

Evidenz für exzellente Hämostasewirkung

Studiensteckbrief: mediCipio A zur Reduktion von Nachblutungen nach Schilddrüsenresektionen

Ergebnisse der prospektiven randomisierten kontrollierten Vergleichsstudie eines ORC-Kollagen-Hämostyptikums und eines trägergebundenen Fibrinklebers zur Blutstillung bei totaler Thyreoidektomie

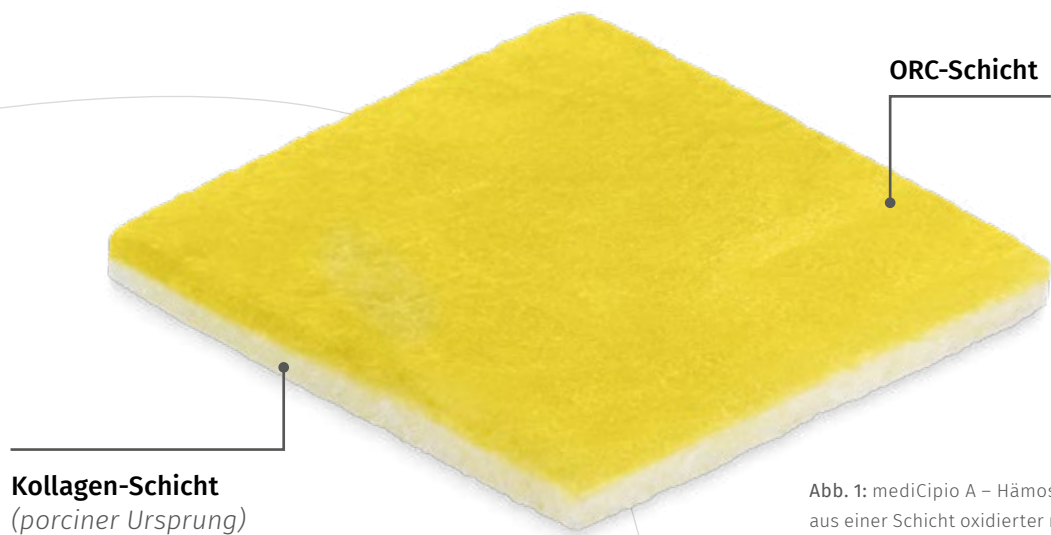


Abb. 1: mediCipio A – Hämostyptikum aus einer Schicht oxidiertes regenerierter Cellulose (ORC) und einer Kollagenschicht. Zur besseren Unterscheidbarkeit ist die ORC-Schicht mit Riboflavin (E 101) gelb gefärbt.

mediCipio⁺A

Einleitung

Die Produktneuheit **mediCipio A** ist ein vollständig abbaubares Hämostyptikum aus Kollagen und oxidiertes regeneriertes Cellulose ohne Blutkomponenten. Nach erfolgreichen präklinischen Untersuchungen wurde zur Verifizierung der Effektivität und Sicherheit unter klinischen Einsatzbedingungen eine randomisierte

kontrollierte Studie (RCT) initiiert. Ziel war der Nachweis, dass **mediCipio A** bezogen auf die hämostyptische und versiegelnde Effektivität mindestens so gut wie ein trägergebundener Fibrinkleber (carrier-bound fibrin sealant, CBFS) ist.

Patienten und Methoden

Design

Konfirmatorisch geplante (Power von 90 %) und durchgeführte, randomisierte, einfach verblindete Vergleichsprüfung am Klinikum Chemnitz gGmbH

Monitoring, Datenmanagement und Biometrie durch das Koordinierungszentrum für klinische Studien der TU Dresden

Patienten

Einschlusskriterien (Auszug): Alter ≥ 18 Jahre, Indikation zur funktionellen Schilddrüsenresektion nach den S2k-Leitlinien „Operative Therapie benigner Schilddrüsenerkrankungen“ (08/2010) und „Operative Therapie maligner Schilddrüsenerkrankungen“ (11/2012)

Ausschlusskriterien (Auszug): Schwangere und stillende Frauen, ASA > III

Operationstechnik und Intervention

Totale Thyreoidektomie entsprechend den ärztlichen Leitlinien als konventionelles Verfahren über einen Kocher'schen Kragenschnitt, einschichtige Applikation von **mediCipio A** (Abb. 2) oder CBFS, Einlegen der Redon-Drainage und Verschluss der Wunde

Endpunkte

Primärer Endpunkt: Gesamtflüssigkeitsvolumen der Drainage zum Zeitpunkt ihrer Entfernung

Sekundäre Endpunkte (Auszug): Anzahl und Größe der erforderlichen Hämostyptika, Leistungsparameter, unerwünschte Ereignisse

Verblindung

Da der Chirurg das angewendete Hämostyptikum erkannte, war dessen Verblindung nicht möglich. Die Patienten und die zum Ablesen des primären Endpunktes befugten Krankenschwestern waren durch Zuweisen einer zufälligen Produktnummer verblindet.



Abb. 2: mediCipio A im Operationsbereich nach totaler Thyreoidektomie. Das Hämostyptikum ermöglicht eine gute Beurteilung der Hämostasewirkung, da es sich nicht verfärbt und halbtransparent wird.

Ergebnisse

Patientendemografie

In beiden Gruppen mit jeweils 75 Patienten gab es keine klinisch relevanten Unterschiede in den demografischen Daten, dem ASA-Status, dem Anteil von Patienten unter thrombozytenaggregationshemmender Therapie (antiplatelet therapy, APT), der Indikation für eine Operation und beim Resektatgewicht.

Intervention

Die Handhabung von **mediCipio A** entsprach der von CBFS mit einer Ausnahme. Während **mediCipio A** sofort einsatzbereit war, musste CBFS zusätzlich durch ein Wasserbad gezogen werden, um es geschmeidig und anmodellierbar zu machen.

Primärer Endpunkt

Für beide Hämostyptika war der Mittelwert des Gesamtflüssigkeitsvolumens der Drainage zum Zeitpunkt ihrer Entfernung nahezu identisch (mediCipio A: 68,20 ± 44,56 ml; CBFS: 68,21 ± 40,20 ml).

Das einseitige 95 %-Konfidenzintervall der Differenz der mittleren Gesamtflüssigkeitsvolumina (-INF; 0,124) lag unter der vorgegebenen Nicht-Unterlegenheitsgrenze

von 0,142. Damit wurde die Nullhypothese abgelehnt (einseitiger t-Test $p = 0,033$). Die Behandlung mit **mediCipio A** ist somit bei einem Signifikanzniveau von 5 % der Behandlung mit CBFS nicht unterlegen.

Subgruppenanalyse (Patienten mit APT)

Bei Patienten mit APT lag das Gesamtflüssigkeitsvolumen der Drainage zum Zeitpunkt ihrer Entfernung im Vergleich zu Patienten ohne APT höher (Patienten mit APT ($n = 9$): 86,33 ± 53,9 ml; Patienten ohne APT ($n = 141$): 67,05 ± 41,4 ml). Dieser Wert lag für **mediCipio A** ($n = 5$) mit 75,4 ± 57,7 ml niedriger als für CBFS ($n = 4$) mit 100,0 ± 53,5 ml. Die geringe Fallzahl der Subgruppe erlaubt allerdings keine Verallgemeinerung.

Sekundäre Endpunkte

Die Haftung der Hämostyptika an der flächigen Blutung und die intraoperative hämostyptische Wirkung wurden von den Chirurgen subjektiv eingeschätzt und überwiegend als gut bewertet (Tab. 1). Bei der Beurteilung der intraoperativen hämostyptischen Wirkung innerhalb von 3 min (SPOT GRADE nach Spotnitz et al., 2018) wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

	mediCipio A (n = 75)	CBFS (n = 75)	p-Wert
Anzahl der benötigten Hämostyptika, n (Prozent)			0,166 ⁽¹⁾
Patienten mit einem Hämostyptikum	73 (97,3 %)	68 (90,7%)	
Patienten mit zwei Hämostyptika	2 (2,7 %)	6 (8,0%)	
Patienten mit drei Hämostyptika	0 (0,0 %)	1 (1,3%)	
Größe der Hämostyptika, n			
3,0 x 2,5 cm	0 / 77 ^(*)	8 / 83 ^(*)	
4,8 x 4,8 cm	77 / 77 ^(*)	75 / 83 ^(*)	
Haftung der Hämostyptika, n (Prozent)			0,245 ⁽¹⁾
gut/sofort anhaftend	72 (96,0 %)	75 (100,0 %)	
mäßig/anhaftend innerhalb von 3 min	3 (4,0 %)	0 (0,0 %)	
Intraoperative hämostyptische Wirkung innerhalb von 3 min, n (Prozent)			1,000 ⁽¹⁾
gut/keine Blutung (Typ 0)	74 (98,7 %)	75 (100,0 %)	
mäßig/minimale Blutung (Typ 1)	1 (1,3 %)	0 (0,0 %)	
Einlegedauer der Drainage (h), Mittelwert ± Standardabweichung	28,0 ± 7,3	27,9 ± 7,7	0,947 ⁽²⁾

Tab. 1: Sekundäre Endpunkte in den Gruppen mediCipio A und CBFS
CBFS: carrier-bound fibrin sealant (trägergebundener Fibrinkleber)

⁽¹⁾Exakter Fisher-Test; ⁽²⁾zweiseitiger T-Test für unabhängige Gruppen
(*)Gesamtzahl der Hämostyptika

Unerwünschte Ereignisse

Für kein unerwünschtes Ereignis wurde eine Kausalität der eingesetzten Hämostyptika festgestellt. Bei der ersten Nachsorgevisite wurden 3 oberflächliche Hämatome in der mediCipio-A-Gruppe gefunden, im Vergleich zu zwei in der CBFS-Gruppe. In der CBFS-Gruppe wurden zwei passagere Recurrensparesen

(mediCipio-A-Gruppe: 0) diagnostiziert, die sich nach 6 Monaten zurückgebildet hatten. Bei der zweiten Nachsorgevisite hatten zwei Patienten in der CBFS-Gruppe (mediCipio-A-Gruppe: 0) eine nicht komplizierte, postoperative, oberflächliche Wundinfektion, bei der keine Revision erforderlich war.

Diskussion

Eine Elektro- oder Laserkauterisation sollte wegen thermisch induzierter Nervenlähmung nicht nahe Nerven angewendet werden. Folglich muss die Verringerung der intra- und postoperativen Blutung durch eine Alternative erreicht werden, die auch in der Nähe des Nervus laryngeus recurrens angewendet werden kann.

APT ist weit verbreitet, was zu vermehrten Blutungen während der Operation führt. Daher wurden Patienten mit APT in die Studie aufgenommen. Nach unserem Kenntnisstand ist dies eine der ersten Studien zur Bewertung des postoperativen Blutungsrisikos und der

Effektivität von Hämostyptika bei Patienten mit APT, die sich einer Schilddrüsenoperation unterziehen. Die vorliegende prospektive Studie zeigt, dass das neue Hämostyptikum einem etablierten trägergebundenen Fibrinkleber nach totaler Thyreoidektomie nicht unterlegen ist. **mediCipio A** ist ein wirksames hämostyptisches Mittel ohne die Risiken, die mit der Verwendung von Produkten humaner Herkunft verbunden sind, wie allergische Reaktionen auf Blutkomponenten und die Übertragung von Krankheitserregern wie der übertragbaren spongiformen Enzephalopathie (TSE). Ferner werden durch die Abwesenheit von Blutkomponenten Blutkonserven geschont.

Autoren

Frank Pallaske^A, Christian Seebauer^B, Dorothea Kaltoven^C, Susann Dziomber^C, Hagen Rudolph^C, Uta Schwanebeck^D, Xina Grähler^D, Gabriele Schulze^D, Anett Pallaske^E, Joachim Boese-Landgraf^C, Michael Schlömann^F, Georg Däschlein^G

A medichema® GmbH, Chemnitz, Deutschland

B Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie/Plastische Operationen der Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald, Deutschland

C Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie der Klinikum Chemnitz gGmbH, Chemnitz, Deutschland

D Koordinierungszentrum für Klinische Studien Dresden der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden, Dresden, Deutschland

E Klinik für Innere Medizin II der Kreiskrankenhaus Stollberg gGmbH, Stollberg, Deutschland

F Institut für Biowissenschaften der Technischen Universität Bergakademie Freiberg, Freiberg, Deutschland

G Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten der Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald, Deutschland

Veröffentlicht im Journal of Visceral Surgery: <https://doi.org/10.1016/j.jchirv.2020.04.019>

2020 | 07 Rev 01