

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR ANÄSTHESIOLOGIE
PROF. DR. BERNHARD GRAF, MSC.
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

RETROSPEKTIVE ANALYSE VON INTERVENTIONELLEN KOMPLIKATIONEN
WÄHREND UND NACH CT-GESTEUERTER ABLATIONSTHERAPIE VON
LEBERTUMOREN AN EINEM UNIVERSITÄREN ZENTRUM

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Dr. med. univ. Stefan Bleiler, DESA

2020

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR ANÄSTHESIOLOGIE
PROF. DR. BERNHARD GRAF, MSC.
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

RETROSPEKTIVE ANALYSE VON INTERVENTIONELLEN KOMPLIKATIONEN
WÄHREND UND NACH CT-GESTEUERTER ABLATIONSTHERAPIE VON
LEBERTUMOREN AN EINEM UNIVERSITÄREN ZENTRUM

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Dr. med. univ. Stefan Bleiler, DESA

2020

Dekan:	Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter:	PD Dr. Sigrid Wittmann
2. Berichterstatter:	PD Dr. Lukas Beyer
Tag der mündlichen Prüfung:	17.11.2020

Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anesthesiologists
ANV	akutes Nierenversagen
ASS	Acetylsalicylsäure
AWR	Aufwachraum
BMI	Body Mass Index
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
COPD	chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
CRC	kolorektales Karzinom
CT	Computertomographie
CUP	Cancer of unknown primary
et al.	et alii
GIST	Gastrointestinaler Strumatumor
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
INR	International Normalized Ratio
IRE	irreversible Elektroporation
i.v.	intravenös
Min	Minuten
MWA	Mikrowellenablation
NMH	niedermolekulares Heparin
NOAK	neues orales Antikoagulanz
pTT	partielle Thromboplastinzeit
RFA	Radiofrequenzablation
sec	Sekunden
SIR	Society of Interventional Radiology
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
Tz-Zahl	Thrombozytenzahl
UFH	unfraktioniertes Heparin
ZNS	Zentrales Nervensystem

Gliederung

1 Einleitung

1.1 Arten von Ablationsverfahren

1.1.1 Radiofrequenzablation

1.1.2 Mikrowellenablation

1.1.3 Irreversible Elektroporation

1.2 Durchführung am Universitätsklinikum Regensburg

1.3 Studienlage zur Komplikationsrate

1.4 Guidelines für das Management des Koagulations-Status und des Hämostase-Risikos

2 Material & Methoden

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptiver Teil

3.1.1 Patientenbezogene Parameter

3.1.1.1 Geschlecht

3.1.1.2 Alter

3.1.1.3 ASA-Klassifikation

3.1.1.4 Vorerkrankungen nach Kategorien

3.1.1.5 Tumorentität

3.1.1.6 Gerinnungsparameter

3.1.1.6.1 Quick

3.1.1.6.2 INR

3.1.1.6.3 Partielle Thromboplastinzeit

3.1.1.6.4 Thrombozytenzahl

3.1.1.7 perioperative Antikoagulation

3.1.2 Eingiffsbezogene Parameter

3.1.2.1 Anzahl der Eingriffe

3.1.2.2 Anzahl der Ablationsherde

3.1.2.3 Ablationsrisiko

3.1.2.4 Ablationsverfahren

3.1.2.5 Ablationsdauer

3.2 Analyse der Komplikationen

3.2.1 Häufigkeiten

3.2.2 Schweregrade

3.2.3 Komplikationskategorien

3.2.4 Schweregrade für ausgewählte Komplikationen

3.2.5 Komplikationen nach höheren Schweregraden

3.3 Signifikanztests

3.3.1 Patientenbezogene Variablen

3.3.1.1 Geschlecht

3.3.1.2 Alter

3.3.1.3 ASA-Status

3.3.1.4 Vorerkrankungen nach Kategorien

3.3.1.5 INR

3.3.1.6 partielle Thromboplastinzeit

3.3.1.7 Thrombozytenzahl

3.3.1.8 Antikoagulation

3.3.2 Eingriffsbezogene Variablen

3.3.2.1 Eingriffsanzahl

3.3.2.2 Anzahl der Ablationsherde

3.3.2.3 Risikoherde

3.3.2.4 Ablationsverfahren

3.3.2.5 Ablationsdauer

3.3.3 Hauptkomplikation Blutung

4 Limitationen

5 Diskussion

6 Zusammenfassung

Anhang

Literaturverzeichnis

Danksagung

Lebenslauf

1 Einleitung

Verfahren zur lokalen Tumorablation stellen eine anerkannte Alternative zur Behandlung von Patienten mit hepatozellulärem Karzinom oder hepatischer Metastasierung dar, für die keine chirurgische Resektionsmöglichkeit besteht (1).

1.1 Arten von Ablationsverfahren

Es werden verschiedene Techniken zur Tumorablation herangezogen. Dabei kann man thermische von nicht-thermischen Verfahren unterscheiden.

Zu den thermischen Verfahren zählen die Radiofrequenzablation (RFA), die Mikrowellenablation (MWA), die Laser- und die Kryoablation.

Zu den nicht-thermischen Verfahren rechnet man die chemische Ablation und die irreversible Elektroporation (IRE).

Am Universitätsklinikum Regensburg werden die beiden thermischen Verfahren RFA sowie MWA und das nicht-thermische Verfahren IRE durchgeführt. Auf die anderen Verfahren wird daher nicht detailliert eingegangen.

Den Verfahren gemeinsam ist das perkutane Einbringen von Ablationsnadeln in das betroffene Gewebe, die als Elektroden fungieren. Die Nadelführung und-platzierung erfolgt dabei bildgesteuert mittels Computertomographie (CT),

Magnetresonanztomographie (MRT) oder Ultraschall.

Am Universitätsklinikum Regensburg erfolgen die Eingriffe CT-gesteuert.

Die thermische Wirkungsweise der RFA und MWA beruht auf Erhitzung, die unmittelbar zur Proteinkoagulation führt und auf dem dadurch induzierten Zelltod, der innerhalb der nächsten Tage nach dem Eingriff eintritt. Dies wird als Koagulationsnekrose bezeichnet (2). Die beschriebenen Effekte treten ab einer Temperatur von 46° Celsius auf. Mit höheren Temperaturen laufen die Prozesse schneller ab.

Über 60° Celsius kommt es zur Verdampfung von Wasser und zur Verkohlung, was die Leitfähigkeit des Gewebes deutlich reduziert (3). Daher werden intern gekühlte Elektroden verwendet, die die Temperatur am Übergang zwischen Elektrode und Gewebe reduzieren und so durch verminderte Verkohlung zur verbesserten Energieabgabe an das Gewebe führen (2).

1.1.1 Radiofrequenzablation

Bei dieser Technik oszilliert elektrischer Strom zwischen den eingebrachten Elektroden über Ionenkanäle der Gewebszellen. Aufgrund der schlechten elektrischen Leitfähigkeit des Gewebes kommt es zur zunehmenden Bewegung von Ionen und so zur Entstehung von Reibungswärme, was als Joule-Effekt bezeichnet wird. Gebiete mit hoher Stromdichte erwärmen sich am schnellsten, daher ist die Erhitzung in Geweben in direkter Elektrodenumgebung am effektivsten (2).

Zumeist werden monopolare Elektroden verwendet, die eine Erdungselektrode bedingen. Diese wird in Form einer Klebeelektrode auf der Haut des Patienten befestigt (3).

Wird diese nicht plan auf die Haut aufgetragen, besteht das Risiko von Hautverbrennungen durch den elektrischen Strom (2).

1.1.2 Mikrowellenablation

Diese Technik verwendet elektromagnetische Energie (Mikrowellen), die in Geweben mit intrinsischen Dipolen (z.B. Wasser) eine kontinuierliche Ausrichtung dieser Moleküle erzeugt. Durch die so ansteigende kinetische Energie erhöht sich im lokalen Gewebe die Temperatur. Mikrowellen dringen sehr einfach durch die meisten Gewebe und können sehr hohe Temperaturen erzeugen. Diese Technik ist effizienter als die Radiofrequenztechnik und benötigt keine Erdungselektroden. Die Ausbreitung von Mikrowellenenergie ist jedoch technisch aufwändiger als bei der Radiofrequenzenergie, so dass erhöhte Anforderungen an das Material resultieren (2).

1.1.3. Irreversible Elektroporation

Die IRE ist ein Verfahren, das ohne die Anwendung von Hitze funktioniert. Durch Kurzzeit-Impulse elektrischen Stroms entstehen elektrische Felder, die dauerhafte Nanoporen erzeugen. Diese verursachen einen irreversiblen Schaden an der Zellmembran, was wiederum zum programmierten Zelltod, der Apoptose, führt. Als Nebenwirkung können kardiale Arrhythmien sowie starke Muskelkontraktionen auftreten (2). Letztere können zur Elektrodendislokation führen.

Dies bedingt ein sorgfältiges Monitoring des Herzrhythmus bzw. erfordert in der Regel die Durchführung des Eingriffs unter Vollnarkose und Muskelrelaxation (2).

1.2 Durchführung am Universitätsklinikum Regensburg

Nach Indikationsstellung durch die Radiologie erfolgt die leitliniengerechte präoperative Evaluierung und Freigabe des Patienten durch die Anästhesiologie (4).

Die Vorbereitung beinhaltet die körperliche Untersuchung und die Erhebung einer Gerinnungsanamnese.

Zur weiteren Beurteilung des Gerinnungsstatus erfolgt regelhaft die Bestimmung der relevanten Laborparameter (Quick/INR, partielle Thromboplastinzeit (pTT), Thrombozytenzahl).

Die Eingriffe erfolgen routinemäßig unter Intubationsnarkose.

Die Etablierung eines erweiterten hämodynamischen Monitorings erfolgt nach den individuellen Vorerkrankungen des Patienten, insbesondere bei schwerwiegenden kardialen oder pulmonalen Beeinträchtigungen (5). Bei den meisten der Eingriffe ist ein solches Monitoring nicht erforderlich.

Nach Einleitung der Narkose wird der Patient auf einer Vakuummatratze auf der CT-Liege gelagert. Dies erleichtert die Elektrodenplatzierung durch die stabile Patientenposition unter Erhalt der Möglichkeit zur CT-Durchführung.

Die Platzierung der Elektroden erfolgt nach einer Computertomographie, die als Referenz zur Tumorlokalisierung dient. In diesem Abschnitt und in jenem der Elektrodenplatzierung werden rezidivierende Apnoephasen benötigt, welche die Lokalisation und Platzierung durch Ausschaltung von Atemexkursionen erleichtern.

Je nach Ablationsverfahren und Lokalisation des Ablationsherdes wird vor unmittelbarem Beginn der Ablation eine komplette Muskelrelaxation zur Vermeidung der Elektrodendislokation durch starke Muskelkontraktionen erforderlich. Meist ist nach Abschluss des Verfahrens eine Aufhebung der muskelrelaxierenden Medikation durch Antagonisierung erforderlich.

Zur unmittelbaren Kontrolle auf Komplikationen wird eine erneute Computertomographie durchgeführt. Bei regelhaftem Verlauf wird der Patient im Anschluss an den Eingriff in den Aufwachraum verbracht. In der Regel ist eine Verlegung der Patienten auf Normalstation möglich, ein Intensivaufenthalt ist bei Auftreten von Komplikationen in Erwägung zu ziehen.

1.3 Studienlage zur Komplikationsrate

Zumeist werden in Studien die Komplikationen anhand der Adverse Event-Klassifikation der Society of Interventional Radiology (SIR) (6) nach Major- und Minor-Komplikationen unterschieden (Tabelle 1.1).

Tab 1.1 Adverse Event-Klassifikation nach SIR

Kategorie	Definition
Minor-Komplikationen	
A	keine Therapie, keine Konsequenzen
B	geringe Therapie, keine Konsequenzen; beinhaltet stationäre Aufnahme über Nacht nur zur Überwachung
Major-Komplikationen	
C	bedarf Therapie, kurze Hospitalisierung (< 48 Stunden)
D	bedarf umfangreicherer Therapie, ungeplanter höherer Pflegebedarf, verlängerte Hospitalisierung (> 48 Stunden)
E	dauerhafte Beeinträchtigung
F	Tod

Verloh et al. verwendeten die Clavien-Dindo-Klassifikation (7) (Tabelle 1.2) und graduierten Clavien-Dindo Grad über/gleich 3 als Major-Komplikation (8).

Tab 1.2 Clavien-Dindo-Klassifikation

Grad	Definition
1	Jede Abweichung vom normalen Verlauf ohne nötige Intervention (erlaubt: Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte, Physiotherapie, bettseitiges Öffnen von Wundinfektionen)
2	Pharmakologische Intervention nötig (inkl. Transfusion)
3	Chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention nötig
4	Lebensbedrohliche Komplikation, intensivmedizinische Behandlung nötig
5	Tod des Patienten

Einige Studien verwendeten keine der oben genannten Klassifikationen und berichteten nur allgemeine Komplikationsraten.

Die Datenlage zur Komplikationsrate zeigt ein heterogenes Bild. Die in Tabelle 1.3 genannten Studien lassen sich aufgrund der sehr unterschiedlichen Anzahl von Patienten und der unterschiedlichen Beurteilung der Komplikationsraten nur schwer miteinander vergleichen.

Tabelle 1.3 gibt einen Überblick über ausgewählte Studien zur Komplikationsrate bei Ablationen von Lebertumoren.

Tab 1.3 Komplikationsraten ausgewählter Studien

Studien	Major	Minor	Allgemein	Mortalität
Schullian et al. (9) (RFA)	20,5%	k.A.	-	2,3%
Madea et al. (10) (RFA)	-	-	2,92%	0,064%
Suwa et.al. (11) (RFA)	-	-	14,50%	k.A.
Suwa et al. (11) (MWA)	-	-	13,60%	k.A.
Kapoor et.al. (12) (MWA)	0	9,4%	-	0
Biondetti et al. (13) (MWA)	1,3%	48%	-	k.A.
Verloh et al. (8) (MWA/RFA)	2,6%	26,5%	-	0,9%
Verloh et al. (8) (IRE)	2,1%	34,0%	-	0
Livraghi et al. (14) (RFA)	2,2%	< 5%	-	0,3%
Bertot et. al (15) (MWA)	4,6%	-	-	0,59%
Bertot et al. (15) (RFA)	4,1%	-	-	0,15%

Die in dieser Analyse eingeschlossenen Eingriffe überschneiden sich zum Teil mit jenen aus der Arbeit von Verloh et al., da diese Arbeitsgruppe ebenfalls Daten von Eingriffen am Universitätsklinikum Regensburg auswertete.

Bertot et al. führten ein systematisches Review der Jahre 1982 bis 2010 mit 34 Studien und 9531 bzw. 1185 Patienten (RFA bzw. MWA) bezüglich der Mortalitätsrate und der Rate an Major-Komplikationen durch (15).

Livraghi et al analysierten in einer italienischen Multicenter-Studie die Komplikationsrate und Mortalität bei 2320 Patienten mit 3554 Tumorherden, die mit Radiofrequenzablation behandelt wurden (14).

Aufgrund der hohen Anzahl an Patienten erscheinen die Resultate der beiden letztgenannten Studien am aussagekräftigsten.

1.4 Guidelines für das Management des Koagulations-Status und des Hämostase-Risikos

Im Jahr 2012 legte die Society of Interventional Radiology Richtlinien zur präoperativen Erhebung von Laborparametern und deren Korrektur fest.

Hier wurde nach dem Blutungsrisiko zwischen unkomplizierter (moderates Risiko) und komplexer (signifikantes Risiko, schwer zu erkennende oder zu kontrollierende Blutung) Radiofrequenzablation unterschieden.

Bei unkomplizierten Eingriffen sollte immer der INR-Wert bzw. die partielle Thromboplastinzeit (pTT) bei Patienten unter intravenöser Therapie mit unfraktioniertem Heparin bestimmt werden. Die Thrombozytenzahl sollte nicht routinemässig bestimmt werden.

Eine Korrektur sollte auf INR-Werte $< 1,5$ bzw. bei einer Thrombozytenzahl $< 50 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ erfolgen. Zum Umgang mit einer pathologischen pTT wurde kein Konsensus erreicht. Es sprachen sich jedoch die meisten Autoren (73%) für das Korrigieren eines Wertes über dem 1,5fachen des Normwerts aus.

Eine Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) wurde weitergeführt. Die Medikation mit Clopidogrel sollte für 5 Tage, niedermolekulares Heparin für eine Verabreichung vor der Punktion pausiert werden.

Bei komplexer Radiofrequenzablation wurden die gleichen Laborparameter wie oben empfohlen ergänzt um die Routine-Bestimmung der Thrombozytenzahl.

Die Empfehlungen zur Korrektur gleichen jenen bei unkomplizierten Eingriffen ergänzend um die Empfehlung, die Therapie mit Heparin bei pTT-Werten über dem 1,5fachen des Normwerts zu stoppen oder zu antagonisieren.

Die Therapie mit ASS sowie Clopidogrel sollte für 5 Tage ausgesetzt werden.

Niedermolekulares Heparin sollte für 24 Stunden bzw. bis zu zwei Verabreichungen vor Punktion pausiert werden (16).

Im Jahr 2019 wurden die Richtlinien erneuert bzw. ergänzt. Alle Ablationen solider Organe werden nun als Eingriffe mit hohem Blutungsrisiko eingeschätzt.

Es wird empfohlen routinemässig den INR-Wert und die Thrombozytenzahl zu bestimmen. Eine Korrektur sollte auf INR-Werte zwischen 1,5 und 1,8 bzw. bei einer Thrombozytenzahl $< 50 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ erfolgen.

Die Bestimmung oder Korrektur pathologischer Werte der pTT findet keine Erwähnung mehr.

Neu aufgenommen wurden Empfehlungen für Patienten mit chronischer Lebererkrankung, da die Studienlage zeige, dass abnorme klassische Laborparameter nicht zwangsläufig mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergingen. So wurden die Grenzwerte für die Korrektur der Parameter deutlich gelockert. Für die INR werden Werte < 2,5 angestrebt, für die Thrombozytenzahl Werte > 30 * 10³/µl. Zusätzlich wird die Bestimmung des Fibrinogenspiegels empfohlen, der auf Werte über 100 mg/dL korrigiert werden sollte (17). Da die Zahl an Medikamenten zur Antikoagulation seit 2012 deutlich zugenommen hat, sind die vollständigen Empfehlungen zur Pausierung aus Übersichtsgründen im Anhang aufgelistet.

Tab 1.4 Überblick über die Richtlinien der SIR (16,17)

		2012		2019	
Laborparameter		unkomplizierte Ablation	komplexe Ablation	alle Ablationen	Chronische Lebererkrankung
INR	Bestimmung	ja	ja	ja	ja
	Korrektur	auf < 1,5	auf < 1,5	auf 1,5-1,8	auf < 2,5
pTT	Bestimmung	wenn Therapie mit i.v. Heparin	wenn Therapie mit i.v. Heparin	nein	nein
	Korrektur	kein Konsens (auf < 1,5fachen Normwert)	auf < 1,5fachen Normwert	nein	nein
Thrombozytenzahl	Bestimmung	nein	ja	ja	ja
	Korrektur	wenn < 50000/µl	wenn < 50000/µl	wenn < 50000/µl	wenn < 30000/µl
Fibrinogen	Bestimmung	nein	nein	nein	ja
	Korrektur	nein	nein	nein	auf > 100 mg/dL

2 Material und Methoden

Die Ethik-Kommission Regensburg erhob im vereinfachten Verfahren für retrospektive Analysen am 25.07.2018 (Zeichen 18-1077-104) keine berufsethischen oder rechtlichen Bedenken gegen das Forschungsvorhaben. Im Anschluss wurde vom Institut für Röntgendiagnostik des Universitätsklinikums Regensburg eine Datenbank mit Patienten- und Eingriffsdaten aus den Jahren 2011 bis 2018 in anonymisierter Form zur Verfügung gestellt.

Diese diente als Arbeitsgrundlage für die weitere retrospektive Erfassung von Patienten- und Eingriffsparametern sowie etwaiger Komplikationen und deren Therapie anhand von Eingriffs- und Narkoseprotokollen, Labordaten und Arztbriefen. Zur Erhebung der Daten wurden die Patientenmanagement-Software SAP und die Labordaten-Software Lauris des Universitätsklinikums Regensburg sowie die Software zur Speicherung der Narkoseprotokolle Medlinq der Klinik für Anästhesiologie in ihrer jeweils aktuellen Version verwendet.

Die Tabellen Nr. 2.1 und Nr. 2.2 zeigen die erhobenen Parameter und deren Quelle.

Tab Nr. 2.1 patientenbezogene Parameter

Patientenbezogene Parameter	Quelle
Alter	Datenbank
Geschlecht	Arztbrief (SAP)
Tumorentität	Datenbank
ASA-Status	Narkoseprotokoll (Medlinq)
Vorerkrankungen	Narkoseprotokoll (Medlinq)
Gerinnungsparameter (Quick, INR, pTT, Thrombozytenzahl)	Lauris
Perioperative Antikoagulation	Arztbrief (SAP)
Art der Antikoagulation	Arztbrief (SAP)
Präoperative Gerinnungsoptimierung	Arztbrief (SAP)

Tab Nr. 2.2 eingriffsbezogene Parameter

Eingriffsbezogene Parameter	Quelle
Art der Ablation	Datenbank
Dauer der Ablation	Datenbank
Mehrfacheingriff	Datenbank
Anzahl der Ablationsherde	Datenbank
Herdlokalisation nach Lebersegmenten	Datenbank, Eingriffsdokumentation, Arztbriefe (beide SAP)
Art der Komplikation	Datenbank, Eingriffsdokumentation (SAP), Narkoseprotokoll (Medlinq), Arztbrief (SAP)

Patienten- und eingriffsbezogene Parameter wurden mit der Fragestellung erhoben, ob diese mit einer erhöhten Komplikationsrate einhergingen.

Die Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA) dient der präoperativen Einschätzung von Patienten anhand ihrer Systemerkrankungen.

Tabelle 3.1 zeigt die Definition der ASA-Klassifikation (18).

Tab 3.1 ASA-Klassifikation (18)

Status	Definition
ASA 1	Gesunder Patient
ASA 2	Patient mit milder Systemerkrankung
ASA 3	Patient mit schwerer Systemerkrankung
ASA 4	Patient mit schwerer Systemerkrankung mit ständiger Lebensbedrohung
ASA 5	Moribunder Patient, der ohne Operation nicht überlebt
ASA 6	Hirntoter Patient zur Organentnahme

Die zur Verfügung gestellte Datenbank umfasste initial 422 Eingriffe, von denen 11 Fälle aus den Jahren 2011 und 2012 ausgeschlossen wurden, um eine Verzerrung während der Etablierungsphase einer neuen Therapieform zu vermeiden.

Des Weiteren wurden 9 Fälle wegen Doppel- oder Fehlerfassung ausgeschlossen, so dass 402 Fälle in die Auswertung eingingen.

Die Gesamtzahl der Patienten betrug 230, da sich 102 Patienten mehrfachen Eingriffen (insgesamt 274) unterziehen mussten.

Die Graduierung der Komplikationen erfolgte anhand der Klassifikation nach Clavien-Dindo (7), da die Klassifikation der SIR sich nicht mit dem Vorgehen am Universitätsklinikum Regensburg vereinen ließ. So werden Patienten zur Ablationstherapie routinemäßig für einige Tage stationär aufgenommen, was laut SIR-Klassifikation bereits einen Grad D (Major-Komplikation) bedeuten würde (6). Analog zu Verloh et al. wurde die Grade 1 und 2 als Minor-, die Grade 3 bis 5 als Major-Komplikation eingestuft (8).

Auf eine Untergruppierung der Grade III und IV wurde verzichtet.

Bei Fällen mit mehreren Komplikationen wurde die fallspezifisch schwerwiegendste für die Clavien-Dindo-Klassifikation herangezogen.

Die Bearbeitung der Datenbank erfolgte mit Microsoft Excel für Mac (Version 16.16.20), die Datenerfassung sowie die statistischen Berechnungen mit IBM SPSS Statistics (Version 25).

Die statistischen Methoden umfassten Häufigkeitsanalysen sowie Signifikanztests mittels Chi-Quadrat-Test. Die statistische Signifikanz wurde mit $p < 0,05$ definiert.

3 Ergebnisse

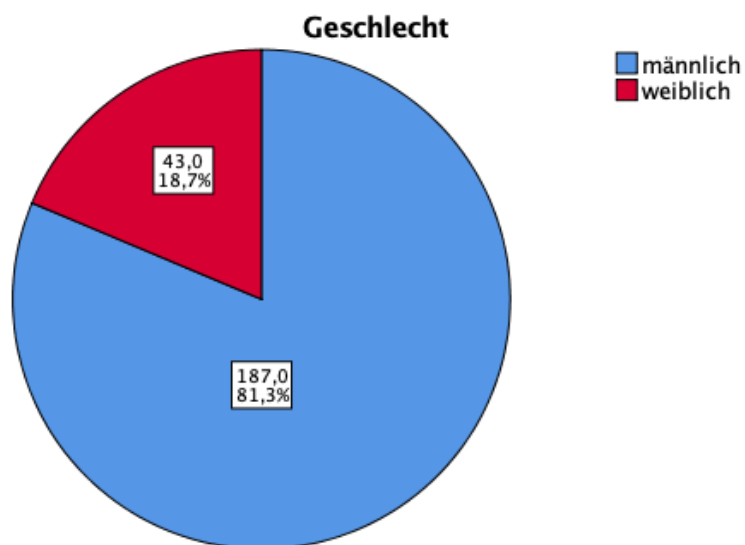
3.1 Deskriptiver Teil

3.1.1 Patientenbezogene Parameter

3.1.1.1 Geschlecht

Abbildung 3.1 zeigt die Verteilung der Fallzahlen nach Geschlecht.

Abb 3.1 Verteilung der Geschlechter

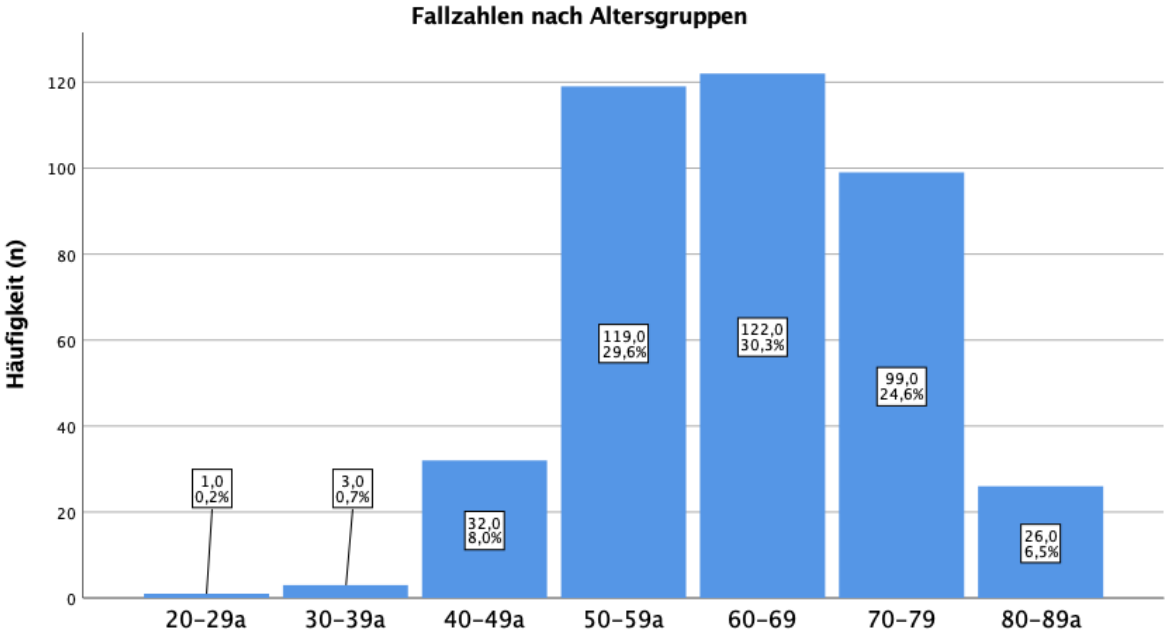


3.1.1.2 Alter

Aufgrund der häufigen Mehrfacheingriffe und des damit verbundenen fortschreitenden Alterns der Patienten wurden alle Fälle zur Auswertung herangezogen.

Der Median des Patientenalters entsprach 64 Jahre, der Interquartilsabstand lag bei 52-72 Jahren. Abbildung 3.2 zeigt die Verteilung der Fallzahlen geordnet nach Altersgruppen.

Abb 3.2 Verteilung der Altersgruppen

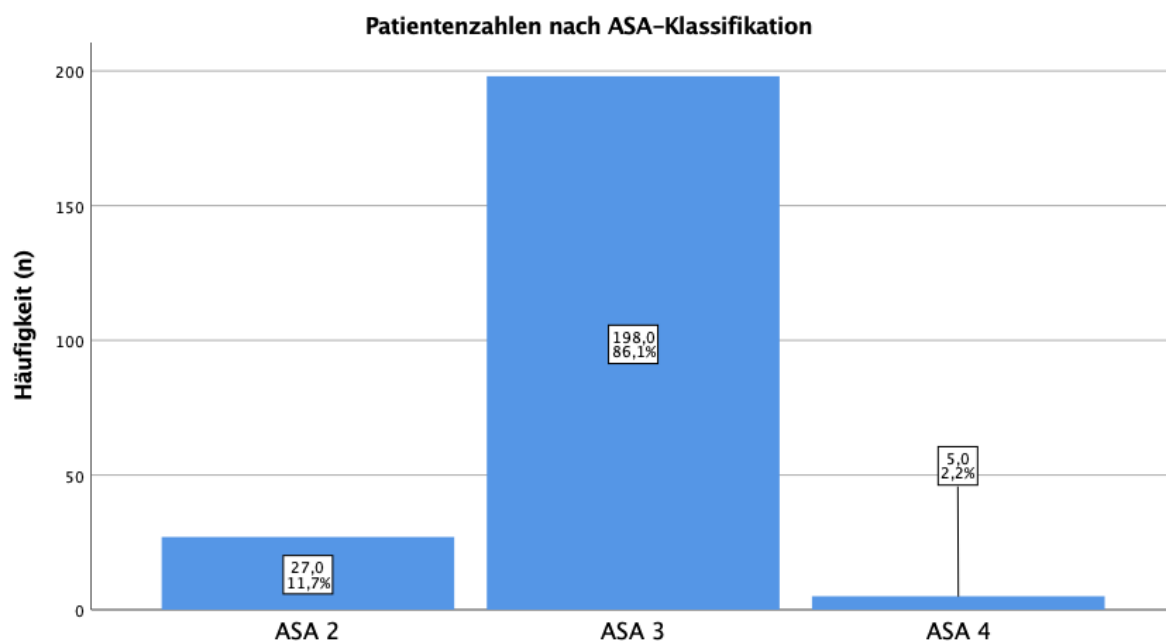


3.1.1.3 ASA-Klassifikation

Für die Auswertung wurden die Patientenzahlen herangezogen. Es fanden sich keine unterschiedlichen Klassifikationen bei Patienten, die sich mehrfachen Eingriffen unterziehen mussten.

Abbildung 3.3 zeigt die Verteilung der Patientenzahlen nach ASA-Klassifikation. Kein Patient wurde mit ASA 1 oder grösser als 4 klassifiziert. In 22 Fällen musste die ASA-Klassifikation nach fachärztlicher Begutachtung korrigiert werden.

Abb 3.3 Verteilung des ASA-Status



3.1.1.4 Vorerkrankungen nach Kategorien

Die Vorerkrankungen der Patienten wurden analog zu den Narkoseprotokollen in sechs Gruppen eingeteilt (Tabelle 3.2).

Tab 3.2 Vorerkrankungskategorien und Beispiele

Gruppe	Beispiele
Herz	Herzrhythmusstörungen, koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, etc.
Lunge	Asthma, COPD, Lungenkarzinom, Lungenemphysem, Pleuraerguß, etc.
Kreislauf	Arterieller Hypertonus, pulmonaler Hypertonus, peripherarterielle Verschlusskrankheit, Aneurysmata, etc.
Neurologie/ZNS	neurologische Erkrankungen peripher und zentral wie: Schlaganfall, Epilepsie, Hirntumore, Hirnaneurysmata, etc.
Stoffwechsel	Schilddrüsenerkrankungen, Diabetes mellitus, rheumatoide Erkrankungen, Blutbildstörungen, Lebererkrankungen, etc.
Adipositas	Adipositas mit BMI > 40

Die Abbildungen 3.4-3.9 zeigen die Verteilung der Patientenzahlen nach Vorerkrankungskategorien.

Abb 3.4 Kategorie „Herz“

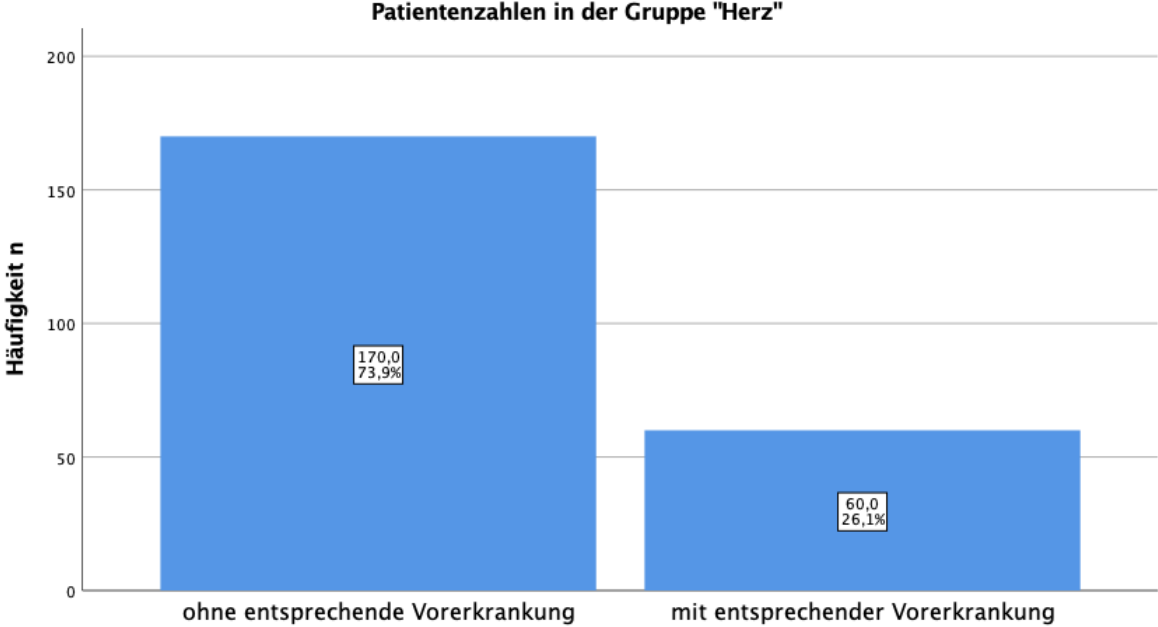


Abb 3.5 Kategorie „Lunge“

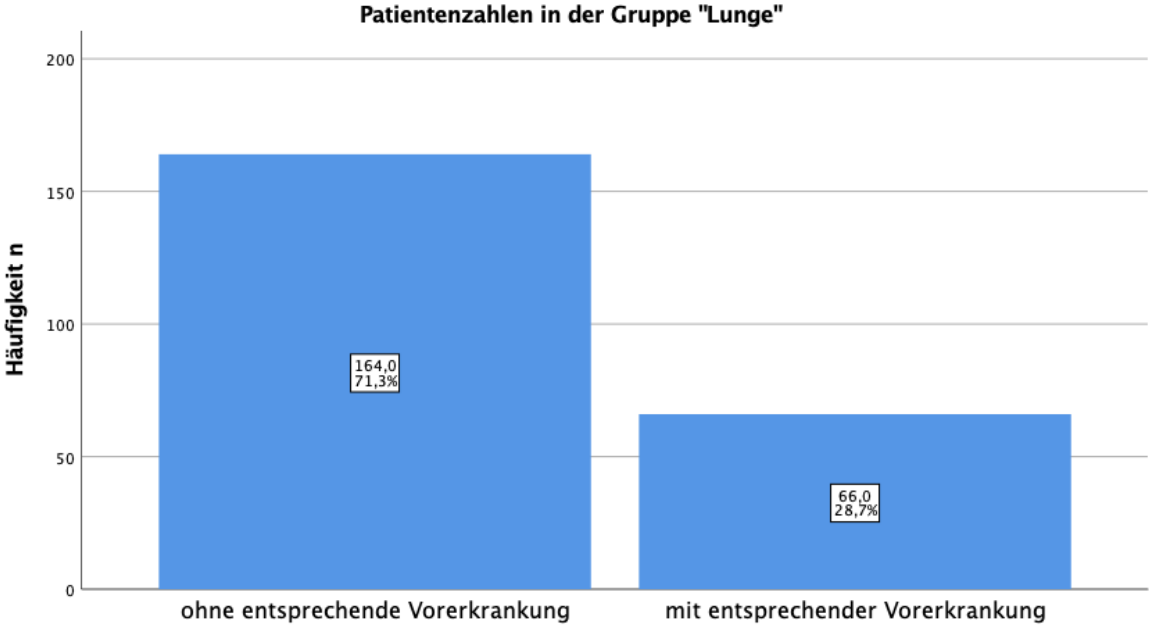


Abb 3.6 Kategorie „Kreislauf“

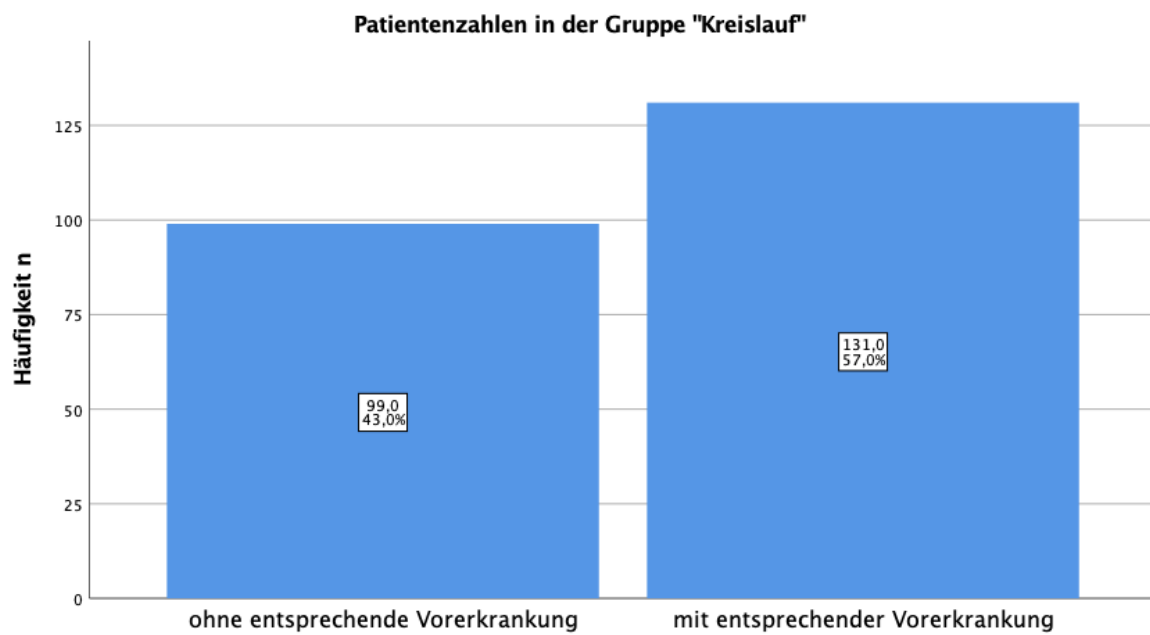


Abb 3.7 Kategorie „Neurologie/ZNS“

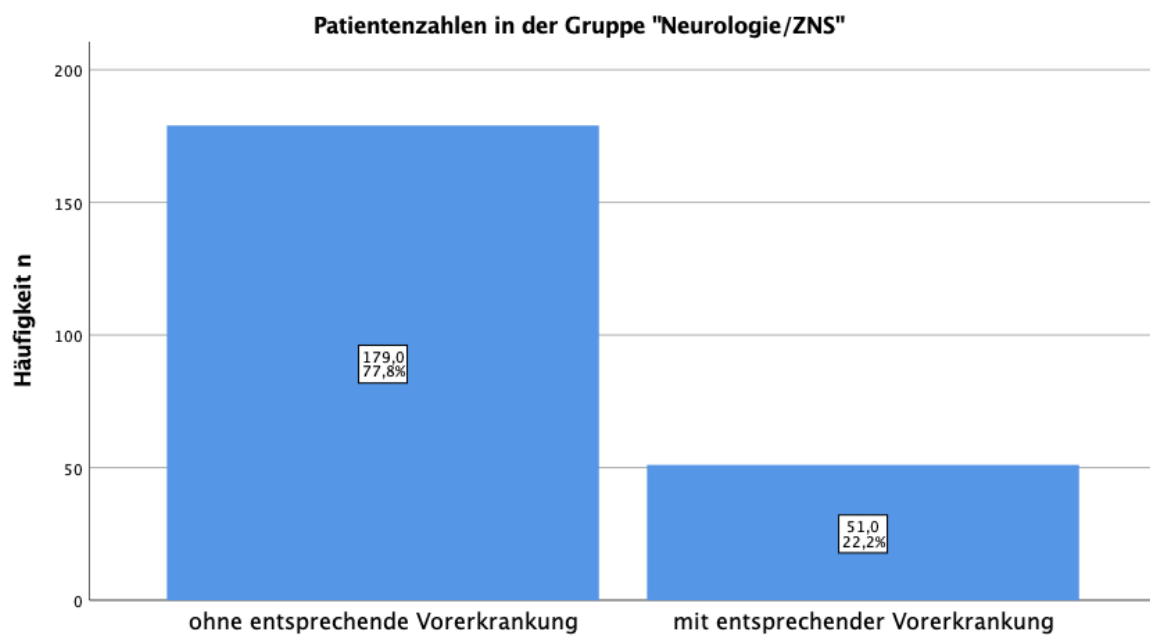


Abb 3.8 Kategorie „Stoffwechsel“

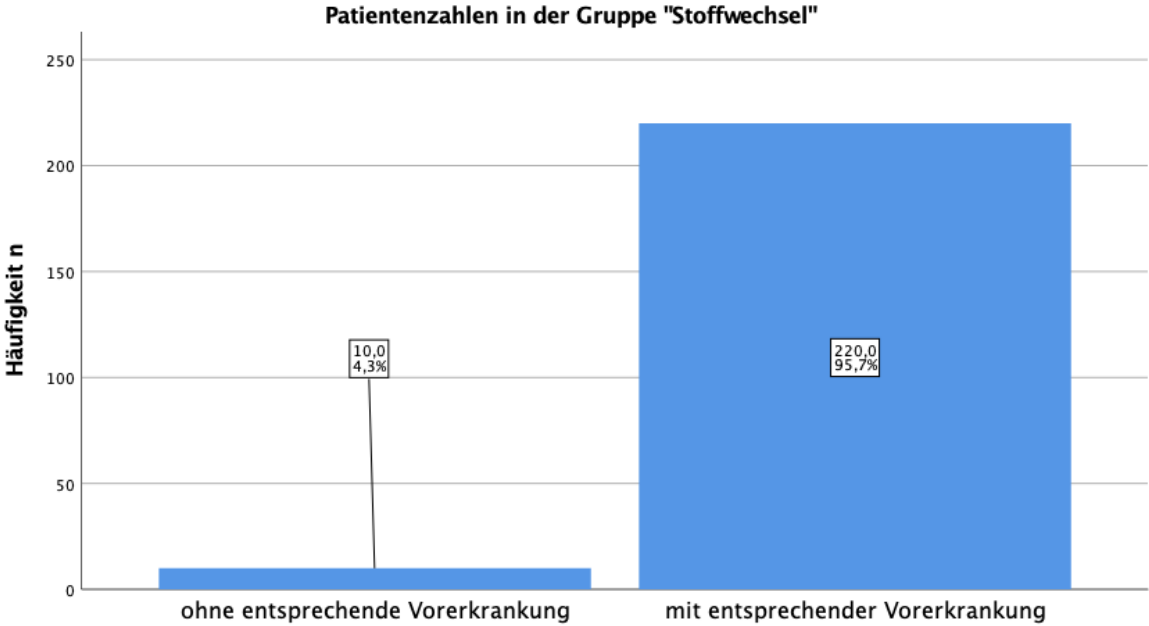
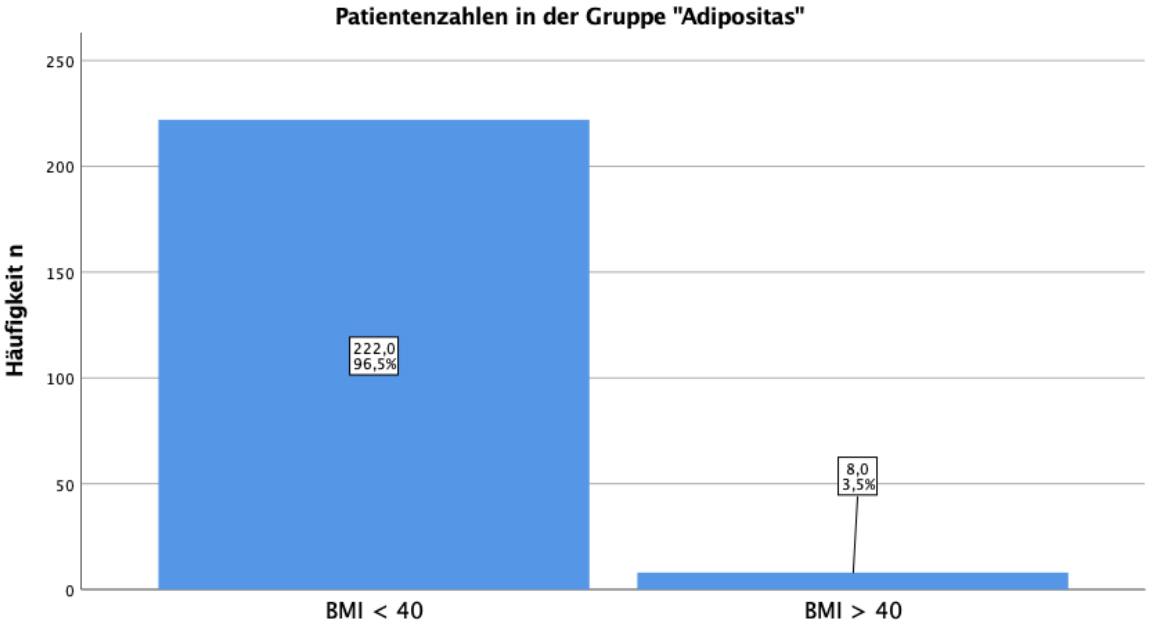


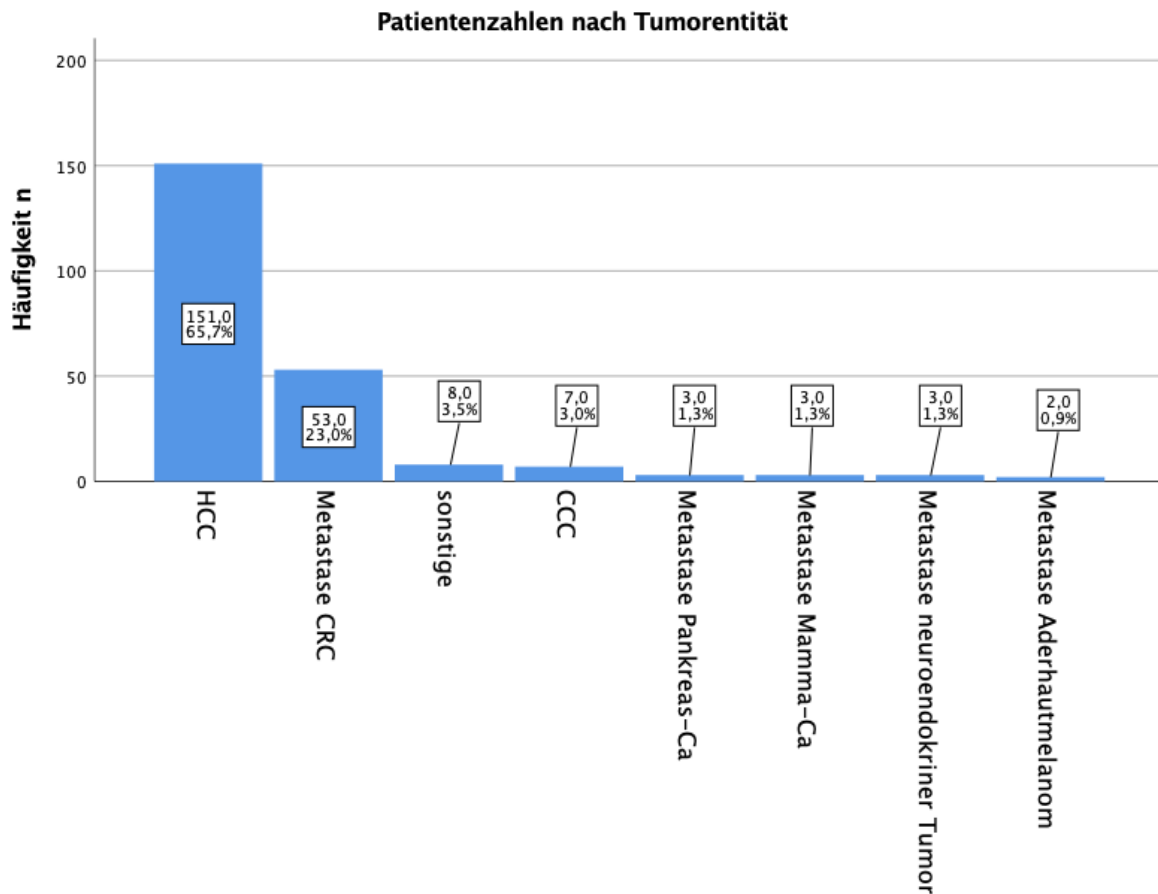
Abb 3.9 Kategorie „Adipositas“



3.1.1.5 Tumorentität

Es wurden 20 verschiedene Tumorentitäten beobachtet (Abbildung 3.10). Die Mehrzahl (204, 88,7%) der Patienten litt an einem hepatozellulärem Karzinom oder einer Metastase eines kolorektalen Karzinoms.

Abb 3.10 Anzahl der Tumorentitäten



Unter sonstige wurden Entitäten mit Einfachnennung erfasst:

- Adenom der Leber
- Metastase eines Nasennebenhöhlen-Karzinoms
- Metastase eines Dünndarm-Karzinoms
- Metastase eines Thymoms
- Metastase eines Keimzelltumors
- Metastase eines Gastrointestinalen Struma-Tumors (GIST)
- Metastase eines Ösophaguskarzinoms
- Metastase eines Cancer of unknown primary (CUP)

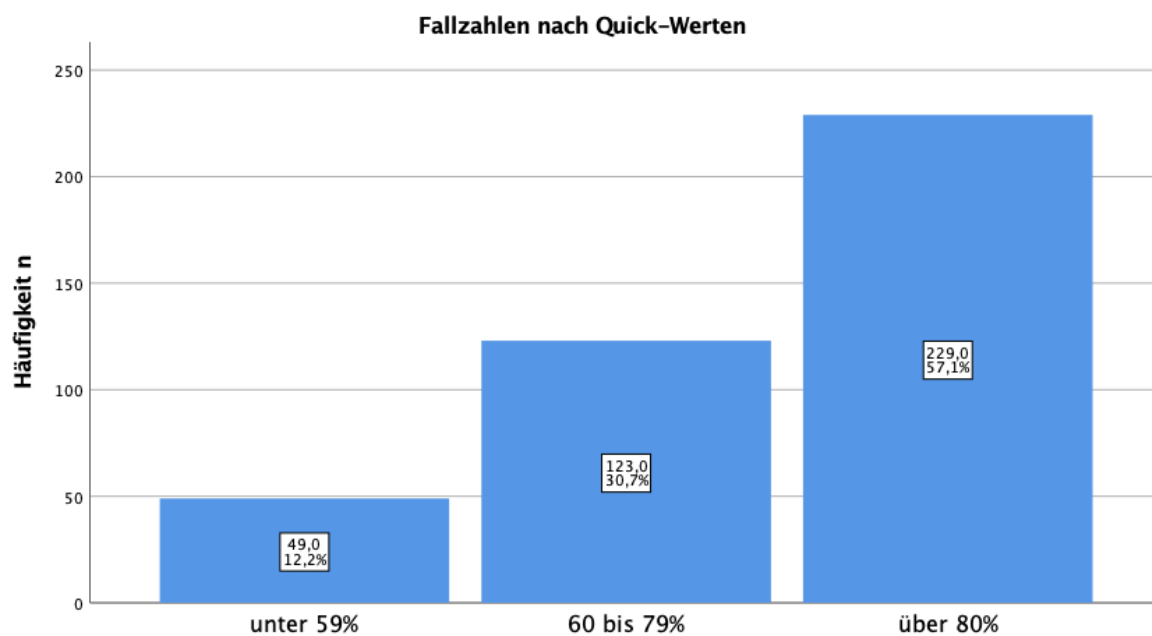
3.1.1.6 Gerinnungsparameter

Für die Auswertungen wurde die Gesamtzahl der Fälle herangezogen, da sich die Werte bei den gleichen Patienten zum Zeitpunkt der Eingriffe teilweise deutlich unterschieden.

3.1.1.6.1 Quick

Der Quick-Wert betrug im Median 83%, der Interquartilsabstand lag bei 69-98%. In einem Fall (0,2% von 402) wurde kein präoperativer Quick-Wert bestimmt. In Abbildung 3.11 ist Verteilung der Fallzahlen nach den Quick-Werten enthalten.

Abb 3.11 Verteilung der Quickwerte



3.1.1.6.2 INR

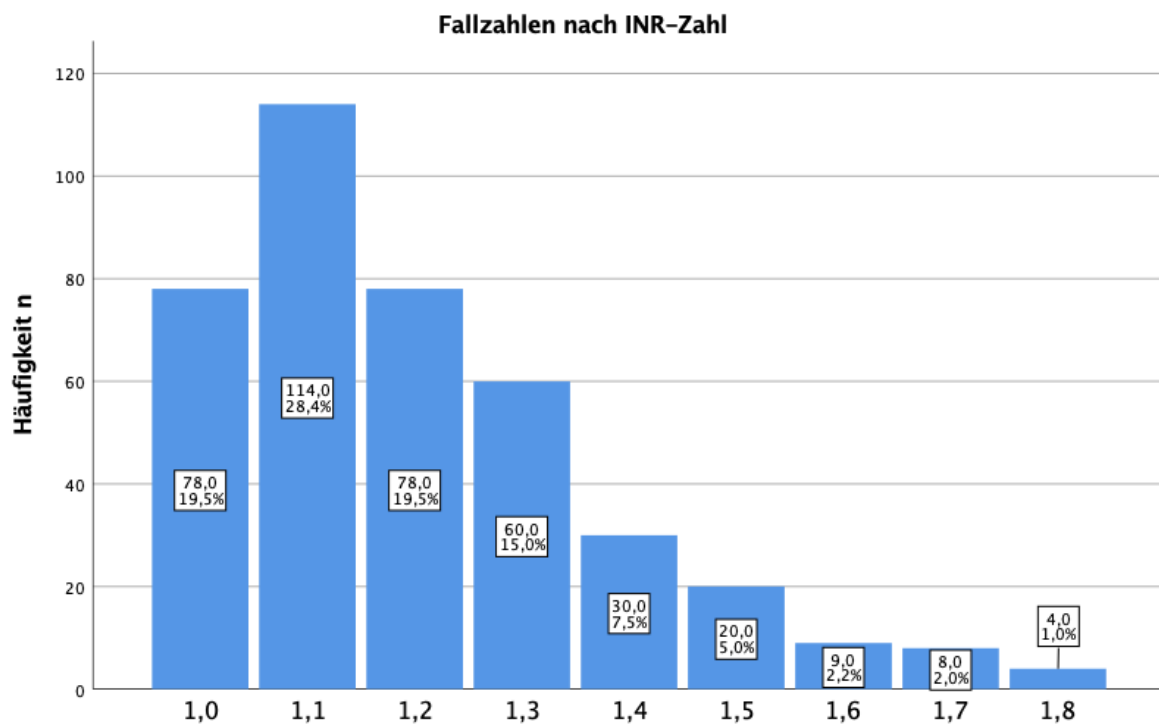
Die INR-Zahl lag im Median bei 1,2, der Interquartilsabstand bei 1,1-1,3.

In einem Fall (0,2% von 402) von wurde kein INR-Wert präoperativ bestimmt.

In 42 (10,4%) Fällen lag die INR zwischen 1,5 und 1,8. Werte über 1,8 wurden nicht beobachtet.

Abbildung 3.12 zeigt die Verteilung der Fallzahlen nach INR-Zahl.

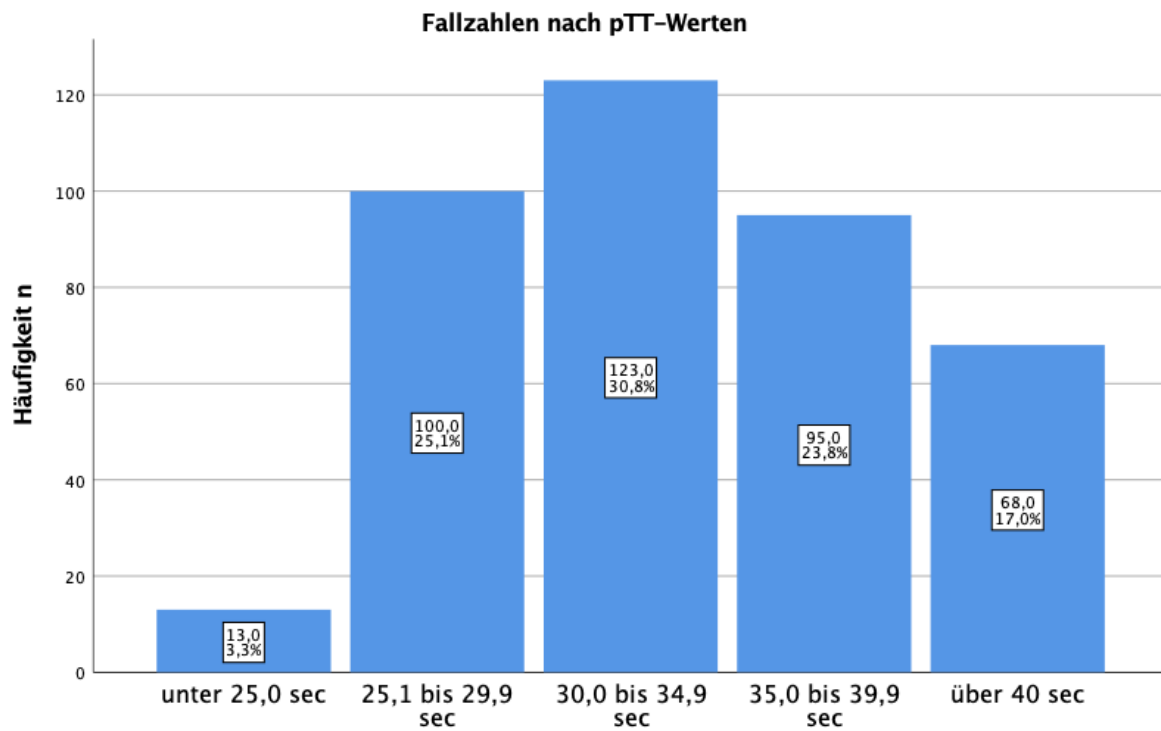
Abb 3.12 Verteilung der INR-Zahl



3.1.1.6.3 partielle Thromboplastinzeit (pTT)

Die pTT lag im Median bei 33 Sekunden, der Interquartilsabstand bei 29,5-37,5 Sekunden. In 3 Fällen (0,7% von 402) wurde präoperativ die pTT nicht bestimmt. Abbildung 3.13 zeigt die Fallzahlen nach pTT-Werten.

Abb 3.13 Verteilung der pTT-Werte



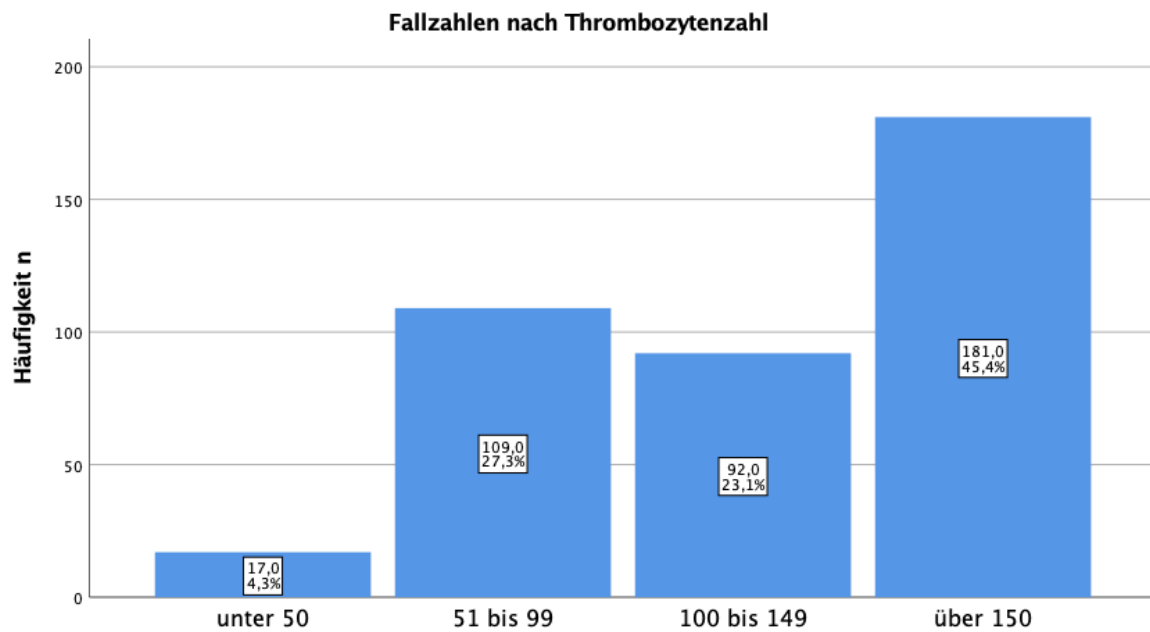
3.1.1.6.4 Thrombozytenzahl

Die Thrombozytenzahl lag im Median bei $138 \cdot 10^3/\mu\text{l}$, der Interquartilsabstand bei $86-188 \cdot 10^3/\mu\text{l}$. Werte unter $30 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ wurden nicht beobachtet.

In 3 Fällen (0,7% von 402) wurde keine Thrombozytenzahl präoperativ bestimmt.

Abbildung 3.14 zeigt die Verteilung der Fallzahlen nach der Thrombozytenzahl.

Abb 3.14 Verteilung der Thrombozytenzahl



In 8 (2,0%) Fällen wurde eine präoperative Gerinnungsoptimierung dokumentiert.

3.1.1.7 Perioperative Antikoagulation

Für die Auswertung wurde die Gesamtzahl der Fälle herangezogen.

Abbildung 3.15 zeigt die Verteilung der Fallzahlen nach Antikoagulation.

Abb 3.15 Antikoagulation

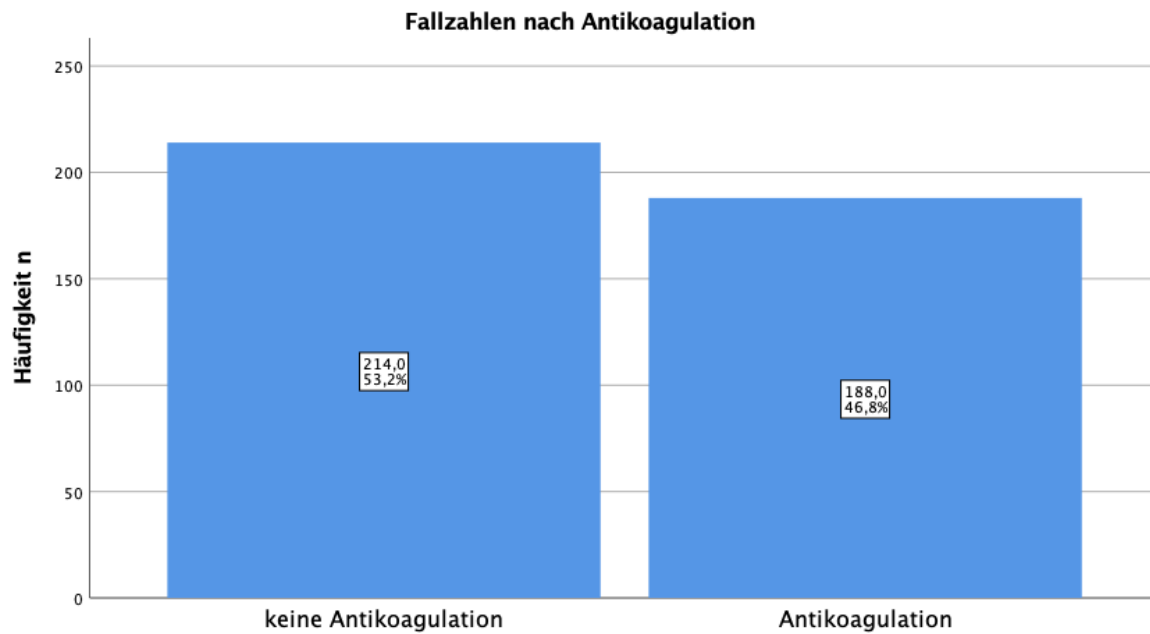
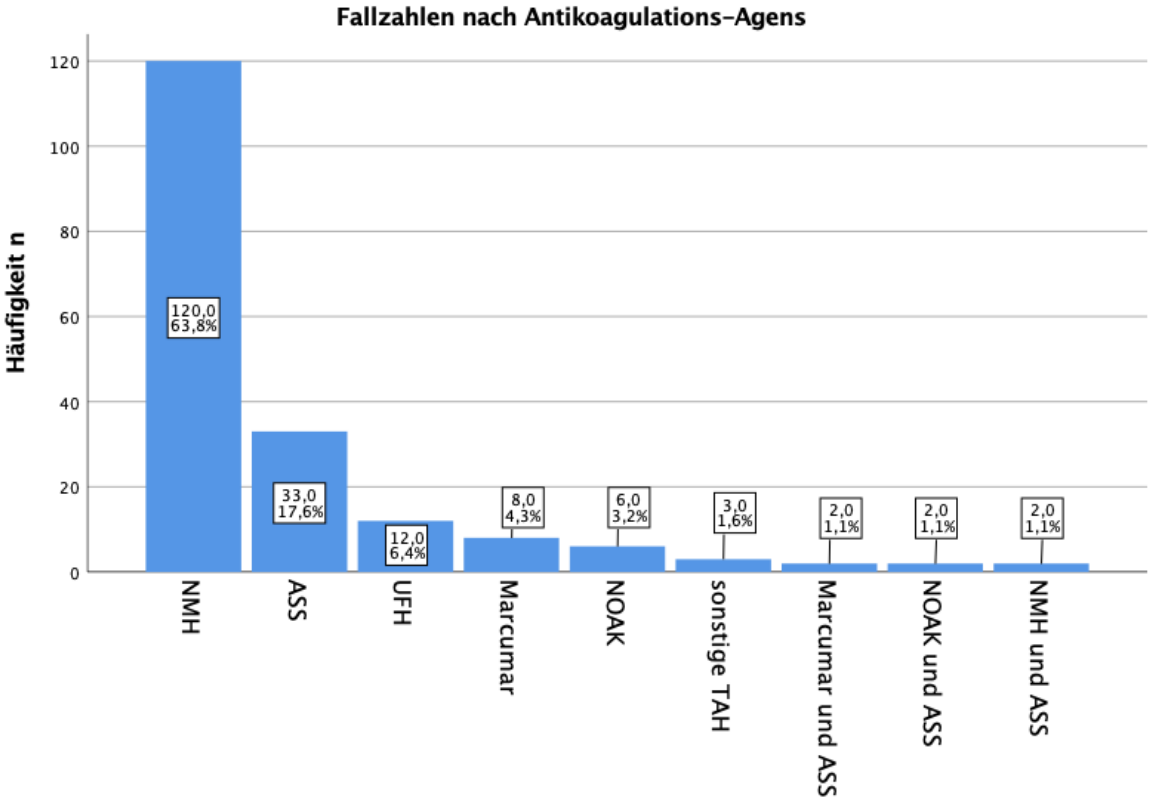


Abbildung 3.16 zeigt die Verteilung der antikoagulierten Fälle nach Agens.

Abb 3.16 Verteilung der Antikoagulantien

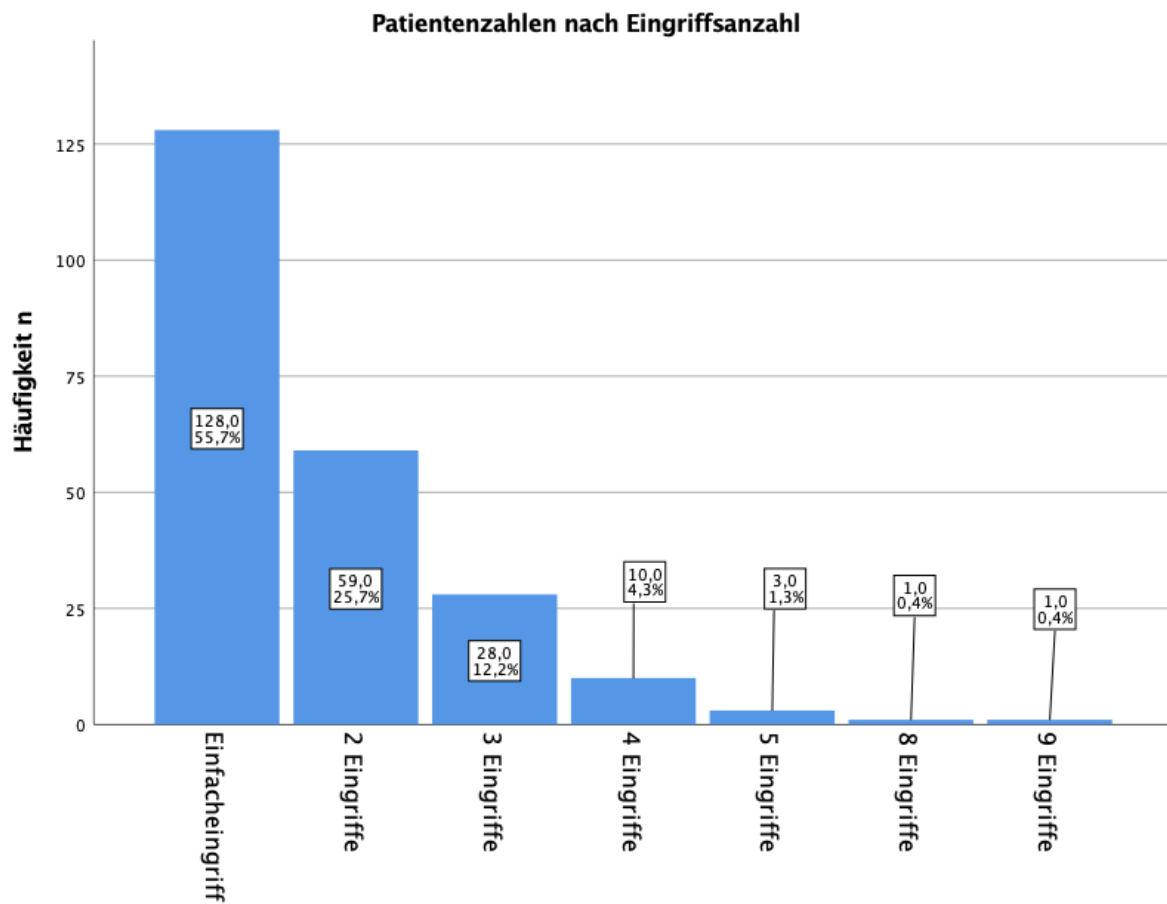


3.1.2 Eingriffsbezogene Parameter

3.1.2.1 Anzahl der Eingriffe

Es wurden 402 Eingriffe bei 230 Patienten erhoben. 102 Patienten (44,3%) mussten sich mehrfachen Eingriffen unterziehen (Tabelle 3.17)

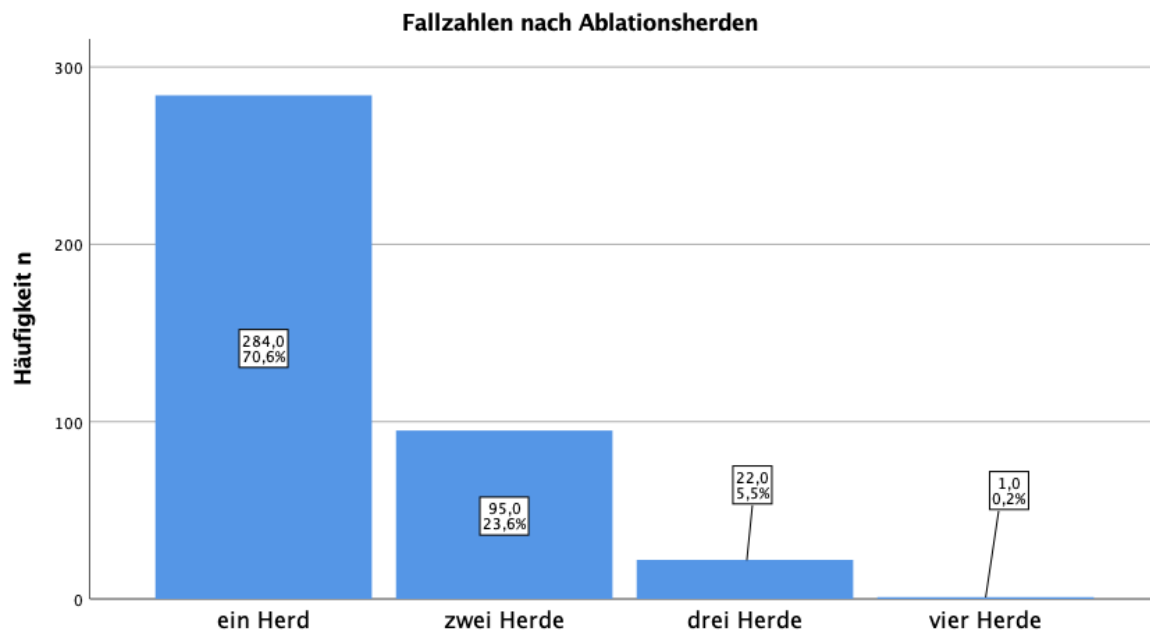
Abb 3.17 Verteilung der Eingriffsanzahl



3.1.2.2 Anzahl der Ablationsherde

In 118 Fällen (29,4%) wurden mehrere Herde einer Ablation unterzogen (Abb 3.18)

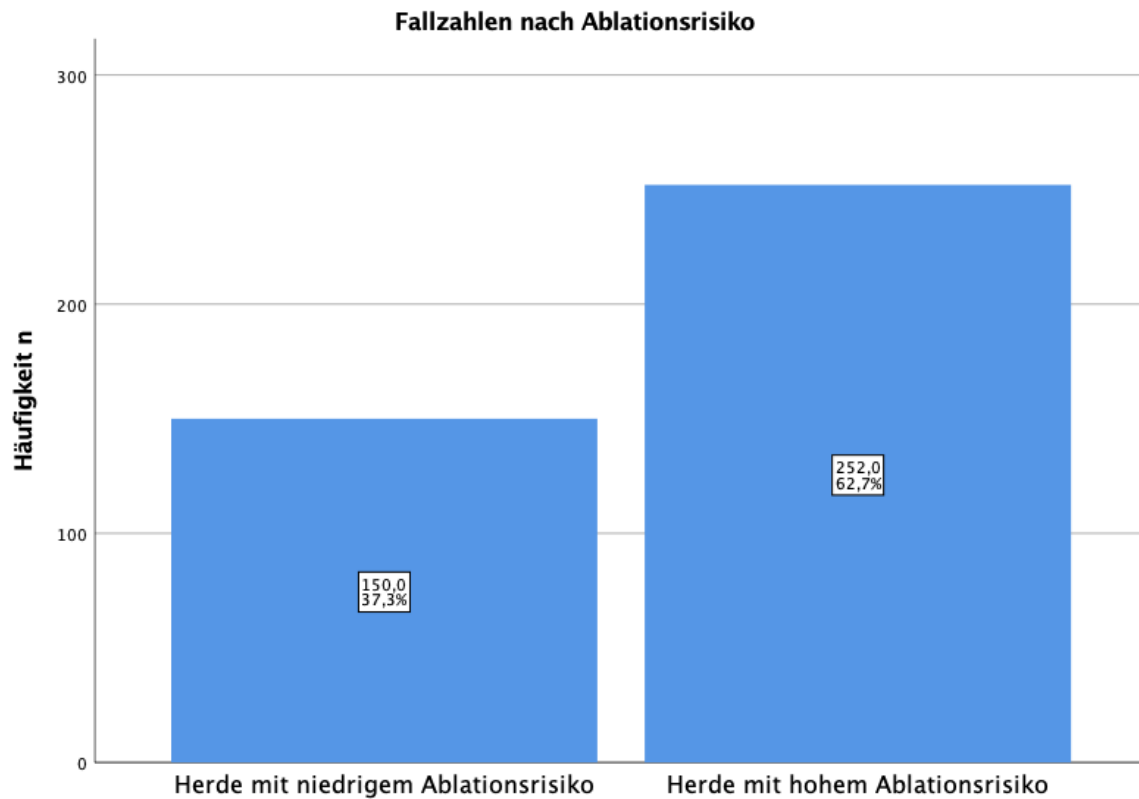
Abb 3.18 Anzahl der Ablationsherde



3.1.2.3 Ablationsrisiko

Aufgrund der Nähe zu großen Blutgefäßen (Arteria hepatica, Vena cava inferior, Pfortader) wurden Herde in den Lebersegmenten I, IV, V und VIII für diese Analyse als Hochrisikoherde klassifiziert. Abbildung 3.19 zeigt die Verteilung der Fallzahlen nach Ablationsrisiko.

Abb 3.19 Verteilung der Risikoherde

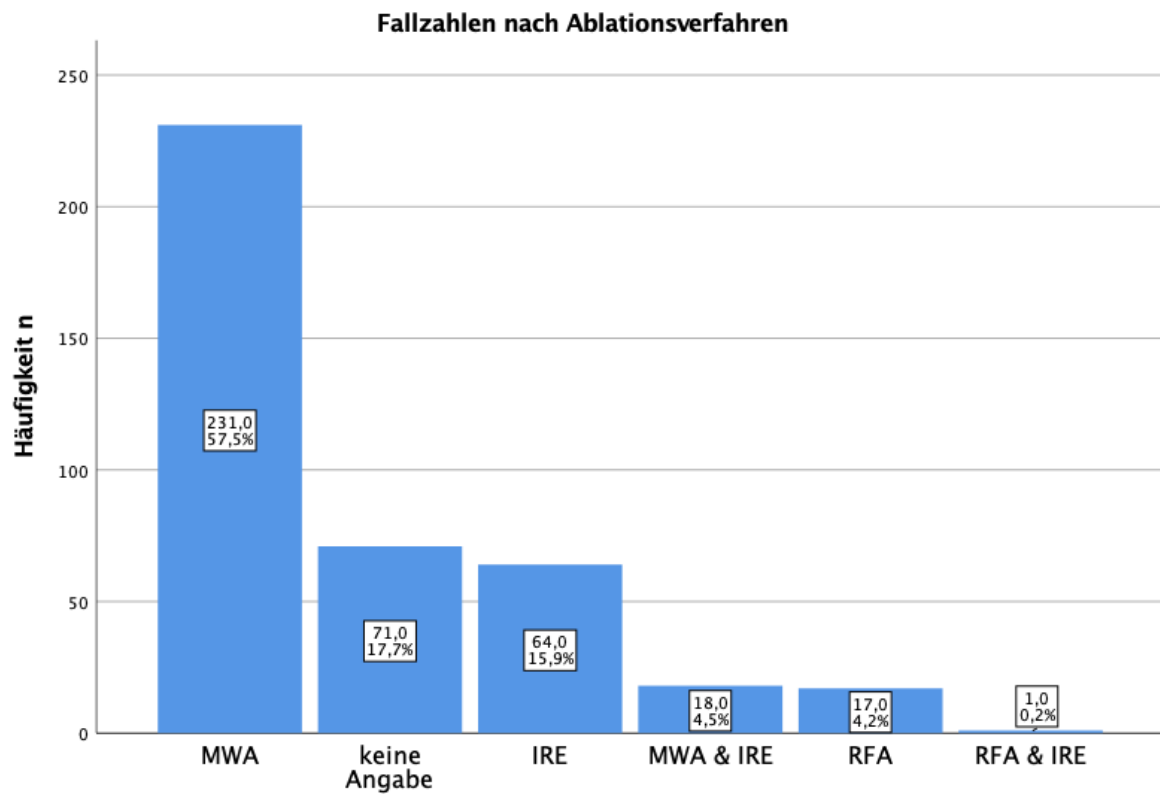


3.1.2.4 Ablationsverfahren

Abbildung 3.20 zeigt die Verteilung der Fallzahlen nach Ablationsverfahren.

In 71 Fällen (17,7%) war die Art des Ablationsverfahrens in der Datenbank nicht dokumentiert.

Abb 3.20 Arten der Ablationsverfahren

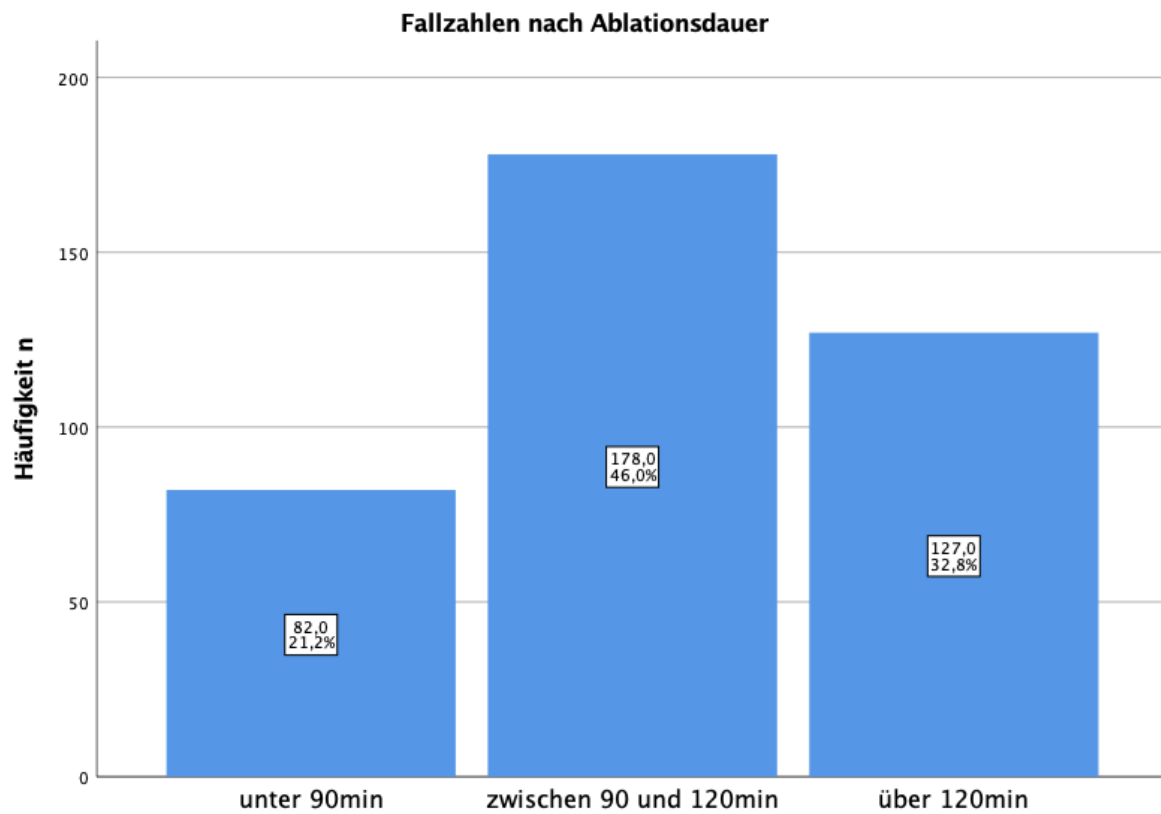


3.1.2.5 Ablationsdauer

Der Median der Ablationsdauer betrug 96 Minuten, der Interquartilsabstand 63-142 Minuten. In 15 Fällen (3,7%) ließ sich keine korrekte Ablationsdauer eruieren.

Abbildung 3.21 zeigt die Verteilung der Fallzahlen nach Ablationsdauer.

Abb 3.21 Verteilung der Ablationsdauer



3.2 Analyse der Komplikationen

3.2.1 Häufigkeiten

Es wurden bei 124 Fällen (30,8% von 402) insgesamt 139 Komplikationen erhoben.

In 12 Fällen (3,0% von 402) erlitten Patienten mehr als eine Komplikation.

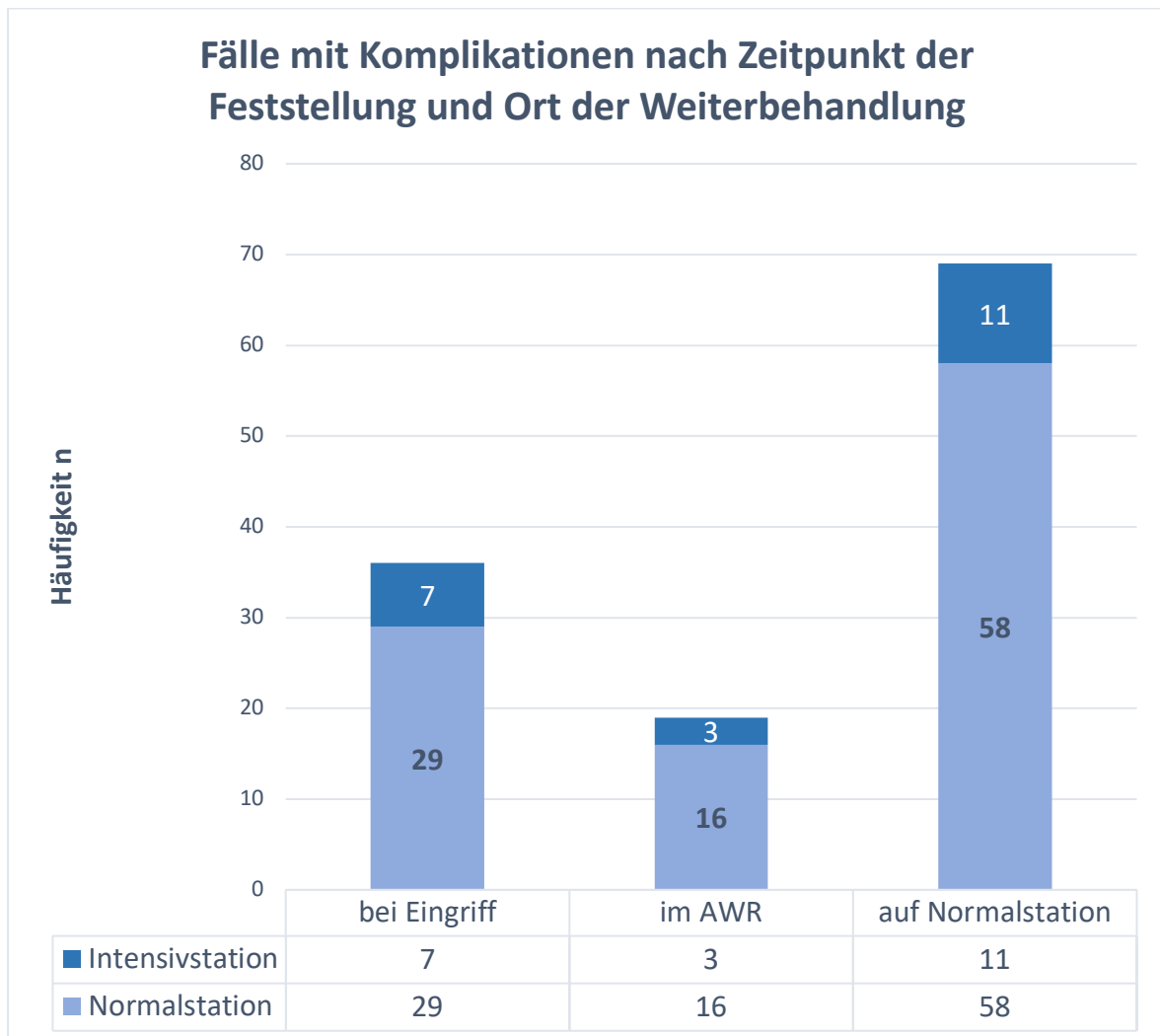
In 36 Fällen wurden die Komplikationen (29,0% von 124) bereits durch den durchführenden Radiologen bemerkt.

Von diesen 36 bedingte die Komplikation in 7 Fällen (1,7% von 402; 5,6% von 124) eine Weiterbehandlung auf der Intensivstation. Hierunter waren auch alle 3 erhobenen Fälle, in denen die Komplikation zum Tod führte (0,7% von 402; 2,4% von 124).

In 19 Fällen (15,3% von 124) wurde eine Komplikation im Aufwachraum festgestellt. Von diesen wurde in 3 Fällen (0,7% von 402; 2,4% von 124) der Patient auf der Intensivstation weiterbehandelt.

Der überwiegende Teil der Komplikationen (69 Fälle, 55,6% von 124) wurde erst im weiteren Verlauf auf Normalstation diagnostiziert. Hiervon wurden 11 Patienten (2,7% von 402; 8,9% von 124) intensivpflichtig. Abbildung 3.22 zeigt die Verteilung der Anzahl der Komplikationen nach dem Zeitpunkt der Feststellung und die jeweils weiterbehandelnde Stationsart.

Abb 3.22 Verteilung der Komplikationen nach Zeitpunkt der Feststellung und Ort der Weiterbehandlung

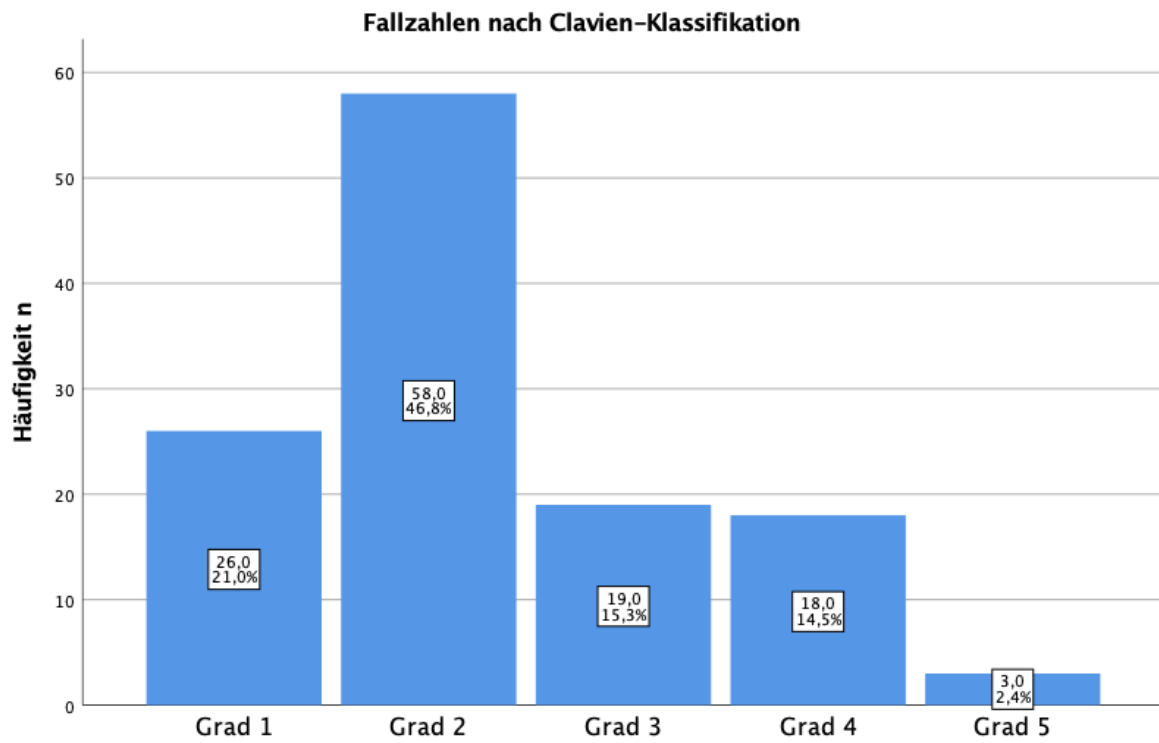


Insgesamt wurden in 21 Fällen (5,2% von 402; 16,9% von 124) die Patienten auf der Intensivstation behandelt.

3.2.2 Schweregrade

Abbildung 3.23 zeigt die Verteilung der Fälle mit Komplikationen nach Clavien-Dindo-Klassifikation.

Abb 3.23 Schweregrade nach Clavien-Dindo

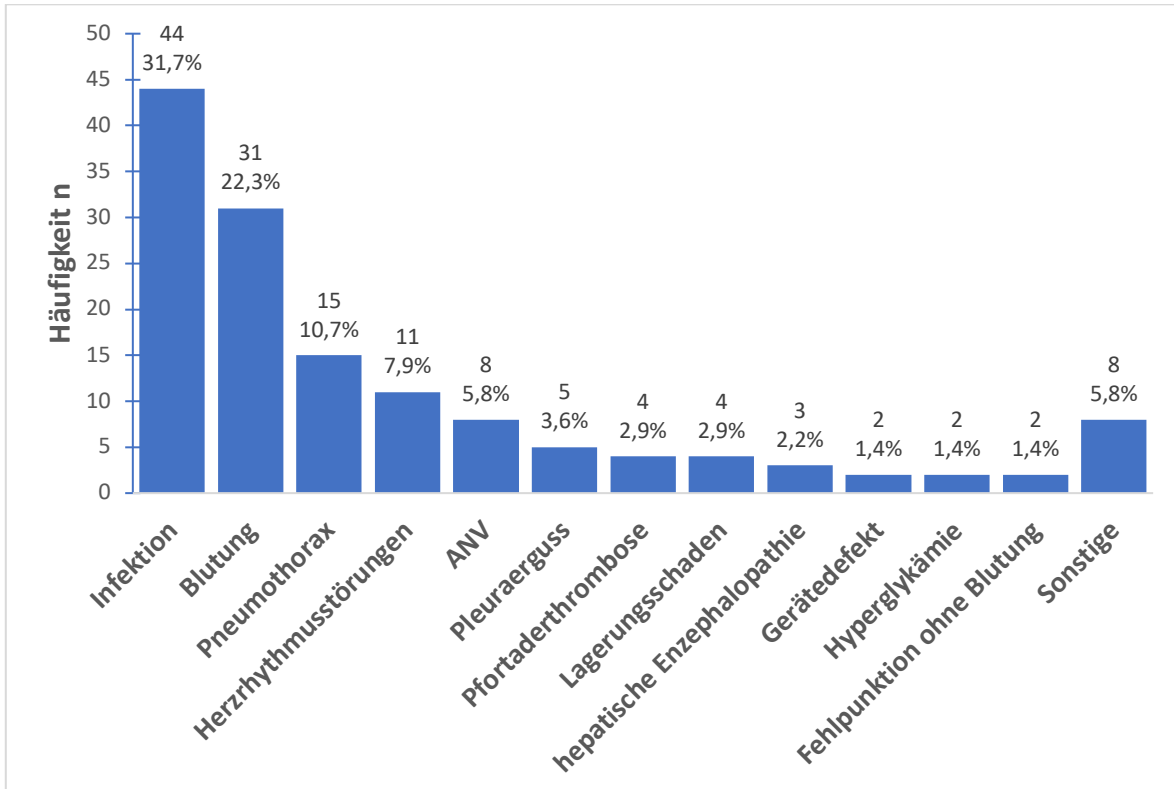


In 40 Fällen (9,9% von 402; 32,3% von 124) war der Clavien-Grad 3 oder höher.

3.2.3 Komplikationsarten

Abbildung 3.24 zeigt die Verteilung der Fälle mit Komplikationen nach Art der Komplikationen. Da wie oben beschrieben Patienten in 12 Fällen mehrere Komplikationen erlitten, beläuft sich die Gesamtzahl an Komplikationen auf 139 Fälle.

Abb 3.24 Verteilung der Komplikationskategorien



Als „Infektion“ wurden Fälle erfasst, in denen es zu erhöhten Infektparametern im Labor (z.B. Leukozytenzahl, CRP, PCT, etc.) in Verbindung mit klinischen Zeichen der Infektion kam.

Unter „Sonstige“ wurden Komplikationen mit Einmalnennung erfasst:

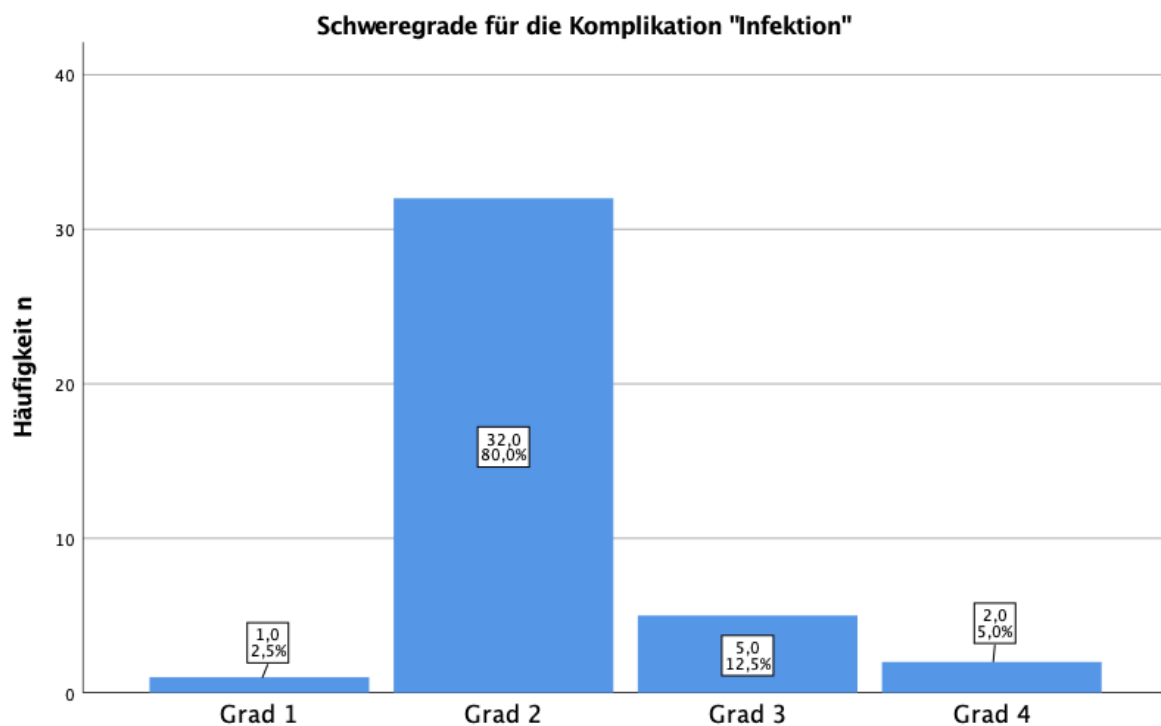
- Leberversagen
- Herzinfarkt
- Pseudoaneurysma
- Hautverbrennung
- Thermische Myokardschädigung
- Lungenembolie
- Fieber ohne Infektion
- Paravasat von Kontrastmittel

3.2.4 Schweregrade für ausgewählte Komplikationen

Nachfolgend wurden für die häufigsten Komplikationen die Schweregrade nach Clavien-Dindo bestimmt, sofern die Komplikation die schwerwiegendste und somit ausschlaggebend für die Klassifikation war.

Abbildung 3.25 zeigt die Verteilung der Schweregrade für die Komplikation „Infektion“.

Abb 3.25 Kategorie „Infektion“

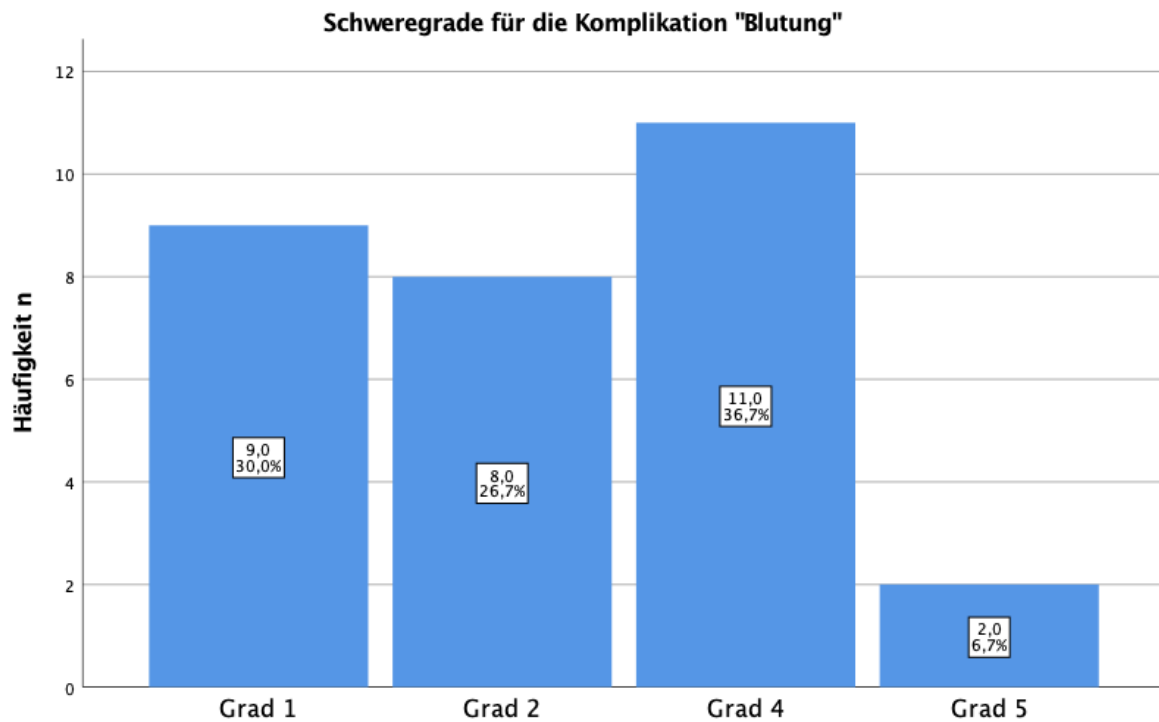


Der Schweregrad Clavien-Dindo 5 wurde für diese Komplikation nicht beobachtet.

In 7 Fällen (17,5% von 40) betrug der Schweregrad 3 oder höher.

Abbildung 3.26 zeigt die Verteilung der Schweregrade für die Komplikation „Blutung“.

Abb 3.26 Kategorie „Blutung“

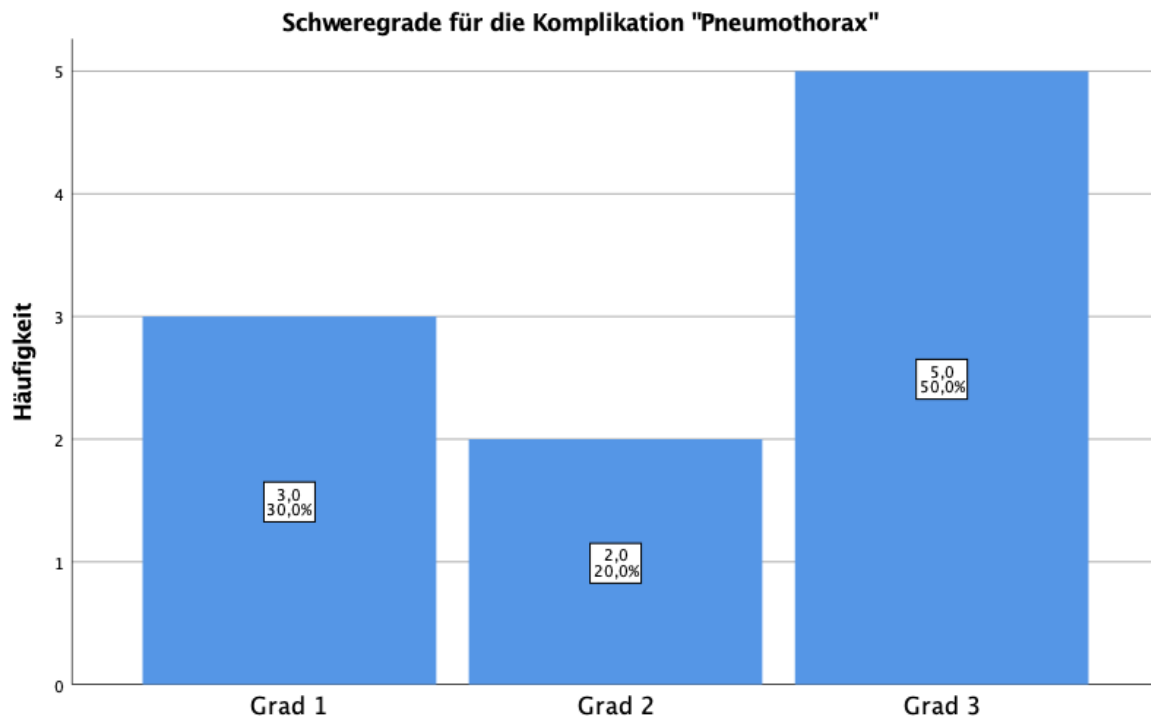


Der Schweregrad Clavien-Dindo 3 wurde für diese Komplikation nicht isoliert beobachtet. Eine chirurgische, endoskopische oder radiologische Therapie ist aber in höheren Schweregraden enthalten.

In 13 Fällen (43,3% von 30) betrug der Schweregrad grösser als 2.

Abbildung 3.27 zeigt die Verteilung der Schweregrade für die Komplikation „Pneumothorax“.

Abb 3.27 Kategorie „Pneumothorax“

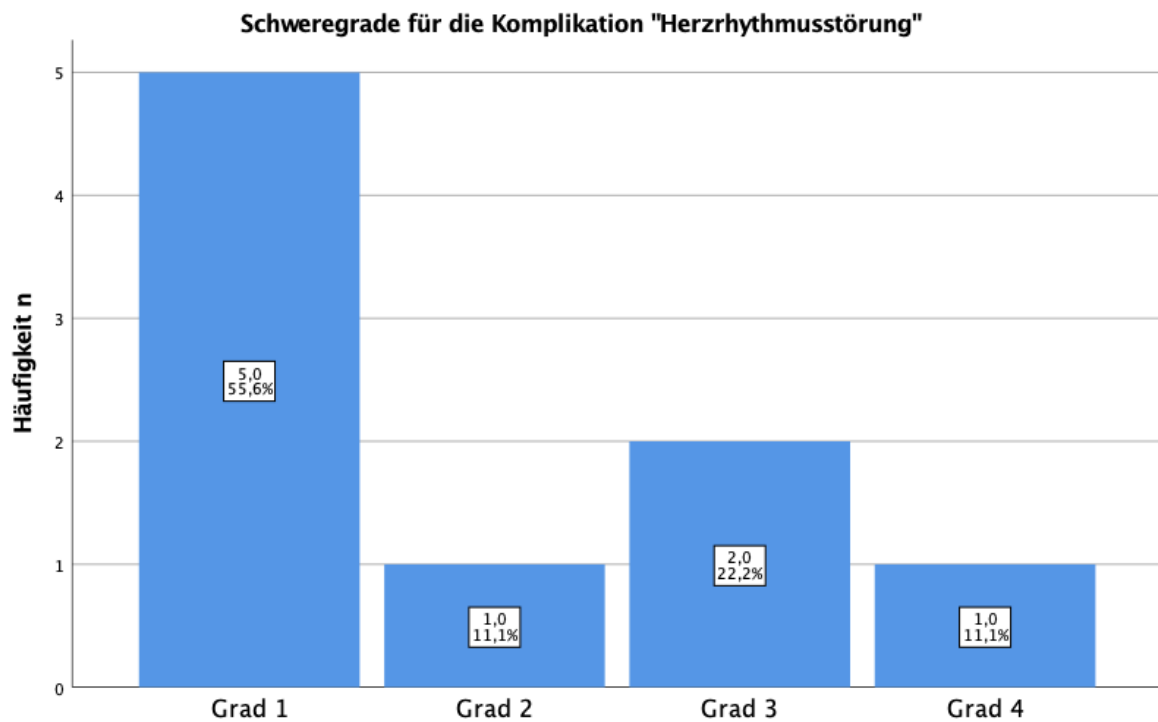


Der Schweregrad Clavien-Dindo 4 oder 5 wurde für diese Komplikation nicht beobachtet.

In 5 Fällen (50% von 10) betrug der Schweregrad 3.

Abbildung 3.28 zeigt die Verteilung der Schweregrade für die Komplikation „Herzrhythmusstörung“.

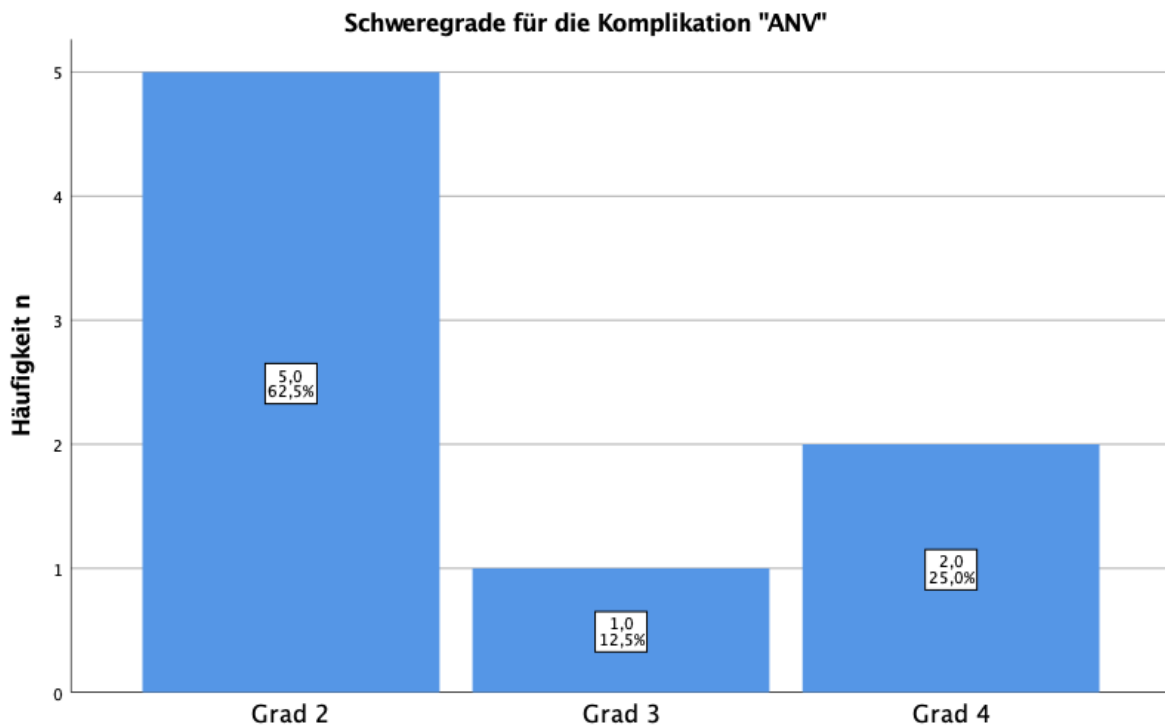
Abb 3.28 Kategorie „Herzrhythmusstörung“



Der Schweregrad Clavien-Dindo 5 wurde für diese Komplikation nicht beobachtet. In 3 Fällen (33,3% von 19) betrug der Schweregrad 3 oder höher.

Abbildung 3.29 zeigt die Verteilung der Schweregrade für die Komplikation „ANV“.

Abb 3.29 Kategorie „ANV“



Die Schweregrade Clavien-Dindo 1 und 5 wurden für diese Komplikation nicht beobachtet.

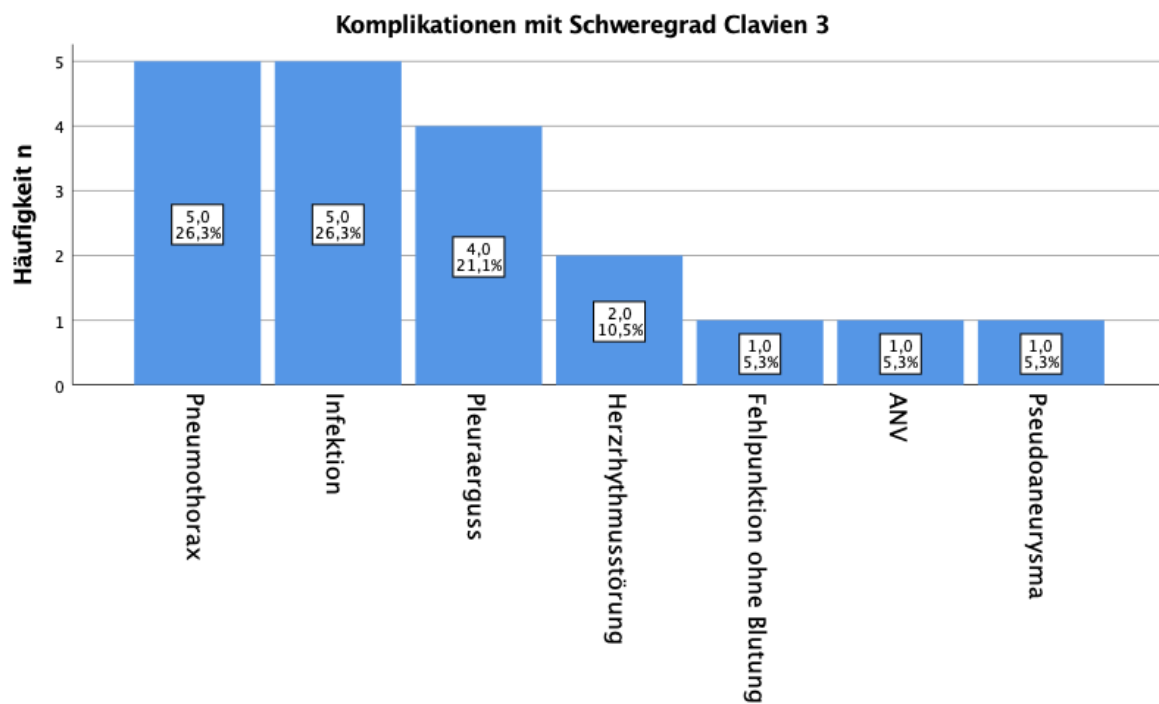
In 3 Fällen (37,5% von 8) betrug der Schweregrad 3 oder höher.

3.2.5 Komplikationen nach höheren Schweregraden

Der Schweregrad Clavien-Dindo 3 wurde in 19 Fällen (15,3% von 124; 4,7% von 402) vergeben.

Abbildung 3.30 zeigt die Verteilung der Arten der Komplikationen für den Schweregrad 3.

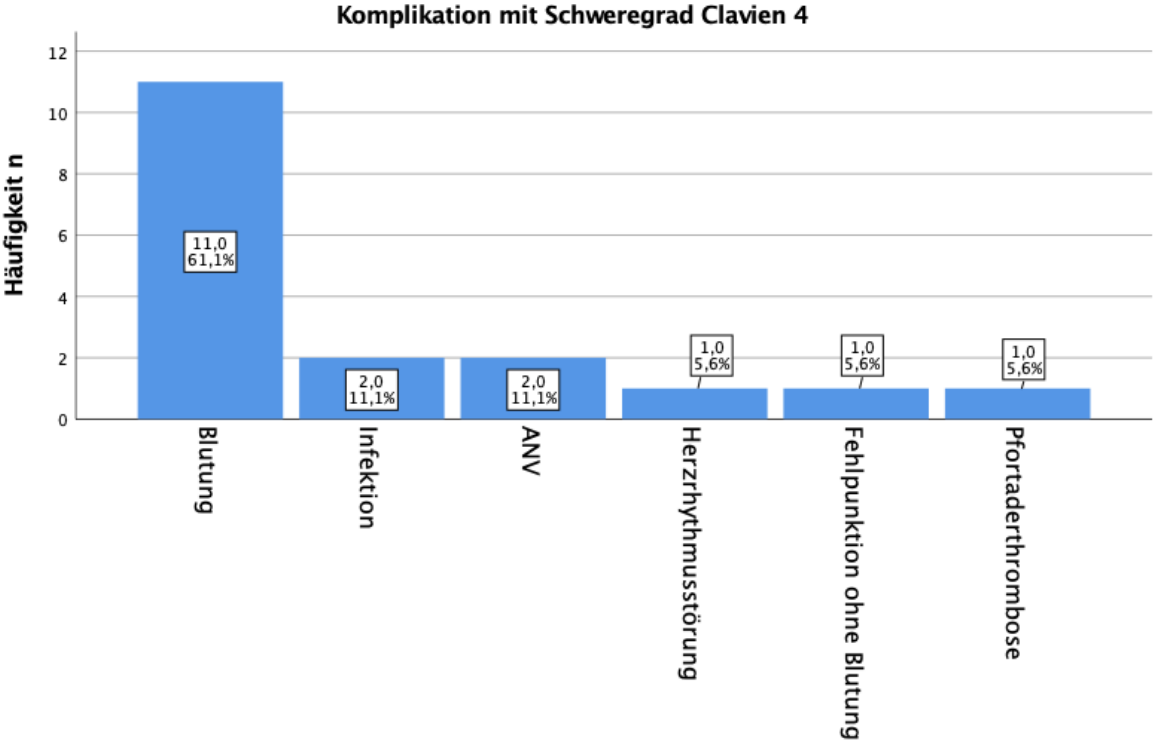
Abb 3.30 Komplikationen mit Clavien-Dindo Grad 3



Der Schweregrad Clavien-Dindo 4 wurde in 18 Fällen (14,5% von 124; 4,5% von 402) vergeben.

Abbildung 3.31 zeigt die Verteilung der Arten der Komplikationen für den Schweregrad 4.

Abb 3.31 Komplikationen mit Clavien-Dindo Grad 4

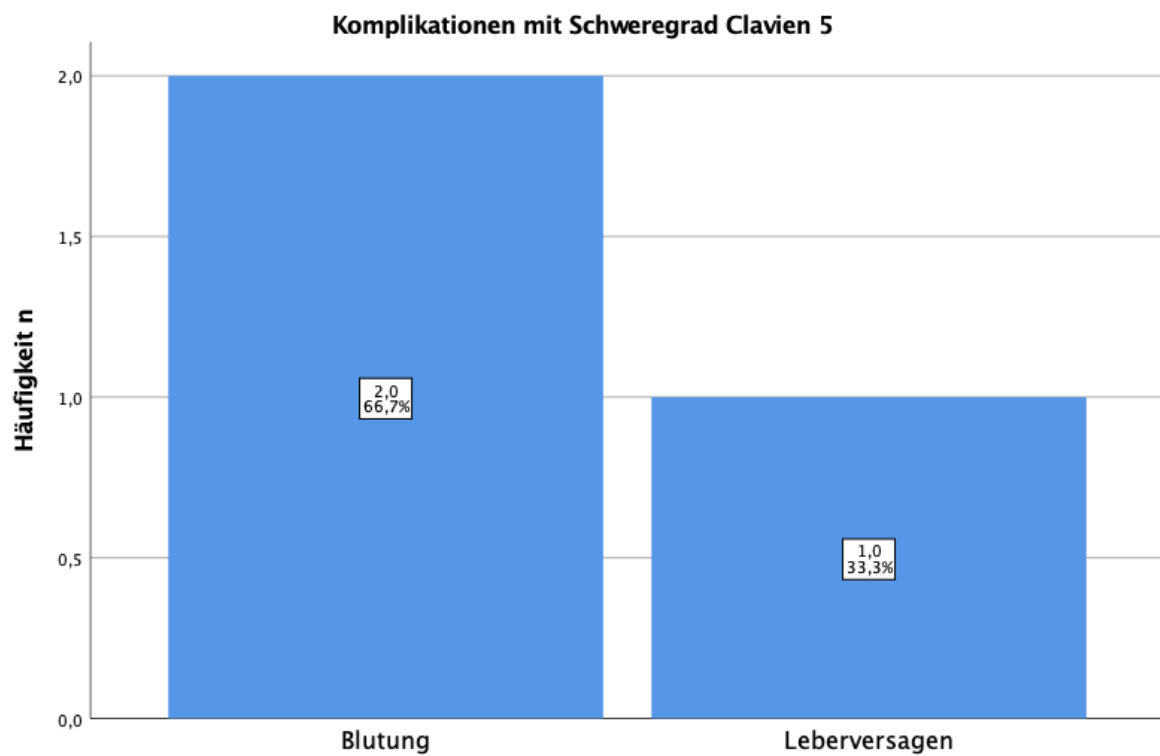


Der Schweregrad Clavien-Dindo 5 wurde in 3 Fällen (2,4% von 124; 0,7% von 402) vergeben.

Damit entspricht die Mortalitätsrate in dieser Auswertung 0,7% (3 von 402).

Abbildung 3.32 zeigt die Verteilung der Arten der Komplikationen für den Schweregrad 5.

Abb 3.32 Komplikationen mit Clavien-Dindo Grad 5



3.3. Signifikanztests

Um die Komplikationsrate korrekt zu erfassen (fallspezifische Erhebung), wurden für die Signifikanztests alle Fälle herangezogen. Fälle, in denen sich für die jeweilige Variable keine Daten erfassen ließen, wurden für den jeweiligen Test ausgeschlossen.

Für alle Variablen wurde von der Nullhypothese ausgegangen, dass kein Unterschied bezüglich der Komplikationsrate besteht. Daher wurde die Alternativhypothese getestet, dass bestimmte Variablen die Komplikationsrate beeinflussen.

3.3.1 Patientenbezogene Variablen

3.3.1.1 Geschlecht

Tab 3.4 Variable „Geschlecht“

		Komplikation		Gesamt
		nein	ja	
Geschlecht männlich	Anzahl	230	106	336
	% innerhalb von Geschlecht	68,5%	31,5%	100,0%
weiblich	Anzahl	48	18	66
	% innerhalb von Geschlecht	72,7%	27,3%	100,0%
Gesamt	Anzahl	278	124	402
	% innerhalb von Geschlecht	69,2%	30,8%	100%

Der Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,561$) die Nullhypothese muss für die Variable „Geschlecht“ beibehalten werden. Damit ist die Variable nicht relevant für die Komplikationsrate.

3.3.1.2 Alter

Tab 3.5 Variable „Alter“

		Komplikation		Gesamt
		nein	ja	
Alter < 63	Anzahl	129	57	186
	% innerhalb von Alter	69,4%	30,6%	100,0%
Alter >= 64	Anzahl	149	67	216
	% innerhalb von Alter	69,0%	31,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	278	124	402
	% innerhalb von Alter	69,2%	30,8%	100%

Der Unterschied ist nicht signifikant ($p = 1,000$), die Nullhypothese muss für die Variable „Alter“ beibehalten werden. Damit ist die Variable nicht relevant für die Komplikationsrate.

3.3.1.3 ASA-Status

Tab 3.6 Variable „ASA-Status“

		Komplikation		Gesamt
		nein	ja	
ASA-Status < 2	Anzahl	24	14	38
	% innerhalb von ASA-Status	63,2%	36,8%	100,0%
ASA-Status >= 3	Anzahl	254	110	364
	% innerhalb von ASA-Status	69,8%	30,2%	100,0%
Gesamt	Anzahl	278	124	402
	% innerhalb von ASA-Status	69,2%	30,8%	100%

Der Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,461$), die Nullhypothese muss für die Variable „ASA-Status“ beibehalten werden. Damit ist die Variable nicht relevant für die Komplikationsrate.

3.3.1.4 Vorerkrankungen nach Kategorien

Tab 3.7 Variable „Kategorie Herz“

			Komplikation		Gesamt
			nein	ja	
Herz	ohne entsprechende Vorerkrankung	Anzahl % innerhalb von Herz	214 69,3%	95 30,7%	309 100,0%
	mit entsprechender Vorerkrankung	Anzahl % innerhalb von Herz	64 68,8%	29 31,2%	93 100,0%
Gesamt		Anzahl % innerhalb von Herz	278 69,2%	124 30,8%	402 100%

Der Unterschied ist nicht signifikant ($p = 1,000$) die Nullhypothese muss für die Variable „Vorerkrankung Kategorie Herz“ beibehalten werden. Damit ist die Variable nicht relevant für die Komplikationsrate.

Tab 3.8 Variable „Kategorie Lunge“

			Komplikation		Gesamt
			nein	ja	
Lunge	ohne entsprechende Vorerkrankung	Anzahl % innerhalb von Lunge	198 69,2%	88 30,8%	286 100,0%
	mit entsprechender Vorerkrankung	Anzahl % innerhalb von Lunge	80 69,0%	36 31,0%	116 100,0%
Gesamt		Anzahl % innerhalb von Lunge	278 69,2%	124 30,8%	402 100%

Der Unterschied ist nicht signifikant ($p = 1,000$), die Nullhypothese muss für die Variable „Vorerkrankung Kategorie Lunge“ beibehalten werden. Damit ist die Variable nicht relevant für die Komplikationsrate.

Tab 3.9 Variable „Kategorie Kreislauf“

			Komplikation		Gesamt
			nein	ja	
Kreislauf	ohne entsprechende Vorerkrankung	Anzahl % innerhalb von Kreislauf	116 66,7%	58 33,3%	174 100,0%
	mit entsprechender Vorerkrankung	Anzahl % innerhalb von Kreislauf	162 71,1%	66 28,9%	228 100,0%
Gesamt		Anzahl % innerhalb von Kreislauf	278 69,2%	124 30,8%	402 100%

Der Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,384$), die Nullhypothese muss für die Variable „Vorerkrankung Kategorie Kreislauf“ beibehalten werden. Damit ist die Variable nicht relevant für die Komplikationsrate.

Tab 3.10 Variable „Kategorie Neurologie/ZNS“

			Komplikation		Gesamt
			nein	ja	
Neurologie/ ZNS	ohne entsprechende Vorerkrankung	Anzahl % innerhalb von Neurologie/ZNS	222 70,5%	93 29,5%	315 100,0%
	mit entsprechender Vorerkrankung	Anzahl % innerhalb von Neurologie/ZNS	56 64,4%	31 35,6%	87 100,0%
Gesamt		Anzahl % innerhalb von Neurologie/ZNS	278 69,2%	124 30,8%	402 100%

Der Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,295$), die Nullhypothese muss für die Variable „Vorerkrankung Kategorie Neurologie/ZNS“ beibehalten werden. Damit ist die Variable nicht relevant für die Komplikationsrate.

Tab 3.11 Variable „Kategorie Stoffwechsel“

			Komplikation		Gesamt
			nein	ja	
Stoffwechsel	ohne entsprechende Vorerkrankung	Anzahl % innerhalb von Stoffwechsel	13 92,9%	1 7,1%	14 100,0%
	mit entsprechender Vorerkrankung	Anzahl % innerhalb von Stoffwechsel	265 68,3%	123 31,7%	388 100,0%
Gesamt		Anzahl % innerhalb von Stoffwechsel	278 69,2%	124 30,8%	402 100%

Der Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,073$), die Nullhypothese muss für die Variable „Vorerkrankung Kategorie Stoffwechsel“ beibehalten werden. Damit ist die Variable nicht relevant für die Komplikationsrate.

Tab 3.12 Variable „Kategorie Adipositas“

			Komplikation		Gesamt
			nein	ja	
Adipositas	BMI < 40	Anzahl % innerhalb von Adipositas	270 68,9%	122 31,1%	392 100,0%
	BMI > 40	Anzahl % innerhalb von Adipositas	8 80,0%	2 20,0%	10 100,0%
Gesamt		Anzahl % innerhalb von Adipositas	278 69,2%	124 30,8%	402 100%

Der Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,520$), die Nullhypothese muss für die Variable „Vorerkrankung Kategorie Adipositas“ beibehalten werden. Damit ist die Variable nicht relevant für die Komplikationsrate.

3.3.1.5 INR

Tab 3.13 Variable „INR“

			Komplikation		Gesamt
			nein	ja	
INR	unter 1,5	Anzahl	255	105	360
		% innerhalb von INR	70,8%	29,2%	100,0%
	gleich/über 1,5	Anzahl	23	18	41
		% innerhalb von INR	56,1%	43,9%	100,0%
Gesamt	Anzahl		278	123	401
	% innerhalb von INR		69,3%	30,7%	100%

Der Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,072$), die Nullhypothese muss für die Variable „INR“ beibehalten werden. Damit ist die Variable nicht relevant für die Komplikationsrate.

3.3.1.6 partielle Thromboplastinzeit (pTT)

Tab 3.14 Variable „pTT“

			Komplikation		Gesamt
			nein	ja	
pTT	unter 40sec	Anzahl	240	91	331
		% innerhalb von pTT	72,5%	27,5%	100,0%
	gleich/über 40sec	Anzahl	38	30	68
		% innerhalb von pTT	55,9%	44,1%	100,0%
Gesamt	Anzahl		278	121	399
	% innerhalb von pTT		69,7%	30,3%	100%

Der Unterschied ist signifikant ($p = 0,009$), die Alternativhypothese trifft für die Variable „pTT“ zu. Damit ist die Variable ausschlaggebend für die Komplikationsrate.

3.3.1.7 Thrombozytenzahl

Tab 3.15 Variable „Thrombozytenzahl“

			Komplikation		Gesamt
			nein	ja	
Tz-Zahl < 50 *	Anzahl		264	118	382
	10 ³ /μl	% innerhalb von Tz-Zahl	69,1%	30,9%	100,0%
Tz-Zahl >= 50 *	Anzahl		12	5	17
	10 ³ /μl	% innerhalb von Tz-Zahl	70,6%	29,4%	100,0%
Gesamt	Anzahl		276	123	399
		% innerhalb von Tz-Zahl	69,7%	30,7%	100%

Der Unterschied ist nicht signifikant ($p = 1,000$), die Nullhypothese muss für die Variable „Thrombozytenzahl“ beibehalten werden. Damit ist die Variable nicht relevant für die Komplikationsrate.

3.3.1.8 Antikoagulation

Tab 3.16 Variable „Antikoagulation“

			Komplikation		Gesamt
			nein	ja	
keine Antikoagulation	Anzahl		144	70	214
		% innerhalb von Antikoagulation	67,3%	32,7%	100,0%
Antikoagulation	Anzahl		134	54	188
		% innerhalb von Antikoagulation	71,3%	28,7%	100,0%
Gesamt	Anzahl		278	124	402
		% innerhalb von Antikoagulation	69,2%	30,8%	100%

Der Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,449$), die Nullhypothese muss für die Variable „Antikoagulation“ beibehalten werden. Damit ist die Variable nicht relevant für die Komplikationsrate.

3.3.2 Eingriffsbezogene Variablen

3.3.2.1 Eingriffsanzahl

Tab 3.17 Variable „Mehrfacheingriffe“

		Komplikation		Gesamt
		nein	ja	
Mehrfacheingriff nein	Anzahl	78	50	128
	% innerhalb von Mehrfacheingriff	60,9%	39,1%	100,0%
ja	Anzahl	200	74	274
	% innerhalb von Mehrfacheingriff	73,0%	27,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	278	124	402
	% innerhalb von Mehrfacheingriff	69,2%	30,8%	100%

Der Unterschied ist signifikant ($p = 0,016$), die Alternativhypothese trifft für die Variable „Mehrfacheingriffe“ zu. Damit ist die Variable ausschlaggebend für die Komplikationsrate.

3.3.2.2 Anzahl der Ablationsherde

Tab 3.18 Variable „Anzahl der Ablationsherde“

		Komplikation		Gesamt
		nein	ja	
Ablationsherde 1	Anzahl	195	89	284
	% innerhalb von Ablationsherde	68,7%	31,3%	100,0%
> 1	Anzahl	83	35	118
	% innerhalb von Ablationsherde	70,3%	29,7%	100,0%
Gesamt	Anzahl	278	124	402
	% innerhalb von Ablationsherde	69,2%	30,8%	100%

Der Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,813$), die Nullhypothese muss für die Variable „Anzahl der Ablationsherde“ beibehalten werden. Damit ist die Variable nicht relevant für die Komplikationsrate.

3.3.2.3 Risikoherde

Tab 3.19 „Variable Risikoherde“

			Komplikation		Gesamt
			nein	ja	
Ablationsrisiko	Herde mit niedrigem Ablationsrisiko	Anzahl % innerhalb von Ablationsrisiko	107 71,3%	43 28,7%	150 100,0%
	Herde mit hohem Ablationsrisiko	Anzahl % innerhalb von Ablationsrisiko	171 67,9%	81 32,1%	252 100,0%
Gesamt		Anzahl % innerhalb von Ablationsrisiko	278 69,2%	124 30,8%	402 100%

Der Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,504$), die Nullhypothese muss für die Variable „Risikoherde“ beibehalten werden. Damit ist die Variable nicht relevant für die Komplikationsrate.

3.3.2.4 Ablationsverfahren

Tab 3.20 Variable „Ablationsverfahren“

			Komplikation		Gesamt
			nein	ja	
Ablations- verfahren	MWA	Anzahl	168	63	231
		% innerhalb von Ablationsverfahren	72,7%	27,3%	100,0%
	Alle anderen +	Anzahl	65	35	100
	Mischformen	% innerhalb von Ablationsverfahren	65,0%	35,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	233	98	331
		% innerhalb von Ablationsverfahren	70,4%	29,6%	100%

Der Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,190$), die Nullhypothese muss für die Variable „Ablationsverfahren“ beibehalten werden. Damit ist die Variable nicht relevant für die Komplikationsrate.

3.3.2.5 Ablationsdauer

Tab 3.21 Variable „Ablationsdauer“

			Komplikation		Gesamt
			nein	ja	
Ablationsdauer	unter 90min	Anzahl % innerhalb von Ablationsdauer	127 73,8%	45 26,2%	172 100,0%
	über 90 min	Anzahl % innerhalb von Ablationsdauer	139 64,7%	76 35,3%	215 100,0%
Gesamt		Anzahl % innerhalb von Ablationsdauer	266 68,7%	121 31,2%	387 100%

Der Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,061$), die Nullhypothese muss für die Variable „Ablationsdauer“ beibehalten werden. Damit ist die Variable nicht relevant für die Komplikationsrate.

3.3.3 Hauptkomplikation Blutung

In nachfolgenden Tests soll für ausgewählte Variablen von der Nullhypothese ausgegangen werden, dass kein Unterschied bezüglich dem Auftreten der Hauptkomplikation „Blutung“ gegeben ist. Daher wurde die Alternativhypothese getestet, dass bestimmte Variablen das Auftreten der Hauptkomplikation „Blutung“ beeinflussen.

Tab 3.22 Variable „Antikoagulation“ für die Hauptkomplikation „Blutung“

			Blutung		Gesamt
			Nein	Ja	
Antikoagulation keine	Anzahl	194	20	214	
	% innerhalb von Antikoagulation	90,7%	9,3%	100,0%	
Antikoagulation	Anzahl	178	10	188	
	% innerhalb von Antikoagulation	94,7%	5,3%	100,0%	
Gesamt	Anzahl	372	30	402	
	% innerhalb von Antikoagulation	92,5%	7,5%	100%	

Der Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,133$), die Nullhypothese muss für die Variable „Antikoagulation“ beibehalten werden. Damit ist die Variable nicht relevant für die Hauptkomplikation „Blutung“.

Tab 3.23 Variable „INR“ für die Hauptkomplikation „Blutung“

			Blutung		Gesamt
			Nein	Ja	
INR	unter 1,5	Anzahl	340	20	360
		% innerhalb von INR	94,4%	5,6%	100,0%
	gleich/über 1,5	Anzahl	31	10	41
		% innerhalb von INR	75,6%	24,4%	100,0%
Gesamt	Anzahl		371	30	401
	% innerhalb von INR		92,5%	7,5%	100%

Der Unterschied ist signifikant ($p < 0,001$), die Alternativhypothese trifft für die Variable „INR“ zu. Damit ist die Variable ausschlaggebend für die Hauptkomplikation „Blutung“.

Tab 3.24 Variable „pTT“ für die Hauptkomplikation „Blutung“

			Blutung		Gesamt
			Nein	Ja	
pTT	< 40sec	Anzahl	315	16	331
		% innerhalb von pTT	95,2%	4,8%	100,0%
	>= 40sec	Anzahl	54	14	68
		% innerhalb von pTT	79,4%	20,6%	100,0%
Gesamt	Anzahl		369	30	399
	% innerhalb von pTT		92,5%	7,5%	100%

Der Unterschied ist signifikant ($p < 0,001$), die Alternativhypothese trifft für die Variable „pTT“ zu. Damit ist die Variable ausschlaggebend für die Hauptkomplikation „Blutung“.

Tab 3.25 Variable „Thrombozytenzahl“ für die Hauptkomplikation „Blutung“

			Blutung		Gesamt
			Nein	Ja	
Tz-Zahl	< 50 *	Anzahl	356	26	382
	$10^3/\mu\text{l}$	% innerhalb von Tz-Zahl	93,2%	6,8%	100,0%
	>= 50 *	Anzahl	13	4	17
	$10^3/\mu\text{l}$	% innerhalb von Tz-Zahl	76,5%	23,5%	100,0%
Gesamt		Anzahl	369	30	399
		% innerhalb von Tz-Zahl	92,5%	7,5%	100%

Der Unterschied ist signifikant ($p = 0,031$), die Alternativhypothese trifft für die Variable „Thrombozytenzahl“ zu. Damit ist die Variable ausschlaggebend für die Hauptkomplikation „Blutung“.

4 Limitationen

Diese retrospektive Auswertung unterliegt mehreren Limitationen.

Es ließen sich nicht alle Datensätze vollständig erheben, so dass für einige Variablen unterschiedliche Gesamtzahlen herangezogen werden mussten. Dies limitiert die statistische Aussagekraft.

Am auffälligsten war dies bei der Variable „Ablationsverfahren“, bei der in 17,7% aller Fälle kein Verfahren angegeben werden konnte. Ebenso ließen sich in 3,7% der Fälle keine plausiblen Werte der Ablationsdauer erheben. Diese Fälle wurden für die Signifikanztestung ausgeschlossen.

In geringerem Umfang war dies auch für die Laborwerte „Quick“ bzw. „INR“, „pTT“ und „Thrombozytenzahl“ der Fall. Allerdings blieben die fehlenden Werte hier im niedrigen Prozentbereich (0,2% und jeweils 0,7%).

Die ungleiche Verteilung der Geschlechter ist einerseits auf die zufällige Stichprobe zurückzuführen, andererseits auf die Hauptdiagnose Leberzellkarzinom (65,7% von 230 Patienten), die bei Männern deutlich häufiger auftritt als bei Frauen (19).

Eine präoperativ bereits bestehende Antikoagulation war aufgrund der nicht eindeutigen Dokumentationsform (häufig nur Entlassmedikation am Ende des Arztbriefes dokumentiert) nicht suffizient zu eruieren. Aus demselben Grund konnten auch eine leitliniengerechte Pausierung der Antikoagulation oder eine Bridging-Therapie nicht erfasst werden.

Dies schränkt die Aussagekraft besonders im Hinblick auf die zweithäufigste Komplikationsart „Blutung“ deutlich ein.

5 Diskussion

Die perkutane Ablationstherapie von Lebertumoren wird in vielen Studien als Behandlungsoption mit niedriger Mortalität (< 1 %) beschrieben (8,14,15,20). Auch die Rate an Major-Komplikationen wird zumeist als niedrig beschrieben (8,13–15).

Schullian et al. berichten dagegen von einer deutlich erhöhten Mortalität und Rate an Major-Komplikationen. Dies ist laut den Autoren auf die Untersuchung der Ablation sehr großer Tumorherde zurückzuführen (9).

Bezüglich der Rate an Minor-Komplikationen ergibt sich das in Abschnitt 1.3 beschriebene heterogene Bild.

Das Ziel dieser retrospektiven Analyse war die Erhebung der Komplikationsrate an einem universitären Zentrum. Des Weiteren sollte überprüft werden, ob patienten- und eingriffsbezogene Parameter die Komplikationsrate signifikant erhöhen.

Die in dieser Analyse erhobene Mortalitätsrate liegt mit 0,7% (3 von 402) in einem vergleichbaren Bereich mit jener der Studien aus Abschnitt 1.3.

Die Gesamtrate an Komplikationen lag dagegen mit 30,8% (124 von 402) deutlich höher.

Im Vergleich zu Verloh et al. ließen sich deutlich weniger Minor-Komplikationen (20,9% vs. 26,5% für MWA/RFA bzw. 34,0% für IRE) feststellen, dafür erheblich mehr Major-Komplikationen (9,9% vs. 2,1% für IRE bzw. 2,6% für MWA/RFA) (8).

Auch verglichen mit Bertot et al. bzw. Livraghi et al. lag die Rate an Major-Komplikationen deutlich höher (9,9% vs. 4,1%-4,6% (15) bzw. 2,2% (14)).

Die erhöhte Rate an Major-Komplikationen lag vor allem am vermehrten Auftreten von schweren Blutungen, welche die zweithäufigste Komplikationskategorie darstellten (22,3%, 31 von 139).

Die häufigsten Komplikationen waren Infektionen (31,7%, 44 von 139). Eingriffe mit dieser Hauptkomplikation ließen sich in 82,5% der Fälle (33 von 40) als Minor-Komplikation (Clavien-Dindo Grad 2 oder niedriger) klassifizieren.

Im Falle der Hauptkomplikation „Blutung“ kam es jedoch in 43,3% (13 von 30) zu einem schweren Verlauf (Clavien-Dindo Grad 3 oder höher). Diese Komplikation ist

unter allen Fällen mit Komplikationen der Schweregrade Clavien-Dindo 4 oder 5 führend (61,1%, 11 von 18 bzw. 66,7%, 2 von 3).

Somit kommt der Evaluierung der Koagulationsparameter auf eine etwaige erhöhte Komplikationsrate große Bedeutung zu.

Es ließ sich nachweisen, dass ein INR-Wert $> 1,5$ und eine Thrombozytenzahl unter $50 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ zwar nicht die Gesamtraten an Komplikationen ($p = 0,072$; $p = 1,000$) erhöhten, allerdings führten diese Werte zu signifikant mehr Blutungskomplikationen ($p < 0,001$; $p = 0,031$).

Biondetti et al. konnten bereits eine erhöhte Komplikationsrate bei abnormen INR-Werten nachweisen (13).

Bei einer partiellen Thromboplastinzeit von über 40,0 Sekunden wurde nicht nur ein signifikant vermehrtes Auftreten von Blutungskomplikationen beobachtet ($p < 0,001$), es war auch die Gesamtrate an Komplikationen signifikant erhöht ($p = 0,009$).

Der Nachweis einer erhöhten Komplikationsrate für oben genannte Parameter steht im Einklang mit den 2012 festgelegten Richtlinien zur präoperativen Evaluierung und ggf. Korrektur der Koagulationsparameter (16). Ein Tolerieren von höheren Werten der INR (1,5 bis 1,8 bzw. bis zu 2,5 für chronische Lebererkrankungen) wie es 2019 in den erneuerten Richtlinien festgelegt wurde, ist basierend auf den Daten dieser Analyse kritisch zu sehen. Dies gilt insbesondere aufgrund der Änderung, nach der nun alle Ablationen an soliden Organen als Eingriffe mit hohem Blutungsrisiko angesehen werden (17).

Die Variable „perioperative Antikoagulation“ unterliegt wie oben ausgeführt deutlichen Limitationen, so dass für diese trotz fehlender Signifikanz sowohl für die Gesamtrate an Komplikationen ($p = 0,449$) als auch für das Auftreten von Blutungskomplikationen ($p = 0,133$) keine definitive Aussage getroffen werden kann.

Für alle anderen Variablen (Geschlecht, Alter, ASA-Status bzw. alle Vorerkrankungskategorien) konnten nicht signifikant mehr Komplikationen nachgewiesen werden (auf die Angabe der p-Werte wurde aus Übersichtsgründen verzichtet).

Unter den eingriffsbezogenen Variablen ließ sich für die Variable „Mehrfacheingriffe“ ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen darstellen ($p = 0,016$).

Allerdings kam es in dieser Auswertung bei Patienten mit mehrfachen Eingriffen zu weniger Komplikationen, was in der Literatur bisher genau gegensätzlich beschrieben wurde (14).

In mehreren Studien wurde gezeigt, dass die Mikrowellenablation im Vergleich zur Radiofrequenzablation eine signifikant kürzere Ablationsdauer ermöglicht (21–23). Dadurch ergibt sich ein theoretischer Vorteil für die Mikrowellenablation.

Allerdings war in dieser Arbeit der Einfluss der Ablationsdauer auf die Komplikationsrate nicht signifikant ($p = 0,061$).

Auch konnte in dieser Analyse kein Unterschied zwischen den Ablationsverfahren bezüglich der Komplikationsrate ($p = 0,190$) analog zur Arbeit von Verloh et al. erhoben werden (8).

Biondetti et al. zeigten, dass mit zunehmender Anzahl der Ablationsherde die Komplikationsrate steigt (13). Dies ließ sich in dieser Analyse nicht feststellen ($p = 0,813$).

Auch für die Eingriffe mit Ablationsherden, für die ein besonders hohes Ablationsrisiko postuliert wurde, konnte keine erhöhte Komplikationsrate nachgewiesen werden ($p = 0,504$).

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass Werte der Gerinnungsparameter INR über 1,5, partielle Thromboplastinzeit über 40,0 Sekunden sowie eine Thrombozytenzahl unter $50 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ mit signifikant mehr Blutungskomplikationen einhergehen.

Zusätzlich erhöhte eine partielle Thromboplastinzeit über 40,0 Sekunden auch signifikant die Gesamtrate an Komplikationen.

Da die Hauptkomplikation Blutung sehr häufig mit schwerwiegenden Konsequenzen (Clavien-Dindo Grade größer 3) für den Patienten einhergeht, sollten die Erhebung sowie die Korrektur der pathologischen Gerinnungsparameter in der präoperativen Patientenvorbereitung unabdingbar sein.

Um einen möglichen Einfluss des Parameters „Antikoagulation“ auf die Blutungskomplikation herausarbeiten zu können, sollte die Dokumentation der präoperativ bestehenden Antikoagulation und deren Pausierung verbessert werden.

Zur besseren Beurteilung der Häufigkeit von Komplikationen und der Mortalitätsrate sind weitere Studien mit einheitlichem Design und größeren Patientenzahlen nötig.

Literaturverzeichnis

1. Lencioni R, Crocetti L, Pina MCD, Cioni D. Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of liver tumors. *Abdom Imaging*. September 2009;34(5):547–56.
2. Ahmed M, Brace CL, Lee FT, Goldberg SN. Principles of and advances in percutaneous ablation. *Radiology*. Februar 2011;258(2):351–69.
3. Brace C. Thermal tumor ablation in clinical use. *IEEE Pulse*. Oktober 2011;2(5):28–38.
4. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH), Zwissler B. Präoperative Evaluation erwachsener Patienten vor elektiven, nicht Herz-Thorax-chirurgischen Eingriffen: Gemeinsame Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin. *Anaesthesist*. Juni 2017;66(6):442–58.
5. Hansen M. Hämodynamisches Monitoring - Erweitertes Monitoring. *AINS - Anästhesiol · Intensivmed · Notfallmedizin · Schmerzther*. 20. Oktober 2016;51(10):616–25.
6. Khalilzadeh O, Baerlocher MO, Shyn PB, Connolly BL, Devane AM, Morris CS, u. a. Proposal of a New Adverse Event Classification by the Society of Interventional Radiology Standards of Practice Committee. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. Oktober 2017;28(10):1432-1437.e3.
7. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. August 2004;240(2):205–13.
8. Verloh N, Jensch I, Lürken L, Haimerl M, Dollinger M, Renner P, u. a. Similar complication rates for irreversible electroporation and thermal ablation in patients with hepatocellular tumors. *Radiol Oncol*. 03 2019;53(1):116–22.
9. Schullian P, Johnston EW, Putzer D, Eberle G, Laimer G, Bale R. Safety and efficacy of stereotactic radiofrequency ablation for very large (≥ 8 cm) primary and metastatic liver tumors. *Sci Rep*. 31. Januar 2020;10(1):1618.
10. Maeda M, Saeki I, Sakaida I, Aikata H, Araki Y, Ogawa C, u. a. Complications after Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Study Involving 9,411 Japanese Patients. *Liver Cancer*. Januar 2020;9(1):50–62.
11. Suwa K, Seki T, Tsuda R, Yamashina M, Murata M, Yamaguchi T, u. a. Short term treatment results of local ablation with water-cooled microwave antenna for liver cancer: Comparison with radiofrequency ablation. *Mol Clin Oncol*. März 2020;12(3):230–6.
12. Kapoor H, Nisiewicz MJ, Jayavarapu R, Gedaly R, Raissi D. Early Outcomes with Single-antenna High-powered Percutaneous Microwave Ablation for

Primary and Secondary Hepatic Malignancies: Safety, Effectiveness, and Predictors of Ablative Failure. *J Clin Imaging Sci.* 2020;10:10.

13. Biondetti P, Fumarola EM, Ierardi AM, Coppola A, Gorga G, Maggi L, u. a. Percutaneous US-guided MWA of small liver HCC: predictors of outcome and risk factors for complications from a single center experience. *Med Oncol Northwood Lond Engl.* 2. April 2020;37(5):39.
14. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology.* Februar 2003;226(2):441–51.
15. Bertot LC, Sato M, Tateishi R, Yoshida H, Koike K. Mortality and complication rates of percutaneous ablative techniques for the treatment of liver tumors: a systematic review. *Eur Radiol.* Dezember 2011;21(12):2584–96.
16. Patel IJ, Davidson JC, Nikolic B, Salazar GM, Schwartzberg MS, Walker TG, u. a. Consensus Guidelines for Periprocedural Management of Coagulation Status and Hemostasis Risk in Percutaneous Image-guided Interventions. *J Vasc Interv Radiol.* Juni 2012;23(6):727–36.
17. Patel IJ, Rahim S, Davidson JC, Hanks SE, Tam AL, Walker TG, u. a. Society of Interventional Radiology Consensus Guidelines for the Periprocedural Management of Thrombotic and Bleeding Risk in Patients Undergoing Percutaneous Image-Guided Interventions-Part II: Recommendations: Endorsed by the Canadian Association for Interventional Radiology and the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe. *J Vasc Interv Radiol JVIR.* August 2019;30(8):1168-1184.e1.
18. Fitz-Henry J. The ASA classification and peri-operative risk. *Ann R Coll Surg Engl.* April 2011;93(3):185–7.
19. Petrick JL, Braunlin M, Laversanne M, Valery PC, Bray F, McGlynn KA. International trends in liver cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1978-2007. *Int J Cancer.* 01 2016;139(7):1534–45.
20. Curley SA, Marra P, Beaty K, Ellis LM, Vauthey JN, Abdalla EK, u. a. s. *Ann Surg.* April 2004;239(4):450–8.
21. Chong CCN, Lee KF, Cheung SYS, Chu CCM, Fong AKW, Wong J, u. a. Prospective double-blinded randomized controlled trial of Microwave versus RadioFrequency Ablation for hepatocellular carcinoma (McRFA trial). *HPB.* 8. Februar 2020;
22. Kovács A, Iezzi R, Cellini F, Lancellotta V, Bischoff P, Carchesio F, u. a. Critical review of multidisciplinary non-surgical local interventional ablation techniques in primary or secondary liver malignancies. *J Contemp Brachytherapy.* Dezember 2019;11(6):589–600.

23. Takahashi H, Kahramangil B, Kose E, Berber E. A comparison of microwave thermosphere versus radiofrequency thermal ablation in the treatment of colorectal liver metastases. *HPB*. 2018;20(12):1157–62.

Anhang

Übersicht zum Management antikoagulatorischer Medikamente nach Patel et al. (17)

Table 6. Management Recommendations for Anticoagulant and Antiplatelet Agents (32–34,36,110–128)

Medication	Low Risk for Bleeding	High Risk for Bleeding*
Anticoagulants		
UFH		
Withholding	Do not withhold	Withhold IV heparin for 4–6 h before procedure; check aPTT or anti-Xa level; for BID or TID dosing of SC heparin, procedure may be performed 6 h after last dose
Reinitiation	NA	6–8 h
LMWH: enoxaparin (Lovenox), dalteparin (Fragmin)		
Withholding	Do not withhold	Enoxaparin, withhold 1 dose if prophylactic dose is used; withhold 2 doses or 24 h before procedure if therapeutic dose is used; check anti-Xa level if renal function impaired; dalteparin, withhold 1 dose before procedure
Reinitiation	NA	12 h

continued

Table 6. Management Recommendations for Anticoagulant and Antiplatelet Agents (32–34,36,110–128) (continued)

Medication	Low Risk for Bleeding	High Risk for Bleeding*
Fondaparinux (Arixtra)		
Withholding	Do not withhold	Withhold 2/3 d (CrCl \geq 50 mL/min) or 3–5 d (CrCl \leq 50 mL/min)
Reinitiation	NA	24 h
Argatroban (Acova)		
Withholding	Do not withhold	Withhold 2–4 h before procedure [†] ; check aPTT
Reinitiation	NA	4–6 h
Bivalirudin (Angiomax)		
Withholding	Do not withhold	Withhold 2–4 h before procedure [†] ; check aPTT
Reinitiation	NA	4–6 h
Warfarin (Coumadin)		
Withholding	Target INR \leq 3.0 [‡] ; consider bridging for high thrombosis risk cases	Withhold 5 d until target INR \leq 1.8; consider bridging for high thrombosis risk cases; if STAT or emergent, use reversal agent
Reinitiation	NA or same-day reinitiation for bridged patients	Resume day after procedure; high thrombosis risk cases may benefit from bridging with LMWH and multidisciplinary management especially if reversal agent used along with vitamin K
Apixaban (Eliquis)		
Withholding	Do not withhold [‡]	Withhold 4 doses (CrCl \geq 50 mL/min) or 6 doses (CrCl $<$ 30–50 mL/min); if procedure is STAT or emergent, use reversal agent (andexanet alfa); consider checking anti-Xa activity or apixaban level especially with impaired renal function
Reinitiation	NA	24 h
Betrixaban (Bevyxxa)		
Withholding	Do not withhold [‡]	Withhold for 3 doses (113); if procedure is STAT or emergent, use reversal agent (andexanet alfa); consider checking anti-Xa activity especially with impaired renal function
Reinitiation	NA	24 h
Dabigatran (Pradaxa)		
Withholding	Do not withhold [‡]	Withhold 4 doses (CrCl \geq 50 mL/min) or 6–8 doses (CrCl $<$ 30–50 mL/min); if procedure is STAT or emergent, use reversal agent (idarucizumab); consider checking thrombin time or dabigatran level with impaired renal function
Reinitiation	NA	24 h
Edoxaban (Savaysa)		
Withholding	Do not withhold [‡]	Withhold for 2 doses; if procedure is STAT or emergent, use reversal agent (andexanet alfa); consider checking anti-Xa activity especially with impaired renal function
Reinitiation	NA	24 h
Rivaroxaban (Xarelto)		
Withholding	Do not withhold [‡]	Defer procedure until off medication for 2 doses (CrCl \geq 50 mL/min), 2 doses (CrCl $<$ 30–50 mL/min), or 3 doses (CrCl $<$ 15–30 mL/min); if procedure is STAT or emergent, use reversal agent (andexanet alfa); consider checking anti-Xa activity or rivaroxaban level especially with impaired renal function
Reinitiation	NA	24 h
Antiplatelet agents: thienopyridines		
Clopidogrel (Plavix)		
Withholding	Do not withhold	Withhold for 5 d before procedure [§]
Reinitiation	NA	Reinitiation can occur 6 h after procedure if using 75-mg dose but should occur 24 h after procedure if using a loading dose (300–600 mg)
Ticagrelor (Brilinta)		
Withholding	Do not withhold	Withhold for 5 d before procedure
Reinitiation	NA	Resume the day after procedure
Prasugrel (Effient)		
Withholding	Do not withhold	Withhold for 7 d before procedure
Reinitiation	NA	Resume the day after procedure
Cangrelor (Kengreal)		
Withholding	Defer procedure until off medication; if procedure is emergent, withhold 1 h before procedure; multidisciplinary discussion with cardiology suggested (118)	
Reinitiation	Patients receiving cangrelor are undergoing PCI or are within immediate periprocedural period from cardiac intervention; multidisciplinary, shared decision making recommended	

continued

Table 6. Management Recommendations for Anticoagulant and Antiplatelet Agents (32–34,36,110–128) (continued)

Medication	Low Risk for Bleeding	High Risk for Bleeding*
Antiplatelet agents: NSAIDs[#]		
Aspirin		
Withholding	Do not withhold	Withhold 3–5 d before procedure [¶]
Reinitiation	NA	Resume the day after procedure
Aspirin/dipyridamole (Aggrenox) (119,120)		
Withholding	Do not withhold	Withhold 3–5 d before procedure [¶]
Reinitiation	NA	Resume the day after procedure
Short-acting NSAIDs (half-life 2–6 h): ibuprofen, diclofenac, ketoprofen, indomethacin, ketorolac		
Withholding	Do not withhold	No recommendation
Reinitiation	NA	NA
Intermediate-acting NSAID (half-life 7–15 h): naproxen, sulindac, diflunisal, celecoxib		
Withholding	Do not withhold	No recommendation
Reinitiation	NA	NA
Long-acting NSAIDs (half-life > 20 h): meloxicam, nabumetone, piroxicam		
Withholding	Do not withhold	No recommendation
Reinitiation	NA	NA
Antiplatelet agents: glycoprotein IIb/IIIa inhibitors		
Long-acting abciximab (ReoPro)		
Withholding	Withhold 24 h before procedure**	
Reinitiation	Patients receiving glycoprotein IIb/IIIa inhibitor are undergoing PCI or within immediate periprocedural period from cardiac intervention; multidisciplinary, shared decision making recommended	
Short-acting: eptifibatide (Integrilin), tirofiban (Aggrastat)		
Withholding	Withhold 4–8 h before procedure**	
Reinitiation	Patients receiving a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor are undergoing PCI or within immediate periprocedural period from cardiac intervention; multidisciplinary, shared decision making recommended	
Other		
Cilostazol (Pletal) (127,128)		
Withholding	Do not withhold	Do not withhold
Reinitiation	NA	NA

Danksagung

Hier richte ich meinen Dank an alle diejenigen, ohne deren Unterstützung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Zuallererst vielen Dank an Frau PD Dr. Sigrid Wittmann, die mir trotz hoher Arbeitsbelastung immer geduldig mit Rat und Tat zur Seite stand.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn PD Dr. Lukas Beyer für die Bereitstellung der radiologischen Datenbank und Herrn Florian Zeman für den Beistand bei den statistischen Methoden bedanken.

Vielen Dank an meine Ehefrau Dr. Doris Bleiler und meinen Sohn Ferdinand Bleiler für die Geduld und die motivierende Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit.

Schließlich und endlich ergeht ein besonderer Dank an meine Eltern und Großeltern, deren moralische und finanzielle Stütze mein Studium und mein beruflicher Werdegang nicht möglich gewesen wären.

Curriculum Vitae

Ausbildung

09/1989 – 07/2002	Schule, abgeschlossen mit Abitur Rudolf-Diesel-Gymnasium, Augsburg, Deutschland
09/2002 – 07/2003 08/2003 – 08/2009	Zivildienst als Rettungsdiensthelfer Arbeit im Rettungsdienst Bayerisches Rotes Kreuz Rettungswache Friedberg, Deutschland
09/2003	Prüfung zum Rettungssanitäter
10/2005 – 11/2011	Student der Humanmedizin Medizinische Universität Innsbruck, Österreich Diplomarbeit: Evaluation des standardisierten Notrufabfragesystems AMPDS in Hinblick auf Sensitivität und Spezifität am Beispiel des Akuten Koronarsyndroms Betreuer: Univ. Doz. Dr. Michael Baubin, MSc.
01/2012 -	Assistenzarzt Klinik für Anästhesiologie Universitätsklinikum Regensburg, Deutschland Leitung: Prof. Dr. Bernhard Graf, MSc.
06/2014	Zusatzweiterbildung Notfallmedizin
08/2014 -	bodengebundener Notarzt und Verlegungsarzt
05/2017	Facharztanerkennung und europäisches Diplom (DESA)
08/2017 -	luftgebundener Notarzt Christoph Regensburg

Engagement

Universität:

2007 – 2011	Mitglied der Studentenvertretung Studentischer Betreuer des Physiologie- Praktikums Betreuung der Erstsemestrigen im ersten Studienmonat
-------------	--

Lehre

- 2013 - Betreuung von Famulanten, PJ-Studenten und Organisation/Durchführung des studentischen Praktikums für Notfallmedizin und des Wahlfachs Notfallmedizin
- 2014 - Betreuung von Studenten, Praktikanten und angehenden Notärzten am NEF-Standort Regensburg Süd
- 2018 - Ultraschallausbildung der Assistenzärzte der Anästhesiologie
- 2018 - Rettungszentrum Regensburg
Organisation/Durchführung von notfallmedizinischen Fortbildungen und Symposien (RINU/RESCU)

Fortbildungen (in Auszügen)

- 06/2015 DIVI Intensivtransportkurs
- 10/2015 ITLS Advanced Provider
- 05/2016 ERC ALS Provider
- 11/2016 Diploma in Mountain Medicine
- 09/2017 ERC EPALS Provider
- 11/2017 ACLS Instructor
- 12/2017 DEGUM Stufe I Anästhesiologie
- 07/2018 Qualifikation „Leitender Notarzt“
- 02/2019 European Trauma Course Provider
- 11/2019 TEE Anästhesie Grund-/Aufbaukurs

Hobbies:

Skifahren, Squash, Sportklettern, Reisen

Sprachkenntnisse

Englisch (verhandlungssicher)
Schwedisch (Grundkenntnisse)
Französisch (Grundkenntnisse)