

Aus der Medizinischen Klinik für Kardiologie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

DISSERTATION

Prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie zur Untersuchung
der Effekte von PerClot® (Polysaccharide Hemostatic System)
nach Implantation von kardialen implantierten elektronischen Geräten
bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von
Felicitas Spann
aus Berlin

Datum der Promotion: 07.12.2018

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	IV
Abstract	VI
Abkürzungsverzeichnis	VIII
Abbildungsverzeichnis	X
Tabellenverzeichnis	XI
1. Einleitung	1
1.1. Das topische Hämostatikum PerClot®	2
1.2. Anwendung topischer Hämostatika in der Chirurgie	3
1.3. Kardiale implantierte elektronische Geräte	5
1.4. Hypothese	7
1.5. Zielstellung	8
2. Patienten und Methoden	9
2.1. Studiendesign	9
2.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien	11
2.1.2. Perioperatives Management	12
2.1.2.1. Präoperatives Management	12
2.1.2.2. Operationsverfahren	12
2.1.2.3. Postoperatives Management	14
2.1.3. Primärer Endpunkt	16
2.1.4. Sekundärer Endpunkt	16
2.1.5. Sicherheitsendpunkt	16
2.1.6. Follow-ups	17
2.2. Datenerhebung	18
2.3. Statistische Auswertung	19
2.4. Richtlinien	19
3. Ergebnisse	21
3.1. Baseline-Charakteristika	21
3.2. Periprozedurale Charakteristika	23
3.3. Primärer Endpunkt	25

3.4.	Sekundärer Endpunkt.....	25
3.4.1.	Schmerzen.....	25
3.4.2.	Operationsdauer	26
3.4.3.	Dauer des Krankenhausaufenthaltes	26
3.5.	Sicherheitsendpunkt.....	28
3.6.	Quality of recovery score.....	31
3.7.	Komplikationen.....	32
3.8.	Follow-ups.....	32
4.	Diskussion	35
4.1.	Wirksamkeit von PerClot®	35
4.2.	Postoperative Taschenhämatome.....	37
4.3.	Prädiktoren für Taschenhämatome	38
4.4.	Allergische und anaphylaktische Reaktionen	39
4.5.	Postoperative Infektionen und inflammatorische Reaktionen.....	39
4.6.	Limitationen.....	40
4.7.	Schlussfolgerung.....	41
	Conflict of interest	XIII
	Literaturverzeichnis	XIV
	Anhangsverzeichnis	XIX
	Anhang	XX
	Eidesstattliche Versicherung.....	XXV
	Anteilerklärung an der erfolgten Publikation	XXVI
	Lebenslauf	XXVII
	Publikationsliste	XXIX
	Danksagung	XXX

Zusammenfassung

Hintergrund: Bisher wurde das topische Hämostatikum PerClot® nur bei primär chirurgischen Operationen eingesetzt. In dieser prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie wurde PerClot® erstmals bei Implantationen von kardialen implantierten elektronischen Geräten eingesetzt und die Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko überprüft. Bei Patienten, die orale Antikoagulanzen mit oder ohne Thrombozytenaggregationshemmern erhalten oder eine duale Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern (DAPT), sind Taschenhämatome nach genannten Implantationen eine bekannte Komplikation.

Methoden: PerClot® ist ein topisches Hämostatikum, das aus resorbierbaren modifizierten Polysacchariden besteht. Es bewirkt die Absorption von Wasser aus dem Blut, wodurch eine gelartige Matrix entsteht, die eine mechanische Barriere für Blutungen darstellt. Bei dieser prospektiv randomisierten Studie wurde Patienten der Gruppe 1 zusätzlich zu den Standardmaßnahmen zur Hämostase PerClot® vor dem Wundverschluss in die Wundtasche appliziert, wohingegen Patienten der Kontrollgruppe (Gruppe 2) ausschließlich die Standardmaßnahmen erhielten. Primärer Endpunkt war das Auftreten klinisch signifikanter Taschenhämatome.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 51 Patienten in die Studie eingeschlossen. Es bestand kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der blutverdünnenden Medikation zwischen beiden Gruppen. Auch das Alter (73 ± 11 versus 74 ± 10 Jahre, $p = 0,71$), der HAS-BLED-Score ($2,4 \pm 1,1$ versus $2,5 \pm 1,0$; $p=0,98$), CHA₂DS₂-VASc-Score ($3,6 \pm 1,5$ versus $4,0 \pm 1,5$, $p = 0,27$), die Komorbiditäten, die Art des Eingriffes und die Art des Aggregates waren in beiden Gruppen vergleichbar. In Bezug auf das Auftreten postoperativer Taschenhämatome gab es keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,24$). Keines der Hämatome erforderte eine chirurgische Revision. Fieber trat signifikant häufiger in Gruppe 1 auf (7 (28 %) versus 0 (0 %), $p = 0,004$). Gruppe 1 zeigte postoperativ signifikant höhere Entzündungsparameter als Gruppe 2 (C-reaktives Protein (CRP): $66,1 \pm 50,5$ mg/l versus $25,9 \pm 22,5$ mg/l, $p = 0,002$; Leukozyten:

13,5 ± 4,3/nl versus 8,8 ± 2,6/nl, p < 0,001). Tascheninfektionen sind nicht aufgetreten und es musste kein Gerät explantiert werden.

Schlussfolgerung: Auf Grund von Sicherheitsbedenken wegen des signifikant häufigeren Auftretens von Fieber sowie erhöhter Entzündungsparameter ohne nachweisbaren Infektfokus bei den Patienten, die PerClot® erhalten hatten, wurde die Studie auf Empfehlung des unabhängigen Kontrollgremiums („Data Safety Monitoring Board“) vorzeitig beendet. Infolgedessen wurden insgesamt nur 51 statt der vorher geplanten 150 Patienten in die Studie eingeschlossen, so dass letztendlich keine Aussage bezüglich des Auftretens postoperativer Taschenhämatome getroffen werden kann. Bei den 51 Patienten zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied bezüglich postoperativer Taschenhämatome zwischen beiden Gruppen.

Abstract

Background: So far the topic hemostatic agent PerClot® has just been used in different surgical procedures. The present prospective, randomized, controlled study evaluated the effects of PerClot® in patients with high bleeding risk undergoing cardiac rhythm device implantation for the first time. The occurrence of pocket hematoma is a well-known complication after cardiac rhythm device implantation in patients receiving oral anticoagulation alone or in combination with antiplatelet therapy as well as in patients receiving dual antiplatelet therapy (DAPT).

Methods: PerClot® is a topical haemostat composed of absorbable modified polysaccharides. It absorbs water from the blood and supports the formation of a gelled, adhesive matrix which provides a mechanical barrier. In this prospective, randomised study patients in Group 1 received PerClot® in the pectoral pocket as an adjunct to standard of care for achieving haemostasis, whereas patients in Group 2 received standard of care alone. Primary endpoint was the occurrence of clinical significant pocket hematoma.

Results: A total of 51 patients were included in this study. There was no difference in anticoagulant or antiplatelet therapy between the two groups. Patients of Group 1 and 2 were comparable with regard to their age (73 ± 11 versus 74 ± 10 years, $p = 0.71$), HAS-BLED-Score (2.4 ± 1.1 vs. 2.5 ± 1.0 ; $p=0.98$), CHA₂DS₂-VASc-Score (3.6 ± 1.5 versus 4.0 ± 1.5 , $p = 0.27$), comorbidities, procedure time and their cardiac rhythm device type. There was no significant difference in pocket hematoma formation between the two groups ($p = 0.24$). A reoperation because of pocket hematoma was not necessary in any patient. The incidence of fever was significantly higher in Group 1 (7 (28 %) versus 0 (0 %), $p = 0.004$). Postoperative inflammation parameters were higher in Group 1 (C-reactive protein (CRP): 66.1 ± 50.5 mg/l versus 25.9 ± 22.5 mg/l, $p = 0.002$; Leukocytes: 13.5 ± 4.3 /nl versus 8.8 ± 2.6 /nl, $p < 0.001$). No pocket infection was observed and no device had to be explanted.

Conclusion: The study was terminated early by the data safety monitoring board because of concerns about the increased rate of fever and raised inflammatory markers in the PerClot® group without detectable infection focus. Therefore only 51 patients instead of the previously planned 150 patients were included in this study so finally we could not evaluate the occurrence of pocket hematoma. In the 51 patients the additional application of PerClot® did not decrease the rate of postoperative pocket hematoma.

Abkürzungsverzeichnis

ADP	Adenosindiphosphat
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASS	Acetylsalicylsäure
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CRP	C-reactive protein (C-reaktives Protein)
CRT	Cardiac resynchronisation therapy (kardiale Resynchronisationstherapie)
CRT-D	Cardiac resynchronisation therapy with defibrillation (biventrikulärer Herzschrittmacher mit Defibrillatorfunktion)
CRT-P	Cardiac resynchronisation therapy with pacemaker (biventrikulärer Herzschrittmacher ohne Defibrillatorfunktion)
DAPT	Dual antiplatelet therapy (duale Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern)
EKG	Elektrokardiogramm
ICD	Implantable cardioverter-defibrillator (implantierbarer Kardioverter-Defibrillator)
INR	International normalized ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
LVEF	Left ventricular ejection fraction (Linksventrikuläre Ejektionsfraktion)

NOAK Neue orale Antikoagulanzen

NYHA New York Heart Association

V. Vena

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flowchart der Randomisierungsgruppen.....	10
Abbildung 2: Fotos aus dem Operationssaal (1)	13
Abbildung 3: Fotos aus dem Operationssaal (2)	14
Abbildung 4: Postoperative Hospitalisationszeit im Vergleich zwischen beiden Behandlungsgruppen	27
Abbildung 5: Postoperative Leukozytenanzahl/nl und CRP (mg/l)	28
Abbildung 6: Der Quality of recovery score	32
Abbildung 7: Flowchart zu beiden ambulanten Follow-ups.	33

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patienteneigenschaften im Vergleich zwischen beiden Behandlungsgruppen	21
Tabelle 2: Komorbiditäten im Vergleich zwischen beiden Behandlungsgruppen	22
Tabelle 3: Art der Antikoagulation und Thrombozytenaggregations- hemmung im Vergleich zwischen beiden Behandlungsgruppen...	23
Tabelle 4: Art des Eingriffes im Vergleich zwischen beiden Behandlungsgruppen	24
Tabelle 5: Art der aktiven Aggregate im Vergleich zwischen beiden Behandlungsgruppen	24
Tabelle 6: Postoperative Schmerzintensität an Hand der visuellen Analogskala	25
Tabelle 7: Operationsdauer und Durchleuchtungszeit in Abhängigkeit vom Eingriff und Gerät.....	26
Tabelle 8: Hospitalisationszeit in Abhängigkeit vom Erreichen des Primären Endpunktes mit einem Taschenhämatom > 4 cm.....	27
Tabelle 9: Hospitalisationszeit in Abhängigkeit von postoperativem Fieber .	27
Tabelle 10: Hospitalisationszeit in Abhängigkeit vom CRP	28
Tabelle 11: Postoperatives Fieber	28
Tabelle 12: CRP-beeinflussende Parameter.....	30
Tabelle 13: Delta-Werte und präoperative Laborparameter für CRP und Leukozyten.....	31
Tabelle 14: Laborchemische Entzündungsparameter des Langzeit-Follow- up im Vergleich zwischen beiden Behandlungsgruppen.....	34

1. Einleitung

Viele kardiologische Patienten erhalten orale Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmer. Besonders bei diesen Patienten ist das Risiko von Taschenhämatomen nach Implantation von Herzschrittmachern oder Defibrillatoren erhöht. Je nach angewandter Therapie liegt das Risiko von Taschenhämatomen zwischen 2 und 23 % [1, 2]. Häufig sind Taschenhämatome mit einem verlängerten Krankenhausaufenthalt, zusätzlich notwendigen chirurgischen Interventionen, Tascheninfektionen und mit einer Unterbrechung der Antikoagulation assoziiert. Um das Auftreten von Hämatomen nach chirurgischen Eingriffen zu reduzieren, wurden bereits einige Studien mit dem Hämostatikum PerClot® bei primär chirurgischen Operationen durchgeführt. Bisher gibt es keine Daten über den Einsatz von PerClot® bei Implantationen von kardialen implantierten elektronischen Geräten. Unter dem Aspekt, Taschenhämatome und die genannten Komplikationen zu minimieren, wurde diese prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie initiiert und die Sicherheit und Effizienz des topischen Hämostatikums PerClot® bei Implantation von kardialen implantierten elektronischen Geräten untersucht.

Um die Hintergründe der Fragestellung der vorliegenden Arbeit zu beleuchten, wird im Folgenden zunächst auf das in der Studie untersuchte Hämostatikum PerClot® eingegangen. Anschließend werden die Unterschiede der angewendeten topischen Hämostatika in der Chirurgie und die kardialen implantierten elektronischen Geräte, die Gegenstand der Studie sind, dargestellt. Basierend auf der Hypothese wird schlussendlich die Fragestellung dieser Arbeit erläutert.

In der gesamten Arbeit wird aus Gründen der Übersichtlichkeit nur die männliche Form von Personen benutzt. Es sind damit aber sowohl männliche als auch weibliche Personen gemeint.

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits vorab veröffentlicht (bibliographische Angaben und Anteilserklärung auf Seite XXVI).

1.1. Das topische Hämostatikum PerClot®

PerClot® (Starch Medical, Inc.; San Jose, CA) ist ein topisch anwendbares Hämostatikum, das aus resorbierbaren, modifizierten Polymerpartikeln (absorbable modified Polymer, AMP®) besteht, die aus gereinigter Pflanzenstärke hergestellt werden und daher keine tierischen oder humanen Bestandteile enthalten. Bedingt durch seine hydrophilen Eigenschaften bewirkt PerClot® die Absorption von Wasser aus dem Blut. Dadurch entsteht eine gelartige Matrix, die zum einen eine mechanische Barriere für weitere Blutungen darstellt und zum anderen Blutbestandteile wie Thrombozyten, Erythrozyten und Gerinnungsfaktoren akkumulieren lässt, was zu einer schnelleren Hämostase führt. Abgebaut wird PerClot® enzymatisch innerhalb von zwei bis drei Tagen durch die alpha-Amylase, Glukoamylase und Makrophagen [3].

Die Handhabung von PerClot® ist auf Grund der verwendungsbereit gelieferten Applikatoren sehr einfach. Es werden 1 g, 3 g und 5 g Applikatoren verkauft. In der Studie, auf deren Daten die vorliegende Arbeit basiert, wurden bei allen Patienten, die PerClot® erhalten haben, 3 g Applikatoren verwendet.

PerClot® hat die CE-Kennzeichnung (CE 1023) und wird seit Oktober 2010 mit einigen Ausnahmen international verkauft [4, 5]. Es ist für den Einsatz bei verschiedenen Operationen, unter anderem bei kardiologischen, vaskulären, neurologischen und gynäkologischen Operationen, vorgesehen [4].

Bisher gibt es nur wenige Ergebnisse von Studien, in denen PerClot® untersucht wurde. Wang et al. [6] fanden im Tiermodell an Ratten heraus, dass PerClot® die Wundheilung verbessert. An Menschen ist der Einsatz von PerClot® bei Thyreoidektomien [7] und in der Gefäßchirurgie [8] beschrieben. Von Ahnen et al. [7] zeigten, dass die Verwendung von PerClot® bei Thyreoidektomien keinen Vorteil gegenüber den Standardmethoden aufweist. Des Weiteren werden Hämostatika wie PerClot® bei Ovarialzystektomien routinemäßig eingesetzt [9]. Zudem werden derzeit zwei weitere Studien in den Vereinigten Staaten von Amerika und im Vereinigten Königreich durchgeführt, in denen PerClot® untersucht wird. In der einen Studie wird es bei offen-chirurgischen Operationen verschiedener Fachrichtungen eingesetzt [10] und in der

anderen Studie in der Sinus-Chirurgie [11]. Zu diesen beiden Studien wurden bisher noch keine Ergebnisse veröffentlicht.

1.2. Anwendung topischer Hämostatika in der Chirurgie

Seit Anfang des 20. Jahrhunderts gibt es Berichte über die Verwendung topischer Hämostatika. Gray beispielsweise beschreibt den Einsatz von Fibrin bereits 1915 [12] und Harvey im Jahr 1916 [13]. In den 1940er Jahren wurden von Frantz oxidierte Cellulose [14] und von Jenkins und Janda auf Gelatine basierende Hämostatika verwendet [15].

Seitdem wurde viel an topischen Hämostatika geforscht und deren Einsatz in vielen chirurgischen Gebieten etabliert.

Topische Hämostatika können in vier Hauptgruppen unterteilt werden: in aktive und passive Hämostatika, Flowables und Fibrin sealants [16, 17]. Aktive Hämostatika bestehen aus Thrombin und wirken dadurch am Ende der Gerinnungskaskade mit, indem sie die Bildung von Fibrin-Polymeren fördern [18, 19]. Passive Hämostatika hingegen sind nicht biologisch aktiv, sondern fördern die körpereigene Thrombozytenaggregation, indem sie eine mechanische Barriere darstellen [18]. Sie werden aus Kollagen, Gelatine, Cellulose, und anderen Polysacchariden gebildet [16-19]. Flowables bestehen entweder aus Rindergelatine kombiniert mit humanem Thrombin oder aus Schweinegelatine kombiniert mit humanem oder rekombinantem Thrombin oder Rinderthrombin [16]. Fibrin sealants enthalten Fibrinogen, dem je nach Hersteller noch Kollagen oder Thrombin hinzugefügt wird [16].

Die genannten Hämostatika weisen dabei ein unterschiedliches Profil möglicher unerwünschter Nebenwirkungen auf. Bei den aktiven Hämostatika stellt jedes der verwendeten Thrombine ein Risiko dar. Bei humanem Thrombin besteht die Möglichkeit der Übertragung viraler Krankheitserreger wie beispielsweise von HIV (humanes Immundefizienz-Virus) oder Hepatitisviren [16]. Rekombinantes Thrombin kann allergische Reaktionen hervorrufen [16] und Rinderthrombin kann zur Bildung von Antikörpern führen, die eine immunologisch

vermittelte Koagulopathie auslösen können [16, 20]. Auch bei passiven Hämostatika, die aus tierischen Bestandteilen hergestellt werden, ist die Gefahr allergischer Reaktionen vorhanden [21]. Ebenso kann es bei der Verwendung passiver Hämostatika zum Aufquellen des Materials kommen, so dass empfohlen wird, das Material nach Erreichen der Hämostase wieder zu entfernen, sofern dies möglich ist [16, 18, 19]. Reste können zu Infektionen, allergischen Reaktionen oder zu einer chronischen Inflammation führen [18, 19].

Am meisten wurden bisher Fibrin sealants in randomisiert kontrollierten Studien untersucht [18]. Schwartz et al. [22] berichten über eine prospektive, randomisierte, multizentrische Studie, die die Effizienz verschiedener Hämostatika bei Leberresektionen untersucht hat. In die Studie eingeschlossen wurden insgesamt 121 Patienten, von denen 58 Patienten Crosseal™ (American Red Cross, Washington, DC) erhielten. Crosseal™ ist ein Fibrin sealant bestehend aus humanem Fibrinogen und humanem Thrombin. In der Kontrollgruppe wurden sieben verschiedene andere topische Hämostatika angewendet, darunter unterschiedliche Kollagene, Cellulose, Gelatine und Thrombin. Das Ergebnis war, dass die Zeit bis zum Erreichen der Hämostase bei der Crosseal™-Gruppe signifikant kürzer war als in der Kontrollgruppe. Andere Fibrin sealants sind beispielsweise TachoSil® (Nycomed Pharma, Linz, Austria), das aus an Pferde-Kollagen gebundenem humanen Fibrinogen und Thrombin besteht und Fibrocaps™ (ProFibrix B.V., Leiden, Niederlande), bestehend aus humanem Fibrinogen und Thrombin. Erdas et al. [23] untersuchten die Wirksamkeit von TachoSil® im Vergleich zu den Standardmaßnahmen für die Hämostase an 70 Patienten, bei denen eine Thyreoidektomie durchgeführt wurde. Alle Patienten erhielten entweder Vitamin K-Antagonisten oder Acetylsalicylsäure (ASS). Es gab keinen Unterschied in der Anzahl postoperativer Hämatome zwischen beiden Gruppen. Gupta et al. [24] und Verhoef et al. [25] verglichen in prospektiv randomisierten Studien die Effizienz der Anwendung von Fibrocaps™ in Kombination mit einem Gelatine-Schwamm im Vergleich zur alleinigen Anwendung eines Gelatine-Schwammes. Gupta et al. [24] fanden dabei heraus, dass die mediane Zeit bis zum Erreichen der Hämostase bei Patienten, die eine vaskuläre Operation wie beispielsweise eine Bypass-Operation oder eine Carotis-Endarteriektomie hatten, bei Patienten der Fibrocaps™-Gruppe signifikant

kürzer war. Auch bei Patienten mit einer Antikoagulation, einer Thrombozytenaggregationshemmung oder beidem war das Ergebnis signifikant. Ebenso ergab sich bei Verhoef et al. [25] bei verschiedenen Operationen eine statistisch signifikant verkürzte Zeit bis zur Hämostase bei Patienten, die Fibrocaps™ erhalten hatten.

Abgesehen von PerClot® gibt es auch noch andere topische Hämostatika, die aus modifizierter Pflanzenstärke hergestellt werden. Murat et al. [26] beschreiben den Einsatz von MPH™ (Microporous polysaccharide hemospheres; Medafor Inc., Minneapolis, USA) bei partieller Nephrektomie an Schweinen. Im Vergleich zu der Anwendung von oxidierte regenerierte Cellulose war die Zeit bis zur Hämostase bei der Verwendung von MPH™ signifikant kürzer. Auch der Einsatz von EndoClot® (EndoClot Plus Inc., Santa Clara, USA) wird als erfolgversprechend beschrieben. Chandrasinghe et al. [27] berichten über einen Fall, bei dem bei einer Cholezystektomie mit Hilfe der Standardmaßnahmen keine Hämostase erreicht werden konnte, jedoch nach der Anwendung von EndoClot®. Die erfolgreiche Hämostase mit EndoClot® bei 21 Patienten in der Rescue-Behandlung gastrointestinaler Blutungen beschreiben Beg et al. [28]. Bei allen Patienten wurde EndoClot® erst nach fehlgeschlagener Standardtherapie verwendet. Nach der Applikation von EndoClot® wurde bei allen Patienten eine sofortige Hämostase erreicht.

1.3. Kardiale implantierte elektronische Geräte

Die in dieser Studie verwendeten Implantate waren Herzschrittmacher, implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICDs) und biventrikuläre Systeme zur kardialen Resynchronisation (CRTs).

Eine Herzschrittmachertherapie ist bei Patienten mit symptomatischer Bradykardie indiziert, wie beispielsweise bei einem atrioventrikulären Block (AV-Block), einem Sick-Sinus-Syndrom oder einer symptomatischen Bradyarrhythmie bei Vorhofflimmern [29].

ICDs werden bei tachykarden Herzrhythmusstörungen eingesetzt. Sie geben zusätzlich zu Herzschrittmacherimpulsen auch Defibrillatorschocks ab, um den

Sinusrhythmus bei malignen Herzrhythmusstörungen wie Kammerflimmern oder ventrikulären Tachykardien wiederherzustellen. Nach den Leitlinien der European Society of Cardiology von 2015 liegt eine 1A Empfehlung für die Implantation eines ICD bei folgenden Konstellationen vor [30]:

- als Primärprophylaxe bei symptomatischer Herzinsuffizienz Stadien II-III nach der New York Heart Association (NYHA) und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) $\leq 35\%$ unter optimaler medikamentöser Therapie mindestens 6 Wochen nach Myokardinfarkt bei mindestens einjähriger Überlebensprognose
- als Sekundärprophylaxe nach dokumentiertem Kammerflimmern oder bei hämodynamisch nicht tolerierten ventrikulären Tachykardien oder nach überlebtem plötzlichen Herztod (>48 Stunden nach Myokardinfarkt) bei mindestens einjähriger Überlebensprognose
- bei dilatativer Kardiomyopathie und hämodynamisch nicht toleriertem Kammerflimmern oder hämodynamisch nicht tolerierten ventrikulären Tachykardien bei mindestens einjähriger Überlebensprognose

Sowohl bei Herzschrittmachern als auch bei ICDs gibt es 1-Kammer- sowie 2-Kammer-Systeme.

Biventrikuläre Systeme zur kardialen Resynchronisation sind bei Patienten, bei denen eine hochgradige Einschränkung der linksventrikulären Funktion oder eine Asynchronie zwischen der rechten und linken Herzkammer im Sinne eines Schenkelblockes besteht, indiziert. Nach den Leitlinien der European Society of Cardiology für das Management von Herzversagen aus dem Jahr 2013 liegt ein Empfehlungsgrad 1A für die Implantation eines CRT-Gerätes bei Patienten mit einem Sinusrhythmus, einer LVEF $\leq 35\%$, einem Linksschenkelblock (mit QRS > 150 ms) und einer chronischen Herzinsuffizienz unter optimaler medikamentöser Therapie mit NYHA II und III sowie NYHA IV ohne einen Krankenhausaufenthalt in den letzten Monaten vor [29]. Unterschieden wird zwischen biventrikulären Herzschrittmachern ohne Defibrillator (CRT-P) und biventrikulären Herzschrittmachern mit Defibrillatorfunktion (CRT-D).

Herzschrittmacher werden sowohl links- als auch rechtspektoral implantiert [31]. In dieser Studie wurden alle Neuimplantationen links pektoral durchgeführt. Bei ICDs ist die linkspektorale Implantation das Standardverfahren [32].

Aggregatwechsel auf Grund von Batterieerschöpfung sind bei einem Herzschrittmacher nach rund 10 Jahren [33] und bei einem ICD oder CRT-Gerät nach 5 bis 10 Jahren [34, 35] erforderlich.

Die Implantation von kardialen implantierten elektronischen Geräten ist prinzipiell ein kleiner chirurgischer Eingriff, der aber in seltenen Fällen mit Komplikationen assoziiert sein kann. Nach den Leitlinien der European Society of Cardiology aus dem Jahr 2013 sind folgende Komplikationen die wichtigsten bei der Implantation von Herzschrittmachern und Defibrillatoren [29]: Bedingt durch den venösen Zugang kann es zu einem Pneumothorax oder Hämatothorax kommen. Sondenbedingt können Arrhythmien, eine kardiale Perforation, eine Herzbeutelamponade, eine Koronarsinusdissektion oder -perforation, eine Sondendislokation, eine Sondenfehllpositionierung sowie eine Venenthrombose auftreten. Zudem kann es zu Tascheninfektionen mit oder ohne systemischer Infektion, einer Implantat-assoziierten Endokarditis und Taschenhämatomen kommen. Bei Aggregatwechseln sind nur die lokalen Komplikationen zu berücksichtigen.

1.4. Hypothese

Die Hypothese der Studie war, dass die Anwendung von PerClot® bei Implantationen von Herzschrittmachern, ICDs und biventrikulären Systemen sowie bei Aggregatwechseln oder assoziierten Prozeduren bei Patienten, die auf Grund der Einnahme von Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern ein erhöhtes Blutungsrisiko haben, einen Vorteil bietet. Der Wirkmechanismus des PerClot®-Produktes ließ annehmen, dass durch seine Anwendung postoperative Hämatome verhindert werden können, die gegebenenfalls notwendige Re-Operationen und eine Verlängerung der Hospitalisation auf Grund möglicher Wundkomplikationen erfordern.

1.5. Zielstellung

Ziel dieser prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung des topischen Hämostatikums PerClot® (Polysaccharide Hemostatic System) bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko bei Implantationen von Herzschrittmachern, ICDs und CRT-Geräten sowie assoziierten Prozeduren zu untersuchen und in Bezug auf die Hämatomentwicklung mit der Durchführung der Standardmaßnahmen zu vergleichen.

Der primäre Endpunkt war der Vergleich des Auftretens klinisch signifikanter Taschenhämatome zwischen der PerClot®-Gruppe und der Kontrollgruppe.

Nach bestem Wissen gibt es bisher noch keine Literatur zur Anwendung von PerClot® bei genannten Prozeduren.

2. Patienten und Methoden

2.1. Studiendesign

Es handelt sich um eine klinisch prospektive, 1:1 randomisierte Studie, die in der Medizinischen Klinik für Kardiologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin am Campus Benjamin Franklin durchgeführt wurde. Ziel war es, die Sicherheit und Effektivität des PerClot®-Hämostatikums in Bezug auf postoperative Hämatome nach Implantationen von Herzschrittmachern, ICDs und CRT-Geräten sowie Aggregatwechselln und assoziierten Prozeduren, wie beispielsweise Sondenrevisionen, mit bisherigen Standardprozeduren zu vergleichen. Bisherige Standardmaßnahmen zur intraoperativen Blutstillung sind manuelle Kompression, Ligaturen und Elektrokauterisation. Untersucht wurden Patienten, die auf Grund der Einnahme von Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen.

Die biometrische Planung vor Beginn der Studie ergab eine notwendige Fallzahl von insgesamt 150 Patienten. Die Berechnung basierte auf der Annahme, dass die Hämatomrate bei den genannten Eingriffen bei 20 % liegt. Mit dieser Studie sollte gezeigt werden, dass mit einer Teststärke von 80 % durch die Anwendung von PerClot® die Hämatomrate auf 5 % verringert werden kann. Um das statistisch überprüfen zu können, ergab sich eine Fallzahl von 67 Patienten pro Behandlungsarm. Durch die geschätzte Drop-Out Anzahl von 8 Patienten pro Behandlungsarm ergab sich die Anzahl von insgesamt 150 Patienten.

Bei der Zwischenauswertung der Daten von 51 Patienten wurde jedoch ersichtlich, dass einige Patienten, die PerClot® erhalten hatten, postoperativ Fieber entwickelten und erhöhte Entzündungsparameter aufwiesen. Die Experten Prof. Dr. med. Butter (Herzzentrum Brandenburg am Immanuel Klinikum Bernau), Prof. Dr. med. Starck (Deutsches Herzzentrum Berlin) und PD Dr. med. Melzer (Charité - Universitätsmedizin Berlin Campus Charité Mitte), die vor Beginn der Studie als unabhängiges Kontrollgremium („Data Safety Monitoring Board“) bestimmt worden waren, haben bei der Zwischenauswertung auf

Grund von Sicherheitsbedenken einstimmig empfohlen, keine weiteren Patienten in die Studie einzuschließen. Dieser Empfehlung wurde Folge geleistet.

Die 51 Patienten wurden zwischen Mai 2015 und November 2015 in die Studie eingeschlossen. Die Rekrutierung erfolgte auf den kardiologischen Normalstationen, in den kardiologischen Ambulanzen, in der internistischen Notaufnahme sowie der internistischen Intensivstation der Charité - Universitätsmedizin Berlin Campus Benjamin Franklin.

Alle Patienten wurden vor der geplanten Operation durch einen Studienarzt über die Teilnahme an der Studie aufgeklärt. Nach dem schriftlichen Einverständnis der Patienten wurden sie in die Studie eingeschlossen. Vor Wundverschluss erfolgte die Randomisierung in die PerClot®-Gruppe (Gruppe 1), deren Patienten zusätzlich zu den Standardmaßnahmen PerClot® erhalten sollten oder in die Kontrollgruppe (Gruppe 2), deren Patienten allein die Standardmaßnahmen erhalten sollten (Abbildung 1).

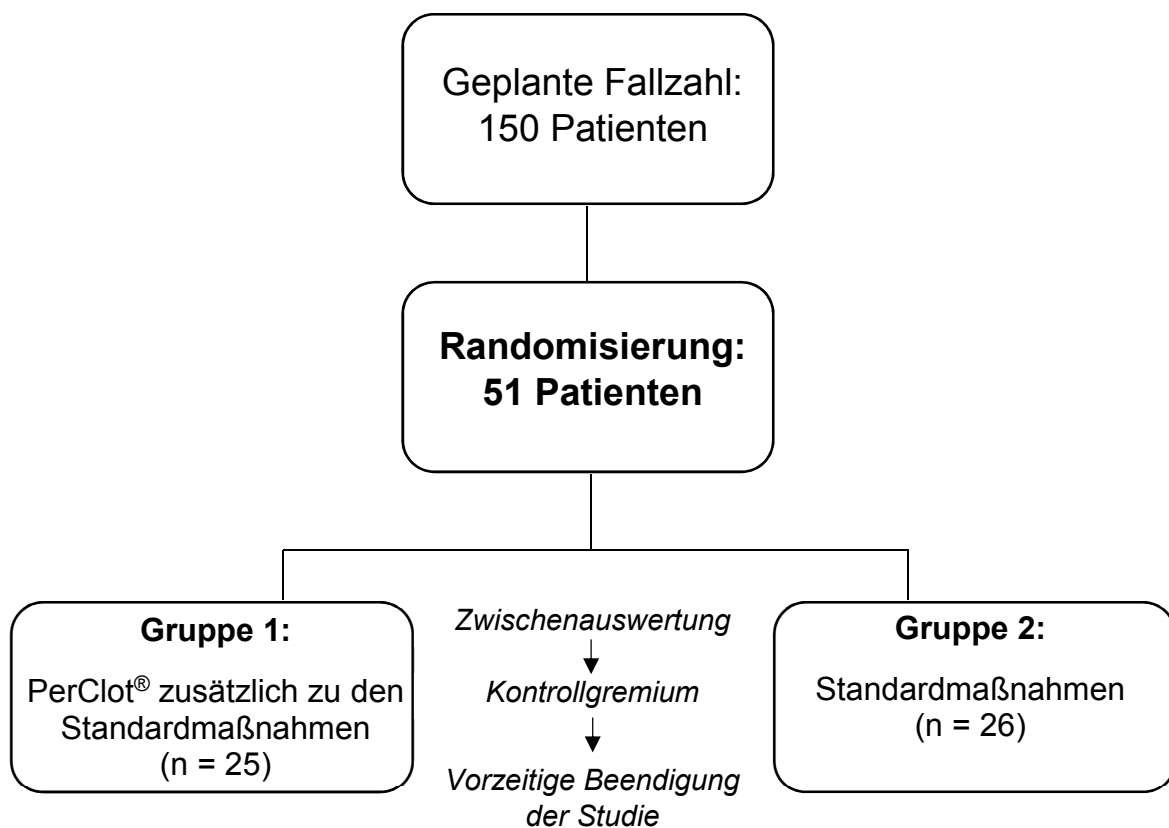


Abbildung 1: Flowchart der Randomisierungsgruppen

2.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten, die folgende Kriterien erfüllten:

- Frauen und Männer, bei denen die Implantation eines Herzschrittmachers, ICDs oder CRT-Gerätes, ein Aggregatwechsel oder eine assoziierte Prozedur (z. B. Sondenrevision) geplant war
- Alter über 18 Jahre
- Patient ist einwilligungsfähig
- Medikamentöse Therapie des Patienten, wobei einer der folgenden Punkte erfüllt sein musste:
 - o Orale Antikoagulation (z. B. Warfarin/Phenprocoumon) +/- ASS und/oder Adenosindiphosphat-Antagonist (ADP-Antagonist; Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor)
 - o Neue orale Antikoagulanzen (NOAK; z. B. Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran) +/- ASS und/oder ADP-Antagonist (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor)
 - o Duale Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern (DAPT)

Ausgeschlossen wurden Patienten, die mindestens einen der folgenden Punkte erfüllten:

- Lysetherapie innerhalb von 24 Stunden vor der Operation (z. B. mit Streptokinase, Urokinase oder Alteplase)
- Schwangere oder stillende Patienten
- Patienten mit gestörter Hämostase oder Blutungen in der Anamnese
- Empfindlichkeit gegenüber Stärke oder auf Stärke basierenden Materialien

- Wundinfektion im Operationsgebiet
- Teilnahme an einer anderen Studie zum gleichen Zeitpunkt

2.1.2. Perioperatives Management

Die Abläufe vor, während und nach der Operation unterschieden sich abgesehen von der Applikation von PerClot® in Gruppe 1 nicht.

2.1.2.1. Präoperatives Management

Bei allen Patienten wurde präoperativ eine Anamnese und ein körperlicher Status erhoben. Zudem wurde ein Elektrokardiogramm (EKG) abgeleitet, eine Echokardiographie durchgeführt und es erfolgte eine Laboruntersuchung mit der Bestimmung von Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten, C-reaktivem Protein (CRP), Quick, der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) und der international normalized ratio (INR). Vor und nach dem Eingriff wurde eine Antibiotikaprophylaxe mit 1,5 g Cefuroxim durchgeführt. Bei Patienten mit Penicillinallergie wurden stattdessen 600 mg Clindamycin verabreicht.

Das Vorgehen bezüglich der Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung war folgendermaßen: Patienten mit DAPT führten diese ohne Unterbrechung fort. NOAK wurden für maximal 36 Stunden pausiert. Patienten, die Phenprocoumon erhielten, führten die Medikation mit einem Ziel-INR von 2,0-2,5 fort. Die Therapie mit unfraktioniertem Heparin wurde vor dem operativen Eingriff pausiert und vier Stunden danach mit einer Ziel-aPTT von 60-80 Sekunden fortgeführt. Die Therapie mit niedermolekularem Heparin in gewichtsadaptierter Dosis wurde 12 Stunden vor dem Eingriff pausiert und spätestens 36 Stunden danach wieder begonnen.

2.1.2.2. Operationsverfahren

Bei Herzschrittmacherimplantationen und -aggregatwechseln erhielten die Patienten eine Sedierung mit Midazolam und Fentanyl. Bei ICD- und CRT-Implantationen oder -aggregatwechseln erhielten sie eine Sedierung mit Propo-

fol. Zusätzlich wurde eine Lokalanästhesie mit Lidocain 1 % durchgeführt. Danach erfolgte der Hautschnitt im Trigonum deltoideopectorale und die Präparation der Vena (V.) cephalica oder Punktion der V. axillaris oder V. subclavia. Unter Röntgendurchleuchtung wurden die Elektroden in loco typico platziert. Alle atrialen und rechtsventrikulären Elektroden wurden aktiv fixiert und alle linksventrikulären Elektroden wurden in der lateralen oder posterolateralen Vene des Koronarsinus platziert. Anschließend wurden sie an das Aggregat angeschlossen. Das Aggregat wurde subfaszial oder submuskulär implantiert und am Musculus pectoralis major mit einer Naht fixiert. Für die Hämostase wurde bei allen Patienten ein Elektrokauter verwendet. Bei Patienten der Gruppe 1 wurden zusätzlich 3 g PerClot® mittels des dafür vorgesehenen Applikators in die Wundtasche appliziert (Abbildung 2). Anschließend wurde für einige Minuten mit einer feuchten Kompresse Druck auf dieses Areal ausgeübt, bis sich eine gelartige Matrix gebildet hat (Abbildung 3). Der Wundverschluss erfolgte mit resorbierbarem Nahtmaterial. Alle Patienten erhielten für 12 Stunden einen Druckverband. Zudem wurde die Wunde sechs Stunden lang gekühlt und mit einem Sandsack komprimiert. Die für jeden Patienten individuelle Programmierung des Herzschrittmachers oder Defibrillators erfolgte sofort postoperativ.

Die Implantationen und Aggregatwechsel wurden von drei Operateuren nach einem standardisierten Operationsprotokoll durchgeführt.



Abbildung 2: Fotos aus dem Operationssaal (1). Abgebildet sind (von links nach rechts) der mitgelieferte Applikator für die Verwendung von PerClot® und die Applikation von PerClot® in die Wundtasche.

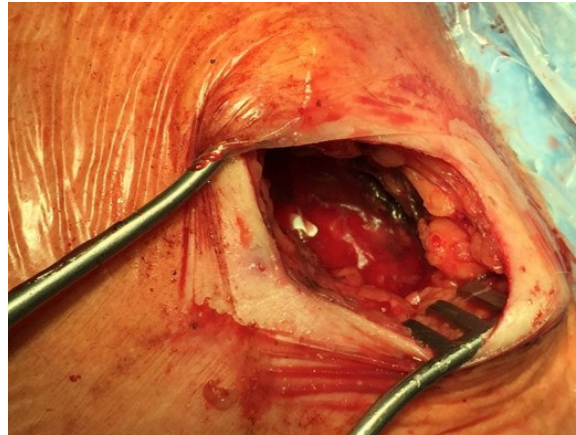
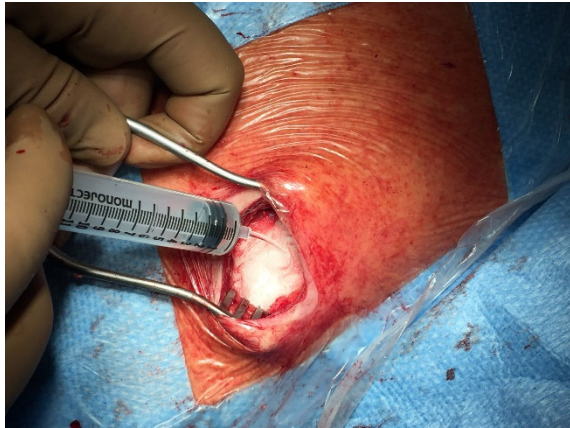


Abbildung 3: Fotos aus dem Operationssaal (2). Abgebildet ist die Befeuchtung einer Kompresse (links), mit der anschließend manuell Druck auf das Areal ausgeübt wurde, bis eine gelartige Matrix entstanden ist (rechts).

2.1.2.3. Postoperatives Management

Bei allen Patienten wurde postoperativ zweimal täglich Fieber gemessen. Bis zur Entlassung wurde bei jedem Patienten täglich die Operationswunde untersucht und die Ausprägung eines Taschenhämatoms, das Vorhandensein einer Tascheninfektion oder einer Nahtdehiszenz beurteilt. Zudem erfolgte eine Laboruntersuchung des kleinen Blutbildes, der Gerinnungsparameter und des CRP am ersten postoperativen Tag und ein EKG wurde abgeleitet. Nach dem ersten postoperativen Tag erfolgte eine Laboruntersuchung nur bei klinischen oder laborchemischen Auffälligkeiten. Bei Patienten, bei denen eine Implantation eines Aggregates oder eine Sondenrevision durchgeführt worden war, wurde zusätzlich ein Röntgenbild des Thorax angefertigt, um einen Pneumothorax und eine Sondendislokation auszuschließen. Falls indiziert, fand postoperativ eine zusätzliche Geräteabfrage statt.

Zur Erhebung postoperativer Schmerzen wurden die Patienten am Abend nach der Operation gebeten, zwei Fragebögen auszufüllen. Der erste Fragebogen umfasste die postoperativ subjektiv empfundene Schmerzintensität und enthielt folgende Parameter:

- Stärkste Schmerzen in Ruhe und in Bewegung oder bei Belastung
- Aktuelle Schmerzen in Ruhe und in Bewegung oder bei Belastung

Diese Fragen mussten mit Hilfe der visuellen Analogskala beantwortet werden. Hierzu wurden die Patienten aufgefordert, an der Stelle der Skala ein Kreuz zu setzen, die mit ihren Schmerzen in Bezug auf die jeweilige Frage am besten übereinstimmte. Die Skala entspricht einer in zehn Segmente gegliederten Linie. Dabei entspricht „0“ keinen Schmerzen und „10“ unerträglichen Schmerzen [36] (Anhang 1).

Der zweite Fragebogen umfasste die Qualität der Erholung nach der Narkose (quality of recovery score [37]) und enthielt folgende acht Fragen [36] (Anhang 2):

1. Haben Sie sich insgesamt wohl gefühlt?
2. Haben Ihnen andere geholfen (Schwestern/Pfleger und Ärzte)?
3. Konnten Sie Erklärungen und Anweisungen verstehen?
4. Konnten Sie ohne Hilfe auf die Toilette und ihre Körperpflege selbst erledigen (soweit zutreffend)?
5. Hatten Sie Probleme beim Wasserlassen oder Stuhlgang?
6. Hatten Sie Probleme beim Atmen?
7. Hatten Sie Kopfschmerzen, Rückenschmerzen oder Muskelschmerzen?
8. Hatten Sie Übelkeit, mussten Sie würgen oder erbrechen?

Für die Auswertung wurden die Antwortmöglichkeiten durch ein Punktesystem gewichtet. Null Punkte wurden der schlechtesten Antwortmöglichkeit zugeordnet, was bei den Fragen 1 bis 4 der Antwortmöglichkeit „nie“ und bei den Fragen 5 bis 8 der Antwortmöglichkeit „meistens“ entsprach. Zwei Punkte wurden der besten Antwortmöglichkeit zugeordnet, so dass insgesamt maximal 16 Punkte erreicht werden konnten.

2.1.3. Primärer Endpunkt

Als primärer Endpunkt wurden vor Beginn der Studie klinisch signifikante Taschenhämatome festgelegt. Ein Taschenhämatom ist dabei folgendermaßen definiert:

- Hämatom mit einer palpieren Größe > 4 cm, das keiner operative Intervention bedarf,
- Hämatom, das eine operative Therapie erfordert,
- Hämatom, das eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes oder eine Rehospitalisation zur Folge hat oder
- Hämatom, das eine verlängerte Unterbrechung der Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung bedingt

2.1.4. Sekundärer Endpunkt

Als sekundäre Endpunkte wurden folgende Parameter festgelegt:

- Schmerzen
- Operationsdauer
- Dauer des Krankenhausaufenthaltes

2.1.5. Sicherheitsendpunkt

Als Sicherheitsendpunkte wurden folgende Parameter festgelegt:

- Entzündungsparameter: postoperativer CRP-Anstieg und Leukozytose
- Fieber
- Tascheninfektionen
- Notwendigkeit einer operativen Revision

- Tod aus irgendeinem Grund

Adaptiert an Ohlow et al. [38] sind Tascheninfektionen folgendermaßen definiert:

- Eindeutige Tascheninfektion (einer der beiden Punkte muss erfüllt sein)
 - Eitriges Sekret, das entweder spontan oder bei Palpation aus der Operationswunde heraustritt
 - Erythem, Druckschmerz und Induration an der Operationswunde (zwei von drei müssen zutreffen), zusätzlich seröses oder blutig-seröses Sekret, das entweder spontan oder bei Palpation austritt und ein Wundabstrich mit positiver Kultur (moderates bis starkes Wachstum eines einzelnen oder vorherrschenden Mikroorganismus)
- Wahrscheinliche Tascheninfektion (einer der beiden Punkte muss erfüllt sein)
 - Erythem, Druckschmerz und Induration an der Operationswunde (zwei von drei müssen zutreffen), zusätzlich seröses oder blutig-seröses Sekret, das entweder spontan oder bei Palpation austritt, ohne einen Wundabstrich oder mit einem Wundabstrich, aber mit negativer Kultur
 - Erythem, Druckschmerz und Induration (zwei von drei müssen zutreffen) ohne Sekretion aus der Operationswunde unter Ausschluss anderer Ursachen (z. B. Allergie oder Kontaktdermatitis)

2.1.6. Follow-ups

Das erste ambulante Follow-up wurde bei einer Implantation sechs bis acht Wochen und bei einem Aggregatwechsel drei Monate nach der Operation durchgeführt. Hierbei wurde die Operationswunde auf ein Taschenhämatom, eine Tascheninfektion und eine Nahtdehiszenz untersucht und die Sondenwerte wurden abgefragt.

Um Langzeiteffekte von PerClot® zu untersuchen, wurde zudem ein ambulantes Follow-up ein Jahr nach der Operation durchgeführt, bei dem die Operationswunde untersucht wurde und eine Blutuntersuchung mit der Bestimmung von Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten, CRP, Quick, INR und aPTT erfolgte.

2.2. Datenerhebung

Nach schriftlichem Einverständnis der Patienten und Einschluss in die Studie wurden die notwendigen Daten aus den Patientenakten und der im Krankenhaus verwendeten Software SAP (SAP SE) und Centricity CARDDAS (GE Healthcare Technologies) erfasst. Folgende Parameter wurden dokumentiert:

- Patientencharakteristika: Geschlecht, Alter, BMI, Blutdruck, LVEF, HAS-BLED-Score, CHA₂DS₂-VASc-Score
- Komorbiditäten: Arterielle Hypertonie, Koronare Herzkrankheit (KHK), chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), chronische Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, AV-Block, Kardiomyopathie, mechanischer Klappenersatz, Linksschenkelblock, Rechtsschenkelblock
- Medikamentöse Therapie, insbesondere Art der Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung
- Periprozedurale Daten: Art des Eingriffs, Art des Aggregates, Implantationsdauer, Durchleuchtungszeit, Strahlendosis, perioperative Antibiotikatherapie
- Laborwerte: Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten, CRP, Quick, INR, aPTT (jeweils prä- und postoperativ)
- Postoperative Daten: Taschenhämatome, Fieber, Dauer der Unterbrechung der Antikoagulation, Dauer der Hospitalisierung

Adaptiert an Kooiman et al. [39] und Pisters et al. [40] ist der HAS-BLED-Score als ein Akronym für Hypertonie (systolischer Blutdruck > 160 mmHg), abnormale Leber- (Leberzirrhose in der Anamnese oder Bilirubinerhöhung über das 2-fache der Norm in Kombination mit 3-fach erhöhten Transaminasen oder 3-fach erhöhter alkalischer Phosphatase) und/oder Nierenfunktion (Dialyse, Nierentransplantation in der Anamnese oder Kreatinin im Serum > 200 µmol/l), Schlaganfall in der Anamnese, Blutung in der Anamnese (mit notwendigem Krankenhausaufenthalt und/oder resultierendem Hämoglobin-Abfall > 2 g/l und/oder notwendige Bluttransfusion), labile INR-Einstellung (< 60 %), Alter (> 65 Jahre) und Medikamente (Thrombozytenaggregationshemmer, nicht-steroidale Antirheumatika) und/oder Drogen/erhöhter Alkoholkonsum definiert. Für jeden Parameter wird ein Punkt vergeben. Die höchstmögliche Punktzahl beträgt 9.

2.3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erfassten Daten erfolgte mit dem Programm SPSS (IBM SPSS Statistics 23). Metrische Variablen wurden als Mittelwert ± Standardabweichung und Median mit Minimum und Maximum angegeben und mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests analysiert. Numerische Variablen wurden als Anzahl und Prozent angegeben und mit dem exakten Test nach Fisher analysiert. Für den Sicherheitsendpunkt wurde eine logistische Regression durchgeführt. Der prädiktive Wert einzelner Faktoren wurde als Odds Ratio mit 95%igem Konfidenzintervall angegeben. Ein p-Wert < 0,05 und eine Odds Ratio, dessen Konfidenzintervalle den Wert 1 nicht enthielten, wurden als signifikant angesehen. Die Durchführung der Statistik erfolgte unter Supervision von Frau Dipl.-Math. Stroux des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin.

2.4. Richtlinien

Das Studienprotokoll wurde vor Studienbeginn bei der Ethikkommission Berlin eingereicht und bewilligt (A4_036_15). Zudem wurden bei der Durchführung der Studie und Erstellung der Promotionsarbeit die „Ethischen Grundsätze für

die medizinische Forschung am Menschen“ der Deklaration von Helsinki vom Oktober 2013 [41] und die „Grundsätze der Charité zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ [42] eingehalten.

3. Ergebnisse

Auf Grund von Sicherheitsbedenken von Seiten des unabhängigen Kontrollgremiums („Data Safety Monitoring Board“) wurde diese prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie frühzeitig beendet. Insgesamt wurden bis zu der geplanten Zwischenauswertung 51 Patienten von den vorher kalkulierten 150 Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen 25 Patienten für die PerClot®-Gruppe und 26 Patienten für die Kontrollgruppe randomisiert wurden.

3.1. Baseline-Charakteristika

Von den insgesamt 51 Patienten, die in die Studie eingeschlossen worden sind, waren 38 (74,5 %) Patienten männlich und 13 (25,5 %) Patienten weiblich ($p = 0,05$). Das mittlere Alter betrug $73,6 \pm 10,2$ Jahre und der mittlere BMI $26,1 \pm 4,3$ kg/m². Der mittlere CHA₂DS₂-VASc-Score lag bei $3,8 \pm 1,5$ Punkten und der mittlere HAS-BLED-Score bei $2,5 \pm 1,0$ Punkten. Die mittlere LVEF betrug $45,3 \pm 16,0$ % (Tabelle 1). Zwischen den beiden Behandlungsgruppen gab es diesbezüglich keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Tabelle 1: Patienteneigenschaften im Vergleich zwischen beiden Behandlungsgruppen*

	Gesamt (n = 51)	PerClot®-Gruppe (n = 25)	Kontrollgruppe (n = 26)	p-Wert
Geschlecht				0,052
Männlich	38 (74,5)	22 (88,0)	16 (61,5)	
Weiblich	13 (25,5)	3 (12,0)	10 (38,5)	
Alter [Jahre]	$73,6 \pm 10,2$ 74,0 [51,0; 93,0]	$72,8 \pm 10,5$ 74,0 [51,0; 93,0]	$74,4 \pm 10,0$ 77,5 [51,0; 90,0]	0,713
Body-Mass-Index [kg/m²]	$26,1 \pm 4,3$ 26,0 [17,7; 37,6]	$26,2 \pm 4,7$ 25,8 [17,7; 37,6]	$26,0 \pm 4,0$ 26,3 [19,7; 35,7]	0,825
CHA₂DS₂-VASc-Score^a [Punkte]	$3,8 \pm 1,5$ 4,0 [1,0; 7,0]	$3,6 \pm 1,5$ 4,0 [1,0; 7,0]	$4,0 \pm 1,5$ 4,0 [1,0; 7,0]	0,265
HAS-BLED-Score^b [Punkte]	$2,5 \pm 1,0$ 2,0 [0; 4,0]	$2,4 \pm 1,1$ 3,0 [0; 4,0]	$2,5 \pm 1,0$ 2,0 [0; 4,0]	0,984
LVEF [%]	$45,3 \pm 16,0$ 41,5 [20,0; 79,0]	$47,8 \pm 16,8$ 50,0 [20,0; 79,0]	$42,7 \pm 15,0$ 38,0 [20,0; 74,0]	0,240

* Ergebnisse angegeben als Häufigkeit und Prozent oder Mittelwert \pm Standardabweichung und Median [Minimum; Maximum].

Abkürzungen: LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

^a CHA₂DS₂-VASc = chronische Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahre (zweifach), Diabetes mellitus, Schlaganfall (zweifach), vaskuläre Erkrankungen, Alter 65-74 Jahre, weibliches Geschlecht

^b HAS-BLED = arterielle Hypertonie, abnormale Leber- und/oder Nierenfunktion, Schlaganfall, Blutung, labiler INR, Alter > 65 Jahre, Medikamente (eine vollständige Beschreibung des HAS-BLED-Scores befindet sich auf S. 19)

Die Patienten wiesen folgende Komorbiditäten auf: 29 (56,9 %) hatten Vorhofflimmern, 10 (19,6 %) einen AV-Block, 4 (7,8 %) einen mechanischen Klappenersatz, 21 (41,2 %) eine Kardiomyopathie, 26 (51 %) eine KHK, 9 (17,6 %) einen Linksschenkelblock, 4 (7,8 %) einen Rechtsschenkelblock, 40 (78,4 %) arterielle Hypertonie, 5 (9,8 %) eine COPD, 14 (27,5 %) eine chronische Niereninsuffizienz und 15 (29,4 %) Diabetes mellitus (Tabelle 2). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen in Bezug auf die Komorbiditäten der Patienten.

Tabelle 2: Komorbiditäten im Vergleich zwischen beiden Behandlungsgruppen*

	Gesamt (n = 51)	PerClot®-Gruppe (n = 25)	Kontrollgruppe (n = 26)	p-Wert
Vorhofflimmern	29 (56,9)	13 (52,0)	16 (61,5)	0,577
AV-Block	10 (19,6)	7 (28,0)	3 (11,5)	0,173
Grad 1	1 (2,0)	1 (4,0)	0 (0)	0,490
Grad 2, Typ Mobitz 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Grad 2, Typ Mobitz 2	2 (3,9)	1 (4,0)	1 (3,8)	1,000
Grad 3	7 (13,7)	5 (20,0)	2 (7,7)	0,248
Mechanischer Klappenersatz	4 (7,8)	2 (8,0)	2 (7,7)	1,000
Kardiomyopathie	21 (41,2)	10 (40,0)	11 (42,3)	1,000
KHK	26 (51,0)	15 (60,0)	11 (42,3)	0,267
Linksschenkelblock	9 (17,6)	3 (12,0)	6 (23,1)	0,465
Rechtsschenkelblock	4 (7,8)	3 (12,0)	1 (3,8)	0,350
Arterielle Hypertonie	40 (78,4)	20 (80,0)	20 (76,9)	1,000
COPD	5 (9,8)	3 (12,0)	2 (7,7)	0,668
Chronische Niereninsuffizienz^a	14 (27,5)	7 (28,0)	7 (26,9)	1,000
Diabetes mellitus	15 (29,4)	9 (36,0)	6 (23,1)	0,368

* Ergebnisse angegeben als Häufigkeit und Prozent.

Abkürzungen: AV-Block = atrioventrikulärer Block; COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung; KHK = koronare Herzkrankheit

^a Chronische Niereninsuffizienz ist angelehnt an die DKOQI Leitlinie [43] definiert als glomeruläre Filtrationsrate < 60ml/min/1,73m² für ≥ 3 Monate mit oder ohne Nierenschaden.

Auch in Bezug auf die Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Insgesamt waren 39 (76,5 %) der Patienten vollantikoaguliert. Von diesen erhielten 16 (31,4 %) Phenprocoumon, 21 (41,2 %) NOAK, 1 (2 %) ...

unfraktioniertes Heparin und 4 (7,8 %) niedermolekulares Heparin. Drei von den Patienten, die niedermolekulares Heparin erhielten, erhielten zusätzlich Phenprocoumon oder ein NOAK. 8 (15,7 %) Patienten erhielten zusätzlich zu der Vollantikoagulation eine thrombozytenaggregationshemmende Medikation mit ASS oder Clopidogrel. Es gab 13 (25,5 %) Patienten mit DAPT (ASS plus ADP-Antagonist) und 1 (2 %) Patienten mit Triple Therapie bestehend aus ASS, Clopidogrel und Dabigatran (Tabelle 3).

Tabelle 3: Art der Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung im Vergleich zwischen beiden Behandlungsgruppen*

	Gesamt (n = 51)	PerClot®-Gruppe (n = 25)	Kontrollgruppe (n = 26)	p-Wert
Vollantikoagulation	39 (76,5)	18 (72,0)	21 (80,8)	0,523
Phenprocoumon	16 (31,4)	5 (20,0)	11 (42,3)	0,132
NOAK	21 (41,2)	12 (48,0)	9 (34,6)	0,400
Apixaban	9 (17,6)	2 (8,0)	7 (26,9)	0,140
Dabigatran	7 (13,7)	6 (24,0)	1 (3,8)	0,050
Rivaroxaban	5 (9,8)	4 (16,0)	1 (3,8)	0,191
UFH	1 (2,0)	0 (0)	1 (3,8)	1,000
NMH	4 (7,8)	2 (8,0)	2 (7,7)	1,000
Thrombozytenaggregationshemmer				
ASS	18 (35,3)	8 (32,0)	10 (38,5)	0,771
Clopidogrel	10 (19,6)	7 (28,0)	3 (11,5)	0,173
Ticagrelor	5 (9,8)	2 (8,0)	3 (11,5)	1,000
Prasugrel	4 (7,8)	2 (8,0)	2 (7,7)	1,000
SAPT (in Kombination mit einer Vollantikoagulation)	8 (15,7)	2 (8,0)	6 (23,1)	0,248
DAPT	13 (25,5)	7 (28,0)	6 (23,1)	0,755
Triple Therapie	1 (2,0)	1 (4,0)	0 (0)	0,490

* Ergebnisse angegeben als Häufigkeit und Prozent.

Abkürzungen: ASS = Acetylsalicylsäure; DAPT = dual antiplatelet therapy (duale Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern); NMH = niedermolekulares Heparin; NOAK = neue orale Antikoagulanzen; SAPT = single antiplatelet therapy (einfache Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern); UFH = unfraktioniertes Heparin

3.2. Periprozedurale Charakteristika

Von den insgesamt 51 Patienten erhielten 33 (64,7 %) Patienten eine Neuimplantation, bei 11 (21,6 %) Patienten wurde ein Aggregatwechsel durchgeführt, bei 1 (2 %) Patienten eine Sondenrevision und bei 6 (11,8 %) Patienten erfolgte eine Systemumstellung (Tabelle 4). Es gab in dieser Hinsicht keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Bei 1 (2 %) Patienten war ein 1-Kammer-Schrittmacher (VVI) das aktive Aggregat, bei 19 (37,3 %) ein 2-Kammer-Schrittmacher (DDD), bei 9 (17,6 %) ein 1-Kammer-ICD, bei 6 (11,8 %) ein 2-Kammer ICD, bei 5 (9,8 %) ein CRT-P und bei 11 (21,6 %) ein CRT-D (Tabelle 5). Die Aggregatart unterschied sich nicht zwischen beiden Gruppen.

Tabelle 4: Art des Eingriffes im Vergleich zwischen beiden Behandlungsgruppen*

	Gesamt (n = 51)	PerClot®-Gruppe (n = 25)	Kontrollgruppe (n = 26)	p-Wert
Implantation	33 (64,7)	17 (68,0)	16 (61,5)	0,771
Aggregatwechsel	11 (21,6)	5 (20,0)	6 (23,1)	1,000
Sondenrevision	1 (2,0)	0 (0,0)	1 (3,8)	1,000
Systemumstellung	6 (11,8)	3 (12,0)	3 (11,5)	1,000

* Ergebnisse angegeben als Häufigkeit und Prozent.

Tabelle 5: Art der aktiven Aggregate im Vergleich zwischen beiden Behandlungsgruppen*

	Gesamt (n = 51)	PerClot®-Gruppe (n = 25)	Kontrollgruppe (n = 26)	p-Wert
1-Kammer-Schrittmacher	1 (2,0)	0 (0)	1 (3,8)	1,000
2-Kammer-Schrittmacher	19 (37,3)	10 (40,0)	9 (34,6)	0,776
1-Kammer-ICD	9 (17,6)	5 (20,0)	4 (15,4)	0,726
2-Kammer-ICD	6 (11,8)	4 (16,0)	2 (7,7)	0,419
CRT-P	5 (9,8)	2 (8,0)	3 (11,5)	1,000
CRT-D	11 (21,6)	4 (16,0)	7 (26,9)	0,499

* Ergebnisse angegeben als Häufigkeit und Prozent.

Abkürzungen: CRT-D = kardiale Resynchronisationstherapie mit Defibrillator; CRT-P = kardiale Resynchronisationstherapie mit Schrittmacher; ICD = implantierbarer Kardioverter-Defibrillator

Auch zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen in Bezug auf das Aggregat in Abhängigkeit von der Art des operativen Eingriffs (Anhang 3).

Zudem zeigte sich kein Unterschied zwischen der Dauer der Unterbrechung der Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung. Die mittlere Dauer der Unterbrechung betrug $1,6 \pm 2,0$ (1,0 [0,0; 9,0]) Tage (Gruppe 1:

1,0 ± 1,2 (1,0 [0,0; 5,0]) Tage versus Gruppe 2: 2,2 ± 2,5 (2,0 [0,0; 9,0]) Tage, p = 0,07).

3.3. Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt von Taschenhämatomen wurde bei den 51 eingeschlossenen Patienten insgesamt bei 2 (3,9 %) Patienten mit einem über 4 cm messenden Hämatom, das keine operative Intervention erforderte, erreicht. Beide Patienten hatten PerClot® erhalten (Gruppe 1: 2 (8 %) versus Gruppe 2: 0 (0 %), p = 0,24). Beide Patienten waren männlich und erhielten ein NOAK als Antikoagulanz (Dabigatran beziehungsweise Rivaroxaban). Der Krankenhausaufenthalt dieser beiden Patienten war nicht durch das Taschenhämatom verlängert und sie mussten deshalb auch nicht rehospitalisiert werden.

3.4. Sekundärer Endpunkt

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen in Bezug auf die postoperativen Schmerzen, die Operationsdauer und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes.

3.4.1. Schmerzen

Mit Hilfe der visuellen Analogskala konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen bezüglich der postoperativen Schmerzen beobachtet werden (Tabelle 6).

Tabelle 6: Postoperative Schmerzintensität an Hand der visuellen Analogskala*

	Gesamt (n = 51)	PerClot®-Gruppe (n = 25)	Kontrollgruppe (n = 26)	p-Wert
Stärkste Schmerzen in Ruhe	3,9 ± 2,5 4,0 [0; 10,0]	3,9 ± 2,5 5,0 [0; 8,0]	3,9 ± 2,6 3,5 [0; 10,0]	0,807
Stärkste Schmerzen unter Bewegung oder Belastung	4,6 ± 2,9 4,5 [0; 10,0]	5,1 ± 2,8 5,0 [0; 10,0]	4,1 ± 3,0 4,0 [0; 10,0]	0,183
Aktuelle Schmerzen in Ruhe	2,8 ± 2,4 2,0 [0; 9,0]	3,3 ± 2,4 3,0 [0; 8,0]	2,3 ± 2,4 2,0 [0; 9,0]	0,098
Aktuelle Schmerzen unter Bewegung oder Belastung	3,9 ± 2,7 3,0 [0; 10,0]	4,5 ± 2,9 4,0 [0; 10,0]	3,3 ± 2,5 2,5 [0; 9,0]	0,112

* Ergebnisse angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung und Median [Minimum; Maximum].

3.4.2. Operationsdauer

Die Operationsdauer betrug $56,9 \pm 19,5$ Minuten bei Patienten, bei denen ein 1-Kammer-Gerät implantiert wurde, $64,9 \pm 17,3$ Minuten bei 2-Kammer-Geräten und $102,7 \pm 20,4$ Minuten bei 3-Kammer-Geräten. Die Durchleuchtungszeit bei diesen Patienten betrug $6,0 \pm 6,3$ Minuten, $9,7 \pm 5,2$ Minuten und $21,9 \pm 8,9$ Minuten. Bei Patienten, bei denen ein Aggregatwechsel vorgenommen wurde, betrug die mittlere Operationsdauer bei 1-Kammer-Geräten $48,7 \pm 2,5$ Minuten, bei 2-Kammer-Geräten $40,8 \pm 14,9$ Minuten und bei 3-Kammer-Geräten $46,3 \pm 19,6$ Minuten (Tabelle 7). Insgesamt unterschied sich die Operationszeit zwischen der PerClot®-Gruppe und der Kontrollgruppe nicht signifikant (Gruppe 1: $64,8 \pm 21,7$ ($60,0$ [$26,0$; $121,0$]) Minuten versus Gruppe 2: $75,2 \pm 35,8$ ($72,5$ [$28,0$; $173,0$]) Minuten, $p = 0,36$).

Tabelle 7: Operationsdauer und Durchleuchtungszeit in Abhängigkeit vom Eingriff und Gerät*

	Operationsdauer [Minuten]	Durchleuchtungszeit [Minuten]
Implantation		
1-Kammer-Gerät	$56,9 \pm 19,5$ 58,0 [$36,0$; $90,0$]	$6,0 \pm 6,3$ 2,5 [$0,9$; $17,6$]
2-Kammer-Gerät	$64,9 \pm 17,3$ 63,0 [$37,0$; $96,0$]	$9,7 \pm 5,2$ 8,2 [$2,7$; $18,9$]
3-Kammer-Gerät	$102,7 \pm 20,4$ 111,0 [$73,0$; $121,0$]	$21,9 \pm 8,9$ 20,3 [$11,6$; $38,3$]
Aggregatwechsel		
1-Kammer-Gerät	$48,7 \pm 2,5$ 49,0 [$46,0$; $51,0$]	-
2-Kammer-Gerät	$40,8 \pm 14,9$ 40,0 [$26,0$; $64,0$]	-
3-Kammer-Gerät	$46,3 \pm 19,6$ 44,0 [$28,0$; $67,0$]	-

* Ergebnisse angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung und Median [Minimum; Maximum].

3.4.3. Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Insgesamt betrug die mittlere Hospitalisationszeit $7,0 \pm 4,5$ ($6,0$ [$2,0$; $25,0$]) Tage (Gruppe 1: $7,7 \pm 5,4$ ($7,0$ [$2,0$; $25,0$]) Tage versus Gruppe 2: $6,2 \pm 3,4$ ($5,5$ [$2,0$; $17,0$]) Tage, $p = 0,51$). Die mittlere Hospitalisationszeit nach dem operativen Eingriff betrug $3,0 \pm 2,4$ ($2,0$ [$1,0$; $11,0$]) Tage (Gruppe 1: $3,2 \pm 2,9$ ($2,0$ [$1,0$; $11,0$]) Tage versus Gruppe 2: $2,8 \pm 1,8$ ($2,0$ [$1,0$; $7,0$]) Tage, $p = 0,90$; Abbildung 4).

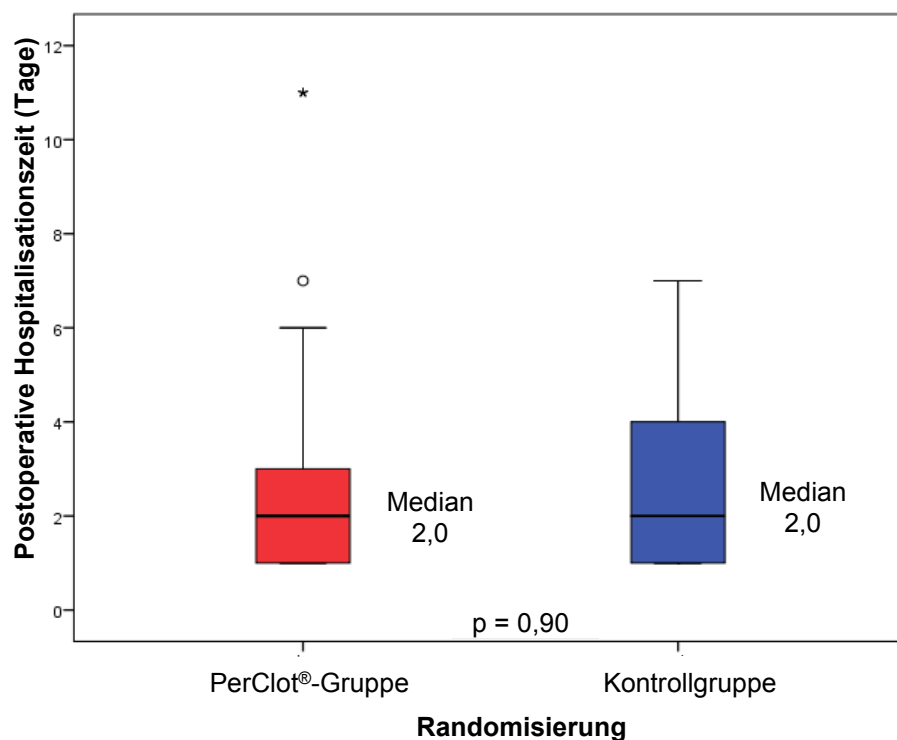


Abbildung 4: Postoperative Hospitalisationszeit im Vergleich zwischen beiden Behandlungsgruppen. Die Werte entsprechen der Anzahl der Tage. Dargestellt sind der Median, das obere und untere Quartil sowie Minimum und Maximum. Die Ergebnisse sind angegeben als Median.

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Hospitalisationszeit nach der Operation bei der Subgruppenanalyse der Parameter primärer Endpunkt mit einem Taschenhämatom (Tabelle 8), postoperativem Fieber (Tabelle 9) und postoperativem CRP > 50 mg/l (Tabelle 10).

Tabelle 8: Hospitalisationszeit in Abhängigkeit vom Erreichen des Primären Endpunktes mit einem Taschenhämatom > 4 cm*

	Primärer Endpunkt erreicht (n = 2)	Primärer Endpunkt nicht erreicht (n = 49)	p-Wert
Hospitalisationszeit nach der Operation [Tage]	2,5 ± 0,7 2,5 [2,0; 3,0]	3,0 ± 2,4 2,0 [1,0; 11,0]	0,822

* Ergebnisse angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung.

Tabelle 9: Hospitalisationszeit in Abhängigkeit von postoperativem Fieber*

	Fieber postoperativ (n = 7)	Kein Fieber postoperativ (n = 44)	p-Wert
Hospitalisationszeit nach der Operation [Tage]	2,7 ± 2,2 2,0 [1,0; 7,0]	3,0 ± 2,4 2,0 [1,0; 11,0]	0,789

* Ergebnisse angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung und Median [Minimum; Maximum].

Tabelle 10: Hospitalisationszeit in Abhängigkeit vom CRP*

	CRP > 50 mg/l postoperativ (n=15)	CRP < 50 mg/l postoperativ (n=34)	p-Wert
Hospitalisationszeit nach der Operation [Tage]	4,1 ± 3,4 3,0 [1,0; 11,0]	2,4 ± 1,5 2,0 [1,0; 6,0]	0,126

* Ergebnisse angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung und Median [Minimum; Maximum].

3.5. Sicherheitsendpunkt

Postoperativ zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der PerClot®-Gruppe und der Kontrollgruppe in Bezug auf Fieber, definiert als Körpertemperaturen ≥ 38,0°C (Tabelle 11), und erhöhte Entzündungsparameter im Serum (Abbildung 5).

Tabelle 11: Postoperatives Fieber*

	Gesamt (n = 51)	PerClot®-Gruppe (n = 25)	Kontrollgruppe (n = 26)	p-Wert
Fieber	7 (13,7)	7 (28,0)	0 (0)	0,004
38-38,5°C	3 (5,9)	3 (12,0)	0 (0)	0,110
≥38,5°C	4 (7,8)	4 (16,0)	0 (0)	0,051

* Ergebnisse angegeben als Häufigkeit und Prozent.

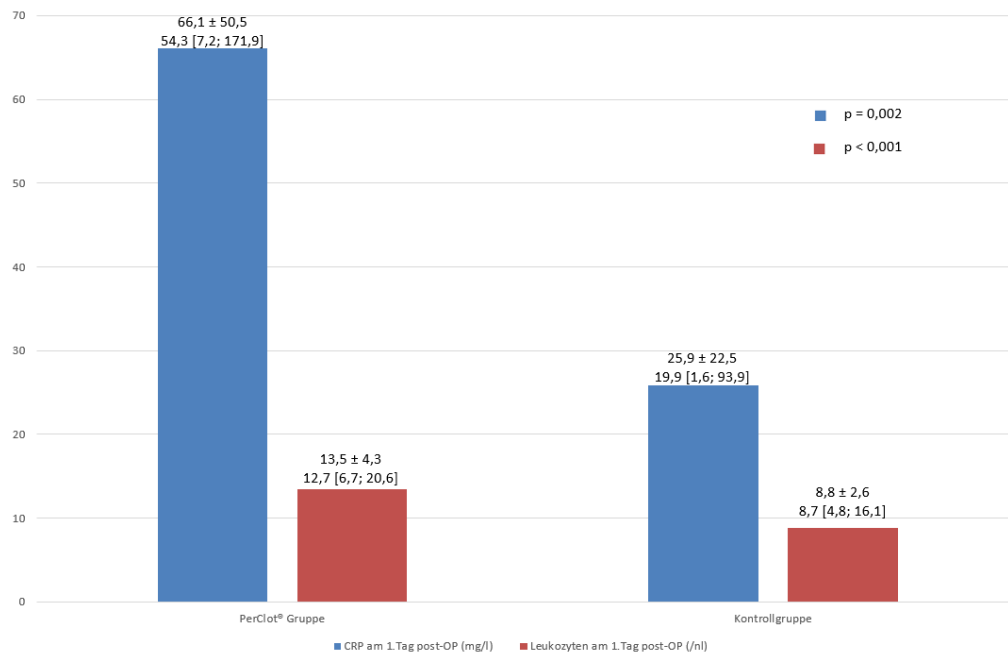


Abbildung 5: Postoperative Leukozytenanzahl/nl und CRP (mg/l). Die Ergebnisse sind angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung und Median [Minimum; Maximum].

7 (28,0 %) der insgesamt 25 Patienten, die zusätzlich zu den Standardmaßnahmen PerClot® für die Hämostase erhalten hatten, entwickelten postoperativ Fieber ($p = 0,004$). Die Fokussuche mit Hilfe eines Röntgenbildes des Thorax und Blutkulturen ergab bei keinem der Patienten einen Hinweis auf einen Infekt. Die Urinuntersuchung war mit einer leichten Leukozyturie ($25/\mu\text{l}$) und Hämaturie bei einem Patienten positiv. Bei vier Patienten wurde die antibiotische Therapie im Durchschnitt um 9 Tage verlängert (2 (50 %) Cefuroxim, 1 (25 %) Ampicillin/Sulbactam, 1 (25 %) Clindamycin). Der Fiebertverlauf war bei allen Patienten ähnlich: Die Temperaturen sanken bei den Patienten am ersten postoperativen Tag in den Normbereich, bei einem Patienten hielt das Fieber bis zum zweiten postoperativen Tag an.

Ein Patient musste auf Grund von Fieber am Abend seiner Entlassung rehospitalisiert werden. Es konnte kein Infektfokus gefunden werden. In der Blutuntersuchung waren das CRP ($82,8 \text{ mg/l}$) und die Leukozytenzahl ($13,83/\text{nl}$) erhöht. Am vierten postoperativen Tag war das CRP rückläufig ($77,7 \text{ mg/l}$) und die Leukozytenzahl normalisiert ($7,69/\text{nl}$).

Insgesamt hatten 15 Patienten ein CRP $> 50 \text{ mg/dl}$. Drei von diesen hatten auch Fieber ($p = 0,66$). Zwölf Patienten hatten PerClot® erhalten ($p = 0,01$). Der Verlauf der Entzündungsparameter kann folgendermaßen zusammengefasst werden: Das CRP war ab dem ersten postoperativen Tag erhöht und stieg bis zum dritten postoperativen Tag weiter an. Die Leukozytose konnte am ersten postoperativen Tag beobachtet werden, spätestens am dritten postoperativen Tag waren die Leukozyten wieder normalisiert.

In der univariaten Analyse zeigte sich nur die Applikation von PerClot® als statistisch signifikanter Prädiktor für das Auftreten von postoperativem Fieber (Anhang 4). Ebenso war die Verwendung von PerClot® mit postoperativ erhöhtem CRP, definiert als CRP $> 50 \text{ mg/l}$, assoziiert ($p = 0,005$; Anhang 5). Das CRP kann auch durch andere Parameter beeinflusst werden. Ein akutes Koronarsyndrom, Krebs, Trauma, Tuberkulose, Diabetes mellitus oder rheumatische Erkrankungen, wie beispielsweise systemischer Lupus erythemathodes, rheumatisches Fieber oder rheumatische Arthritis können zu einer CRP-Erhöpfung führen [44, 45]. Statine und Glukokortikoide können das CRP senken [46,

47]. Nichtsteroidale Antirheumatika beeinflussen den CRP-Wert nicht [48]. Es gab keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen in Bezug auf diese Parameter (Tabelle 12).

Tabelle 12: CRP-beeinflussende Parameter*

	Gesamt (n = 51)	PerClot®-Gruppe (n = 25)	Kontrollgruppe (n = 26)	p-Wert
Akutes Koronarsyndrom	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Krebs	5 (9,8)	3 (12)	2 (7,7)	0,668
Trauma	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Tuberkulose	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Diabetes mellitus Typ 1	1 (2)	1 (4)	0 (0)	0,490
Diabetes mellitus Typ 2	14 (27,5)	8 (32)	6 (23,1)	0,541
Rheumatische Erkrankungen	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Medikation mit systemischen Glukokortikoiden	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Medikation mit nichtsteroida- len Antirheumatika	2 (3,9)	1 (4,0)	1 (3,8)	1,000
Medikation mit Statinen	30 (58,8)	14 (56,0)	16 (61,5)	0,779

* Ergebnisse angegeben als Häufigkeit und Prozent.

In die multivariate Analyse für erhöhtes CRP wurden alle Parameter mit einem p-Wert < 0,20 miteinbezogen. Dies betraf die Randomisierung, KHK, einen ICD als aktives Aggregat, das Erreichen des primären Endpunktes mit einem Taschenhämatom, Ticagrelor als Thrombozytenaggregationshemmung und Rivaroxaban als NOAK. Das Alter der Patienten, ihr Geschlecht, ihre Komorbiditäten, außer eine KHK, ihre LVEF, die Art des operativen Eingriffs oder die Faktoren, die sich auf den CRP-Wert auswirken können, beeinflussten das Risiko von postoperativ erhöhtem CRP nicht. In der Rückwärts-Regression der multivariaten Analyse schienen sowohl die Randomisierung, der ICD, Ticagrelor, als auch Rivaroxaban Prädiktoren für das Auftreten von postoperativ erhöhtem CRP zu sein. Nach der Vorwärts-Regression blieb nur noch die Applikation von PerClot® als unabhängiger statistisch signifikanter Risikofaktor übrig (Odds Ratio: 7,33; 95% Konfidenzintervall: 1,72 - 31,19; p = 0,007). Zusätzlich zeigte sich ein signifikanter Unterschied des Delta-Wertes (Differenz zwischen dem präoperativen Laborparameter und dem Laborparameter des ersten postoperativen Tages) des CRP und der Leukozyten zwischen beiden

Gruppen (CRP: $p = 0,01$; Leukozyten: $p = 0,00$; Tabelle 13). Die präoperativen CRP- und Leukozytenwerte zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede (Tabelle 13).

Tabelle 13: Delta-Werte und präoperative Laborparameter für CRP und Leukozyten*

	Gesamt (n = 51)	PerClot®- Gruppe (n = 25)	Kontrollgruppe (n = 26)	p-Wert
Delta-Wert für CRP	39,0 ± 44,1 21,3 [-16,2; 140,9]	61,6 ± 50,5 56,8 [-9,3; 140,9]	16,3 ± 19,4 13,8 [-16,2; 62,0]	0,010
Delta-Wert für Leukozyten	2,8 ± 4,1 1,9 [-8,7; 13,8]	5,5 ± 3,8 4,7 [0,7; 13,8]	0,6 ± 3,0 0,8 [-8,7; 8,3]	0,000
Präoperatives CRP	10,1 ± 16,1 3,5 [0; 76,2]	12,1 ± 18,9 3,5 [0; 76,2]	8,0 ± 13,0 2,6 [0,3; 48,7]	0,492
Präoperative Leukozyten	8,3 ± 2,7 8,3 [3,2; 15,5]	8,4 ± 2,5 8,4 [3,7; 13,8]	8,2 ± 3,0 7,7 [3,2; 15,5]	0,492

* Ergebnisse angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung und Median [Minimum; Maximum].

Abkürzungen: CRP = C-reaktives Protein

Kein Patient zeigte Anzeichen für eine Tascheninfektion. Es musste keine operative Revision durchgeführt werden und kein Aggregat musste explantiert werden.

3.6. Quality of recovery score

Die Gesamtpunktzahl des Fragebogens zur postoperativen Erholung (Quality of recovery score) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen, sie betrug $13,6 \pm 2,0$ (14,0 [9,0; 16,0]) Punkte in der PerClot®-Gruppe und $13,9 \pm 2,2$ (15,0 [9,0; 16,0]) Punkte in der Kontrollgruppe ($p = 0,50$; Abbildung 6).

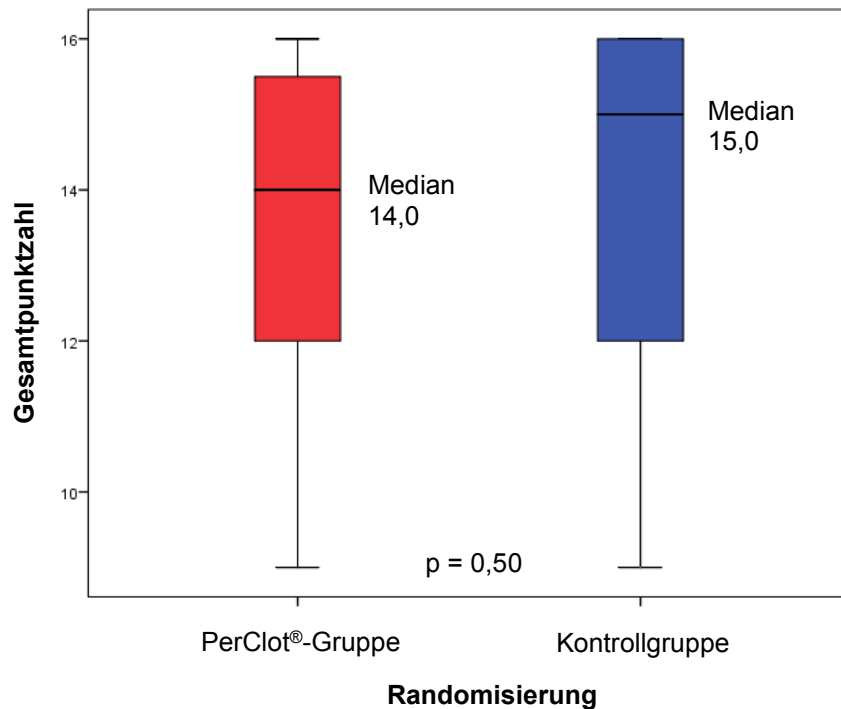


Abbildung 6: Der Quality of recovery score. Die Werte entsprechen der Gesamtpunktzahl. Dargestellt sind der Median, das obere und untere Quartil sowie Minimum und Maximum. Die Ergebnisse sind angegeben als Median.

3.7. Komplikationen

In der gesamten Studienpopulation sind keine Komplikationen aufgetreten. Es wurde kein Pneumothorax, keine Sondendislokation und kein Perikarderguss beobachtet. Ferner trat in keiner der beiden Gruppen eine allergische Reaktion auf.

3.8. Follow-ups

Das erste ambulante Follow-up erfolgte sechs bis acht Wochen beziehungsweise drei Monate nach der Operation, je nachdem, ob ein Aggregat implantiert oder ein Aggregatwechsel durchgeführt worden war. Aus der PerClot®-Gruppe ist ein Patient nicht erschienen und ein Patient ist einen Monat nach der Implantation verstorben. Zum Langzeit-Follow-up nach einem Jahr sind drei Patienten der PerClot®-Gruppe und ein Patient der Kontrollgruppe nicht erschienen. Zwei weitere Patienten der PerClot®-Gruppe sind in dem Jahr zwischen der Operation und dem Follow-up verstorben (Abbildung 7).

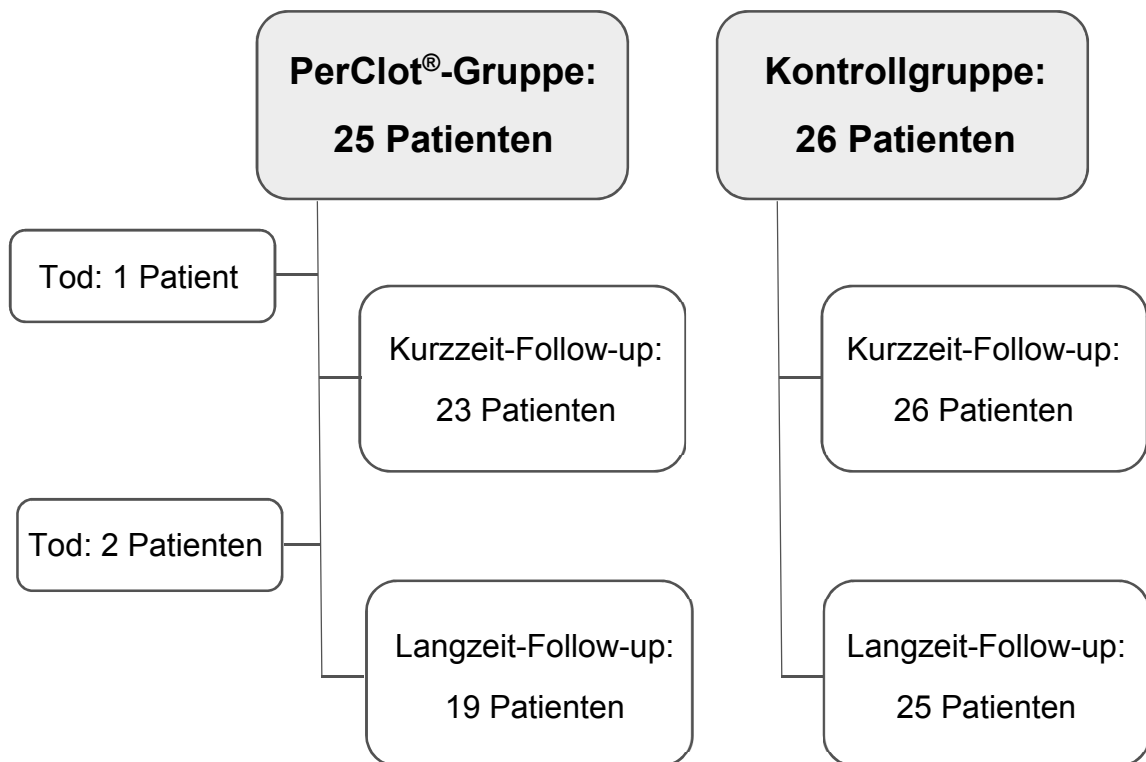


Abbildung 7: Flowchart zu beiden ambulanten Follow-ups.

Bei allen drei Patienten, die innerhalb des ersten Jahres nach der Operation verstorben sind, wurde PerClot® verwendet. Einer dieser Patienten ist einen Monat nach der Operation auf Grund einer Aspirationspneumonie gestorben. Bei diesem Patienten war ein 2-Kammer-Schrittmacher implantiert worden. Die anderen beiden Patienten sind fünf beziehungsweise sieben Monate nach der Operation verstorben. Der eine Patient verstarb an einer Sepsis unklarer Genese und der andere Patient an kardialer Dekompensation. Bei beiden Patienten war eine Systemumstellung auf einen CRT-D erfolgt.

Die mittlere Dauer bis zum ersten ambulanten Follow-up betrug $1,9 \pm 0,7$ ($1,6 [1,1; 4,8]$) Monate. Bei Patienten, die ein Aggregat implantiert bekommen hatten, betrug sie $1,8 \pm 0,7$ ($1,6 [1,3; 4,8]$) Monate und bei Patienten, bei denen ein Aggregatwechsel durchgeführt wurde, betrug sie $2,7 \pm 0,6$ ($3,0 [1,6; 3,3]$) Monate. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Zudem wurde bei keinem Patienten ein Taschenhämatom beobachtet und es gab auch keine Hinweise auf eine Infektion. Auch die abgefragten Sondenwerte zeigten keine Auffälligkeiten.

Die mittlere Dauer bis zum Langzeit-Follow-up betrug $12,8 \pm 1,8$ ($12,8 [8,9; 16,6]$) Monate. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (Gruppe 1: $12,8 \pm 1,7$ ($12,7 [10,4; 16,6]$) Monate versus Gruppe 2: $12,8 \pm 2,0$ ($12,9 [8,9; 16,0]$) Monate, $p = 0,82$). Die Laborwerte zeigten keine signifikanten Unterschiede. Insbesondere die Entzündungsparameter zeigten keine Unterschiede zwischen der PerClot®-Gruppe und der Kontrollgruppe. Das mittlere CRP betrug insgesamt $4,1 \pm 5,6$ mg/l ($p = 0,55$) und die mittlere Leukozytenzahl betrug $7,4 \pm 2,0$ /nl ($p = 0,52$; Tabelle 14). Die Wundverhältnisse waren bei allen Patienten reizlos.

Tabelle 14: Laborchemische Entzündungsparameter des Langzeit-Follow-up im Vergleich zwischen beiden Behandlungsgruppen*

	Gesamt (n = 44)	PerClot®-Gruppe (n = 19)	Kontrollgruppe (n = 25)	p-Wert
CRP [mg/l]	$4,1 \pm 5,6$ 1,7 [0; 21,7]	$4,0 \pm 6,2$ 1,4 [0,3; 21,7]	$4,1 \pm 5,2$ 1,8 [0; 21,3]	0,554
Leukozyten [/nl]	$7,4 \pm 2,0$ 7,3 [3,3; 11,8]	$7,2 \pm 1,6$ 7,1 [4,3; 10,3]	$7,6 \pm 2,3$ 7,5 [3,3; 11,8]	0,515

* Ergebnisse angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung und Median [Minimum; Maximum].
Abkürzungen: CRP = C-reaktives Protein

4. Diskussion

In dieser prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie wurde das topische Hämostatikum PerClot® erstmalig bei Implantationen von Herzschrittmachern, ICDs und CRT-Geräten sowie assoziierten Prozeduren bei Patienten, die auf Grund einer Therapie mit Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen, untersucht. Bisher wurde PerClot® ausschließlich bei primär chirurgischen Operationen eingesetzt. Auf Grund von Sicherheitsbedenken des Kontrollgremiums („Data Safety Monitoring Board“) musste die Studie vorzeitig beendet werden. Es zeigte sich bei der Zwischenauswertung der Daten von 51 Patienten, dass Patienten der PerClot®-Gruppe signifikant häufiger postoperativ Fieber entwickelten und signifikant häufiger postoperativ erhöhte Entzündungsparameter aufwiesen als Patienten der Kontrollgruppe. Daher wurden nur 51 statt der geplanten 150 Patienten in die Studie eingeschlossen. Bei diesen Patienten führte die Anwendung von PerClot® zu keiner Reduktion postoperativer Taschenhämatome.

Die Aspirationspneumonie, Sepsis unklarer Genese und kardiale Dekompensation als Todesursachen der drei verstorbenen Patienten der PerClot®-Gruppe lassen keinen Zusammenhang zu der Verwendung von PerClot® vermuten.

4.1. Wirksamkeit von PerClot®

Die Wirkung von PerClot® auf die Wundheilung bei Ratten untersuchten Wang et al. [6]. Insgesamt wurden 24 Ratten untersucht, die in vier Gruppen randomisiert wurden: in eine Kontrollgruppe, in der die Wunde nicht behandelt wurde, in eine zweite Kontrollgruppe, in der Stärke auf die Wunde aufgetragen wurde und in zwei Behandlungsgruppen, in denen PerClot® oder SealFoam® verwendet wurde. Das Ergebnis war, dass beide Behandlungsgruppen einen signifikanten Anstieg an Fibroblasten und eine gesteigerte Freisetzung von TGF- β 1 aufwiesen, was eine Erklärung für die signifikante Verringerung der Zeit bis zum Wundverschluss in beiden Behandlungsgruppen sein könnte. Von Ahnen et al. [7] verglichen die Verwendung von PerClot® in vivo mit den standardisierten Verfahren zur Hämostase bei Patienten, bei denen eine

Thyreoidektomie durchgeführt wurde. Insgesamt wurden 60 Patienten untersucht, von denen 30 Patienten jeweils 1 g PerClot® erhielten. Es konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des Drainagevolumens gezeigt werden. Weder unerwünschte Ereignisse, noch allergische Reaktionen sind aufgetreten. Janczak et al. [8] verwendeten verschiedene topische Hämostatika bei der Durchführung primär arterieller Anastomosen und bei Anastomosen mit synthetischen Prothesen. Bei 26 von insgesamt 106 Patienten wurde PerClot® verwendet. Bei 95 % aller Patienten konnte der Blutverlust reduziert und die Operationsdauer verkürzt werden.

Auf der Grundlage der bisherigen Daten in der Literatur wurde diese Studie mit dem Ziel durchgeführt, durch die Anwendung von PerClot® postoperative Hämatome nach Implantationen von Herzschrittmachern, ICDs und CRT-Geräten sowie assoziierten Prozeduren bei Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko zu verringern.

Bei den 51 Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, konnte keine statistisch signifikante Reduktion postoperativer Hämatome zwischen der PerClot®-Gruppe und der Kontrollgruppe gezeigt werden. Da die biometrische Planung eine benötigte Fallzahl von 150 Patienten für die statistische Auswertung des Auftretens von postoperativen Hämatomen ergeben hatte, kann mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie diesbezüglich keine genaue Aussage getroffen werden. Dennoch könnte auch die verwendete Menge von PerClot® eine Erklärung für die fehlende signifikante Reduktion postoperativer Hämatome zwischen der PerClot®-Gruppe und der Kontrollgruppe sein. Wie vom Hersteller vor Beginn der Studie empfohlen, wurden bei jedem Patienten der PerClot®-Gruppe 3 g PerClot® verwendet. Möglicherweise könnte eine höhere Dosis das Auftreten postoperativer Hämatome signifikant reduzieren. Zur Dosierung von PerClot® gibt es jedoch bisher zu wenig Daten. Der einzige Vergleich ist die Verwendung von 1 g PerClot® bei Thyreoidektomien [7]. Zur Evaluation der Dosis von PerClot®, die die Hämatomrate signifikant senkt, müssten weitere Studien durchgeführt werden.

4.2. Postoperative Taschenhämatome

Auf Grund des Fortschritts in der interventionellen Therapie werden bei vielen Patienten perkutane koronare Interventionen durchgeführt, für die eine DAPT erforderlich ist. Zudem steigt das durchschnittliche Lebensalter der Patienten immer weiter. Das hat zur Folge, dass mehr Patienten an Vorhofflimmern leiden und dadurch eine Antikoagulation erhalten müssen. 35-45 % der Patienten, bei denen eine Operation eines Herzschrittmachers, CRTs oder ICDs durchgeführt wird, erhalten eine Antikoagulation mit Warfarin [49, 50]. Wiegand et al. [50] und Tompkins et al. [51] beschreiben DAPT (ASS und Clopidogrel) und Heparinisierung als prädiktive Faktoren für das Auftreten von Taschenhämatomen nach Implantationen kardialer implantierter elektronischer Geräte. Da topische Hämostatika das Potenzial haben, die Rate postoperativer Hämatome und ihrer Komplikationen zu verringern, ist es sinnvoll, ihren Einsatz in diesem Bereich zu untersuchen. Problematisch ist jedoch, dass ihre Wirksamkeit von der Art des operativen Eingriffs abhängt und es bisher keine ausreichenden Daten gibt, die als Basis für eine Leitlinie zur Verwendung von topischen Hämostatika dienen könnten, um das klinische Outcome zu maximieren und gleichzeitig die Kosten zu minimieren [52].

In der Literatur ist die Verwendung topischer Hämostatika bei Patienten, die auf Grund ihrer Medikamente ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen, nur selten beschrieben. Die wenigen Studien sind in ihren Ergebnissen sehr inhomogen. Gupta et al. [24] berichten, dass FibrocapsTM in Kombination mit einem Gelatine-Schwamm, im Vergleich zur alleinigen Anwendung eines Gelatine-Schwammes, die Zeit bis zum Erreichen der Hämostase bei vaskulären Operationen signifikant verkürzt. Lewis et al. [53] haben das passive Hämostatikum AristaTM AH (Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, Illinois), bestehend aus pflanzlichen Polysacchariden, mit Floseal[®], das aus Gelatine und Thrombin besteht, im heparinisierten Schweinmodell verglichen. Mit Floseal[®] konnte signifikant schneller die Hämostase erreicht werden und es kam auch zu einem geringeren Blutverlust [53]. Dieses Ergebnis könnte durch die unterschiedliche Wirkungsweise beider topischer Hämostatika erklärt werden. AristaTM AH ist

ein passives Hämostatikum, das die endogenen Gerinnungsfaktoren zum Erreichen der Hämostase nutzt. Floseal® hingegen ist ein Flowable, das exogen Thrombin als Bestandteil der Gerinnungskaskade hinzufügt. Es könnte daher sinnvoller sein, bei Patienten, die eine Antikoagulation oder eine thrombozytenaggregationshemmende Medikation erhalten, topische Hämostatika zu verwenden, die einen Bestandteil der Gerinnungskaskade enthalten und somit aktiv in den Prozess der Hämostase eingreifen und diese herbeiführen. Auf Grund der genannten Wirkungsweise passiver Hämostatika haben auch Shander et al. [21] angeführt, dass diese vor allem bei Patienten eingesetzt werden sollten, die eine uneingeschränkte Gerinnung haben. Gegen einen Vorteil in der Anwendung topischer Hämostatika mit aktiver Komponente spricht jedoch die Studie von Erdas et al. [23]. In einer prospektiv randomisierten Studie haben sie die Wirksamkeit von Tachosil®, einem Fibrin sealant aus an Pferde-Kollagen gebundenem Fibrinogen und Thrombin, im Vergleich zu den Standardmaßnahmen bei totaler Thyreoidektomie an 70 Patienten untersucht. Alle Patienten haben entweder eine Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten oder eine Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS erhalten. Es zeigte sich, dass Tachosil® die Hämatomrate nicht signifikant reduzieren konnte.

Diese inhomogenen Ergebnisse zeigen, dass weitere und größere Studien durchgeführt werden müssen, um die Wirksamkeit topischer Hämostatika bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko zu untersuchen. Der richtige Einsatz topischer Hämostatika könnte bei dieser Patientengruppe viele Komplikationen verhindern, die mit einer schlechteren Hämostase assoziiert sind.

4.3. Prädiktoren für Taschenhämatome

Im Gegensatz zu einigen Ergebnissen in der Literatur konnten in dieser Studie keine Prädiktoren für das Auftreten von Taschenhämatomen identifiziert werden. Auf Grund der geringen Anzahl an Patienten mit Taschenhämatomen (2 (3,9 %)) ist eine Subgruppenanalyse nicht sinnvoll.

Ohlow et al. [38] berichten, dass Hämatome tendenziell häufiger bei Patienten auftraten, bei denen ein ICD implantiert worden war, als bei Patienten, bei denen ein Herzschrittmacher implantiert worden war (23 % versus 10 %,

$p = 0,06$). Die gleiche Tendenz zeigte sich auch in der Studie über Taschenhämatome nach Operationen kardialer implantierter elektronischer Geräte von Wiegand et al. [50]. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass ICD-Geräte größer sind als Herzschrittmacheraggregate.

4.4. Allergische und anaphylaktische Reaktionen

Im Gegensatz zu topischen Hämostika, die aus tierischer Gelatine oder Rinderthrombin hergestellt werden, sind bisher keine allergischen oder anaphylaktischen Reaktionen nach der Verwendung von PerClot® beschrieben worden [7]. Spencer et al. [54] berichten beispielsweise über eine anaphylaktische Reaktion nach der Verwendung von Floseal® (Floreal Hemostatic Matrix; Baxter Healthcare Corporation, Hayward, CA, USA) bei der Durchführung einer Spondylodese und Jalaeian und Misselt [55] nach der Verwendung von Rinderthrombin bei einem Pseudoaneurysma der Femoralarterie. Weitere anaphylaktische Reaktionen sind vor allem bei pädiatrischen Patienten beschrieben worden, die topische Hämostatika bestehend aus Gelatine erhalten hatten [56, 57]. Obwohl es fraglich ist, inwiefern pädiatrische mit adulten Fällen verglichen werden können, scheint es dennoch von Vorteil zu sein, dass PerClot® nur aus modifizierter Pflanzenstärke besteht und keinerlei humane oder tierische Bestandteile enthält.

4.5. Postoperative Infektionen und inflammatorische Reaktionen

Bisher hat keine Studie postoperative Infektionen oder inflammatorische Reaktionen nach der Anwendung von PerClot® gezeigt [7]. Hill [58] beschreibt jedoch Versuche an Ratten, die zeigen, dass topische Hämostatika postoperative Infektionen hervorrufen können. In der vorliegenden Studie gab es keine Tascheninfektionen, jedoch eine erhöhte inflammatorische Reaktion. Patienten der PerClot®-Gruppe hatten signifikant häufiger postoperativ Fieber (7 (28 %) versus 0 (0 %), $p = 0,004$). Zudem waren die Entzündungsparameter im Blut in der PerClot®-Gruppe postoperativ signifikant erhöht (CRP: $66,1 \pm 50,5$ mg/l versus $25,9 \pm 22,5$ mg/l, $p = 0,002$; Leukozyten: $13,5 \pm 4,3$ /nl versus $8,8 \pm 2,6$ /nl, $p < 0,001$). Diese Ergebnisse waren ausschlaggebend für

die vorzeitige Beendigung der Studie. Von Ahnen et al. [7] haben derartiges nach der Verwendung von PerClot® bei Thyreoidektomien nicht festgestellt, was daran liegen könnte, dass kein Fremdkörper zusätzlich zu der Applikation von PerClot® implantiert wurde. Eine Erklärung könnte nämlich sein, dass PerClot® in Kombination mit einem kardialen implantierten elektronischen Gerät eine inflammatorische Reaktion hervorruft. Es ist abzuwarten, ob PerClot® dennoch komplett enzymatisch abgebaut wird. Erst zukünftige Eingriffe in diesem Operationsgebiet, zum Beispiel bei einem Aggregatwechsel, einer Sondenrevision oder einer Systemumstellung werden hierzu wichtige Aufschlüsse liefern können. Zum jetzigen Zeitpunkt ist es unklar, ob man eine vergleichbare Aggregattasche vorfinden wird wie bei Patienten, die kein PerClot® erhalten haben und ob man beispielsweise Zeichen einer chronischen Infektion oder eine Kalzifizierung vorfinden wird.

4.6. Limitationen

Insbesondere die geringe Fallzahl stellt eine Limitation dieser Studie dar. Daraus resultierend ergibt sich eine geringe Anzahl an Patienten mit unerwünschten Ereignissen, so dass eine Subgruppenanalyse nur wenig aussagekräftig ist. Zudem wurden die meisten Patienten am ersten postoperativen Tag entlassen, so dass keine Verlaufskontrollen der Entzündungsparameter durchgeführt werden konnten. Ferner wurde diese Studie nur als einfach verblindete Studie durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte jedoch erst kurz vor Wundverschluss, also nach Implantation beziehungsweise Aggregatwechsel und durchgeführter Blutstillung mittels Elektrokauter, um eventuell auftretende Bias so gering wie möglich zu halten. Eine weitere Limitation stellt die monozentrische Durchführung der Studie dar, weil dadurch nicht auszuschließen ist, dass die Ergebnisse durch die Klinikstandards beeinflusst worden sein könnten. Die medizinische Klinik für Kardiologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin Campus Benjamin Franklin ist jedoch ein zertifiziertes Zentrum mit einem erfahrenen Team, das jährlich ungefähr 450 Implantationen und Aggregatwechsel durchführt. Die Stärke der Studie liegt in ihrem prospektiv randomisierten Charakter.

4.7. Schlussfolgerung

Da sich bei der Zwischenauswertung zeigte, dass Patienten der PerClot®-Gruppe signifikant häufiger postoperativ Fieber entwickelten und zudem erhöhte Entzündungsparameter aufwiesen, ohne dass dafür ein Infektfokus nachweisbar war, wurde vom Kontrollgremium („Data Safety Monitoring Board“) einstimmig empfohlen, keine weiteren Patienten in die Studie einzuschließen. Die vorliegenden Daten der 51 Patienten zeigen, dass die Anwendung von PerClot® bei Implantationen von Herzschrittmachern, ICDs und CRT-Geräten sowie assoziierten Prozeduren bei Patienten, die ein erhöhtes Blutungsrisiko haben, das Auftreten von postoperativen Hämatomen im Vergleich zu den Standardmaßnahmen nicht reduziert. Wegen der geringeren Anzahl an Patienten im Vergleich zu der vor Beginn der Studie durchgeführten Fallzahlkalkulation kann man aber diesbezüglich keine endgültige Aussage treffen. Insgesamt traten keine Komplikationen auf und auch das Langzeit-Follow-up ein Jahr nach der Operation zeigte keine Auffälligkeiten. Unklar bleibt jedoch zum jetzigen Zeitpunkt, ob die Anwendung von PerClot® zu Veränderungen des Gewebes der Wundtasche führt.

Conflict of interest

Diese Studie erhielt weder Zuschüsse von öffentlichen Fördereinrichtungen noch von kommerziellen oder gemeinnützigen Bereichen. Zudem gab es keine Finanzierung von Starch Medical, Inc. zur Durchführung der Studie.

Ich, Felicitas Spann, erkläre, dass für mich daher keine Interessenskonflikte bestehen.

Prof. Ulf Landmesser erhielt Reisestipendien, Vortragshonorare und Vergütungen für Beratungen von Astra-Zeneca, Amgen, Bayer Healthcare, Berliner Chemie, Biotronik, MSD, Pfizer, Sanofi und St. Jude Medical. Dr. Mattias Roser erhielt Reisestipendien, Vortragshonorare und Vergütungen für die Arbeit als wissenschaftlicher Beirat von Bayer Healthcare, Berliner Chemie, Biotronik, Boston Scientific, Medtronic, Pfizer, Sanofi, St. Jude Medical und Zoll CMS. Dr. Verena Tscholl erhielt Reisestipendien von Biotronik, Biosense Webster und St. Jude Medical, Vortragshonorare von Zoll CMS und Biotronik und ein finanziertes Fellowship von Biotronik.

Literaturverzeichnis

1. Jamula E, Douketis JD, Schulman S. Perioperative anticoagulation in patients having implantation of a cardiac pacemaker or defibrillator: a systematic review and practical management guide. *J Thromb Haemost* 2008; 6(10): 1615-21.
2. Michaud GF, Pelosi F, Noble MD, Knight BP, Morady F, Strickberger SA. A randomized trial comparing heparin initiation 6 h or 24 h after pacemaker or defibrillator implantation. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(7): 1915-8.
3. Cryo Life. PerClot Technology. (Accessed 22 Feb, 2016, at <http://www.cryolife.com/international/products/perclot/technology/>).
4. Starch Medical Inc. PERCLOT Polysaccharide Hemostatic System. 2013. (Accessed 22 Feb, 2016, at <http://starchmedical.com/perclot/>).
5. Starch Medical Inc. PerClot® PHS Polysaccharide Hemostatic System Instructions For Use. 2013. p. 12-15.
6. Wang YX, Xu M, Dong HY, Liu Y, Zhao PT, Niu W, Xu DQ, Ji X, Xing C, Lu DD, Li ZC. Effects of PerClot® on the healing of full-thickness skin wounds in rats. *Acta Histochem* 2012; 114(4): 311-17.
7. von Ahnen T, von Ahnen M, Wirth U, Barisic A, Schardey HM, Schopf S. Comparison of an Intraoperative Application of a Haemostatic Agent (PerClot®) with Conventional Haemostatic Procedure after Thyroid Resection. *Surgical Science* 2015; 6: 239-46.
8. Janczak D, Ruciński A, Rucińska Z, Dorobisz K, Chabowski M. Modern topical hemostatic agents - a breakthrough in vascular surgery [Abstract]. *Polim Med* 2013; 43(4): 221-5.
9. Unlü C, Yıldırım G. Ovarian cystectomy in endometriomas: Combined approach. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2014; 15(3): 177-89.
10. ClinicalTrials.gov. Prospective, Multicenter, Multidisciplinary, Controlled Clinical Investigation Evaluating the Safety and Efficacy of PerClot® Polysaccharide Hemostatic System (CLOT). 2016. (Accessed 10 Sept, 2017, at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02359994?term=PerClot&rank=2>).
11. ClinicalTrials.gov. PerClot to Control Bleeding in Endoscopic Sinus Surgery. 2016. (Accessed 10 Sept, 2017, at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02221128?term=PerClot&rank=1>).
12. Gray E. Fibrin as a hemostatic in cerebral surgery. *Surg Gynecol Obstet* 1915; 21: 452-4.
13. Harvey S. The use of fibrin paper and foams in surgery. *Boston Med Surg* 1916; 174: 658-9.

14. Frantz V. Absorbable cotton, paper and gauze (oxidized cellulose). *Ann Surg* 1943; 118: 116-26.
15. Jenkins HP, Janda R. Studies on the Use of Gelatin Sponge or Foam as an Hemostatic Agent in Experimental Liver Resections and Injuries to Large Veins. *Ann Surg* 1946; 124(5).
16. Spotnitz WD. Hemostats, sealants, and adhesives: a practical guide for the surgeon. *Am Surg* 2012; 78(12): 1305-21.
17. Fagan NL, Chau J, Malesker MA. Topical Hemostats. *US Pharm* 2010; 35(11): HS2-HS8.
18. Emilia M, Luca S, Francesca B, Luca B, Paolo S, Giuseppe F, Gianbattista B, Carmela M, Luigi M, Mauro L. Topical hemostatic agents in surgical practice. *Transfus Apher Sci* 2011; 45(3): 305-11.
19. Samudrala S. Topical hemostatic agents in surgery: a surgeon's perspective. *AORN J* 2008; 88(3): S2-11.
20. Achneck HE, Sileshi B, Jamiolkowski RM, Albala DM, Shapiro ML, Lawson JH. A comprehensive review of topical hemostatic agents: efficacy and recommendations for use. *Ann Surg* 2010; 251(2): 217-28.
21. Shander A, Kaplan LJ, Harris MT, Gross I, Nagarsheth NP, Nemeth J, Ozawa S, Riley JB, Ashton M, Ferraris VA. Topical hemostatic therapy in surgery: bridging the knowledge and practice gap. *J Am Coll Surg* 2014; 219(3): 570-9.e4.
22. Schwartz M, Madariaga J, Hirose R, Shaver TR, Sher L, Chari R, Colonna JO, Heaton N, Mirza D, Adams R, Rees M, Lloyd D. Comparison of a new fibrin sealant with standard topical hemostatic agents. *Arch Surg* 2004; 139(11): 1148-54.
23. Erdas E, Medas F, Podda F, Furcas S, Pisano G, Nicolosi A, Calò PG. The use of a biologic topical haemostatic agent (TachoSil®) for the prevention of postoperative bleeding in patients on antithrombotic therapy undergoing thyroid surgery: A randomised controlled pilot trial. *Int J Surg* 2015; 20: 95-100.
24. Gupta N, Chetter I, Hayes P, O-Yurvati AH, Moneta GL, Shenoy S, Pribble JP, Zuckerman LA. Randomized trial of a dry-powder, fibrin sealant in vascular procedures. *J Vasc Surg* 2015; 62(5): 1288-95.
25. Verhoef C, Singla N, Moneta G, Muir W, Rijken A, Lockstadt H, de Wilt JH, O-Yurvati A, Zuckerman LA, Frohna P, Porte RJ. Fibrocaps for surgical hemostasis: two randomized, controlled phase II trials. *J Surg Res* 2015; 194(2): 679-87.
26. Murat FJ, Ereth MH, Dong Y, Piedra MP, Gettman MT. Evaluation of microporous polysaccharide hemospheres as a novel hemostatic agent in open partial nephrectomy: favorable experimental results in the porcine model. *J Urol* 2004; 172(3): 1119-22.
27. Chandrasinghe PC, De Silva A, Deen KI. Novel use of Absorbable Modified Polymer (AMP®); EndoClot™ as an adjunct in the management of bleeding from the liver bed during laparoscopic cholecystectomy. *Springerplus* 2015; 4: 249.

28. Beg S, Al-Bakir I, Bhuva 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.
29. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Blomstrom-Lundqvist C, Badano LP, Aliyev F, Bänsch D, Bsata W, Buser P, Charron P, Daubert JC, Dobreanu D, Faerestrland S, Le Heuzey JY, Mavrakis H, McDonagh T, Merino JL, Nawar MM, Nielsen JC, Pieske B, Poposka L, Ruschitzka F, Van Gelder IC, Wilson CM. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2013; 34(29): 2281-329.
30. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaos N, Norekval TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal* 2015; 36: 2793-2867.
31. Irnich W, Bartsch C, Vock J. Investigation of pacemaker position, lead configuration, and sensitivity setting in pacemakers of 579 deceased patients. *EP Europace* 2011; 13(1): 96–101.
32. Keyser A, Hilker MK, Ücer E, Wittmann S, Schmid C, Diez C. Significance of intraoperative testing in right-sided implantable cardioverter-defibrillators. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2013; 8(77).
33. BIOTRONIK SE & Co. KG. Herzschrittmachertherapie. (Accessed 9 Mar, 2016, at https://www.biotronik.com/wps/wcm/connect/de_de/web/biotronik/sub_top/patients/Diseases_and_diagnoses/en/cardiac+arrhythmia/pacemaker/FAQ).
34. BIOTRONIK SE & Co. KG. Defibrillatortherapie (ICD). (Accessed 9 Mar, 2016, at https://www.biotronik.com/wps/wcm/connect/de_de/web/biotronik/sub_top/patients/Diseases_and_diagnoses/en/cardiac+arrhythmia/ICD/FAQ#jump).
35. Medtronic GmbH. Leben mit einem CRT-Gerät oder einem ICD. 2011. (Accessed 9 Mar, 2016, at <http://www.medtronic.de/erkrankungen/herzschwache/leben/fragen-und-antworten/index.htm>).
36. Wolfers C. Ergebnisqualität in der Anästhesie: eine Querschnittsstudie zum Vergleich mehrerer Instrumente zur Erfassung der postoperativen Ergebnisqualität und Patientenzufriedenheit (Dissertation). 2010. (Accessed 10 Nov, 2016, at https://oparu.uni-ulm.de/xmlui/bitstream/handle/123456789/2255/vts_7701_11062.pdf?sequence=1&isAllowed=y).

37. Myles PS, Hunt JO, Nightingale CE, Fletcher H, Beh T, Tanil D, Nagy A, Rubinstein A, Pondsford JL. Development and Psychometric Testing of a Quality of Recovery Score After General Anesthesia and Surgery in Adults. *Anesth Analg* 1999; 88: 83-90.
38. Ohlow MA, Lauer B, Buchter B, Schreiber M, Geller JC. Pocket related complications in 163 patients receiving anticoagulation or dual antiplatelet therapy: D-Stat Hemostat versus standard of care. *Int J Cardiol* 2012; 159(3): 177-80.
39. Kooiman J, van Hagen N, del Sol AI, Planken EV, Lip GY, van der Meer FJ, Cannegieter SC, Klok FA, Huisman MV. The HAS-BLED Score Identifies Patients with Acute Venous Thromboembolism at High Risk of Major Bleeding Complications during the First Six Months of Anticoagulant Treatment. *PLOS One* 2015; 10(4): 1-11.
40. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation. *Chest* 2010; 138(5): 1093-1100.
41. World Medical Association (WMA). WMA Deklaration von Helsinki - Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen. 2013. (Accessed 31 Oct, 2016, at http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/Deklaration_von_Helsinki_2013_DE.pdf).
42. Charité - Universitätsmedizin Berlin. Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis vom 20.06.2012 (AMBI. Charité Nr. 092, S. 658) in der Fassung vom 02.05.2016. 2016. (Accessed 31 Oct, 2016, at https://www.charite.de/fileadmin/user_upload/portal/charite/presse/publikationen/amtl-mitteilungsblatt/2016/AMB160715-175.pdf).
43. National Kidney Foundation. Clinical Practice Guidelines For Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. 2002. (Accessed 14 July, 2017, at https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/ckd_evaluation_classification_stratification.pdf).
44. Chandrashekar S. C-reactive protein: An inflammatory marker with specific role in physiology, pathology, and diagnosis. *Internet Journal of Rheumatology and Clinical Immunology* 2014; 2(S1): SR3.
45. Charité - Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie. CRP. 2011. (Accessed 15 July, 2017, at https://www.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/m_cc05/ilp/referenzdb/28958.htm).
46. Deutsche Apotheker Zeitung. Statine: Starke CRP-Senkung = Atherosklerose-Bremse? 2005. (Accessed 15 July, 2017, at <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2005/daz-14-2005/uid-13746>).
47. Mysler E, Psioni C, Tate P, Tate G. Influence of corticosteroids on C-reactive protein in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2004; 6(3): 57.
48. Tarp S, Bartels EM, Bliddal H, Furst DE, Boers M, Dannekiold-Samsoe B, Christensen R. Effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on the C-reactive protein level in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheum* 2012; 64(11): 3511-21.

49. Giudici MC, Paul DL, Bontu P, Barold SS. Pacemaker and implantable cardioverter defibrillator implantation without reversal of warfarin therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27(3): 358-60.
50. Wiegand UK, LeJeune D, Boguschewski F, Bonnemeier H, Eberhardt F, Schunkert H, Bode F. Pocket hematoma after pacemaker or implantable cardioverter defibrillator surgery: influence of patient morbidity, operation strategy, and perioperative antiplatelet/anticoagulation therapy. *Chest* 2004; 126(4): 1177-86.
51. Tompkins C, Cheng A, Dalal D, Brinker JA, Leng CT, Marine JE, Nazarian S, Spragg DD, Sinha S, Halperin H, Tomaselli GF, Berger RD, Calkins H, Henrikson CA. Dual antiplatelet therapy and heparin "bridging" significantly increase the risk of bleeding complications after pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator device implantation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(21): 2376-82.
52. Wright JD, Ananth CV, Lewin SN, Burke WM, Siddiq Z, Neugut AI, Herzog TJ, Hershman DL. Patterns of use of hemostatic agents in patients undergoing major surgery. *J Surg Res* 2014; 186(1): 458-66.
53. Lewis KM, Atlee H, Mannone A, Lin L, Goppelt A. Efficacy of hemostatic matrix and microporous polysaccharide hemospheres. *J Surg Res* 2015; 193(2): 825-30.
54. Spencer HT, Hsu JT, McDonald DR, Karlin LI. Intraoperative anaphylaxis to gelatin in topical hemostatic agents during anterior spinal fusion: a case report. *Spine J* 2012; 12(8): e1-6.
55. Jalaeian H, Misselt A. Anaphylactic reaction to bovine thrombin in ultrasound-guided treatment of femoral pseudoaneurysm. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26(6): 915-6.
56. Ji J, Barrett EJ. Suspected intraoperative Anaphylaxis to Gelatin Absorbable Hemostatic Sponge. *Anesth Prog* 2015; 62: 22-4.
57. Luhmann SJ, Sucato DJ, Bacharier L, Ellis A, Woerz C. Intraoperative Anaphylaxis Secondary to Intraosseous Gelatin Administration. *J Pediatr Orthop* 2013; 33(5): e58-e60.
58. Hill GB. Enhancement of experimental anaerobic infections by blood, hemoglobin, and hemostatic agents. *Infect Immun* 1978; 19(2): 443-9.

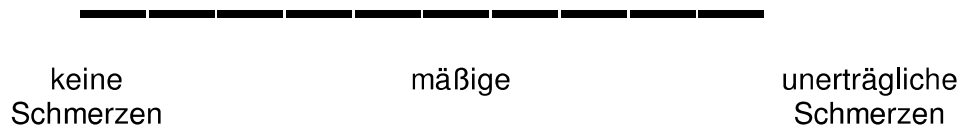
Anhangsverzeichnis

Anhang 1: Visuelle Analogskalen zu postoperativen Schmerzen.....	XX
Anhang 2: Fragebogen zur Erholung nach der Narkose	XXI
Anhang 3: Art der aktiven Aggregate in Abhängigkeit von der Art des operativen Eingriffs im Vergleich zwischen beiden Behandlungsgruppen	XXII
Anhang 4: Risikofaktoren für das Auftreten von postoperativem Fieber mit Hilfe einer univariaten Analyse	XXII
Anhang 5: Risikofaktoren für das Auftreten von postoperativem CRP > 50 mg/l mit Hilfe einer univariaten Analyse	XXIII

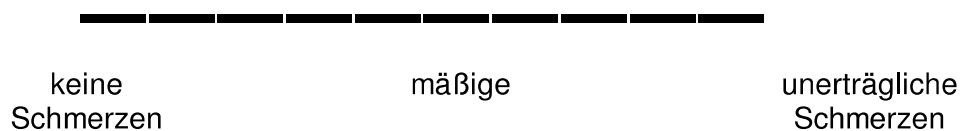
Anhang

Anhang 1: Visuelle Analogskalen zu postoperativen Schmerzen

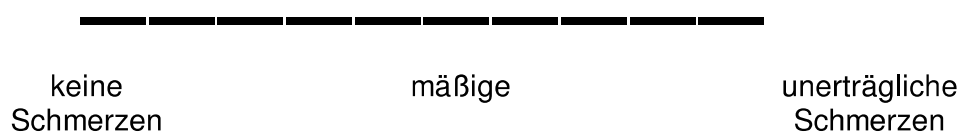
Wie waren Ihre stärksten Schmerzen seit der Operation in Ruhe?



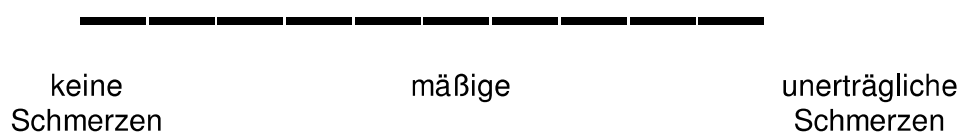
Wie waren Ihre stärksten Schmerzen seit der Operation unter Bewegung oder Belastung?



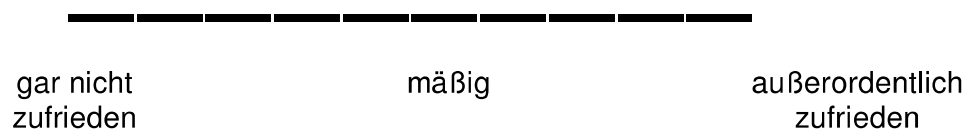
Wie sind jetzt gerade Ihre Schmerzen in Ruhe?



Wie sind jetzt gerade Ihre Schmerzen unter Bewegung oder Belastung?



Wie waren Sie insgesamt mit der Narkose zufrieden?



Quelle: Wolfers 2010 (S. 84) [34]

Anhang 2: Fragebogen zur Erholung nach der Narkose

Erholung nach der Narkose			
Haben Sie sich insgesamt wohl gefühlt?	<input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> manchmal	<input type="checkbox"/> meistens
Haben Ihnen andere geholfen (Schwestern/Pfleger und Ärzte)?	<input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> manchmal	<input type="checkbox"/> meistens
Konnten Sie Erklärungen und Anweisungen verstehen?	<input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> manchmal	<input type="checkbox"/> meistens
Konnten Sie ohne Hilfe auf die Toilette und ihre Körperpflege selbst erledigen (soweit zutreffend)?	<input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> manchmal	<input type="checkbox"/> meistens
Hatten Sie Probleme beim Wasserlassen oder Stuhlgang (soweit zutreffend)?	<input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> manchmal	<input type="checkbox"/> meistens
Hatten Sie Probleme beim Atmen?	<input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> manchmal	<input type="checkbox"/> meistens
Hatten Sie Kopfschmerzen, Rückenschmerzen oder Muskelschmerzen?	<input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> manchmal	<input type="checkbox"/> meistens
Hatten Sie Übelkeit, mußten Sie würgen oder erbrechen?	<input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> manchmal	<input type="checkbox"/> meistens

Quelle: Wolfers 2010 (S. 83) [34]

Anhang 3: Art der aktiven Aggregate in Abhängigkeit von der Art des operativen Eingriffs im Vergleich zwischen beiden Behandlungsgruppen*

	Gesamt (n = 51)	PerClot®-Gruppe (n = 25)	Kontrollgruppe (n = 26)	p-Wert
Implantation				
1-Kammer-SM	1 (3)	0 (0)	1 (6,3)	0,485
2-Kammer-SM	16 (48,5)	10 (58,8)	6 (37,5)	0,303
1-Kammer-ICD	6 (18,2)	3 (17,6)	3 (18,8)	1,000
2-Kammer-ICD	3 (9,1)	3 (17,6)	0 (0)	0,227
CRT-P	2 (6,1)	0 (0)	2 (12,5)	0,227
CRT-D	5 (15,2)	1 (5,9)	4 (25,0)	0,175
Aggregatwechsel				
1-Kammer-SM	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
2-Kammer-SM	3 (27,3)	0 (0)	3 (50,0)	0,182
1-Kammer-ICD	3 (27,3)	2 (40,0)	1 (16,7)	0,545
2-Kammer-ICD	2 (18,2)	1 (20,0)	1 (16,7)	1,000
CRT-P	1 (9,1)	1 (20,0)	0 (0)	0,455
CRT-D	2 (18,2)	1 (20,0)	1 (16,7)	1,000

* Ergebnisse angegeben als Häufigkeit und Prozent.

Abkürzungen: CRT-D = kardiale Resynchronisationstherapie mit Defibrillator; CRT-P = kardiale Resynchronisationstherapie mit Schrittmacher; ICD = implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; SM = Schrittmacher

Anhang 4: Risikofaktoren für das Auftreten von postoperativem Fieber mit Hilfe einer univariaten Analyse*

	Fieber postoperativ (n = 7)	Kein Fieber postoperativ (n = 44)	p-Wert
Randomisierung PerClot®	7 (100)	18 (40,9)	0,004
Patientencharakteristika			
Geschlecht			0,662
Männlich	6 (85,7)	32 (72,7)	
Weiblich	1 (14,3)	12 (27,3)	
Alter	70,6 ± 8,1 (67,0 [62,0; 83,0])	74,1 ± 10,5 (75,5 [51,0; 93,0])	0,356
BMI	26,6 ± 2,6 (26,2 [24,0; 31,3])	26,0 ± 4,5 (25,8 [17,7; 37,6])	0,794
LVEF	45,3 ± 18,8 (40,0 [20,0; 79,0])	45,3 ± 15,7 (43,0 [20,0; 74,0])	0,951
Komorbiditäten			
Arterielle Hypertonie	5 (71,4)	35 (79,5)	0,635
Vorhofflimmern	4 (57,1)	25 (56,8)	1,000
AV-Block	1 (14,3)	9 (20,5)	1,000
Mech, Klappenersatz	0 (0)	4 (9,1)	1,000
Kardiomyopathie	3 (42,9)	18 (40,9)	1,000
KHK	3 (42,9)	23 (52,3)	0,703
Chron, Nierenversagen	2 (28,6)	12 (27,3)	1,000
Diabetes mellitus	3 (42,9)	12 (27,3)	0,406
Vollantikoagulation	6 (85,7)	33 (75)	1,000
Phenprocoumon	4 (57,1)	12 (27,3)	0,186
NOAK	2 (28,6)	19 (43,2)	0,685
Apixaban	1 (14,3)	8 (18,2)	1,000
Dabigatran	1 (14,3)	6 (13,6)	1,000
Rivaroxaban	0 (0)	5 (11,4)	1,000
UFH	0 (0)	1 (2,3)	1,000
NMH	0 (0)	4 (9,1)	1,000

Antiplatelet Therapy			
ASS	1 (14,3)	17 (38,6)	0,398
Clopidogrel	2 (28,6)	8 (18,2)	0,612
Ticagrelor	0 (0)	5 (11,4)	1,000
Prasugrel	0 (0)	4 (9,1)	1,000
SAPT (in Kombination mit einer Vollantikoagulation)	1 (14,3)	7 (15,9)	1,000
DAPT	1 (14,3)	12 (27,3)	0,662
Triple Therapy	0 (0)	1 (2,3)	1,000
Art des Aggregates			
Herzschrittmacher	2 (28,6)	18 (40,9)	0,690
ICD	4 (57,1)	11 (25,0)	0,174
CRT	1 (14,3)	15 (34,1)	0,410
Art der Operation			
Implantation	4 (57,1)	29 (65,9)	0,686
Aggregatwechsel	2 (28,6)	9 (20,5)	0,635
Sondenrevision	0 (0)	1 (2,3)	1,000
Systemumstellung	1 (14,3)	5 (11,4)	1,000
CRP > 50 [mg/l]	3 (42,9)	12 (28,6)	0,660
Primärer Endpunkt mit einem Taschenhämatom	0 (0)	7 (15,9)	0,573

* Ergebnisse angegeben als Anzahl und Prozent oder Mittelwert \pm Standardabweichung und Median [Minimum; Maximum].

Abkürzungen: ASS = Acetylsalicylsäure; AV-Block = atrioventikulärer Block; BMI = Body-Mass-Index; CRP = C-reaktives Protein; CRT = kardiale Resynchronisationstherapie; DAPT = dual antiplatelet therapy (duale Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern); ICD = implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NMH = niedermolekulares Heparin; NOAK = neue orale Antikoagulanzen; SAPT = single antiplatelet therapy (einfache Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern); UFH = unfractioniertes Heparin

Anhang 5: Risikofaktoren für das Auftreten von postoperativem CRP > 50 mg/l mit Hilfe einer uni-variablen Analyse*

	CRP > 50 mg/l postoperativ (n = 15)	CRP \leq 50 mg/l postoperativ (n = 34)	p-Wert
Randomisierung PerClot®	12 (80,0)	12 (35,3)	0,005
Patientencharakteristika			
Geschlecht			0,293
Männlich	13 (86,7)	23 (67,7)	
Weiblich	2 (13,3)	11 (32,4)	
Alter	75,1 \pm 10,0 (77,0 [58,0; 93,0])	73,2 \pm 10,1 (73,5 [51,0; 90,0])	0,602
BMI	24,9 \pm 5,7 (24,0 [17,7; 35,7])	26,6 \pm 3,7 (26,2 [19,7; 37,6])	0,215
LVEF	45,5 \pm 18,5 (48,0 [20,0; 74,0])	45,8 \pm 15,3 (43,0 [20,0; 79,0])	0,908

Komorbiditäten			
Arterielle Hypertonie	12 (80,0)	26 (76,5)	1,000
Vorhofflimmern	6 (40,0)	21 (61,8)	0,217
AV-Block	3 (20,0)	6 (17,6)	1,000
Mech, Klappenersatz	1 (6,7)	2 (5,9)	1,000
Kardiomyopathie	8 (53,3)	13 (38,2)	0,363
KHK	10 (66,7)	14 (41,2)	0,128
Chron, Nierenversagen	6 (40,0)	8 (23,5)	0,309
Diabetes mellitus	5 (33,3)	10 (29,4)	1,000
Vollantikoagulation	10 (66,7)	27 (79,4)	0,473
Phenprocoumon	4 (26,7)	11 (32,4)	0,750
NOAK	6 (40,0)	14 (41,2)	1,000
Apixaban	2 (13,3)	7 (20,6)	0,702
Dabigatran	1 (6,7)	6 (17,6)	0,414
Rivaroxaban	3 (20,0)	1 (2,9)	0,079
UFH	0 (0)	1 (2,9)	1,000
NMH	0 (0)	4 (11,8)	0,298
Antiplatelet Therapy			
ASS	6 (40,0)	11 (32,4)	0,747
Clopidogrel	2 (13,3)	8 (23,5)	0,702
Ticagrelor	3 (20,0)	2 (5,9)	0,160
Prasugrel	2 (13,3)	2 (5,9)	0,576
SAPT (in Kombination mit einer Vollantikoagulation)	2 (13,3)	5 (14,7)	1,000
DAPT	5 (33,3)	8 (23,5)	0,500
Triple Therapy	0 (0)	1 (2,9)	1,000
Art des Aggregates			
Herzschrittmacher	4 (26,7)	16 (47,1)	0,221
ICD	7 (46,7)	7 (20,6)	0,089
CRT	4 (26,7)	11 (32,4)	0,750
Art der Operation			
Implantation	10 (66,7)	22 (64,7)	1,000
Aggregatwechsel	3 (20,0)	7 (20,6)	1,000
Sondenrevision	0 (0)	1 (2,9)	1,000
Systemumstellung	2 (13,3)	4 (11,8)	1,000
Fieber	3 (20)	4 (11,8)	0,660
Primärer Endpunkt mit einem Taschenhämatom	4 (26,7)	3 (8,8)	0,179
CRP-beeinflussende Parameter			
Akutes Koronarsyndrom	0 (0)	0 (0)	-
Krebs	1 (6,7)	4 (11,8)	1,000
Trauma	0 (0)	0 (0)	-
Tuberkulose	0 (0)	0 (0)	-
Rheumatisch Erkrankungen	0 (0)	0 (0)	-
Glukokortikoide	0 (0)	0 (0)	-
NSAR	0 (0)	2 (5,9)	1,000
Statine	10 (66,7)	18 (52,9)	0,533

* Ergebnisse angegeben als Anzahl und Prozent oder Mittelwert \pm Standardabweichung und Median [Minimum; Maximum].

Abkürzungen: ASS = Acetylsalicylsäure; AV-Block = atrioventikulärer Block; BMI = Body-Mass-Index; CRP = C-reaktives Protein; CRT = kardiale Resynchronisationstherapie; DAPT = dual antiplatelet therapy (duale Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern); ICD = implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NMH = niedermolekulares Heparin; NOAK = neue orale Antikoagulanzen; NSAR = nichtsteroidale Anirheumatika; SAPT = single antiplatelet therapy (einfache Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern); UFH = unfractioniertes Heparin

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Felicitas Spann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie zur Untersuchung der Effekte von PerClot® (Polysaccharide Hemostatic System) nach Implantation von kardialen implantierten elektronischen Geräten bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Folgende Publikation wurde mit Teilergebnissen der vorliegenden Arbeit vorab veröffentlicht:

Tscholl V, Spann F, Moses J, Nagel P, Bellmann B, Biewener S, Amtenbrink M, Stroux A, Rillig A, Landmesser U, Roser M. Prospective randomized study evaluating the effects of PerClot® (Polysaccharide Hemostatic System) application in patients with high bleeding risk undergoing cardiac rhythm device implantation. Int J Cardiol 2017; 248: 84-91.

Felicitas Spann hatte folgenden Beitrag an der Publikation:

- Unterstützung der Studienärzte beim Einschluss der Patienten
- Postoperative Wundkontrolle zusammen mit den Studienärzten
- Eigenständige Erfassung und Dokumentation aller erforderlichen Daten aus den Patientenakten
- Mitwirkung an der statistischen Auswertung
- Literaturrecherche
- Anteil an der Verfassung und Revision des Papers

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

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

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."

Publikationsliste

Tscholl V, Spann F, Moses J, Nagel P, Bellmann B, Biewener S, Amtenbrink M, Stroux A, Rillig A, Landmesser U, Roser M. Prospective randomized study evaluating the effects of PerClot® (Polysaccharide Hemostatic System) application in patients with high bleeding risk undergoing cardiac rhythm device implantation. *Int J Cardiol* 2017; 248: 84-91.

Danksagung

Zunächst möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Landmesser danken und allen Patienten, die an unserer Studie teilgenommen haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Verena Tscholl. Ohne ihre Unterstützung wäre die Erstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen. In jeder Hinsicht engagierte sie sich für die Studie und stand mir nicht nur mit fachlichen Ratschlägen zur Seite, sondern hat mich auch in persönlicher Hinsicht sehr unterstützt. Darüber hinaus ermöglichte sie mir einen exklusiven Einblick in diverse elektrophysiologische Eingriffe, insbesondere in mehrere Implantationen.

Des Weiteren danke ich allen Mitarbeitern der Rhythmologie des Campus Benjamin Franklin, insbesondere Herrn Dr. med. Mattias Roser und Herrn Dr. med. Patrick Nagel, die mir jederzeit hilfsbereit zur Seite standen. Auch danke ich Frau Susanne Wenzel und Frau Heike Lubjuhn für ihre tatkräftige Unterstützung bei der Organisation der Follow-ups sowie Frau Andrea Stroux für die Beratung bei der statistischen Auswertung.

Ein großer Dank geht auch an meine Familie und meine Freunde, die jederzeit für mich da waren und mich in jeder Hinsicht unterstützten.