser Studie erweist sich das Studiendesign als Multi-Center-Studie mit der Teilnahme von insgesamt 15 Kliniken innerhalb Deutschlands. Hierdurch wurde PuraStat® von vielen verschiedenen Untersuchern mit unterschiedlicher endoskopischer Erfahrung in der Anwendung getestet, sodass ein breites Meinungsbild gewonnen werden konnte.

Das eingeschlossene Patientenkollektiv unserer Studie weist insgesamt einen repräsentativen Querschnitt von Patienten mit gastrointestinalen Blutungen auf und lässt somit Schlüsse auf größere Patientengruppen zu. Männer erleiden deutlich öfter eine GIB als Frauen und 61% unserer eingeschlossenen Patienten waren männlich bei nur 39% eingeschlossenen Patientinnen (3), (4). OGIB zählen mit bis zu 90% als die häufigste GIB und waren auch in unserer Studie mit 68% die häufigste Blutungsursache. Zudem sind Ulzera die Hauptursache von GIB und waren auch in der vorliegenden Studie mit 38% (42/111) die häufigste Blutungsquelle (71).

### 4.4 Limitationen der Studie

Die Bedeutung der Ergebnisse unserer Studie wurden durch verschiedene Faktoren limitiert. Das Studiendesign als Pilotstudie ohne Vergleichsarm oder Randomisierung kann eine mögliche Auswahlverzerrung ergeben. Zusätzlich ist es bei kombiniertem Einsatz von PuraStat® mit anderen Techniken der endoskopischen Blutstillung in der

sekundären Anwendung schwer, Aussagen zur Wirksamkeit von PuraStat® alleine zu treffen. Allerdings erscheint diese Konzeption der Studie dem klinischen Alltag und den aktuellen Leitlinien am ehesten gerecht zu werden, da meist eine Kombination von mehreren Blutstillungsverfahren empfohlen wird und der Untersucher sich aufgrund der Präsentation der GIB und seiner Erfahrungen für ein oder mehrere Therapieverfahren entscheidet (24).

In der vorliegenden Arbeit wurden mit 15 von 111 nur wenige Patienten unter Antikoagulation untersucht, um gesicherte Aussagen zur Wirksamkeit von PuraStat® bei Patienten mit gerinnungshemmender Medikation zu treffen. Vor allem zur Heparinisierung lohnen sich weitere Studien, da hier PuraStat® laut unseren Daten weniger erfolgreich zu sein scheint.

Der Großteil der eingeschlossenen Patienten (69%) litt an aktiven Forrest IB-Blutungen, so dass die Aussagen dieser Arbeit vor allem für diese Blutungsform gelten. Es bedarf weiterer Studien mit größeren Fallzahlen, um gesicherte Aussagen über Forrest IA- sowie Forrest IIA-C Blutungen zu treffen.

Eine weitere potenzielle Fehlerquelle stellt der CRF-Bogen dar. Nicht alle eingereichten Bögen erreichten das Studienzentrum vollständig ausgefüllt, einige Daten mussten nachgefragt und ergänzt werden oder blieben leer. Es ist möglich, dass es dadurch zu fehlerhaften Angaben kam und darauf aufbauende Berechnungen beeinflusst wurden. Außerdem wurde durch das Multi-Center-Design eine große Anzahl von Ärzten beteiligt, so dass die CRF-Bögen von vielen verschiedenen Untersuchern ausgefüllt wurden. Ein Untersucher-Bias ist dadurch nicht ganz auszuschließen, allerdings ist durch die vereinfachte Konzeption des CRF-Bogens eine Fehlinterpretation und somit fälschliche Eintragung der Daten nicht anzunehmen.

Insgesamt ist die Aussagekraft dieser Multi-Center-Studie durch die geringe Fallzahl eingeschränkt.

## 4.5 Fazit

Das Peptidgel PuraStat® ist eine sinnvolle Ergänzung zu den bisherigen Blutstillungstechniken in der endoskopischen Versorgung akuter, nicht-variköser GIB. PuraStat® ist als primäre Therapie besonders zur Versorgung von Sickerblutungen (Forrest IB) geeignet, kann aber in Kombination mit anderen etablierten Verfahren auch zur Behandlung von komplizierten oder gar Forrest IA-Blutungen zur erfolgreichen Hämostase verwendet werden. PuraStat® kann analog zu den hämostatischen Pulvern eine Blutung stabilisieren und dadurch als Überbrückungsverfahren vor Operationen eingesetzt werden, wobei es gegenüber den Pulvern deutliche Vorteile in der Applikationstechnik aufweist.

Allerdings ist die Datenlage nach wie vor dünn und weitere prospektive Multi-Center-Studien mit größeren Fallzahlen sind notwendig. Insbesondere bieten sich Studien zur besseren Untersuchung von Patienten mit Antikoagulation an. In unserer Studie sind die Ergebnisse zur Wirksamkeit von PuraStat® unter gerinnungshemmender Medikation vielversprechend, jedoch ist die Aussagekraft aufgrund der kleinen Fallzahl dieser Untergruppe beschränkt. Hierbei sollte ein besonderes Augenmerk auf heparinisierten Patienten liegen, weil PuraStat® bei diesen Patienten nach unseren erhobenen Daten weniger erfolgreich zu sein scheint.

Da die endoskopischen Eingriffe immer mehr zunehmen und damit die Wichtigkeit der endoskopischen Blutstillung steigt, können wir gespannt sein, welche weiteren neuen Verfahren in Zukunft entwickelt werden (72).

## 5. Literaturverzeichnis

1. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA, Abdalla S, Aboyans V, Abraham J, Ackerman I, Aggarwal R, Ahn SY, Ali MK, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Bahalim AN, Barker-Collo S, Barrero LH, Bartels DH, Basáñez MG, Baxter A, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bernabé E, Bhalla K, Bhandari B, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Black JA, Blencowe H, Blore JD, Blyth F, Bolliger I, Bonaventure A, Boufous S, Bourne R, Boussinesq M, Braithwaite T, Brayne C, Bridgett L, Brooker S, Brooks P, Brugha TS, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Buckle G, Budke CM, Burch M, Burney P, Burstein R, Calabria B, Campbell B, Canter CE, Carabin H, Carapetis J, Carmona L, Cella C, Charlson F, Chen H, Cheng AT, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahiya M, Dahodwala N, Damsere-Derry J, Danaei G, Davis A, De Leo D, Degenhardt L, Dellavalle R, Delossantos A, Denenberg J, Derrett S, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dherani M, Diaz-Torne C, Dolk H, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Edmond K, Elbaz A, Ali SE, Erskine H, Erwin PJ, Espindola P, Ewoigbokhan SE, Farzadfar F, Feigin V, Felson DT, Ferrari A, Ferri CP, Fèvre EM, Finucane MM, Flaxman S, Flood L, Foreman K, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Fransen M, Freeman MK, Gabbe BJ, Gabriel SE, Gakidou E, Ganatra HA, Garcia B, Gaspari F, Gillum RF, Gmel G, Gonzalez-Medina D, Gosselin R, Grainger R, Grant B, Groeger J, Guillemin F, Gunnell D, Gupta R, Haagsma J, Hagan H, Halasa YA, Hall W, Haring D, Haro JM, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Higashi H, Hill C, Hoen B, Hoffman H, Hotez PJ, Hoy D, Huang JJ, Ibeanusi SE, Jacobsen KH, James SL, Jarvis D, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Jonas JB, Karthikeyan G, Kassebaum N, Kawakami N, Keren A, Khoo JP, King CH, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Laden F, Lalloo R, Laslett LL, Lathlean T, Leasher JL, Lee YY, Leigh J, Levinson D, Lim SS, Limb E, Lin JK, Lipnick M, Lipshultz SE, Liu W, Loane M, Ohno SL, Lyons R, Mabweijano J, MacIntyre MF, Malekzadeh R, Mallinger L, Manivannan S, Marcenes W, March L, Margolis DJ, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGill N, McGrath J, Medina-Mora ME, Meltzer M, Mensah GA, Merriman TR, Meyer AC, Miglioli V, Miller M, Miller TR, Mitchell PB, Mock C, Mocumbi AO, Moffitt TE, Mokdad AA, Monasta L, Montico M, Moradi-



Lakeh M, Moran A, Morawska L, Mori R, Murdoch ME, Mwaniki MK, Naidoo K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nelson PK, Nelson RG, Nevitt MC, Newton CR, Nolte S, Norman P, Norman R, O'Donnell M, O'Hanlon S, Olives C, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Page A, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Patten SB, Pearce N, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Pesudovs K, Phillips D, Phillips MR, Pierce K, Pion S, Polanczyk GV, Polinder S, Pope CA, Popova S, Porrini E, Pourmalek F, Prince M, Pullan RL, Ramaiah KD, Ranganathan D, Razavi H, Regan M, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Richardson K, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, De Leòn FR, Ronfani L, Room R, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Saha S, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Schwebel DC, Scott JG, Segui-Gomez M, Shahraz S, Shepard DS, Shin H, Shivakoti R, Singh D, Singh GM, Singh JA, Singleton J, Sleet DA, Sliwa K, Smith E, Smith JL, Stapelberg NJ, Steer A, Steiner T, Stolk WA, Stovner LJ, Sudfeld C, Syed S, Tamburlini G, Tavakkoli M, Taylor HR, Taylor JA, Taylor WJ, Thomas B, Thomson WM, Thurston GD, Tleyjeh IM, Tonelli M, Towbin JA, Truelsen T, Tsilimbaris MK, Ubeda C, Undurraga EA, van der Werf MJ, van Os J, Vavilala MS, Venketasubramanian N, Wang M, Wang W, Watt K, Weatherall DJ, Weinstock MA, Weintraub R, Weisskopf MG, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiebe N, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams SR, Witt E, Wolfe F, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Zaidi AK, Zheng ZJ, Zonies D, Lopez AD, AlMazroa MA, Memish ZA. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2197-223.

2. van Leerdam ME. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22(2):209-24.
3. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut*. 1996;38(3):316-21.
4. Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 1995;90(2):206-10.
5. Tielleman T, Bujanda D, Cryer B. Epidemiology and Risk Factors for Upper Gastrointestinal Bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2015;25(3):415-28.
6. Farthing M, Roberts SE, Samuel DG, Williams JG, Thorne K, Morrison-Rees S, John A, Akbari A, Williams JC. Survey of digestive health across Europe: Final report.

Part 1: The burden of gastrointestinal diseases and the organisation and delivery of gastroenterology services across Europe. *United European Gastroenterol J.* 2014;2(6):539-43.

7. Alzoubaidi D, Lovat LB, Haidry R. Management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding: where are we in 2018? *Frontline Gastroenterol.* 2019;10(1):35-42.
8. Hearnshaw SA, Logan RF, Lowe D, Travis SP, Murphy MF, Palmer KR. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. *Gut.* 2011;60(10):1327-35.
9. Oakland K. Changing epidemiology and etiology of upper and lower gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2019;42-43:101610.
10. Ell C, Hagenmüller F, Schmitt W, Riemann JF, Hahn EG, Hohenberger W. [Multicenter prospective study of the current status of treatment for bleeding ulcer in Germany]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1995;120(1-2):3-9.
11. Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE. Peptic ulcer disease. *Lancet.* 2009;374(9699):1449-61.
12. Ohmann C, Imhof M, Ruppert C, Janzik U, Vogt C, Frieling T, Becker K, Neumann F, Faust S, Heiler K, Haas K, Jurisch R, Wenzel EG, Normann S, Bachmann O, Delgadillo J, Seidel F, Franke C, Lüthen R, Yang Q, Reinhold C. Time-trends in the epidemiology of peptic ulcer bleeding. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40(8):914-20.
13. Skok P. The epidemiology of hemorrhage from the upper gastrointestinal tract in the mid-nineties--has anything changed? *Hepatogastroenterology.* 1998;45(24):2228-33.
14. Schweizer U, Grund KE, Fundel J, Wichmann D, Königsrainer A. [Treatment of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: endoluminal-endovascular-surgical]. *Chirurg.* 2019;90(8):607-13.
15. Herrlinger K. [Classification and management of upper gastrointestinal bleeding]. *Internist (Berl).* 2010;51(9):1145-56; quiz 57.

16. Silverstein FE, Gilbert DA, Tedesco FJ, Buenger NK, Persing J. The national ASGE survey on upper gastrointestinal bleeding. II. Clinical prognostic factors. *Gastrointest Endosc.* 1981;27(2):80-93.
17. Richter JM, Christensen MR, Kaplan LM, Nishioka NS. Effectiveness of current technology in the diagnosis and management of lower gastrointestinal hemorrhage. *Gastrointest Endosc.* 1995;41(2):93-8.
18. Wilcox CM, Alexander LN, Cotsonis GA, Clark WS. Nonsteroidal antiinflammatory drugs are associated with both upper and lower gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci.* 1997;42(5):990-7.
19. Hawks MK, Svarverud JE. Acute Lower Gastrointestinal Bleeding: Evaluation and Management. *Am Fam Physician.* 2020;101(4):206-12.
20. Strate LL. Lower GI bleeding: epidemiology and diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2005;34(4):643-64.
21. Meier A, Messmann H, Gölder SK. [Endoscopic management of lower gastrointestinal bleeding]. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2015;110(7):515-20.
22. Renzulli P, Candinas D, Seiler CA. [Acute "difficult" gastrointestinal bleeding]. *Ther Umsch.* 2006;63(5):311-9.
23. Braden B, Caspary WF. [Acute lower gastrointestinal hemorrhage. Diagnosis and management]. *Internist (Berl).* 2003;44(5):533-8, 40-1.
24. Götz M, Anders M, Biecker E, Bojarski C, Braun G, Brechmann T, Dechêne A, Dollinger M, Gawaz M, Kiesslich R, Schilling D, Tacke F, Zipprich A, Trebicka J, Gastroenterologie DGf, (federführend) V-uSD, (DCCV) DMCuCuV, (DRG) DR, (DeGiR) DGfIR, DGAV DGfA-uVDuCAfEuSCd, (DGIIN) DGfII, (DGIM) DGfIM, (DGK) DGfK, (AEM) AfEidM, (GTH) GfT-uH, Collaborators: [S2k Guideline Gastrointestinal Bleeding - Guideline of the German Society of Gastroenterology DGVS]. *Z Gastroenterol.* 2017;55(9):883-936.
25. Sung JJ, Luo D, Wu JC, Ching JY, Chan FK, Lau JY, Mack S, Ducharme R, Okolo P, Canto M, Kalloo A, Giday SA. Early clinical experience of the safety and

effectiveness of Hemospray in achieving hemostasis in patients with acute peptic ulcer bleeding. *Endoscopy*. 2011;43(4):291-5.

26. Busch M, Schneider A, Lankisch T, von Hahn T. [Acute hemorrhage in the upper gastrointestinal tract]. *Internist (Berl)*. 2017;58(3):226-32.

27. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, Lanás A, Sanders DS, Kurien M, Rotondano G, Hucl T, Dinis-Ribeiro M, Marmo R, Racz I, Arezzo A, Hoffmann RT, Lesur G, de Franchis R, Aabakken L, Veitch A, Radaelli F, Salgueiro P, Cardoso R, Maia L, Zullo A, Cipolletta L, Hassan C. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015;47(10):a1-46.

28. Denzer U, Beilenhoff U, Eickhoff A, Faiss S, Hüttl P, In der Smitten S, Jakobs R, Jenssen C, Keuchel M, Langer F, Lerch MM, Lynen Jansen P, May A, Menningen R, Moog G, Rösch T, Rosien U, Vowinkel T, Wehrmann T, Weickert U, Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie Vv-uS. [S2k guideline: quality requirements for gastrointestinal endoscopy, AWMF registry no. 021-022]. *Z Gastroenterol*. 2015;53(12):E1-227.

29. Farrell JJ, Friedman LS. Review article: the management of lower gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(11):1281-98.

30. Chua AE, Ridley LJ. Diagnostic accuracy of CT angiography in acute gastrointestinal bleeding. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2008;52(4):333-8.

31. Cheng DW, Lu YW, Teller T, Sekhon HK, Wu BU. A modified Glasgow Blatchford Score improves risk stratification in upper gastrointestinal bleed: a prospective comparison of scoring systems. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(8):782-9.

32. Laine L. Risk Assessment Tools for Gastrointestinal Bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(11):1571-3.

33. Aoki T, Nagata N, Shimbo T, Niikura R, Sakurai T, Moriyasu S, Okubo H, Sekine K, Watanabe K, Yokoi C, Yanase M, Akiyama J, Mizokami M, Uemura N. Development and Validation of a Risk Scoring System for Severe Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(11):1562-70.e2.

34. Strate LL, Saltzman JR, Ookubo R, Mutinga ML, Syngal S. Validation of a clinical prediction rule for severe acute lower intestinal bleeding. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(8):1821-7.
35. Sreedharan A, Martin J, Leontiadis GI, Dorward S, Howden CW, Forman D, Moayyedi P. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(7):CD005415.
36. Laine L, McQuaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(1):33-47; quiz 1-2.
37. Jaspersen D, Koerner T, Schorr W, Brennenstuhl M, Raschka C, Hammar CH. *Helicobacter pylori* eradication reduces the rate of rebleeding in ulcer hemorrhage. *Gastrointest Endosc.* 1995;41(1):5-7.
38. Walsh JH, Peterson WL. The treatment of *Helicobacter pylori* infection in the management of peptic ulcer disease. *N Engl J Med.* 1995;333(15):984-91.
39. Pohl H, Finlayson SR, Sonnenberg A, Robertson DJ. *Helicobacter pylori*-associated ulcer bleeding: should we test for eradication after treatment? *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(6):529-37.
40. Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM, Andersen LP, Goossens H, Glupczynski Y. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut.* 2013;62(1):34-42.
41. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, Celiński K, Giguère M, Rivière M, Mégraud F. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet.* 2011;377(9769):905-13.
42. Fischbach W, Malfertheiner P, Lynen Jansen P, Bolten W, Bornschein J, Buderus S, Glocker E, Hoffmann JC, Koletzko S, Labenz J, Mayerle J, Miehle S, Mössner J, Peitz U, Prinz C, Selgrad M, Suerbaum S, Venerito M, Vieth M. [S2k-

guideline Helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer disease]. *Z Gastroenterol.* 2016;54(4):327-63.

43. Geyer M, Stamenic I, Bühler H, Bertschinger P. [Epidemiology of gastrointestinal bleeding in the elderly]. *Praxis (Bern 1994).* 2006;95(19):757-65.

44. Saltzman JR, Tabak YP, Hyett BH, Sun X, Travis AC, Johannes RS. A simple risk score accurately predicts in-hospital mortality, length of stay, and cost in acute upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2011;74(6):1215-24.

45. Thandassery RB, Sharma M, John AK, Al-Ejji KM, Wani H, Sultan K, Al-Mohannadi M, Yakoob R, Derbala M, Al-Dweik N, Butt MT, Al-Kaabi SR. Clinical Application of AIMS65 Scores to Predict Outcomes in Patients with Upper Gastrointestinal Hemorrhage. *Clin Endosc.* 2015;48(5):380-4.

46. Crooks CJ, West J, Card TR. Comorbidities affect risk of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology.* 2013;144(7):1384-93, 93.e1-2; quiz e18-9.

47. Fischbach W. [Drug-induced gastrointestinal bleeding]. *Internist (Berl).* 2019;60(6):597-607.

48. Petersen B, Barkun A, Carpenter S, Chotiprasidhi P, Chuttani R, Silverman W, Hussain N, Liu J, Taitelbaum G, Ginsberg GG, Technology Assessment Committee AeSfGE. Tissue adhesives and fibrin glues. *Gastrointest Endosc.* 2004;60(3):327-33.

49. Rey JF, Beilenhoff U, Neumann CS, Dumonceau JM, (ESGE) ESoGE. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline: the use of electrosurgical units. *Endoscopy.* 2010;42(9):764-72.

50. Suzuki N, Arebi N, Saunders BP. A novel method of treating colonic angiodysplasia. *Gastrointest Endosc.* 2006;64(3):424-7.

51. Kato M, Jung Y, Gromski MA, Chuttani R, Matthes K. Prospective, randomized comparison of 3 different hemoclips for the treatment of acute upper GI hemorrhage in an established experimental setting. *Gastrointest Endosc.* 2012;75(1):3-10.

52. Masci E, Arena M, Morandi E, Viaggi P, Mangiavillano B. Upper gastrointestinal active bleeding ulcers: review of literature on the results of endoscopic techniques and our experience with Hemospray. *Scand J Gastroenterol.* 2014;49(11):1290-5.
53. Chen YI, Barkun A, Nolan S. Hemostatic powder TC-325 in the management of upper and lower gastrointestinal bleeding: a two-year experience at a single institution. *Endoscopy.* 2015;47(2):167-71.
54. Smith LA, Stanley AJ, Bergman JJ, Kiesslich R, Hoffman A, Tjwa ET, Kuipers EJ, von Holstein CS, Oberg S, Brullet E, Schmidt PN, Iqbal T, Mangiavillano B, Masci E, Prat F, Morris AJ. Hemospray application in nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: results of the Survey to Evaluate the Application of Hemospray in the Luminal Tract. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48(10):e89-92.
55. Preiß JC, Barmeyer C, Bürgel N, Daum S, Epple HJ, Günther U, Maul J, Siegmund B, Schumann M, Tröger H, Stroux A, Adler A, Veltzke-Schlieker W, Jürgensen C, Wentrup R, Wiedenmann B, Binkau J, Hartmann D, Nötzel E, Domagk D, Wacke W, Wahnschaffe U, Bojarski C. EndoClot Polysaccharide Hemostatic System in Nonvariceal Gastrointestinal Bleeding: Results of a Prospective Multicenter Observational Pilot Study. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50(10):e95-e100.
56. Goker H, Haznedaroglu IC, Ercetin S, Kirazli S, Akman U, Ozturk Y, Firat HC. Haemostatic actions of the folkloric medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper. *J Int Med Res.* 2008;36(1):163-70.
57. Crimi I. Nicolai - 3DMatrix PuraStat™ 2021 [Available from: <https://www.nicolai-medizintechnik.de/produkt.php?n1=1&n2=2&produkt=301>].
58. Yoshida M, Goto N, Kawaguchi M, Koyama H, Kuroda J, Kitahora T, Iwasaki H, Suzuki S, Kataoka M, Takashi F, Kitajima M. Initial clinical trial of a novel hemostat, TDM-621, in the endoscopic treatments of the gastric tumors. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29 Suppl 4:77-9.
59. Lee MF, Ma Z, Ananda A. A novel haemostatic agent based on self-assembling peptides in the setting of nasal endoscopic surgery, a case series. *Int J Surg Case Rep.* 2017;41:461-4.

60. Giritharan S, Salhiyyah K, Tsang GM, Ohri SK. Feasibility of a novel, synthetic, self-assembling peptide for suture-line haemostasis in cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg.* 2018;13(1):68.
61. Ortenzi M, Haji A. Safety and feasibility of PuraStat. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2020:1-6.
62. Subramaniam S, Kandiah K, Thayalasekaran S, Longcroft-Wheaton G, Bhandari P. Haemostasis and prevention of bleeding related to ER: The role of a novel self-assembling peptide. *United European Gastroenterol J.* 2019;7(1):155-62.
63. Subramaniam S, Kandiah K, Chedgy F, Fogg C, Thayalasekaran S, Alkandari A, Baker-Moffatt M, Dash J, Lyons-Amos M, Longcroft-Wheaton G, Brown J, Bhandari P. A novel self-assembling peptide for hemostasis during endoscopic submucosal dissection: a randomized controlled trial. *Endoscopy.* 2021;53(1):27-35.
64. de Nucci G, Reati R, Arena I, Bezzio C, Devani M, Corte CD, Morganti D, Mandelli ED, Omazzi B, Redaelli D, Saibeni S, Dinelli M, Manes G. Efficacy of a novel self-assembling peptide hemostatic gel as rescue therapy for refractory acute gastrointestinal bleeding. *Endoscopy.* 2020;52(9):773-9.
65. Soons E, Turan A, van Geenen E, Siersema P. Application of a novel self-assembling peptide to prevent hemorrhage after EMR, a feasibility and safety study. *Surg Endosc.* 2020.
66. Wong E, Ho J, Smith M, Sritharan N, Riffat F, Smith MC. Use of Purastat, a novel haemostatic matrix based on self-assembling peptides in the prevention of nasopharyngeal adhesion formation. *Int J Surg Case Rep.* 2020;70:227-9.
67. Vitali F, Naegel A, Atreya R, Zopf S, Neufert C, Siebler J, Neurath MF, Rath T. Comparison of Hemospray. *World J Gastroenterol.* 2019;25(13):1592-602.
68. Facciorusso A, Straus Takahashi M, Eyiletten Postula C, Buccino VR, Muscatiello N. Efficacy of hemostatic powders in upper gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2019;51(12):1633-40.



69. Beg S, Al-Bakir I, Bhuvra M, Patel J, Fullard M, Leahy A. Early clinical experience of the safety and efficacy of EndoClot in the management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Endosc Int Open*. 2015;3(6):E605-9.
70. Kobara H, Mori H, Nishiyama N, Fujihara S, Okano K, Suzuki Y, Masaki T. Over-the-scope clip system: A review of 1517 cases over 9 years. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(1):22-30.
71. Seitz U. [Upper gastrointestinal bleeding--when do we really need costly clips or glue?]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2003;128 Suppl 2:S127-9.
72. Albert JG, Peiffer KH. [New methods for endoscopic hemostasis: focus on non-variceal gastrointestinal bleeding]. *Z Gastroenterol*. 2016;54(3):250-5.

## 6. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Kristina Annika Martha Friedrich, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: ‚Endoskopische Blutstillung mit PuraStat® – Eine prospektive Multi-Center-Pilot-Studie zum Einsatz von PuraStat® bei gastrointestinalen Blutungen‘; ‚PuraStat® in gastrointestinal bleeding: Results of a prospective multi-centre observational pilot study‘ 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/innen 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.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

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

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

---

Unterschrift

## **7. Lebenslauf**

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

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

## 8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich zuerst bei Frau Prof. Dr. Britta Siegmund für die Möglichkeit der Promotion in Ihrer Klinik am Charité Campus Benjamin Franklin bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Christian Bojarski für die Vergabe dieser Promotionsarbeit und sein großes Engagement. Ich bin ihm sehr dankbar für die überaus herzliche Betreuung sowie die beständige Unterstützung und Geduld bei jeder Phase dieser Arbeit. Ohne seine stetige Motivation und seinen unermüdlichen Zuspruch wäre die Fertigstellung dieser Dissertation nicht möglich gewesen. Großer Dank gilt auch Herrn PD Dr. Hans-Jörg Epple für die Betreuung und Korrekturen meiner Arbeit.

Des Weiteren danke ich dem Team der Endoskopie des Charité Campus Benjamin Franklin sowie den zahlreichen Kolleginnen und Kollegen der teilnehmenden Zentren, die an dieser Studie mitgewirkt haben. Dabei danke ich auch den Patientinnen und Patienten, ohne die diese Studie nicht möglich gewesen wäre.

Bei Frau Stroux bedanke ich mich für ihre professionelle und freundliche Beratung bei statistischen Fragestellungen.

Ich möchte diese Dissertation meinen Eltern widmen und ihnen für ihre immerwährende Unterstützung in allen Lebenslagen danken. Besonderes bedanken möchte ich mich bei meinem Freund Niko Pohl für seinen emotionalen Beistand und die ständige Unterstützung in jeglicher Form, was die Erstellung dieser Promotionsarbeit überhaupt erst möglich machte. Zuletzt danke ich meinen Freundinnen Kerstin Siemßen, Marta Cimachowicz, Phuong Lam und Diomira Sahabandu insbesondere für den Ansporn und die nötige Motivation, diese Arbeit abzuschließen.