

Aus der
Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische
Intensivmedizin
Charité Campus Virchow
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Review und Metaanalyse zum Blutungsrisiko unter
Therapeutischem Temperatur Management nach Reanimation**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Helena Stockmann

aus Dortmund

Datum der Promotion: 25.06.2017

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-------|
| 1. Abstrakt Deutsch..... | 3 |
| 2. Abstrakt Englisch..... | 4 |
| 3. Eidesstattliche Versicherung..... | 5 |
| 4. Ausführliche Anteilserklärung..... | 6 |
| 5. Auszug aus der Journal Summary List..... | 7 |
| 6. Druckexemplar der ausgewählten Publikation..... | 8-17 |
| 6.1 Appendix: Supplementary Data..... | 18-32 |
| 7. Lebenslauf..... | 33-34 |
| 8. Publikationsliste | 35 |
| 9. Danksagung..... | 36 |

1. Abstrakt Deutsch

Einleitung

Die Prognose nach Herzkreislaufstillstand ist trotz moderner Intensivmedizin weiterhin schlecht, die Mortalität liegt nach wie vor bei etwa 90%. Von den überlebenden Patienten hat ca. ein Drittel schwere neurologische Folgeschäden. Therapeutisches Temperatur Management (TTM) stellt die bisher einzige Therapie dar, bei der ein signifikanter Einfluss auf Überleben und neurologisches Outcome nachgewiesen werden konnte. Ein mögliches Blutungsrisiko unter TTM wurde bisher nur in kleineren Studien oder Fallserien untersucht, in denen keine abschließende Aussage bezüglich einer klinisch relevanten Blutungsneigung gemacht werden konnte.

Methodik

Im September 2013 wurde eine systematische Literaturrecherche in den medizinischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE sowie CENTRAL durchgeführt. Die relevanten Studien wurden anhand der ILCOR Guidelines in Bezug auf Evidenzgrad sowie Qualität hin beurteilt. Die unter TTM aufgetretenen Blutungen wurden entsprechend der BARC Kriterien bezüglich ihrer Schwere eingeteilt. Hierfür wurden, z.T. in ausführlicher Rücksprache mit den jeweiligen Autoren, weitere, bisher unveröffentlichte Daten erhoben. Im Anschluss wurde eine Metaanalyse zur Blutungsneigung unter TTM, differenziert für Blutungen jeder Schwere sowie transfusionsbedürftige Blutungen, durchgeführt.

Ergebnisse

Von initial 941 Studien wurden 34 in die Literaturübersicht eingeschlossen. Davon wurden fünf Studien mit insgesamt 599 Patienten in die Metaanalyse zu Blutungen jeder Schwere eingeschlossen. Hier zeigte sich ein Trend hin zu einer gesteigerten Blutungsneigung unter TTM (RR: 1,30, 95% CI: 0,97-1,74), welcher jedoch nicht das Signifikanzniveau erreichte ($p = 0,085$). 7 Studien mit insgesamt 599 Patienten wurden in die Metaanalyse zu transfusionsbedürftigen Blutungen eingeschlossen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Inzidenz an schweren Blutungen mit einer Risk Ratio von 0,97 (95% CI: 0,61-1,56, $p = 0,909$).

Schlussfolgerungen

Die durchgeführte Metaanalyse konnte kein signifikant erhöhtes Risiko für Blutungen oder eine erhöhte Transfusionspflichtigkeit unter TTM nach Reanimation zeigen. Eine Ablehnung eines TTM nach erfolgreicher Reanimation aufgrund einer möglichen Blutungsgefahr ist daher nicht gerechtfertigt. Der Einsatz bei bereits vorliegender Blutung bleibt eine individuelle Entscheidung.

2. Abstrakt Englisch

Objective

Despite all developments in modern intensive care cardiac arrest is still associated with a poor prognosis. Mortality is high and within the survivors about 30 % have neurological impairment. Until now Therapeutic Temperature Management (TTM) is the only therapy with proven significant impact on mortality and neurological outcome. However, TTM might be associated with an increased risk of bleeding. There are only small studies and case series investigating this possible side effect which were not able to give distinct evidence.

Methods

A systematic search of the literature was conducted in September 2013 using the databases MEDLINE, EMBASE and CENTRAL. Relevant studies were assessed concerning their level of evidence as well as their quality in respect to the ILCOR Guidelines. Bleeding complications were allocated concerning their severity using the BARC criteria. For this purpose new unpublished data was imposed in detailed correspondence with the authors. A meta-analysis concerning bleeding complications under TTM differentiated into bleeding of all severity and bleeding requiring transfusion was performed.

Results

Out of 941 studies identified by the initial literature search 34 matched our predefined criteria and were thus included in the literature review. Out of those five studies including 599 patients were summarized in the meta-analysis concerning bleeding of all severity. A trend was shown towards a higher risk of bleeding under TTM treatment (RR: 1.30, 95% CI: 0.97-1.74%) which did not reach significance ($p=0.085$). Seven studies including 599 patients were included in the meta-analysis concerning bleeding requiring transfusion. No significant difference between severe bleedings could be found (RR: 0.97, 95% CI: 0.61-1.56, $p=0.909$).

Conclusions

The meta-analysis did neither show a significantly increased risk of bleeding nor an increased need for blood transfusions under TTM. To refuse temperature management after cardiac arrest because of possible bleeding complications cannot be justified. Use of TTM in cases with pre-existing acute bleeding needs still an individual decision.

3. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Helena Stockmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „**Review und Metaanalyse zum Blutungsrisiko unter Therapeutischem Temperatur Management nach Reanimation**“

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.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben ist.

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

Datum

Unterschrift

4. Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation: Stockmann H, Krannich A, Schroeder T, Storm C. Therapeutic temperature management after cardiac arrest and the risk of bleeding: systematic review and meta-analysis. Resuscitation 2014.

Beitrag im Einzelnen:

Die Doktorandin Helena Stockmann hat die hier vorliegende Publikation selbstständig erstellt. Sie hat nach Rücksprache mit ihrem Betreuer die Fragestellung vollkommen eigenständig gesucht, das Analysekonzept der Arbeit entworfen sowie die Methodik ausgearbeitet. Die sehr umfangreiche Literaturrecherche sowie die ausführliche, detaillierte Neubewertung der eingeschlossenen Studien wurden von ihr selbstständig durchgeführt und die für die Metaanalyse verwendbaren Daten durch sie ausgewählt. Um die Durchführung der Metaanalyse und Neubewertung aller verwendeten Artikel zu gewährleisten, hat sie in Korrespondenz mit den Autoren der analysierten Artikel zusätzliche, von ihnen nicht veröffentlichte Daten erhoben und in die eigene Auswertung eingebaut. Für die komplexe statistische Auswertung der Daten zur Metaanalyse wurde nach eigenständiger Erstellung eines Analyseplans die Hilfe des Koordinierungszentrums für klinische Studien der Charité teilweise in Anspruch genommen. Das Manuskript wurde von ihr komplett eigenständig entworfen und verfasst, bis auf Abbildung 2 und 3 wurden alle Tabellen und Abbildungen von ihr selbstständig erstellt. Herr Prof. Dr. Storm sowie Dr. Tim Schröder haben die Arbeit und die Erstellung des Manuskripts begleitet.

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

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

5. Auszug aus der Journal Summary List

ISI Web of KnowledgeSM

Journal Citation Reports[®]



2013 JCR Science Edition

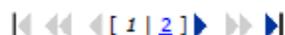
Journal Summary List

[Journal Title Changes](#)

Journals from: **subject categories EMERGENCY MEDICINE** [VIEW CATEGORY SUMMARY LIST](#)

Sorted by: **Impact Factor** [SORT AGAIN](#)

Journals 1 - 20 (of 25)



Page 1 of 2

[MARK ALL](#) [UPDATE MARKED LIST](#)

Ranking is based on your journal and sort selections.

| Mark | Rank | Abbreviated Journal Title (linked to journal information) | ISSN | JCR Data ⁱ | | | | | | Eigenfactor [®] Metrics ^j | |
|-------------------------------------|------|--|-----------|-----------------------|---------------|----------------------|-----------------|----------|-----------------|---|--------------------------------------|
| | | | | Total Cites | Impact Factor | 5-Year Impact Factor | Immediacy Index | Articles | Cited Half-life | Eigenfactor [®] Score | Article Influence [®] Score |
| <input type="checkbox"/> | 1 | ANN EMERG MED | 0196-0644 | 10027 | 4.333 | 4.375 | 1.714 | 119 | 9.3 | 0.01874 | 1.605 |
| <input checked="" type="checkbox"/> | 2 | RESUSCITATION | 0300-9572 | 8598 | 3.960 | 3.771 | 1.079 | 265 | 5.1 | 0.02046 | 1.015 |
| <input type="checkbox"/> | 3 | J TRAUMA | 0022-5282 | 22582 | 2.961 | 3.204 | | 0 | 9.0 | 0.03932 | 1.019 |
| <input type="checkbox"/> | 4 | EMERGENCIAS | 1137-6821 | 574 | 2.583 | 1.607 | 0.642 | 53 | 2.9 | 0.00064 | 0.143 |
| <input type="checkbox"/> | 5 | INJURY | 0020-1383 | 8074 | 2.462 | 2.388 | 0.307 | 371 | 6.7 | 0.01575 | 0.656 |
| <input type="checkbox"/> | 6 | ACAD EMERG MED | 1069-6563 | 6284 | 2.198 | 2.481 | 0.420 | 174 | 7.3 | 0.01529 | 0.908 |
| <input type="checkbox"/> | 7 | SCAND J TRAUMA RESUS | 1757-7241 | 605 | 1.926 | 2.096 | 0.296 | 81 | 3.0 | 0.00279 | 0.619 |
| <input type="checkbox"/> | 8 | PREHOSP EMERG CARE | 1090-3127 | 1324 | 1.806 | 1.780 | 0.261 | 69 | 6.0 | 0.00353 | 0.583 |
| <input type="checkbox"/> | 9 | EMERG MED J | 1472-0205 | 3122 | 1.776 | 1.650 | 0.338 | 210 | 6.2 | 0.00762 | 0.524 |
| <input type="checkbox"/> | 10 | EUR J EMERG MED | 0969-9546 | 926 | 1.500 | 1.196 | 0.311 | 74 | 6.2 | 0.00185 | 0.311 |
| <input type="checkbox"/> | 11 | EMERG MED AUSTRALAS | 1742-6731 | 788 | 1.220 | 1.212 | 0.519 | 79 | 4.7 | 0.00208 | 0.331 |
| <input type="checkbox"/> | 12 | J EMERG MED | 0736-4679 | 3146 | 1.175 | 1.214 | 0.173 | 496 | 6.7 | 0.00733 | 0.383 |
| <input type="checkbox"/> | 13 | AM J EMERG MED | 0735-6757 | 4695 | 1.152 | 1.613 | 0.348 | 460 | 6.7 | 0.01007 | 0.492 |
| <input type="checkbox"/> | 14 | J EMERG NURS | 0099-1767 | 735 | 1.131 | 0.837 | 0.319 | 91 | 6.7 | 0.00141 | 0.223 |
| <input type="checkbox"/> | 15 | WORLD J EMERG SURG | 1749-7922 | 300 | 1.062 | | 0.214 | 56 | 4.3 | 0.00091 | |
| <input type="checkbox"/> | 16 | PEDIATR EMERG CARE | 0749-5161 | 2488 | 0.923 | 1.036 | 0.177 | 254 | 6.3 | 0.00587 | 0.321 |
| <input type="checkbox"/> | 17 | EMERG MED CLIN N AM | 0733-8627 | 801 | 0.851 | 1.035 | 0.062 | 48 | 8.1 | 0.00133 | 0.312 |
| <input type="checkbox"/> | 18 | CAN J EMERG MED | 1481-8035 | 721 | 0.660 | 1.321 | 0.179 | 39 | 6.6 | 0.00195 | 0.487 |
| <input type="checkbox"/> | 19 | UNFALLCHIRURG | 0177-5537 | 1517 | 0.608 | 0.683 | 0.154 | 136 | 9.4 | 0.00150 | 0.146 |
| <input type="checkbox"/> | 20 | NOTARZT | 0177-2309 | 51 | 0.438 | 0.231 | 0.080 | 25 | | 0.00007 | 0.031 |

[MARK ALL](#) [UPDATE MARKED LIST](#)

6. Druckexemplar der ausgewählten Publikation

Stockmann H, Krannich A, Schroeder T, Storm C. Therapeutic temperature management after cardiac arrest and the risk of bleeding: systematic review and meta-analysis. Resuscitation 2014;85:1494-503.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.07.018>

6.1. Appendix: Supplementary Data

Stockmann H, Krannich A, Schroeder T, Storm C. Therapeutic temperature management after cardiac arrest and the risk of bleeding: systematic review and meta-analysis. *Resuscitation* 2014;85:1494-503.

Appendix A. Supplementary data

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.07.018>

7. Lebenslauf

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

8. Publikationsliste

Originalarbeiten

Stockmann H, Krannich A, Schroeder T, Storm C. Therapeutic temperature management after cardiac arrest and the risk of bleeding: systematic review and meta-analysis. *Resuscitation* 2014;85:1494-503.

Impact Factor: 3,96

Kaufmann J, Wellnhofer E, Stockmann H, et al. Clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics in out-of-hospital cardiac arrest patients with acute coronary syndrome undergoing target temperature management. *Resuscitation* 2016;102:63-9.

Impact Factor: 5,41

Kongressbeitrag

Kaufmann J, Stockmann H, Stawowy P, Graf K, Fleck E, Schroeder T, Storm C. Impact of Mild Therapeutic Hypothermia on Platelet Inhibition in Acute Coronary Syndrome. American Heart Association Scientific Sessions 2014, Chicago, USA, 15.–19.11.2014.

Circulation 2014;130(Suppl 2):A17314.

Impact Factor: 14,948

Posterpräsentation

Stockmann H, Kaufmann J, Wellnhofer E, Graf K, Fleck E, Schroeder T, Stawowy P, Storm C. Platelet inhibition in patients with acute coronary syndrome undergoing target temperature management

4th Innsbruck/Berlin Targeted Temperature Management Symposium, Berlin, Germany, 20-21.11.2015

9. Danksagungen

Ich danke Herrn Alexander Krannich für die nette, konstruktive und unkomplizierte Zusammenarbeit bei der statistischen Auswertung meiner Daten.

Ich danke Fabian Stroben sowie meinem Bruder Benedikt Stockmann nicht nur für ihre technische bzw. germanistische Hilfe.

Im Besonderen danke ich meinem Doktorvater und Betreuer Herrn Prof. Dr. Christian Storm. Durch seinen unermüdlichen Einsatz, seine immer neuen Ideen und Lösungsvorschläge und seine einzigartige Unterstützung zu jedem Zeitpunkt meiner Arbeit hat er erst die Freude an klinischer Forschung in mir geweckt.