

Aus der Klinik für Anästhesiologie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Benedikt Pannen

Einfluss einer perioperativen α -adrenergen Rezeptorblockade auf die
Komplikationsrate bei der Entfernung katecholaminproduzierender Tumoren

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Michael Miles Albin Stübs

2020

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Professor Dr. med. Peter Kienbaum

Zweitgutachter: Professor Dr. med. Thomas Klenzner

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Groeben, H., et al., *International multicentre review of perioperative management and outcome for catecholamine-producing tumours*. BJS (British Journal of Surgery), 2020. **107**(2): p. e170-e178.

Zusammenfassung

Hintergrund: Patienten mit unbehandeltem Phäochromozytom oder Paragangliom entwickeln in bis zu 20 % der Fälle schwere langfristige kardiovaskuläre Komplikationen wie Arrhythmien und Myokardischämien. Die einzig kausale Therapie ist die operative Tumorentfernung, welche jedoch auf Grund schlecht kontrollierbarer Freisetzung endogener Katecholamine ein hohes Risiko für intraoperative hypertensive Krisen (IHK) und kardiale Arrhythmien birgt. Aus diesem Grund wird im Rahmen aktueller Leitlinien eine prophylaktische perioperative α -adrenerge Rezeptorblockade empfohlen, die jedoch hauptsächlich auf Expertenmeinung beruht. Allerdings treten selbst unter klinisch wirksamer α -adrenerger Rezeptorblockade intraoperative hypertensive Krisen auf. Ferner führt die mit der Tumorsektion einhergehende Elimination der aus dem Tumor freigesetzten Katecholamine zu lebensbedrohlichen Hypotensionen, die einer sorgfältigen Überwachung und Therapie bedürfen.

Methodik: Nach Prüfung durch die Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein (#13-2015) wurden weltweit 21 Zentren (Europa, USA, Australien) durch den Studienleiter aus dem Klinikum Essen-Mitte befragt. In der primären Analyse wurde die Assoziation zwischen einer α -adrenergen Rezeptorblockade und der Rate perioperativer Komplikationen (ein Zusammenschluss mehrerer kardialer und zentralnervöser Ereignisse) untersucht. Des Weiteren wurde der Zusammenhang zwischen einer perioperativen α -adrenergen Rezeptorblockade und den sekundären Endpunkten 1. Inzidenz von IHK über 250 mmHg, und 2. perioperative Letalität, erfasst.

Zusätzlich untersuchten wir im Zentrum Düsseldorf die Assoziation zwischen einer strengeren Definition für IHK mit intraoperativen Blutdrücken über 180 mmHg, die postoperative Intensivstationsverweildauer (ICUVD) und die Krankenhausverweildauer (KHVD) mit einer perioperativen α -adrenergen Rezeptorblockade. Nachdem wir eine Assoziation der α -adrenergen Rezeptorblockade mit einer verlängerten KHVD fanden, führten wir eine multivariable lineare Regressionsanalyse durch, um den

Einfluss potenzieller Störgrößen (Alter, hereditäre Erkrankung, Symptomatik, OP-Verfahren, Resektionsausmaß, Lateralität, Periduralanästhesie) zu kontrollieren.

Ergebnisse: Es wurden 1860 Patienten, die sich der Resektion eines Phäochromozytoms oder Paraganglioms unterziehen mussten, retrospektiv ausgewertet. Bei diesen Patienten wurden 1517 Operationen unter perioperativer α -adrenerger Rezeptorblockade durchgeführt (82 %). 1467 Patienten wurden endoskopisch operiert (79 %), bei 393 Patienten wurde ein offener Zugang gewählt (21 %). Alle Patienten erhielten eine Allgemeinanästhesie, 133 Patienten erhielten perioperativ zusätzlich einen Periduralkatheter (7 %). Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der Gabe einer intraoperativen α -adrenergen Rezeptorblockade und einer erhöhten Häufigkeit perioperativer Komplikationen ($p < 0,01$). Demgegenüber unterschied sich die Inzidenz intraoperativer Blutdrücke über 250 mmHg und die perioperative Letalität nicht zwischen den Gruppen mit und ohne α -adrenerger Rezeptorblockade. In der Untersuchung der Subgruppe am Zentrum Düsseldorf wurden die Daten von 58 Patienten ausgewertet. 45 Patienten erhielten eine α -adrenerge Rezeptorblockade mit Phenoxybenzamin, 13 Patienten erhielten keine α -adrenerge Rezeptorblockade. Es zeigte sich keine Assoziation zwischen einer α -adrenergen Rezeptorblockade mit $IHK > 180$ mmHg oder mit der ICUVD, jedoch zwischen einer α -adrenergen Rezeptorblockade und einer Verlängerung der KHVD ($p = 0,03$). In der multivariablen linearen Regressionsanalyse zeigte sich eine signifikante Verlängerung der KHVD um 8,1 Tage (2,6; 13,6, $p < 0,01$) in der Gruppe der Patienten mit α -adrenerger Rezeptorblockade, während ein endoskopisches OP-Verfahren die KHVD um 7,0 Tage (-11,6; -2,4, $p < 0,01$) verkürzte. Diese Einflussgrößen erwiesen sich als unabhängig ($p < 0,01$).

Schlussfolgerung: Eine perioperative α -adrenerge Rezeptorblockade im Rahmen der operativen Entfernung katecholaminproduzierender Tumoren ist mit einer Erhöhung der perioperativen Komplikationen und einer Verlängerung der KHVD assoziiert. Auf der Basis dieser Ergebnisse sollten die Sicherheit und Effektivität einer perioperativen α -adrenergen Rezeptorblockade im Rahmen prospektiver Studien überprüft werden.

Abstract

Background: Patients with untreated pheochromocytoma or paraganglioma have an up to 20 % risk to develop severe long-term cardiovascular complications such as arrhythmia and myocardial ischemia. The only causal therapy is surgery to remove the tumor, which, however, bears a high risk of intraoperative hypertensive crisis (IHK) and cardiac arrhythmia due to the release of endogenous catecholamines which is difficult to control. For this reason, in line with current guidelines, a prophylactic perioperative α -adrenergic receptor blocker is recommended, although this is based mainly on expert opinion. However, intraoperative hypertensive crises occur, even under clinically effective α -adrenergic receptor blockers. Furthermore, the reduction of catecholamines following the tumor resection can lead to profound hypotensive crises requiring careful monitoring and therapy.

Methodology: Following examination by the Ethical Review Committee of the *Ärztchamber Nordrhein* (#13-2015), 21 international centers (Europe, USA, Australia) were surveyed by the *Klinikum Essen-Mitte* in the form of a retrospective questionnaire. In the primary analysis, the association between an α -adrenergic receptor blocker and the number of perioperative complications (a combination of several cardiac and central nervous system events) was investigated. In addition, the correlation between a perioperative α -adrenergic receptor blocker and the secondary endpoints 1. incidence of IHK over 250 mmHg and 2. perioperative mortality, was documented.

In the Düsseldorf center we also examined the association between IHC over 180 mmHg, the length of postoperative time spent in the intensive care unit (ICUVD) and the length of time spent in hospital (KHVD) with a perioperative α -adrenergic receptor blocker. After an association of the α -adrenergic receptor blocker with an extended KHVD was identified, a multivariable linear regression analysis was carried out in order to monitor the influence of potential variables (age, hereditary disease, symptoms, surgery procedure, extent of resection, laterality, epidural anesthesia).

Results: 1860 pheochromocytoma and paraganglioma operations were evaluated, 1517 of which were carried out using perioperative α -adrenergic receptor blockers (82%). 1467 patients had an endoscopic procedure (79%), while 393 underwent open surgery (21%). General anesthesia was used in all cases; 133 patients (7%) were also given an epidural catheter in the perioperative period. There was a positive correlation between the administration of intraoperative alpha-adrenergic receptor blockers and an increased frequency of perioperative complications ($p < 0.01$). The groups with and without alpha-adrenergic receptor blockers showed no difference in the incidence of intraoperative blood pressures of over 250 mmHg and perioperative lethality. In the Düsseldorf center sub-group study, 58 patients' data were analyzed. 45 patients received α -adrenergic receptor blockers with phenoxybenzamine; 13 patients received no α -adrenergic receptor blockers. The study did not show any association between α -adrenergic receptor blockers and $IHK > 180$ mmHg or with ICUVD. There was a lengthened KHVD in the group of patients with α -adrenergic receptor blockers in the t-test ($p = 0.03$). Subsequent multivariable linear regression analysis showed the KHVD lengthened by 8,1 days (2,6; 13,6, $p < 0,01$) in the group of patients with α -adrenergic receptor blockers while an endoscopic surgical procedure was associated with a shortened KHVD by 7,0 days (-11,6; -2,4, $p < 0,01$). This association was confirmed to be the independent ($p < 0,01$).

Conclusion: The use of perioperative α -adrenergic receptor blockers in the context of surgical removal of catecholamine-producing tumors is associated with an increase in perioperative complications and a longer KHVD. Based on these results, the safety and effectiveness of perioperative α -adrenergic receptor blockers should be reviewed in the course of prospective studies.

Abkürzungsverzeichnis

IHK.....	Intraoperative hypertensive Krise
IHK180.....	Intraoperative hypertensive Krise > 180 mmHg
IHK250.....	Intraoperative hypertensive Krise > 250 mmHg
KIS.....	Krankenhausinformationssystem
ICUVD.....	Intensivstationsverweildauer
KHVD.....	Krankenhausverweildauer
MEN2.....	Multiple endokrine Neoplasie Typ 2
mmHg.....	Millimeter Quecksilbersäule
SD.....	Standardabweichung
PDA.....	Periduralanästhesie
PDK.....	Periduralkatheter
VHLS.....	Von-Hippel-Lindau-Syndrom

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	I
Abstract.....	III
Abkürzungsverzeichnis	V
Inhaltsverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 Phäochromozytome	1
1.2 Operative Verfahren.....	2
1.3 Anästhesie bei Phäochromozytomen.....	3
1.4 Perioperative α -adrenerge Rezeptorblockade.....	4
2 Ziele der Arbeit.....	7
3 Material und Methoden.....	8
3.1 Multizentrische Studie	8
3.2 Explorative Analyse der Subgruppe Düsseldorf.....	12
3.3 Statistische Auswertung.....	13
4 Ergebnisse	15
4.1 Multizentrische Studie	15
4.1.1 Primärer Endpunkt: Perioperative Komplikationen.....	17
4.1.2 Sekundärer Endpunkt: Intraoperative hypertensive Krisen > 250 mmHg.....	18
4.1.3 Sekundärer Endpunkt: Letalität.....	18
4.2 Explorative Analyse der Subgruppe Düsseldorf.....	20

4.2.1	Die Assoziation einer perioperativen α -adrenergen Rezeptorblockade mit intraoperativen hypertensiven Krisen > 180 mmHg	21
4.2.2	Die Assoziation einer perioperativen α -adrenergen Rezeptorblockade mit der Intensivstationsverweildauer	22
4.2.3	Die Assoziation einer perioperativen α -adrenergen Rezeptorblockade mit der Krankenhausverweildauer	22
4.2.4	Erweiterte univariate Analyse: Weitere Einflüsse auf die Krankenhausverweildauer	23
4.2.5	Multivariate Analyse OP-Verfahren und α -adrenerge Rezeptorblockade	24
5	Diskussion	25
5.1	Primärer Endpunkt: Perioperative Komplikationen	26
5.2	Sekundärer Endpunkt: Intraoperative Hypertensive Krisen > 250 mmHg	29
5.3	Sekundärer Endpunkt: Letalität	31
5.4	Explorative Analyse der Subgruppe Düsseldorf	32
5.5	Limitationen	35
6	Literaturverzeichnis	36
	Danksagung	42

1 Einleitung

1.1 Phäochromozytome

Phäochromozytome sind in der Regel zunächst gutartige katecholaminproduzierende Tumore neuroektodermalen Ursprungs. Sie befinden sich bei erwachsenen Patienten zu ca. 90 % innerhalb des Nebennierenmarks und zu 10 % in den Ganglien des sympathischen Nervensystems [1]. Die Prävalenz ist in der Allgemeinbevölkerung mit 0,025-0,065 auf 100.000 Einwohner gering [2], jedoch bei Patienten mit chronischer arterieller Hypertension erhöht (0,1-0,6 %) [3]. Sie stellen damit eine Ursache für eine sekundäre arterielle Hypertonie dar.

Phäochromozytome können spontan oder im Rahmen hereditärer syndromaler Erkrankungen wie dem Syndrom der Multiplen Neuroendokrinen Neoplasie Typ 2 (MEN2) oder dem Von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHLS) auftreten [4, 5]. Phäochromozytome hereditären Ursprungs können bilateral oder in noch größerer Zahl auftreten. Spontane Phäochromozytome sind zumeist unilateral zu finden. Das Alter, in dem Phäochromozytome auftreten, liegt bei syndromalen Erkrankungen meist vor dem 40. Lebensjahr, bei solitären Tumoren später [6]. Die Gefahr des Überganges in ein malignes Phäochromozytom liegt bei 13 - 26 % [7].

Die führenden klinischen Symptome eines Phäochromozytoms leiten sich aus der Pathologie eines erhöhten Serumspiegels an Katecholaminen, vorwiegend Noradrenalin und Adrenalin, ab. Darunter sind intermittierende oder dauerhafte Hypertonie (90 %), Kopfschmerzen (70-90 %), Schwitzen (60-70 %) und Tachykardien (50-70 %). Alternativ kann eine therapierefraktäre Hypertonie als solitäres Syndrom bestehen [8]. Bei Verdacht auf ein Phäochromozytom oder Paragangliom erfolgt die Diagnostik durch die Bestimmung der Metanephrin- und Normetanephrinkonzentration im Urin sowie Bildgebung per CT, MRT sowie bei Verdacht auf Metastasen per PET/CT [9].

1.2 Operative Verfahren

Die einzige kurative Therapie des Phäochromozytoms ist die operative Tumorresektion [10]. In den letzten Jahren wurden die operativen Verfahren weiterentwickelt und ihre Invasivität reduziert [11].

Lange Zeit war die operative Therapie eines Phäochromozytoms die totale Nebennierenresektion (Adrenalektomie) über eine Längslaparotomie. Bei Patienten mit solitären Tumoren konnte die kontralaterale Nebenniere die Hormonfunktion kompensieren. Bei bilateralen Tumoren wurden die betroffenen Patienten jedoch beidseits total adrenalektomiert und benötigten dadurch postoperativ eine lebenslange Kortisonsubstitution. In den 1980er Jahren wurden erste bilaterale partielle Adrenalektomien beschrieben, wodurch postoperativ eine normale Nebennierenfunktion erhalten werden konnte [12].

Mit der Verbreitung laparoskopischer Techniken wurde 1992 erstmals auch eine Nebennierenresektion Kamera-assistiert durchgeführt [13]. Der laparoskopische Zugang ist gegenüber einem großen Bauchschnitt mit geringerer Letalität und kürzerer Krankenhausverweildauer assoziiert [11]. Noch im selben Jahr wurde die laparoskopische Technik durch den retroperitonealen Zugang weiterentwickelt. Bei diesem Verfahren wird seitlich über die Flanke das Retroperitoneum dargestellt, somit wird eine schmerzhafteste Eröffnung des Peritoneums vermieden und der postoperative Bedarf an Analgetika reduziert [14].

Die Beschränkungen der Kamera-assistierten Techniken liegen in der Größe des Tumors. Ab einer Tumorgröße von 6 cm wird eine erhöhte Assoziation mit maligner Entartung diskutiert. Zur Vermeidung einer Tumorzellverschleppung wird daher in diesen Fällen meist der offene Zugangsweg gewählt [15]. Mit Fortschreiten der Technik wurden 1996 auch partielle Adrenalektomien in laparoskopischer bzw. retroperitoneoskopischer Technik möglich, welche die Operation bilateraler Tumore einzeitig ohne Bauchschnitt ermöglichten [16]. Trotz der steten Verbesserungen in der Operationstechnik kann weiterhin die intraoperative Manipulation des Tumors durch die unkontrollierte Freisetzung von Katecholaminen schwerwiegende Komplikationen wie kardiale Arrhythmien, hypertensive Krisen und eine akute linksventrikuläre Dekompensation auslösen [17].

1.3 Anästhesie bei Phäochromozytomen

Die Resektion eines Phäochromozytoms stellt spezifische Anforderungen an die Anästhesieführung. Dies beginnt mit einer ausreichenden pharmakologischen Prämedikation zur Anxiolyse, da übermäßige Unruhezustände bereits präoperativ zu einer Katecholaminausschüttung führen können [18]. Um auf hypertensive Krisen rechtzeitig reagieren zu können, muss bereits vor Anästhesieeinleitung ein arterieller Katheter zur kontinuierlichen Blutdruckmessung eingelegt werden [17]. Ketamin als Hypnotikum sollte gemieden werden, da es sowohl direkt zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems führen als auch eine Hemmung der Wiederaufnahme freigesetzten Noradrenalins bewirken kann [17, 19, 20]. Weiterhin wird die neuromuskuläre Blockade mit Succinylcholin nur bedingt empfohlen, da die hervorgerufenen Muskelfaszikulationen zu einer Tumorkompression führen könnten [17]. Bei der Nutzung von Desfluran zur Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie sollte keine zu schnelle Anflutung durchgeführt werden, um eine sympathische Stimulation zu vermeiden [21]. Eine ausreichend tiefe Allgemeinanästhesie muss erreicht werden, um den Patienten ausreichend vor kritischen Stimuli wie der Laryngoskopie und endotrachealen Intubation, dem Lagern des Patienten, dem Hautschnitt und der Exploration des Bauchraumes, abzuschirmen [22]. Durch die Etablierung des operativen Zugangs und eine direkte Manipulation des Tumors können sehr große Mengen an Noradrenalin und Adrenalin mit entsprechenden Kreislaufreaktionen freigesetzt werden [23].

Kurzwirksame Antihypertensiva sollten bereits vor Anästhesieeinleitung und Eintritt einer hypertensiven Krise vorbereitet und schnell verfügbar sein: NO-Donatoren wie Nitroprussid und Nitroglycerin, α -Antagonisten wie Urapidil und β -Antagonisten wie Esmolol oder Landiolol [17, 24-27]. Speziell Nitroprussid eignet sich wegen der kurzen Wirkdauer für die kurzfristige Blutdruckbehandlung und wird bereits seit den 1970er Jahren zur intraoperativen Blutdruckkontrolle genutzt [28, 29]. Hypotensionen sollen zunächst mit kristalloiden Volumenersatzmitteln und sekundär mit Vasopressoren wie Noradrenalin oder Vasopressin behandelt werden [22, 30].

1.4 Perioperative α -adrenerge Rezeptorblockade

Die Qualität der Katecholaminfreisetzung eines Phäochromozytoms ist abhängig von der Expression der Enzyme Dopamin- β -Hydroxylase und Phenylethylamin-N-Methyl-Transferase. Die meisten extraadrenalen Phäochromozytome produzieren Noradrenalin, Intraadrenale zumeist Noradrenalin und Adrenalin [31]. Die unkontrollierte Freisetzung von Katecholaminen kann über die Bindung an adrenergen α -Rezeptoren zur Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur und über die Bindung an β -Rezeptoren zur Steigerung der Inotropie, Chronotropie und Dromotropie und somit zu lebensbedrohlichen hypertensiven Krisen und Tachykardien führen [32]. Zur Vermeidung intraoperativer Komplikationen wird seit den 1960er Jahren eine perioperative α -adrenerge Rezeptorblockade empfohlen [33-35]. Diese Empfehlung findet sich auch in der aktuellen Leitlinie der Amerikanischen Gesellschaft für Endokrinologie [9]. Hierbei wird der Patient 7 bis 14 Tage präoperativ mit einem α -Rezeptor-Antagonisten aufgesättigt. Die Aufsättigungsphase über mehrere Tage ergibt sich aus der langen Halbwertszeit der α -Rezeptor-Antagonisten, da sich mit längerer Halbwertszeit die Einstellung eines Kumulationsgleichgewichts verlängert [36]. Weiterhin ist bei Patienten mit chronischer Hypertension das intravasale Volumen erniedrigt und eine längere präoperative Erholungsphase ermöglicht eine Normalisierung dieses Volumens [3, 37].

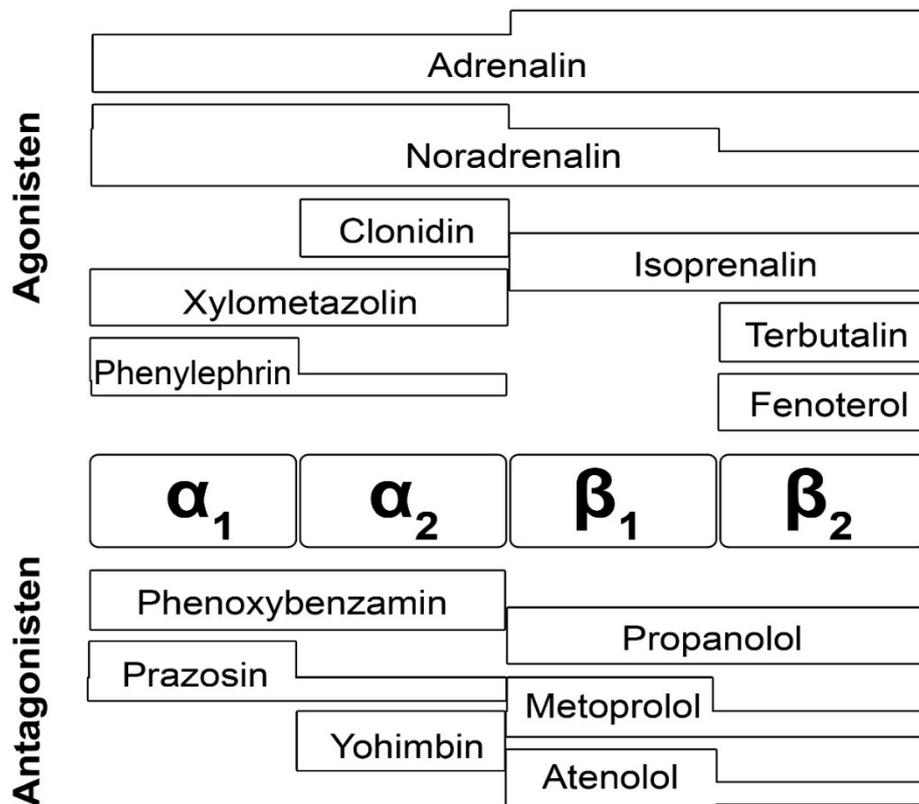


Abbildung 1: Relative Rezeptorselektivität von Adrenoceptor-Agonisten und -Antagonisten; Eigene Darstellung nach Handout Pharmakologisches Institut der Universität Heidelberg

Das seit der Erstbeschreibung 1967 weiterhin meist verwendete Arzneimittel ist Phenoxybenzamin, ein irreversibler, nicht selektiver Antagonist von α_1 - und α_2 -Rezeptoren [33]. Die Nutzung eines selektiven α_1 -Rezeptorantagonisten wie Prazosin oder Doxazosin wird immer wieder diskutiert, ein eindeutiger Vorteil kann durch die aktuelle Datenlage nicht bestätigt werden [38-40]. Die alleinige medikamentöse β -Blockade wird aufgrund der Gefahr hypertensiver Krisen nicht empfohlen [41]. Eine zusätzliche medikamentöse β -Blockade kann jedoch bei Tachykardien, direkt ausgelöst infolge Stimulation durch freigesetzte Katecholamine oder indirekt ausgelöst in Form einer Reflertachykardie durch die α -adrenerge Rezeptorblockade, indiziert sein [9]. Zusammengefasst basiert diese Leitlinie jedoch hauptsächlich auf Erfahrungsberichten sowie retrospektiven Studien mit kleinen Fallzahlen. Verlässliche klinische Untersuchungen zur Effektivität und Sicherheit einer perioperativen α -adrenergen

Rezeptorblockade sind praktisch nicht vorhanden. Dieser Umstand ist in Fachkreisen weithin bekannt und die α -adrenerge Rezeptorblockade ist inzwischen Grundlage kritischer Diskussionen [42].

Weiterhin führt die irreversible Blockade von α -Rezeptoren nach der Resektion der Tumormasse zu lebensgefährlichen Hypotensionen, da die endogene Katecholaminproduktion die im Verhältnis geringe Zahl nicht blockierter Rezeptoren nicht mehr stimulieren kann [27, 40, 43, 44]. Es müssen zunächst neue Rezeptoren gebildet werden, damit die Zelle wieder α -adrenerg erregbar ist [40]. Da unkontrollierte intraoperative Hypotensionen das Risiko für postoperative Organdysfunktion erhöhen [45], könnte eine perioperative α -adrenerge Rezeptorblockade sogar die Rate postoperativer Komplikationen steigern.

2 Ziele der Arbeit

Aufgrund der Seltenheit von Phäochromozytomen und Paragangliomen besteht derzeit keine Evidenz hinsichtlich der Effektivität und Sicherheit einer medikamentösen perioperativen α -adrenergen Rezeptorblockade [9]. Aus diesem Grund wurden die folgenden Hypothesen in der vorliegenden Arbeit auf Basis retrospektiver Daten geprüft:

- Primäre Hypothese:
Es besteht eine Assoziation zwischen einer perioperativen α -adrenergen Rezeptorblockade und perioperativen Komplikationen.
- Sekundäre Hypothesen:
 1. Eine perioperative α -adrenerge Rezeptorblockade hat einen Einfluss auf die Inzidenz intraoperativer hypertensiver Krisen.
 2. Eine perioperative α -adrenerge Rezeptorblockade ist mit erhöhter perioperativer Letalität assoziiert.

3 Material und Methoden

3.1 Multizentrische Studie

Nach Genehmigung durch die Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein (Antrag #13-2015) führte Herr Professor Dr. med. Harald Groeben, Klinikum Essen-Mitte, federführend eine multizentrische retrospektive Studie durch, an der sich weltweit 21 Zentren beteiligten. Diese Zentren ermittelten Patienten, die im Zeitraum von Anfang 2000 bis Ende 2017 an einem Phäochromozytom oder Paragangliom operiert worden sind. Anhand eines standardisierten Fragebogens (Tabelle 1) wurden die intra- und perioperativen Daten erfasst.

Tabelle 1: Fragebogen zur Erhebung von perioperativen Daten im Zusammenhang mit Phäochromozytomoperationen (Deutsche Übersetzung)

1. Generelle Daten	Name des Zentrums
	Anzahl Operationen
	Studienzeitraum
2. Diagnosen	Phäochromozytome (Patientenanzahl)
	Paragangliome (Patientenanzahl)
	Anzahl Tumore pro Patient
	1 (Patientenanzahl)
	>1 (Patientenanzahl)
3. Perioperative Medikation	α -Blockade
	Phenoxybenzamin
	Prazosin
	Doxazosin
	Andere, bitte spezifizieren
	Unbekannt

4. Klinik	<p>Typische Symptome (Patientenanzahl) – mit und ohne α-Blockade</p> <p>Keine Symptome (Patientenanzahl) – mit und ohne α-Blockade</p>
5. Chirurgisches Verfahren	<p>Retroperitoneoskopisch</p> <p>Laparoskopisch</p> <p>Offen</p> <p>Andere</p> <hr/> <p>Totale Nebennierenresektion</p> <p>Teilresektion Nebenniere</p> <p>Paragangliome</p> <p>Paragangliom- und Teilresektion Nebenniere</p> <hr/> <p>Unilateral</p> <p>Bilateral</p>
6. Anästhesie	<p>Allgemeinanästhesie</p> <p>Kombinierte Allgemeinanästhesie mit Periduralanästhesie</p> <hr/> <p>Transfusionen (Patientenanzahl) – mit und ohne α-Blockade</p> <p>Postoperativ ICU (Patientenanzahl) – mit und ohne α-Blockade</p> <p>Postoperativ IMC (Patientenanzahl) – mit und ohne α-Blockade</p> <p>Postoperativ Aufwachraum (Patientenanzahl) – mit und ohne α-Blockade</p> <p>Krankenhausaufenthaltsdauer (Mittelwert Tage) – mit und ohne α-Blockade</p>
7. Perioperative Komplikationen	<p>Myokardinfarkt – mit und ohne α-Blockade</p> <p>Hämodynamisch wirksame Arrhythmie – mit und ohne α-Blockade</p> <p>Kardiale Dekompensation</p> <p>Orthostatische Dysregulation – mit und ohne α-Blockade</p> <p>Zentralnervöse Komplikation (Apoplex, Krampfanfall, etc.) – mit und ohne α-Blockade</p> <p>Tod während Krankenhausaufenthalt – mit und ohne α-Blockade</p> <p>Intraoperativer systolischer Blutdruck > 250 mmHg – mit und ohne α-Blockade</p> <p>(Anmerkung: Die handschriftliche Dokumentation am Zentrum Düsseldorf lässt aufgrund fehlender Referenzlinien nur die genaue Protokollierung bis zu Blutdrücken von 200 mmHg zu. Darüber hinaus ist die Dokumentation nicht adäquat nachzuvollziehen.)</p> <p>Andere – mit und ohne α-Blockade</p>
8. Comments	

Die Erhebung der Daten des Universitätsklinikums Düsseldorf erfolgte anhand mehrerer Arbeitsschritte: Zunächst wurden anhand des Krankenhausinformationssystems (KIS) Medico (Cerner Health Services Inc., Version 24.00) alle Patienten identifiziert, welche im Zeitraum vom 1. Januar 2001 bis 1. März 2017 die ICD-Codierung

- C74 (Bösartige Neubildung der Nebenniere)
- D35 (Gutartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter endokriner Drüsen)
- sowie E27.5 (Sonstige Krankheiten der Nebenniere)

erhielten und sich einem operativen Eingriff unterzogen (Operationen- und Prozedurenschlüssel der Kategorie 5). Anschließend wurden die auf diese Weise identifizierten Patienten durch Durchsicht der Patientenunterlagen verifiziert.

Die Daten zur postoperativen Überwachung (ICU, IMC oder Aufwachraum) und Krankenhausaufenthaltsdauer unter 6. Anästhesie (siehe Tabelle 1) wurden dem KIS entnommen. Die Daten für 2. Diagnosen, 3. Perioperative Medikation, und 4. Klinik (das Auftreten typischer Symptomatik, bspw. Hypertonie oder hypertensive Entgleisungen, Flush, Kopfschmerzen, Palpitationen) wurden den hinterlegten Arztbriefen entnommen. Die intraoperativen Daten unter 5. Chirurgisches Verfahren wurden den Operationsprotokollen entnommen. Die Art der Anästhesie unter 6. Anästhesie (Allgemeinanästhesie oder kombinierte Allgemeinanästhesie mit Periduralanästhesie) wurde aus den hinterlegten Anästhesieprotokollen gewonnen. Das Auftreten eines Ereignisses unter 7. Perioperative Komplikationen (Myokardinfarkt, hämodynamisch wirksame Arrhythmie, kardiale Dekompensation, orthostatische Dysregulation, zentralnervöse Komplikation, Tod während Krankenhausaufenthalt, intraoperativer systolischer Blutdruck > 250 mmHg, andere perioperative Komplikationen) wurde ebenfalls aus den Arztbriefen sowie Anästhesieprotokollen ermittelt.

Arztbriefe, Operationsprotokolle und Anästhesieprotokolle wurden dem Digitalarchiv des KIS entnommen. Anästhesieprotokolle konnten ebenfalls aus dem Programm EASY (MEDLINQ GmbH, Version 2.0),

welches die Klinik für Anästhesiologie zur Betreuung einer eigenen Datenbank für Anästhesieprotokolle nutzt, bezogen werden. Digital nicht verfügbare Unterlagen wurden der Original-Papierdokumentation entnommen. Auf diese Weise wurden die zur Beantwortung der Fragestellungen nötigen Daten in einer Tabelle (Microsoft Excel, Version 1610, Microsoft, Washington, USA) zusammengeführt, anschließend anonymisiert und danach in den Fragebogen überführt.

Nach Zusammentragen der Gesamtdaten aller Zentren wurden zur Beantwortung der Hypothese folgende Endpunkte in Abhängigkeit des Vorliegens einer α -adrenergen Rezeptorblockade analysiert:

- Primärer Endpunkt: Perioperative Komplikationen

Der primäre Endpunkt wurde definiert als das Auftreten eines der folgenden unter 7. Perioperative Komplikationen (Tabelle 1) genannten Ereignisse: 1. Myokardinfarkt, 2. Hämodynamisch wirksame Arrhythmie, 3. Kardiale Dekompensation, 4. Orthostatische Dysregulation, 5. Zentralnervöse Komplikation (Apoplex, Krampfanfall, etc.), 6. Andere.

- Sekundärer Endpunkt: Intraoperative systolische Krise > 250 mmHg (IHK250)

Der sekundäre Endpunkt IHK250 wurde definiert als das Auftreten des unter 7. Perioperative Komplikationen (Tabelle 1) genannten Ereignisses „Intraoperativer systolischer Blutdruck > 250 mmHg“.

- Sekundärer Endpunkt: Letalität

Der sekundäre Endpunkt Letalität wurde definiert als das Auftreten des unter 7. Perioperative Komplikationen (Tabelle 1) genannten Ereignisses „Tod während Krankenhausaufenthalt“. Zusätzlich wurden die genauen Umstände der Todesursache aller Zentren dokumentiert.

3.2 Explorative Analyse der Subgruppe Düsseldorf

Am Zentrum Düsseldorf wurden im Rahmen einer exploratorischen Analyse zusätzlich zu den Endpunkten der primären Analyse weitere Endpunkte untersucht.

- Intraoperative Krise > 180 mmHg (IHK180)

Da in früheren Studien mitunter restriktivere Grenzwerte für intraoperative hypertensive Krisen (160 bis 220 mmHg) gesetzt wurden [17, 43, 44], weiteten wir die Analyse am Zentrum Düsseldorf auf den Grenzwert > 180 mmHg aus.

- Intensivstationsverweildauer (ICUVD)

Die Intensivverweildauer wurde definiert als die Länge des Zeitraums in Tagen, die der Patient postoperativ auf Intermediate-Care-Station oder Intensivstation verbrachte.

- Krankenhausverweildauer (KHVD)

Die Krankenhausverweildauer wurde definiert als die Länge des Zeitraums in Tagen, die der Patienten insgesamt im Krankenhaus verbrachte.

Die Verabreichung einer α -adrenergen Rezeptorblockade wurde zunächst anhand univariater Analyse auf eine Assoziation mit den genannten Endpunkten hin untersucht. Im Falle einer signifikanten Assoziation wurde im Rahmen einer multivariablen Analyse der Einfluss der folgenden potenziellen Störvariablen untersucht:

- Das Alter des Patienten zur Zeit des Eingriffes.
- Erkrankung des Patienten an einem hereditären tumorbegünstigenden Syndrom.
- Das Vorliegen einer klinischen Symptomatik (bspw. Hypertonie oder hypertensive Entgleisungen, Flush, Palpitationen) präoperativ.

- Die Art des OP-Verfahrens. Hierbei wurde zwischen offenem Eingriff (Laparotomie) und endoskopischem Eingriff (minimal-invasive Chirurgie: Laparoskopie, Retroperitoneoskopie) unterschieden.
- Das Resektionsausmaß (totale versus partielle Adrenalektomie).
- Lateralität des Tumors (uni- versus bilaterales Auftreten von Tumoren).
- Das Vorliegen einer Periduralanästhesie.

3.3 Statistische Auswertung

Alle Daten werden als Mittelwert (\pm Standardabweichung) oder absolute Zahlen und Prozentangabe dargestellt.

Die Assoziation der Gabe einer perioperativen α -adrenergen Rezeptorblockade mit den primären, sekundären und exploratorischen Endpunkten wurde anhand univariater Analysen (Chi-Quadrat-Test, t-Test und Pearson-Korrelation) auf ihre Signifikanz hin untersucht. Es wurde eine maximale Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 1. Art von $\alpha = 0,05$ akzeptiert.

In der exploratorischen Analyse der Düsseldorfer Kohorte wurde eine signifikante Assoziation zwischen der Gabe einer perioperativen α -adrenergen Rezeptorblockade und der KHVD festgestellt. Diese wurde durch eine multivariable, lineare Regressionsanalyse weiter untersucht, um den Einfluss möglicher Störvariablen zu kontrollieren. Zunächst wurden hierzu weitere, a priori definierte potenzielle Störvariablen (Alter, hereditäre Erkrankung, Symptomatik, OP-Verfahren, Resektionsausmaß, Lateralität, Periduralanästhesie) auf ihre Assoziation mit der KHVD hin mittels univariater Tests (Chi-Quadrat-Test, t-Test) untersucht. Anschließend wurde ein lineares Regressionsmodell aus signifikant assoziierten Störvariablen sowie der Gabe einer perioperativen α -adrenergen Rezeptorblockade konstruiert und das adjustierte Verhältnis zwischen einer α -adrenergen Rezeptorblockade und der KHVD berechnet.

Zur Datenverarbeitung und statistischen Auswertung wurden die Programme Microsoft Excel (Version

1610, Microsoft, Washington, USA), Stata/IC (Version 10.1, Statacorp, Texas, USA) sowie Statview (Version 5.0.1, SAS Institute Inc., Cary NC, USA) genutzt. Grafiken wurden mit Microsoft Excel (Version 1610, Microsoft, Washington, USA) erstellt.

4 Ergebnisse

4.1 Multizentrische Studie

Mit freundlicher Genehmigung von Professor Dr. med. Harald Groeben des Klinikums Essen-Mitte durften wir den Gesamtdatensatz der multizentrischen retrospektiven Studie auswerten [46]. Ferner werden die Daten der von mir in Düsseldorf durchgeführten Substudie dargestellt.

Aus den 21 Zentren konnten im Zeitraum von 2000 bis 2017 1.860 Operationen ausgewertet werden. Es wurden 1.517 Operationen (Phäochromozytom und Paragangliom) mit α -adrenerger Rezeptorblockade durchgeführt (82 %), 343 Operationen erfolgten ohne α -adrenerge Rezeptorblockade (18 %). 20 Zentren lieferten Daten, welches Medikament zur α -adrenergen Rezeptorblockade genutzt wurde. Der meist verwendete α -Rezeptorblocker war Phenoxybenzamin (1.108 Fälle, 76 %), 348 Patienten (24 %) wurden mit anderen α -Rezeptorblockern wie Doxazosin, Prazosin und Terazosin behandelt [46].

Das operative Verfahren war bei 1.467 Patienten der endoskopische Zugang (79 %), während bei 393 Patienten ein offener Zugang etabliert wurde (21 %) [46].

Alle Patienten erhielten eine Allgemeinanästhesie, 133 Patienten erhielten perioperativ zusätzlich einen PDK (7 %) [46].

Tabelle 2: Daten der multizentrischen Erhebung. Modifiziert nach [46].

Zentrum	Zeitraum	Patienten	Phäochromozytom	Paragangliom	α -Blockade	keine Blockade
Kliniken Essen-Mitte	2001 - 2017	504	452	52	247 (49 %)	257 (51 %)
Asklepios Kliniken Langen	2009 - 2013	7	3	4	1 (14 %)	6 (86 %)
Amsterdam VUMC	2012 - 2015	35	keine Daten	keine Daten	35 (100 %)	0 (0 %)
Universitätsklinikum Düsseldorf	2001 - 2017	58	55	3	46 (79 %)	12 (21 %)
Amsterdam AMC	2008 - 2015	41	35	6	40 (98 %)	1 (2 %)
San Francisco UCSF	2000 - 2014	141	126	15	140 (99 %)	1 (1 %)
University Galway	2001 - 2015	17	16	1	17 (100 %)	0 (0 %)
Tufts University Boston	2005 - 2016	37	24	13	31 (84 %)	6 (16 %)
Mayo Clinic Rochester	2000 - 2016	258	210	48	247 (96 %)	11 (4 %)
Royal Melbourne Hospital	2000 - 2016	61	54	7	58 (95 %)	3 (5 %)
Sapporo Medical University	2006 - 2015	26	23	3	24 (92 %)	2 (8 %)
Dresden University	2008 - 2016	49	48	1	34 (69 %)	15 (31 %)
Chicago University	2012 - 2016	27	25	2	26 (96 %)	1 (4 %)
Vanderbilt University	2002 - 2016	138	135	3	132 (96 %)	6 (4 %)
Mass. General Hospital	2002 - 2013	134	127	7	127 (95 %)	7 (5 %)
Columbia University NY	2006 - 2016	60	51	9	52 (87 %)	8 (13 %)
Univ. Med. Center Groningen	2001 - 2011	59	56	3	59 (100 %)	0 (0 %)
Medical College Of Wisconsin	2010 - 2017	53	43	10	52 (98 %)	1 (2 %)
Kl. München Bogenhausen	2012- 2017	10	10	0	7 (70 %)	3 (30 %)
Portland OHSU	2000 - 2017	80	72	8	77 (96 %)	3 (4 %)
MDACC Univ. Texas	2001 - 2017	65	61	4	65 (100 %)	0 (0 %)
Gesamt		1860	1626	199	1517 (82 %)	343 (18 %)

4.1.1 Primärer Endpunkt: Perioperative Komplikationen

Alle 21 Zentren lieferten Daten bezüglich der Rate perioperativer Komplikationen. Ohne α -adrenerge Rezeptorblockade kam es bei 4 von 343 Patienten zu perioperativen Komplikationen (1 %): Bei einem Patienten kam es zu einer anhaltenden Hypotension, ein Patient zeigte Hypertensionen, ein Patient erlitt einen Apoplex und bei einem Patienten waren zur Art der Komplikation keine näheren Angaben verfügbar [46].

In der Gruppe der Patienten mit α -adrenerger Rezeptorblockade kam es in 98 von 1517 Fällen zu perioperativen Komplikationen (7 %): Bei 8 Patienten kam es zu symptomatischen Hypotensionen, 23 Patienten zeigten orthostatische Dysregulationen, 7 Patienten erlitten eine transitorische ischämische Attacke oder einen Apoplex, bei 18 Patienten kam es zu anhaltenden Arrhythmien, bei 17 Patienten kam es zu kardialen Dekompensationen, 4 Patienten erlitten einen Myokardinfarkt und ein Patient eine Lungenarterienembolie, bei 3 Patienten kam es zu einer respiratorischen Insuffizienz, 3 Patienten zeigten eine Hypoglykämie, 7 Patienten zeigten hypertensive Krisen und bei 7 Patienten gab es keine genaueren Angaben zur Art der Komplikation [46].

Es kam bei Patienten mit α -adrenerger Rezeptorblockade zu signifikant mehr perioperativen Komplikationen als bei Patienten ohne α -adrenerge Rezeptorblockade (Abbildung 2). χ^2 , $p < 0,01$ [46].

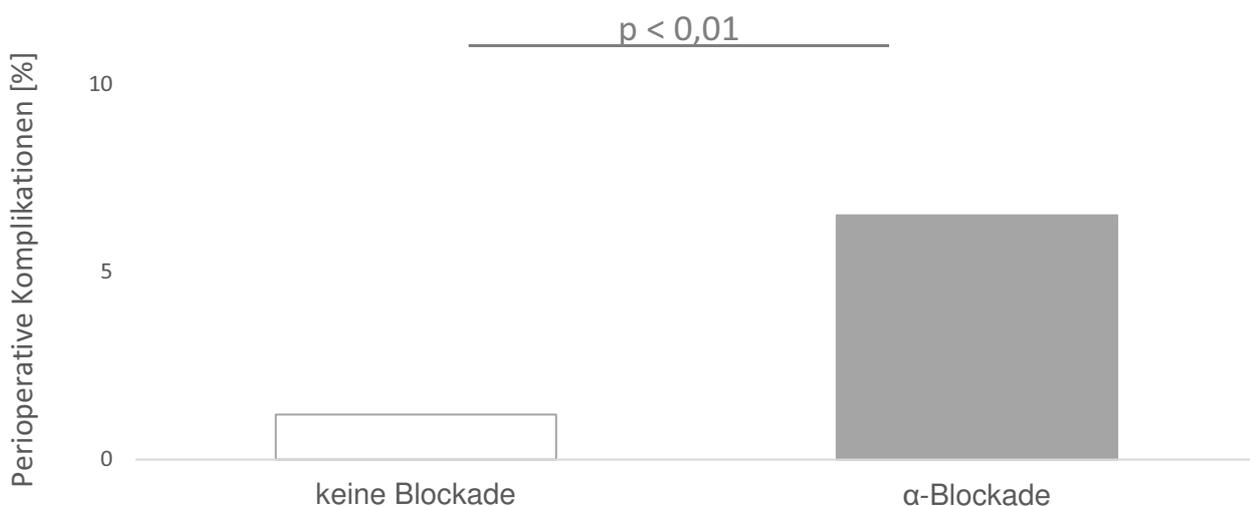


Abbildung 2: Inzidenz perioperativer Komplikationen ohne und mit α -adrenerger Rezeptorblockade. χ^2 , $p < 0,01$. Modifiziert nach [46].

4.1.2 Sekundärer Endpunkt: Intraoperative hypertensive Krisen > 250 mmHg

Es lagen Daten bezüglich intraoperativer hypertensiver Krisen bei 17 der 21 Zentren (1.565 Patienten) vor. Es gab keinen signifikanten Unterschied im Hinblick auf die Inzidenz intraoperativer hypertensiver Krisen > 250 mmHg zwischen den Gruppen der Patienten ohne (25 von 327, 8 %) und mit (64 von 1238, 5 %) α -adrenerger Rezeptorblockade (Abbildung 3). χ^2 , $p = 0,08$ [46].

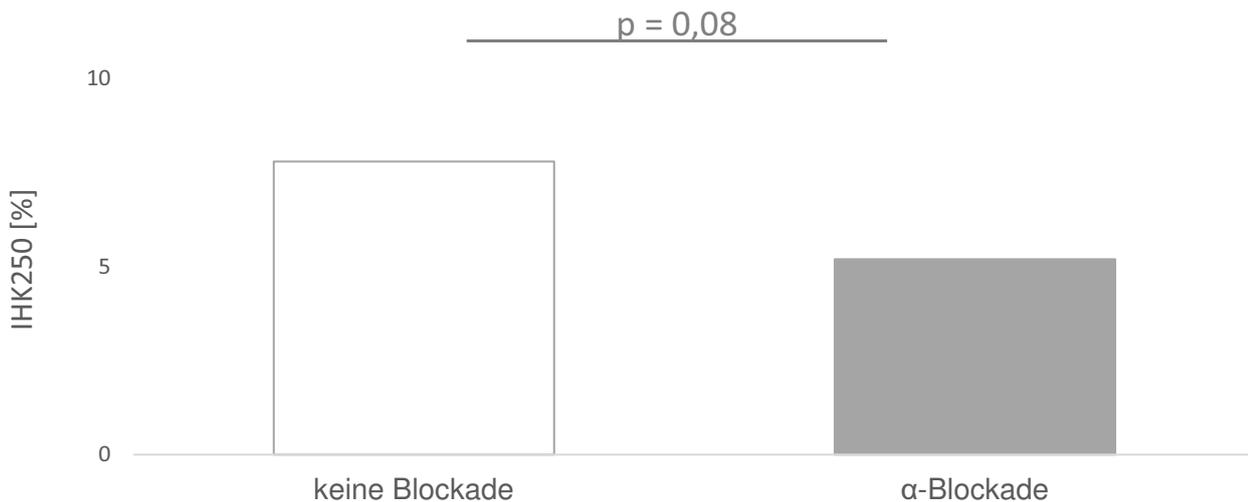


Abbildung 3: Anteil der Patienten mit intraoperativen hypertensiven Krise > 250 mmHg in der Gruppe ohne und mit α -adrenerger Rezeptorblockade. χ^2 , $p = 0,08$. Modifiziert nach [46].

4.1.3 Sekundärer Endpunkt: Letalität

In allen 21 Zentren gab es insgesamt neun Todesfälle, ein Todesfall bei einem Patienten ohne α -adrenerge Rezeptorblockade und acht in der Gruppe der Patienten mit α -adrenerger Rezeptorblockade (Abbildung 4). Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant. χ^2 , $p = 0,67$ [46].

Die Aktendurchsicht der verstorbenen Patienten, die eine α -adrenerge Rezeptorblockade erhielten, ergab folgende Todesursachen: Ein Patient verstarb aufgrund einer Atemwegsobstruktion, welche aufgrund eines anderen malignen Prozesses auftrat. Bei einem weiteren Patienten kam es zu nicht näher bezeichneten postoperativen Komplikationen, welche zu einem respiratorischen Versagen führten. Der dritte Todesfall ereignete sich bei einem Patienten, welchem ein 8 cm messendes Paragangliom reseziert wurde. Postoperativ kam es zu Herz- und Nierenversagen im Rahmen eines Myokardinfarktes und zuletzt

zu einer letalen kardialen Dekompensation. Der vierte Patient hatte zahlreiche Komorbiditäten (GI-Blutung, Ileus, COPD, Demenz, Diabetes mellitus). Der postoperative Verlauf zeigte sich zunächst unauffällig, doch später entwickelte der Patient eine Herzinsuffizienz, weiter ein Nierenversagen, eine Pneumonie und eine Sepsis, woran er in Folge verstarb. Der fünfte Todesfall ereignete sich bei einem Patienten mit bekanntem VHLS. Am zweiten postoperativen Tag wurde dieser mit Asystolie aufgefunden. Die durchgeführte Autopsie zeigte u.a. eine Kardiomegalie mit linksventrikulärer Hypertrophie, Lungenblutung und Leberstauung. Die genaue Todesursache konnte nicht eruiert werden. Der sechste verstorbene Patient hatte ebenfalls ein VHLS, allerdings wurde diese Diagnose erst sehr spät gestellt. In der Folge waren bereits präoperativ Kardiomegalie und Herzinsuffizienz vorbestehend. Ein Patient erlitt in der Anästhesieeinleitung einen Herzstillstand und konnte trotz Reanimationsmaßnahmen nicht in einen Spontankreislauf zurück überführt werden. Der siebte Patient verstarb intraoperativ an einer nicht stillbaren chirurgischen Blutung. Der letzte Patient mit α -adrenerger Rezeptorblockade hatte einen unauffälligen operativen Verlauf, verstarb jedoch postoperativ an Nierenversagen, pulmonaler Insuffizienz und zuletzt Sepsis. Der Todesfall des Patienten ohne α -adrenerge Rezeptorblockade ereignete sich nach längerem Verlauf ebenfalls aufgrund Nierenversagens, pulmonaler Insuffizienz und zuletzt Sepsis.

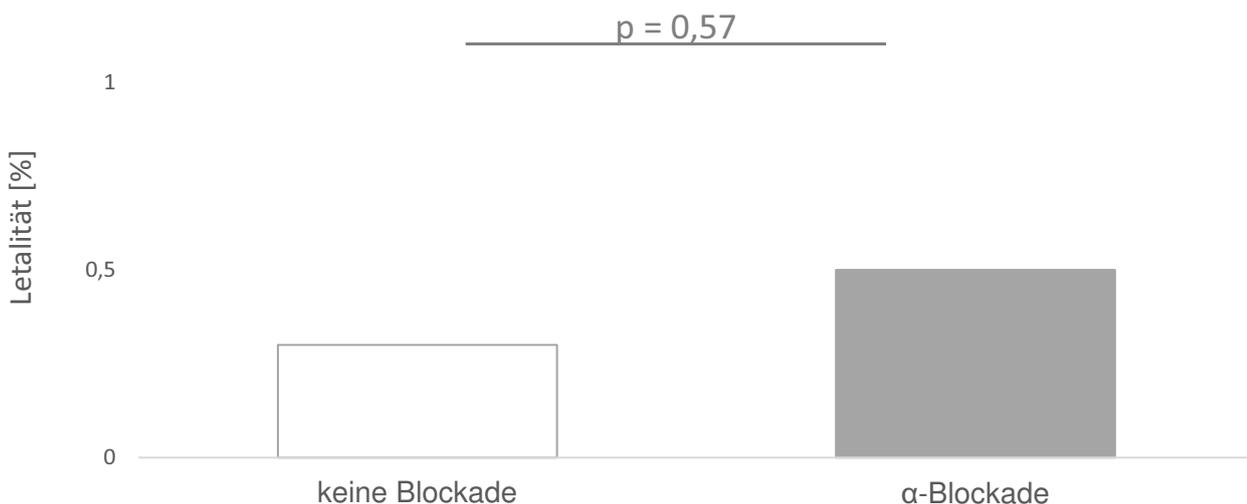


Abbildung 4: Todesfälle in den Gruppen der Patienten ohne und mit α -adrenerger Rezeptorblockade. χ^2 , $p = 0,57$. Modifiziert nach [46].

4.2 Explorative Analyse der Subgruppe Düsseldorf

In der exploratorischen Analyse der Düsseldorfer Subgruppe wurden die Datensätze von 58 Patienten ausgewertet. Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation betrug im Mittel 58 Jahre (± 14.5). Eine perioperative α -adrenerge Rezeptorblockade erhielten 45 von 58 Patienten (78 %), 13 Patienten erhielten keine α -adrenerge Rezeptorblockade. Bei elf von 58 Patienten bestand ein bekanntes hereditäres Syndrom (18,97 %). 30 von 58 Patienten zeigten präoperativ eine klinische Symptomatik, die mit einem Phäochromozytom oder Paragangliom vereinbar war (52 %). Bei 34 Patienten wurde ein minimal-invasives Operationsverfahren angewandt (61 %). 22 Patienten wurden offen operiert. In zwei Fällen fehlten Angaben zum Operationsverfahren. Vier von 57 Patienten erhielten eine Teilresektion ihrer Nebenniere (9 %). Ein Patient erhielt eine Nebennierenteilresektion und eine Paragangliomresektion in einer Operation. Die restlichen Patienten erhielten eine komplette Adrenalectomie. Sechs von 58 Patienten wiesen bilaterale Tumore auf, welche auch einseitig reseziert wurden (10 %). Diese Patienten litten alle an einem hereditären Syndrom. Zusätzlich zur Allgemeinanästhesie erhielten sieben von 58 Patienten einen PDK (12 %).

Intraoperativ wurden bei 22 von 58 Patienten systolische Blutdrücke über 180 mmHg dokumentiert (38 %). Von diesen Patienten wiesen acht systolische Blutdrücke über 200 mmHg auf (14 % von 58). Zur Senkung des Blutdruckes war bei 42 von 58 Patienten eine intraoperative Gabe von Antihypertensiva (Nitroprussid, Urapidil, Clonidin, Esmolol) nötig (72 %).

Zwei Patienten erlitten ein Ereignis, welches die Definition des Endpunktes „perioperative Komplikation“ erfüllt: Der erste Patient erlitt postoperativ eine kardiopulmonale Dekompensation auf Intermediate-Care-Station, mit nachfolgender Verlegung auf Intensivstation zur Therapie mittels nicht-invasiver Beatmung. Als kardiovaskuläre Risikofaktoren waren ein stattgehabter Insult und eine periphere arterielle Verschlusskrankheit Grad III bekannt. Bei dem zweiten Patienten kam es intraoperativ bei der Anlage des Pneumoperitoneums zur Bradykardie und anschließend zur Asystolie, welche durch die Gabe von Atropin und Suprenin erfolgreich behandelt werden konnte.

Im Mittel betrug die postoperative ICUVD $1,33 \pm 2,23$ Tage sowie die gesamte KHVD $15,47 \pm 8,83$ Tage.

Es fand sich kein perioperativer Todesfall in der Düsseldorfer Kohorte.

4.2.1 Die Assoziation einer perioperativen α -adrenergen Rezeptorblockade mit intraoperativen hypertensiven Krisen > 180 mmHg

Es fanden sich bei sieben der 13 Patienten ohne α -adrenerge Rezeptorblockade intraoperative systolische Blutdrücke über 180 mmHg, bei den 45 α -blockierten Patienten wurden 15 Fälle dokumentiert (Abbildung 5). Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit intraoperativer hypertensiver Krisen über 180 mmHg systolisch zwischen Patienten ohne und mit α -adrenerger Rezeptorblockade.

χ^2 -Test, $p = 0,21$.

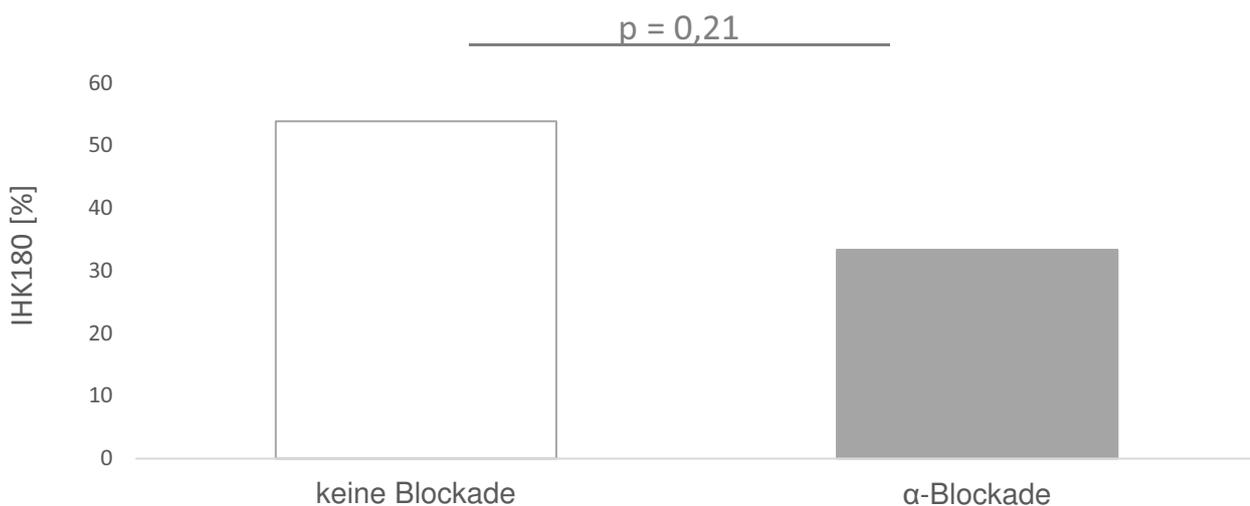


Abbildung 5: Patienten mit intraoperativen hypertensiven Krisen > 180 mmHg ohne und mit α -adrenerger Rezeptorblockade. χ^2 , $p = 0,21$.

4.2.2 Die Assoziation einer perioperativen α -adrenergen Rezeptorblockade mit der Intensivstationsverweildauer

Es fand sich kein Unterschied bei der postoperativen Verweildauer auf Intensivstation zwischen Patienten ohne und mit α -adrenerger Rezeptorblockade (Abbildung 6). t-Test, $p = 0,85$.

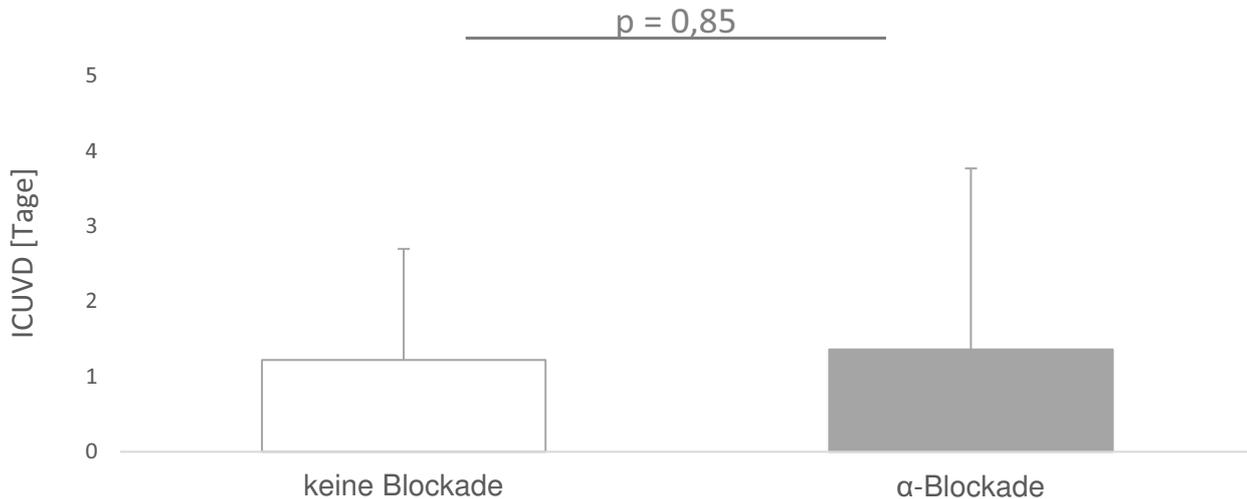


Abbildung 6: Verweildauer auf Intensivstation in Tagen von Patienten ohne und mit α -adrenerger Rezeptorblockade. t-Test, $p = 0,85$.

4.2.3 Die Assoziation einer perioperativen α -adrenergen Rezeptorblockade mit der Krankenhausverweildauer

Patienten, die eine α -adrenerge Rezeptorblockade erhielten, wiesen eine längere Krankenhausverweildauer auf als Patienten, die keine α -adrenerge Rezeptorblockade erhielten. (Abbildung 7). t-Test, $p = 0,03$.

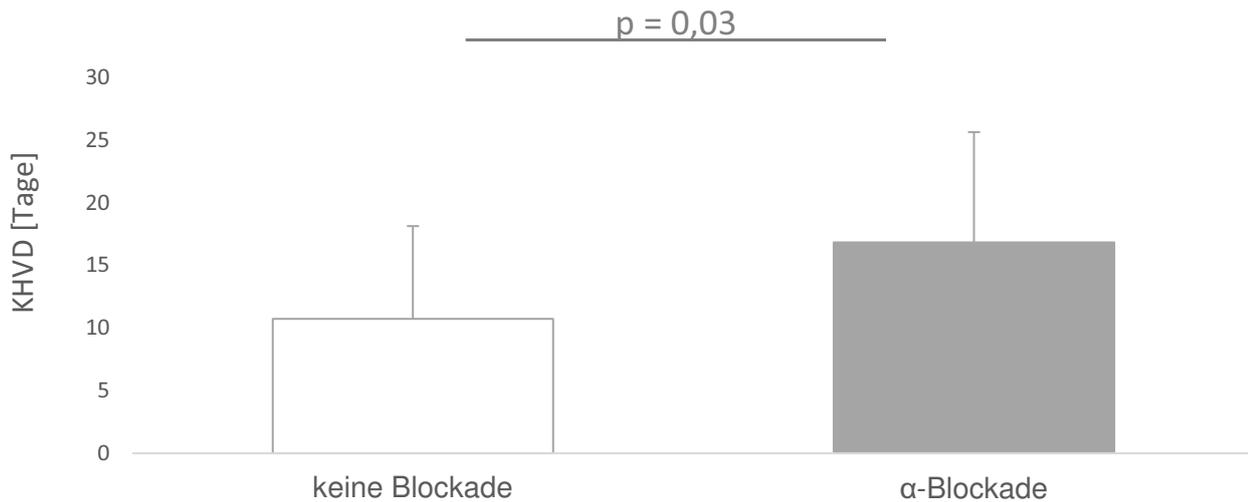


Abbildung 7: Krankenhausverweildauer in Tagen bei Patienten ohne und mit α -adrenerger Rezeptorblockade. t-Test, $p = 0,03$.

4.2.4 Erweiterte univariate Analyse: Weitere Einflüsse auf die Krankenhausverweildauer

Wir untersuchten den Einfluss a priori definierter, potenzieller Störvariablen auf die Assoziation zwischen einer perioperativen α -adrenergen Rezeptorblockade und der KVHD. Hierbei zeigte sich keine signifikante Assoziation zwischen dem Patientenalter ($p = 0,98$), dem Vorliegen eines hereditären Syndroms ($p = 0,23$), dem Vorliegen einer klinischen Symptomatik ($p = 0,21$), dem Resektionsausmaß ($p = 0,90$), der Lateralität des Tumors ($p = 0,74$) oder einer Periduralanästhesie ($p = 0,80$) mit der KVHD. Im Gegensatz dazu wiesen Patienten, die ein laparoskopisches Verfahren erhielten, eine kürzere KVHD auf (t-Test, $p = 0,04$, Abbildung 9.). Somit wurde die Art des OP-Verfahrens als Kovariate in die anschließende multivariable lineare Regressionsanalyse miteingeschlossen.

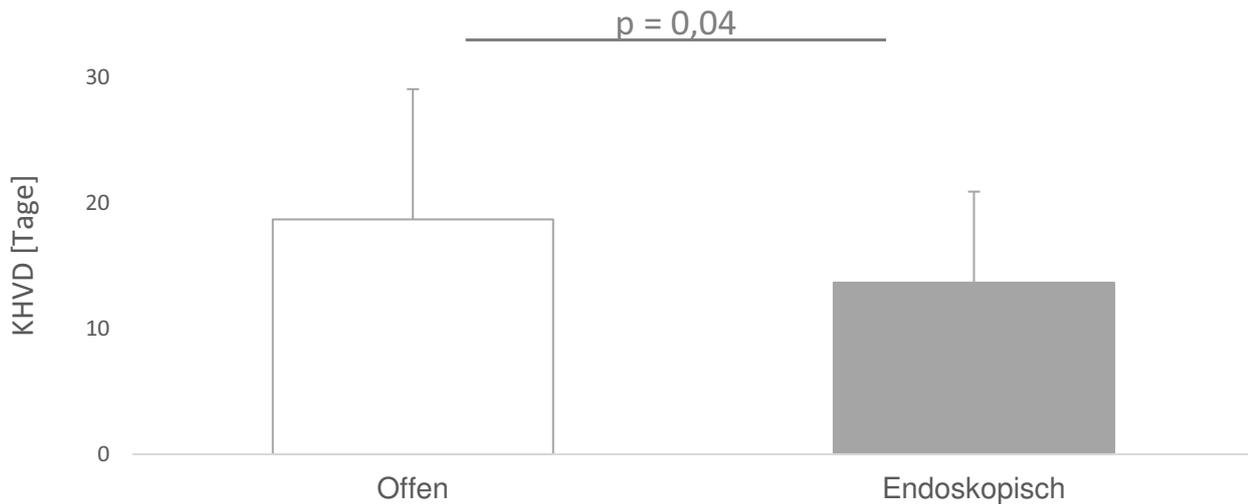


Abbildung 8: Krankenhausverweildauer in Tagen von Patienten mit offenem und endoskopischem OP-Verfahren. t-Test, $p = 0,04$.

4.2.5 Multivariate Analyse OP-Verfahren und α -adrenerge Rezeptorblockade

Es konnten 56 Patienten in das Modell eingeschlossen werden. Es zeigte sich nach Adjustierung eine signifikante Verlängerung der KHVD um 8,1 Tage (2,6; 13,6, $p < 0,01$) bei Patienten, die eine α -adrenerge Rezeptorblockade erhielten sowie eine signifikante Verkürzung der Krankenhausverweildauer um 7,0 Tage (-11,6; -2,4, $p < 0,01$) bei Patienten, die einem geschlossenen Verfahren unterzogen wurden. Die α -adrenerge Rezeptorblockade und die Art des OP-Verfahrens waren voneinander unabhängig (globales R^2 0,21, $p < 0,01$).

5 Diskussion

Die perioperative α -adrenerge Rezeptorblockade von Patienten, die eine Adrenalektomie erhalten, wird seit den 1960er Jahren aufgrund von pathophysiologischen Überlegungen durchgeführt. Das Ziel ist die Prophylaxe intraoperativer Hypertensionen, ausgelöst durch Katecholamine, die durch die chirurgische Manipulation des Tumors die systemische Zirkulation erreichen. Somit ist sie trotz sehr geringer Evidenz Bestandteil der Leitlinienempfehlung der Amerikanischen Gesellschaft für Endokrinologie [9]. Wir nahmen in der vorliegenden Arbeit an einer Untersuchung des Klinikums Essen-Mitte, geleitet durch Professor Dr. med. Harald Groeben, teil, welche die Assoziation einer α -adrenergen Rezeptorblockade mit perioperativen Komplikationen, intraoperativen hypertensiven Krisen und Letalität untersuchte [46]. Dafür wurden retrospektiv im Zeitraum von 2000 bis 2017 an 21 Zentren die Daten aus 1.860 Operationen erhoben. Weiterhin führten wir am Zentrum Düsseldorf zusätzlich zu den primären Endpunkten eine exploratorische Analyse weiterer sekundärer Endpunkte durch.

Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen intraoperativer α -adrenerger Rezeptorblockade und perioperativen Komplikationen ($p < 0,01$). Die Inzidenz intraoperativer Blutdrücke über 250 mmHg und die perioperative Letalität unterschied sich nicht in den Gruppen mit und ohne α -adrenerge Rezeptorblockade. In der Untersuchung der Subgruppe am Zentrum Düsseldorf (58 Patienten) zeigte sich weder eine Assoziation einer α -adrenergen Rezeptorblockade mit IHK > 180 mmHg noch mit der ICUVD. Es zeigte sich jedoch eine verlängerte KHVD in der Gruppe der Patienten mit α -adrenerger Rezeptorblockade ($p = 0,03$). Die anschließende multivariable lineare Regressionsanalyse bestätigte die Unabhängigkeit der Assoziation einer α -adrenergen Rezeptorblockade und der KHVD von den geprüften Störgrößen. Des Weiteren war ein endoskopisches OP-Verfahren mit einer Verkürzung der KHVD assoziiert ($p=0,04$).

5.1 Primärer Endpunkt: Perioperative Komplikationen

Zweiundachtzig Prozent der Patienten unserer Studie erhielten eine α -adrenerge Rezeptorblockade. Diese wurde größtenteils mit Phenoxybenzamin (76 %) erreicht. Ohne α -adrenerge Rezeptorblockade kam es bei 1 % der Patienten zu perioperativen Komplikationen, mit α -adrenerger Rezeptorblockade bei 7 % der Patienten. Somit kam es bei Patienten mit α -adrenerger Rezeptorblockade zu signifikant mehr perioperativen Komplikationen als bei Patienten ohne α -adrenerge Rezeptorblockade [46].

In der Gruppe der Patienten mit α -adrenerger Rezeptorblockade kam es in 98 von 1517 Fällen zu perioperativen Komplikationen. Es ist sicherlich schwerer einen direkten pathophysiologischen Zusammenhang zwischen einer respiratorischen Insuffizienz (3 dieser 98 Patienten) und einer α -adrenergen Rezeptorblockade herzustellen. Allerdings ist zu spekulieren, dass Patienten aufgrund postoperativer orthostatischer Hypotensionen später mobilisiert werden können, was die Rate postoperativer Pneumonien erhöht [47]. Alle Komplikationen aufgrund von hypo- und hypertensiven Krisen, kardialen und zentralnervösen Ereignissen, sowie Hypoglykämien (88 dieser 98 Patienten) können jedoch direkt durch eine prolongierte Hemmung der α -adrenergen Rezeptoren erklärt werden. Nach erfolgter Resektion des katecholaminproduzierenden Tumors fallen die Plasmaspiegel der endogenen Katecholamine aufgrund ihrer geringen Halbwertszeit von wenigen Minuten abrupt ab [48]. Gleichzeitig ist ein Großteil der α -Rezeptoren noch durch die lang wirksamen Rezeptorblocker besetzt, so dass die reduzierte Menge an zirkulierenden Katecholaminen zur Aufrechterhaltung einer adäquaten Gefäßspannung über Agonismus an α -adrenergen Rezeptoren nicht mehr ausreicht. Dies bedingt möglicherweise anhaltende Hypotensionen. Es konnte gezeigt werden, dass eine intraoperative Hypotension bereits ab einem mittleren arteriellen Blutdruck von 55 bis 65 mmHg über wenige Minuten mit einem erhöhten Risiko für Nieren- und Myokardschaden assoziiert ist [49, 50]. Weiterhin können intraoperative Hypotensionen ein primärer Faktor in der Pathogenese eines Schlaganfalls sein [51]. In der ersten randomisierten Studie von Futier et al. zur aggressiven Therapie perioperativer Hypotensionen konnte gezeigt werden, dass die konsequente und frühzeitige Behandlung intraoperativer Hypotensionen eine geringere Rate an postoperativen Organdysfunktionen mit sich brachte [45].

Während intraoperative Hypotensionen unter kontinuierlicher Überwachung des arteriellen Blutdrucks prinzipiell schnell erkannt und durch die Gabe beispielsweise von Vasopressoren therapiert werden können, bleiben postoperative Hypotensionen häufig unerkannt. Phenoxybenzamin hat in aufgesättigten Patienten nach Absetzen noch eine drei- bis viertägige Wirkdauer. Dies ist bedingt durch eine initial kompetitive Bindung an α -Rezeptoren, welche sich rasch zu einer kovalenten und daher irreversiblen, nicht-kompetitiven Bindung ausbildet [37, 52, 53]. Somit müssen erst neue Rezeptoren gebildet werden, damit die Zelle wieder α -adrenerg erregbar ist. Doxazosin, welches ebenfalls häufig zur α -adrenergen Rezeptorblockade verabreicht wird, verfügt über eine Halbwertszeit von 20 bis 24 Stunden [53, 54]. Dass diese pharmakokinetische Charakteristik der beiden Substanzen klinische Relevanz erlangt, zeigt die Verschiebung der Dosis-Wirkungskurve von Phenylephrin, einem α_1 -Agonist, über 24 Stunden postoperativ hinaus. Diese besteht bei Phenoxybenzamin länger als Doxazosin [40]. Weiterhin weisen Patienten, die Phenoxybenzamin erhielten, einen signifikant niedrigeren Blutdruck auf als Patienten, denen Doxazosin verabreicht wurde. [40]. Das Fehlen eines adäquaten Gefäßtonus muss durch eine erhöhte Flüssigkeitssubstitution kompensiert werden, wie in verschiedenen Studien gezeigt werden konnte [40, 55, 56]. Somit besteht selbst bei kontinuierlicher Überwachung des arteriellen Blutdrucks auf der Intensivstation die Gefahr unbeobachteter Hypotensionen, nachdem der Patient auf die Normalstation verlegt worden ist. In der POISE-2-Studie konnte gezeigt werden, dass bei kontinuierlicher Überwachung der Vitalparameter auf der Intensivstation eine intraoperative Hypotension im Mittel nach 15 Minuten erkannt wird, auf Normalstation dauert es dagegen im Mittel 150 Minuten [57].

Die perioperativen Komplikationen in Form von Hypoglykämien lassen sich ebenfalls durch den abrupt abfallenden Plasmaspiegel zirkulierender Katecholamine erklären: Hier kommt es zu einem Rebound-Effekt der Insulinausschüttung und damit zu wiederholten niedrigen Blutzuckerspiegeln [17, 58]. Daher wird postoperativ eine regelmäßige Blutzuckerkontrolle für 12 bis 24 Stunden empfohlen [58].

Die Amerikanische Gesellschaft für Endokrinologie argumentiert in ihrer Leitlinie, dass retrospektive Studien die Gabe einer α -adrenergen Rezeptorblockade unterstützen. Der Evidenzgrad dieser

Empfehlungen wird mit „niedrig“ angegeben, da diese auf vier Fallbeschreibungen und Erfahrungsberichten [31, 59-61] sowie vier retrospektiven Studien beruht [38, 62-64]. Von diesen untersucht eine Studie die perioperativen Daten von Patienten der Mayo- sowie Cleveland-Clinic: In der Mayo-Clinic wurde hauptsächlich Phenoxybenzamin zur Behandlung genutzt (98 % der Patienten), in der Cleveland-Clinic erhielten 65 % der Patienten eine Auswahl verschiedener α_1 -adrenerger Hemmstoffe (Doxazosin, Terazosin oder Prazosin), die restlichen Patienten blieben jeweils unbehandelt. In der Mayo-Clinic benötigten mehr Patienten intraoperativ den α_1 -Agonisten Phenylephrin. Die Patienten der Cleveland-Clinic wiesen intraoperativ einen höheren systolischen Blutdruck auf und benötigten mehr kristalloide und kolloidale Flüssigkeit. Es gab keinen Unterschied der Kliniken hinsichtlich des postoperativen Outcomes sowie der Krankenhausverweildauer [38].

Goldstein et al. [62] untersuchten in einer retrospektiven Arbeit 103 Phäochromozytomoperationen. 16 Operationen wurden ohne α -adrenerge Rezeptorblockade durchgeführt, davon wurden 11 (69 %) als kompliziert beschrieben. Allerdings waren keine dieser Komplikationen hämodynamisch bedingt. 67 Operationen fanden mit α -adrenerger Rezeptorblockade statt, hier wurden 57 (85 %) als unauffällig eingestuft, sieben (10 %) als mäßig kompliziert und drei (4 %) als kompliziert. Bei den restlichen Eingriffen gab es keine eindeutige Dokumentation bezüglich des Vorliegens einer perioperativen α -adrenergen Rezeptorblockade. Die Studie ist durch die Tatsache limitiert, dass die Daten auf subjektiven Einschätzungen der Operateure beruhen. Weiterhin ist eine statistische Analyse nicht vorhanden. Die Autoren empfehlen aufgrund ihrer Erfahrungswerte die präoperative Durchführung einer α -adrenergen Rezeptorblockade [65], berichten jedoch auch von Zentren, bei denen in den Händen eines erfahrenen Anästhesisten ein Eingriff ohne α -adrenergen Rezeptorblockade möglich sei – vermutlich aufgrund des Einsatzes moderner, kurzwirksamer Vasodilatoren, welche eine perioperative α -adrenerge Rezeptorblockade zur Vermeidung hypertensiver Krisen ersetzen könnten [17].

In einer weiteren Studie werteten Plouin und Kollegen 165 Operationen aus [64]. Hier stellten sich als unabhängige Faktoren perioperativer Komplikationen bereits stattgehabte Eingriffe an

Phäochromozytomen, ein präoperativ erhöhter systolischer Blutdruck (bei Ersteingriffen Odds Ratio 1,1, bei Re-Eingriffen keine erhöhte Rate perioperativer Komplikationen) sowie erhöhte Metanephrine im Urin dar. Ein Vor- oder Nachteil einer α -adrenergen Rezeptorblockade im Hinblick auf die Rate perioperativer Komplikationen wurde nicht gezeigt. Dass bereits stattgehabte Eingriffe aufgrund von Adhäsionen im Gewebe, höherer Blutungsneigung bei Lösung der Adhäsionen sowie einem unübersichtlichen Operationssitus die Komplikationsrate erhöhen, ist bekannt [66]. Es findet sich in keiner der beiden angegebenen Arbeiten eine statistische Aussage zum Vorteil einer perioperativen α -adrenergen Rezeptorblockade im Hinblick auf perioperative Komplikationen. Dies wird durch den niedrigen Evidenzgrad der Leitlinienempfehlung berücksichtigt.

5.2 Sekundärer Endpunkt: Intraoperative Hypertensive Krisen > 250 mmHg

Die vorliegende Arbeit konnte keinen Unterschied in der Inzidenz intraoperativer hypertensiver Krisen zwischen Patienten mit und ohne α -adrenerger Rezeptorblockade zeigen [46].

In der Leitlinie der Amerikanischen Gesellschaft für Endokrinologie wird auf die Arbeit von Williams et al. Bezug genommen [63], in welcher retrospektiv 47 Phäochromozytomresektionen untersucht wurden, von denen laut Autoren „ein Großteil“ mit Phenoxybenzamin behandelt wurde. 22 % der 47 Patienten wiesen vor der Behandlung mit Phenoxybenzamin systolische Blutdrücke über 200 mmHg auf. In der unmittelbar präoperativen Untersuchung zeigte kein Patient systolische Blutdrücke über 200 mmHg. Allerdings kam es bei Narkoseeinleitung bei 13 % und intraoperativ vor Tumorresektion bei 11 % zu Blutdruckkrisen über 200 mmHg systolisch. Die Autoren gehen nicht darauf ein, welche dieser Patienten mit α -adrenergen Rezeptorblockern behandelt wurden und es wurde ebenfalls keine statistische Analyse durchgeführt.

In einer weiteren retrospektiven Arbeit verglichen Stenström et al. [67] 51 Patienten, welche eine perioperative α -Rezeptorblockade erhielten mit 11 Patienten, welche keine erhielten. Die Autoren fanden signifikant weniger Blutdruckkrisen über 175 mmHg in der Gruppe mit α -adrenerger Rezeptorblockade (69 vs. 100 %). Dies unterscheidet sich von unseren Ergebnissen, da wir keinen Unterschied in der

Inzidenz von IHK250 zwischen den Patientengruppen feststellen konnten. In einer Subgruppenanalyse von Stenström et al. zeigte sich kein Vorteil einer α -adrenergen Rezeptorblockade bei Patienten mit präoperativ anhaltend erhöhtem Blutdruck, jedoch für eine α -adrenerge Rezeptorblockade bei Patienten mit präoperativ paroxysmalen Blutdruckkrisen, was das Ergebnis einer weiteren Beobachtungsstudie reflektiert [64]. Die Tatsache, dass es eine patientenseitige Ursache für den Erfolg einer α -adrenergen Rezeptorblockade geben kann, ist bis jetzt nicht im Detail untersucht worden. In unserer eigenen Subgruppenanalyse konnten wir jedoch den Einfluss patientenseitiger Faktoren wie Alter zur Zeit der Operation, präoperative Symptomatik oder Lateralität des Tumors auf die KHVD ausschließen.

Im Gegensatz zu den diskutierten Arbeiten konnten Shao et al. [55] sowie Ulchaker et al. [56] keinen Vorteil bezüglich einer perioperativen α -adrenergen Rezeptorblockade feststellen. Shao et al. verglichen die Resektion von Phäochromozytomen mit und ohne Gabe von Doxazosin. Dabei mussten in der Gruppe der Patienten, die mit Doxazosin behandelt wurden, intraoperativ signifikant mehr kolloidale Flüssigkeiten gegeben werden und die Patienten hatten einen höheren Bedarf des α -Agonisten Noradrenalin sowie des potenten Vasodilatators Nitroglycerin. Dies bedeutet, dass die Patienten mit α -adrenerger Rezeptorblockade intraoperativ eine höherer Blutdruckvariabilität aufwiesen, was durch eine verstärkte Neigung zu hypo- als auch hypertonen Entgleisungen unter einer perioperativen α -adrenergen Rezeptorblockade erklärt werden kann. Aufgrund der Assoziation zwischen intraoperativer Hypotonie und postoperativen kardiovaskulären Komplikationen [45, 49-51] kann dies die in unserer Studie erhöhte perioperative Komplikationsrate in der Gruppe der Patienten mit α -adrenerger Rezeptorblockade erklären.

Diese Ergebnisse werden weiterhin in der Arbeit von Ulchaker et al. reflektiert [56]. Hier wurden 113 Patienten entweder mit präoperativer antihypertensiver Medikation (selektive und unselektive α -Blocker, β -Blocker, Calciumantagonisten) oder ohne präoperative antihypertensive Medikation operiert. Dabei konnte auch hier wie in unserer Arbeit kein Unterschied in der Inzidenz intraoperativer Blutdrücke in den Patientengruppen gezeigt werden. Allerdings benötigten auch hier Patienten mit antihypertensiver

Medikation postoperativ signifikant mehr Flüssigkeitssubstitution und es kam zu sechs kardiovaskulären Komplikationen, alle in der Gruppe der Patienten mit antihypertensiver Medikation.

5.3 Sekundärer Endpunkt: Letalität

Die vorliegenden Daten konnten keine Assoziation zwischen der Gabe einer perioperativen α -adrenergen Rezeptorblockade und der perioperativen Letalität zeigen [46]. Erfreulicherweise ist die perioperative Letalität bei Phäochromozytomresektionen in den letzten Jahrzehnten stark gesunken, von 6,7 % Anfang der 1990er Jahre [64] auf 0,5 % in der vorliegenden Untersuchung. In der multizentrischen Studie kam es zu neun letalen Verläufen, davon erhielten acht Patienten eine α -adrenerge Rezeptorblockade. Die Todesursachen waren unterschiedlicher Genese mit Herzversagen und Sepsis als häufige Gründe, wobei zwei Patienten direkt intraoperativ verstarben.

5.4 Explorative Analyse der Subgruppe Düsseldorf

Zusätzlich zu der multizentrischen Datenerhebung, deren primäres Ziel die Untersuchung der Assoziation zwischen einer α -adrenergen Rezeptorblockade und perioperativen Komplikationen war, untersuchten wir anhand zusätzlicher Daten der Kohorte am Universitätsklinikum Düsseldorf, ob es Faktoren gibt, die den Zusammenhang dieser beiden Faktoren beeinflussen.

Von den in der Subgruppe Düsseldorf untersuchten Zielvariablen zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen der Gabe einer α -adrenergen Rezeptorblockade und einer Verlängerung der KHVD. Zur Identifikation möglicher Störvariablen überprüften wir anschließend systematisch, ob die KVHD noch durch weitere Variablen beeinflusst wird. Hierbei zeigte sich eine Korrelation der KHVD mit der Art des operativen Eingriffes: Patienten, die ein offenes operatives Verfahren erhielten, wiesen eine signifikant verlängerte KHVD auf. Dies lässt sich durch die höhere Invasivität, längere Wundheilung und höhere Schmerzintensität erklären, die offene Verfahren mit sich bringen und dadurch einen längeren stationären Aufenthalt bedingen [11]. Die Resektion über einen endoskopischen Zugang ist seit den letzten 20 Jahren das Verfahren der Wahl, dementsprechend wurden 61 % der Patienten am Zentrum Düsseldorf mittels dieses Verfahrens operiert. Die Leitlinien empfehlen die offene Resektion ab einer Tumorgöße von 6 cm sowie bei Paragangliomen [9]. Intraoperativ kann auch eine Konversion in ein offenes Verfahren nötig werden, wenn sich der Tumor nicht adäquat resezierieren lässt oder es zu einer Blutung kommt. Die Konversionsrate liegt zwischen 5 und 9,8 % [68, 69].

Wir prüften anschließend im Rahmen einer multivariaten Analyse zur Adjustierung potenzieller Störfaktoren, ob die Art des OP-Verfahrens einen Einfluss auf die Assoziation zwischen einer α -adrenergen Rezeptorblockade und der KVHD ausübt. Hier zeigte sich, dass die Gabe einer α -adrenergen Rezeptorblockade sowie das OP-Verfahren unabhängige Prädiktoren für die Dauer der KHVD sind, wobei die Gabe einer α -adrenergen Rezeptorblockade die KHVD um acht Tage erhöht und ein laparoskopisches OP-Verfahren diese um sieben Tage verringert. Das Operationsverfahren ist zugunsten des Patienten immer in der möglichst geringen Invasivität zu wählen, jedoch ebenfalls von der

Tumorgröße- und -entität abhängig und somit nicht immer als laparoskopisches Verfahren realisierbar. Im Gegensatz dazu kann die Entscheidung des Behandlers auf den Verzicht der Gabe einer α -adrenergen Rezeptorblockade möglicherweise dazu beitragen, perioperative Komplikationen und KHVD zu verringern.

Wir fanden in unserer Untersuchung keine Assoziation patientenseitiger Faktoren wie Alter zur Zeit der Operation, präoperative Symptomatik oder Lateralität des Tumors auf die Rate perioperativer Komplikationen oder KHVD. Plouin et al. beschrieben, dass bei Patienten mit Ersteingriff ein präoperativ therapierefraktärer Blutdruck mit einer erhöhten perioperativen Komplikationsrate (operativ, kardial, pulmonal) vergesellschaftet ist. Dies steht im Einklang mit der Vorstellung, dass der plötzliche Abfall des Katecholaminspiegels im Rahmen der chirurgischen Entfernung des Tumors unter α -adrenerger Rezeptorblockade für intraoperative Hypotension und kardiale Komplikationen prädisponiert [64]. Diese Vorstellung wird durch die Beobachtung von Namekawa et al. verstärkt, die berichteten, dass die initiale Tumorgröße sowie erhöhte präoperative Urinspiegel von Adrenalin und Noradrenalin mit postoperativen Hypotensionen assoziiert sind [44]. Levin et al. konnten 2015 zeigen, dass Patienten mit bekannter arterieller Hypertension unabhängig eines Phäochromozytoms perioperativ labilere Blutdrücke hatten [70]. Zusätzlich beschrieben Brunaud et al., dass bei Phäochromozytomresektionen kardiale Vorerkrankungen und weibliches Geschlecht mit einer erhöhten Rate an perioperativen Komplikationen vergesellschaftet sind [71]. Weiterhin weisen Patienten mit einer arteriellen Hypertension ein 14fach höheres Risiko auf ein kardiales Ereignis zu erleiden, wenn ein Phäochromozytom die Ursache für die Hypertension ist [72]. Es wird vermutet, dass es durch die über lange Zeit erhöhten Katecholaminspiegel im Patientenserum zu strukturellen Schäden an Myokard und Koronarien kommt [72]. Somit kann man in der Zusammenschau diskutieren, dass die vorrangige Maßnahme zur Reduktion der Rate perioperativer Komplikationen nicht die Gabe einer α -adrenergen Rezeptorblockade ist, sondern die frühzeitige Diagnose und Resektion eines Phäochromozytoms, um Langzeitschäden am kardiovaskulären System vorzubeugen. Zusätzlich muss eine α -adrenergen Rezeptorblockade über 7 - 14 Tage aufgesättigt werden [9], um einen therapeutischen Serumspiegel zu erreichen. Dieser Zeitraum der Aufsättigung

verzögert eine nötige Resektion, in welchem es zu potenziell schwerwiegenden kardialen und zentralnervösen Ereignissen kommen könnte und in geringerem Maße Myokard und Koronarien weiter geschädigt werden. Man sollte allerdings nicht ausschließen, dass es in Anbetracht des Einflusses der von Plouin et al. sowie Namekawa et al. gefundenen präoperativen patientenseitigen Risikofaktoren ein bestimmtes Patientenkollektiv geben kann, welches von einer perioperativen α -adrenergen Rezeptorblockade profitieren könnte. Dieses müsste präoperativ identifiziert werden und eventuell doch einer entsprechenden Therapie mit einer α -adrenergen Rezeptorblockade zugeführt werden. Aufgrund des langen Wirkprofils von Phenoxybenzamin sollte hier eventuell Doxazosin vorgezogen werden. Zum Vergleich der beiden Wirkstoffe gaben Prys-Roberts und Farndon an, dass in ihrer Studie alle Patienten, welche mit Phenoxybenzamin aufgesättigt wurden, präoperativ über Schwindel und orthostatische Hypotensionen klagten, in der Gruppe der mit Doxazosin behandelten Patienten waren dies nur 7,4 % [40]. Auch dieser Umstand kann im präoperativen Zeitraum der Aufsättigung zu einer Patientengefährdung führen, sollte es zu Synkopen und damit Stürzen kommen.

5.5 Limitationen

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Erörterung der Assoziation zwischen einer perioperativen α -adrenergen Rezeptorblockade und perioperativen Komplikationen, intraoperativen hypertonen Krisen und Letalität. Da es sich nicht um eine randomisierte Studie handelt, war die Gabe der α -adrenergen Rezeptorblockade eine Entscheidung des jeweiligen Behandlers, allerdings haben wir keine Daten zur konkreten Entscheidungsfindung für oder wider einer α -adrenergen Rezeptorblockade. Ebenfalls können wir aufgrund des retrospektiven Designs keine Aussage über die Kausalität der Assoziation treffen. Mit einer Inzidenz von 0,025-0,065 auf 100.000 Einwohner sind Phäochromozytome und Paragangliome sehr seltene Tumore und erschweren daher eine prospektive Studienerstellung [2]. Ein Studiendesign für eine prospektive, randomisierte Studie würde daher nur mit sehr hohem personellem und zeitlichem Aufwand zu realisieren sein.

Durch den Einschluss von 21 Zentren und einem retrospektivem Erhebungszeitraum von 2000 bis 2017 konnten wir Daten aus 1.860 Operationen erheben. Da wir Daten über 17 Jahre untersuchten, können wir nicht ausschließen, dass eine zeitabhängige Veränderung der anästhesiologischen und operativen Prozeduren einen Einfluss auf unsere Ergebnisse ausgeübt hat [16].

Auf der Basis der vorliegenden Datenlage war es uns nicht möglich, eine verlässliche Untersuchung postoperativer Hypotensionen durchzuführen.

6 Literaturverzeichnis

1. Lehnert, H., *Regulation of catecholamine synthesizing enzyme gene expression in human pheochromocytoma*. Eur J Endocrinol, 1998. **138**(4): p. 363-7.
2. Martucci, V.L. and K. Pacak, *Pheochromocytoma and paraganglioma: diagnosis, genetics, management, and treatment*. Curr Probl Cancer, 2014. **38**(1): p. 7-41.
3. Lenders, J.W., et al., *Phaeochromocytoma*. Lancet, 2005. **366**(9486): p. 665-75.
4. Maher, E.R., *Genetics of phaeochromocytoma*. Br Med Bull, 2006. **79-80**: p. 141-51.
5. Neumann, H.P., et al., *65 YEARS OF THE DOUBLE HELIX: Genetics informs precision practice in the diagnosis and management of pheochromocytoma*. Endocr Relat Cancer, 2018. **25**(8): p. T201-T219.
6. O'Riordain, D.S., et al., *Clinical spectrum and outcome of functional extraadrenal paraganglioma*. World J Surg, 1996. **20**(7): p. 916-21; discussion 922.
7. Mundschenk, J. and H. Lehnert, *Malignant pheochromocytoma*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 1998. **106**(5): p. 373-6.
8. Werbel, S.S. and K.P. Ober, *Pheochromocytoma. Update on diagnosis, localization, and management*. Med Clin North Am, 1995. **79**(1): p. 131-53.
9. Lenders, J.W., et al., *Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(6): p. 1915-42.
10. Manger, T., et al., *[Bilateral laparoscopic transperitoneal adrenalectomy in pheochromocytoma]*. Langenbecks Arch Chir, 1997. **382**(1): p. 37-42.
11. Constantinides, V.A., et al., *Systematic review and meta-analysis of retroperitoneoscopic versus laparoscopic adrenalectomy*. Br J Surg, 2012. **99**(12): p. 1639-48.
12. Birnbaum, J., A. Giuliano, and A.J. Van Herle, *Partial adrenalectomy for pheochromocytoma with maintenance of adrenocortical function*. J Clin Endocrinol Metab, 1989. **69**(5): p. 1078-81.

13. Gagner, M., A. Lacroix, and E. Bolte, *Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma*. N Engl J Med, 1992. **327**(14): p. 1033.
14. Gaur, D.D., *Laparoscopic operative retroperitoneoscopy: use of a new device*. J Urol, 1992. **148**(4): p. 1137-9.
15. Conzo, G., et al., *Current concepts of pheochromocytoma*. Int J Surg, 2014. **12**(5): p. 469-74.
16. Walz, M.K., et al., *Posterior retroperitoneoscopy as a new minimally invasive approach for adrenalectomy: results of 30 adrenalectomies in 27 patients*. World J Surg, 1996. **20**(7): p. 769-74.
17. Kinney, M.A., B.J. Narr, and M.A. Warner, *Perioperative management of pheochromocytoma*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2002. **16**(3): p. 359-69.
18. Ramakrishna, H., *Pheochromocytoma resection: Current concepts in anesthetic management*. J Anaesthesiol Clin Pharmacol, 2015. **31**(3): p. 317-23.
19. Kienbaum, P., et al., *Racemic ketamine decreases muscle sympathetic activity but maintains the neural response to hypotensive challenges in humans*. Anesthesiology, 2000. **92**(1): p. 94-101.
20. Kienbaum, P., et al., *S(+)-ketamine increases muscle sympathetic activity and maintains the neural response to hypotensive challenges in humans*. Anesthesiology, 2001. **94**(2): p. 252-8.
21. Weiskopf, R.B., *Cardiovascular effects of desflurane in experimental animals and volunteers*. Anaesthesia, 1995. **50 Suppl**: p. 14-7.
22. Desmots, J.M. and J. Marty, *Anaesthetic management of patients with phaeochromocytoma*. Br J Anaesth, 1984. **56**(7): p. 781-9.
23. Vater, M., K. Achola, and G. Smith, *Catecholamine responses during anaesthesia for phaeochromocytoma*. Br J Anaesth, 1983. **55**(4): p. 357-60.
24. Nishina, K., et al., *The efficacy of bolus administration of landiolol for attenuating tachycardia in pheochromocytoma*. Anesth Analg, 2004. **98**(3): p. 876-7; author reply 877-8.
25. Ogata, J., et al., *Managing a tachyarrhythmia in a patient with pheochromocytoma with landiolol, a novel ultrashort-acting beta-adrenergic blocker*. Anesth Analg, 2003. **97**(1): p. 294-5.

26. Plosker, G.L., *Landirolol: a review of its use in intraoperative and postoperative tachyarrhythmias*. *Drugs*, 2013. **73**(9): p. 959-77.
27. Groeben, H., et al., *Perioperative alpha-receptor blockade in pheochromocytoma surgery: an observational case series*. *Br J Anaesth*, 2017. **118**(2): p. 182-189.
28. Daggett, P., I. Verner, and M. Carruthers, *Intraoperative management of pheochromocytoma with sodium nitroprusside*. *British Medical Journal*, 1978. **2**(6133): p. 311-313.
29. Tinker, M.D. John H. and M.D. John D. Michenfelder, *Sodium Nitroprusside Pharmacology, Toxicology and Therapeutics*. *Anesthesiology*, 1976. **45**(3): p. 340-352.
30. Kanazawa, S., et al., *[Low dose vasopressin is effective for catecholamine-resistant hypotension after resection of pheochromocytoma]*. *Masui*, 2013. **62**(10): p. 1218-21.
31. Pacak, K., *Preoperative management of the pheochromocytoma patient*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. **92**(11): p. 4069-79.
32. Deetjen, P., E. Speckmann, and J. Hescheler, *Physiologie*. 4th Edition ed. 2005: Urban & Fischer.
33. Crago, R.M., J.W. Eckholdt, and J.G. Wismell, *Pheochromocytoma. Treatment with alpha- and beta-adrenergic blocking drugs*. *JAMA*, 1967. **202**(9): p. 870-4.
34. Ross, E.J., et al., *Preoperative and operative management of patients with pheochromocytoma*. *British Medical Journal*, 1967. **1**(5534): p. 191-198.
35. Adjalle, R., et al., *Treatment of malignant pheochromocytoma*. *Horm Metab Res*, 2009. **41**(9): p. 687-96.
36. Lüllmann, H., *Taschenatlas Pharmakologie*. 2014: Thieme.
37. Frölich, J.C., Kirch, W., *Praktische Arzneitherapie*. 3. Auflage ed. 2003: Springer Medizin Verlag.
38. Weingarten, T.N., et al., *Comparison of two preoperative medical management strategies for laparoscopic resection of pheochromocytoma*. *Urology*, 2010. **76**(2): p. 508 e6-11.
39. Kocak, S., S. Aydintug, and N. Canakci, *Alpha blockade in preoperative preparation of patients with pheochromocytomas*. *Int Surg*, 2002. **87**(3): p. 191-4.

40. Prys-Roberts, C. and J.R. Farndon, *Efficacy and safety of doxazosin for perioperative management of patients with pheochromocytoma*. World J Surg, 2002. **26**(8): p. 1037-42.
41. Briggs, R.S., A.J. Birtwell, and J.E. Pohl, *Hypertensive response to labetalol in phaeochromocytoma*. Lancet, 1978. **1**(8072): p. 1045-6.
42. Neumann, H.P.H., W.F. Young, Jr., and C. Eng, *Pheochromocytoma and Paraganglioma*. N Engl J Med, 2019. **381**(6): p. 552-565.
43. Bruynzeel, H., et al., *Risk Factors for Hemodynamic Instability during Surgery for Pheochromocytoma*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(2): p. 678-85.
44. Namekawa, T., et al., *Clinical predictors of prolonged postresection hypotension after laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma*. Surgery, 2016. **159**(3): p. 763-70.
45. Futier, E., et al., *Effect of Individualized vs Standard Blood Pressure Management Strategies on Postoperative Organ Dysfunction Among High-Risk Patients Undergoing Major Surgery: A Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2017. **318**(14): p. 1346-1357.
46. Groeben, H., et al., *International multicentre review of perioperative management and outcome for catecholamine-producing tumours*. BJS (British Journal of Surgery), 2020. **107**(2): p. e170-e178.
47. Wren, S.M., et al., *Postoperative pneumonia-prevention program for the inpatient surgical ward*. J Am Coll Surg, 2010. **210**(4): p. 491-5.
48. Rao, F., et al., *Catecholamines, Pheochromocytoma, and Hypertension: Genomic Insights*. 2007: p. 895-911.
49. Salmasi, V., et al., *Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds, and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Retrospective Cohort Analysis*. Anesthesiology, 2017. **126**(1): p. 47-65.
50. Walsh, M., et al., *Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension*. Anesthesiology, 2013. **119**(3): p. 507-15.

51. Bijker, J.B. and A.W. Gelb, *Review article: the role of hypotension in perioperative stroke*. Can J Anaesth, 2013. **60**(2): p. 159-67.
52. Mannelli, M., *Management and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas*. Ann N Y Acad Sci, 2006. **1073**: p. 405-16.
53. Ramachandran, R. and V. Rewari, *Current perioperative management of pheochromocytomas*. Indian J Urol, 2017. **33**(1): p. 19-25.
54. Thiel, H.e.a., *Anästhesiologische Pharmakotherapie*. 3. Auflage ed. 2014: Thieme Verlagsgruppe.
55. Shao, Y., et al., *Preoperative alpha blockade for normotensive pheochromocytoma: is it necessary?* J Hypertens, 2011. **29**(12): p. 2429-32.
56. Ulchaker, J.C., et al., *Successful outcomes in pheochromocytoma surgery in the modern era*. J Urol, 1999. **161**(3): p. 764-7.
57. Devereaux, P.J. and D.I. Sessler, *Cardiac Complications in Patients Undergoing Major Noncardiac Surgery*. N Engl J Med, 2015. **373**(23): p. 2258-69.
58. Garcia, M., et al., *Surgical and Pharmacological Management of Functioning Pheochromocytoma and Paraganglioma*, in *Paraganglioma: A Multidisciplinary Approach*, R. Mariani-Costantini, Editor. 2019: Brisbane (AU).
59. Ross, E.J., et al., *Preoperative and operative management of patients with phaeochromocytoma*. Br Med J, 1967. **1**(5534): p. 191-8.
60. Gould, A.B., Jr. and L.B. Perry, *The anesthetic management of pheochromocytoma: cases involving nonexplosive techniques, metastatic tumors, and multiple procedures*. Anesth Analg, 1972. **51**(2): p. 173-6.
61. Young, W.F., Jr., *Pheochromocytoma: 1926-1993*. Trends Endocrinol Metab, 1993. **4**(4): p. 122-7.
62. Goldstein, R.E., et al., *Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma*. Ann Surg, 1999. **229**(6): p. 755-64; discussion 764-6.

63. Williams, D.T., S. Dann, and M.H. Wheeler, *Phaeochromocytoma--views on current management*. Eur J Surg Oncol, 2003. **29**(6): p. 483-90.
64. Plouin, P.F., et al., *Factors associated with perioperative morbidity and mortality in patients with pheochromocytoma: analysis of 165 operations at a single center*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(4): p. 1480-6.
65. Orchard, T., et al., *Pheochromocytoma--continuing evolution of surgical therapy*. Surgery, 1993. **114**(6): p. 1153-8; discussion 1158-9.
66. Strik, C., et al., *Risk factors for future repeat abdominal surgery*. Langenbecks Arch Surg, 2016. **401**(6): p. 829-37.
67. Stenstrom, G., H. Haljamae, and L.E. Tisell, *Influence of pre-operative treatment with phenoxybenzamine on the incidence of adverse cardiovascular reactions during anaesthesia and surgery for phaeochromocytoma*. Acta Anaesthesiol Scand, 1985. **29**(8): p. 797-803.
68. Aggeli, C., et al., *Surgery for pheochromocytoma: A 20-year experience of a single institution*. Hormones (Athens), 2017. **16**(4): p. 388-395.
69. Gil-Cardenas, A., et al., *Laparoscopic adrenalectomy: lessons learned from an initial series of 100 patients*. Surg Endosc, 2008. **22**(4): p. 991-4.
70. Levin, M.A., et al., *Intraoperative arterial blood pressure lability is associated with improved 30 day survival*. Br J Anaesth, 2015. **115**(5): p. 716-26.
71. Brunaud, L., et al., *Predictive factors for postoperative morbidity after laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: a multicenter retrospective analysis in 225 patients*. Surg Endosc, 2016. **30**(3): p. 1051-9.
72. Stolk, R.F., et al., *Is the excess cardiovascular morbidity in pheochromocytoma related to blood pressure or to catecholamines?* J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(3): p. 1100-6.

Danksagung

Ich möchte meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Peter Kienbaum einen großen Dank aussprechen, mir die Möglichkeit gegeben zu haben dieses Thema als Grundlage meiner Dissertation zu behandeln, sowie für seine wertvollen Korrekturen und Anmerkungen bei der Erstellung meines Manuskripts.

Herrn PD Dr. med. Maximilian Schäfer möchte ich für seine wertvolle Betreuung und der Korrektur meines Manuskripts zu jeder Tages- und Nachtzeit diesseits und jenseits des Atlantiks danken.

Ein ganz besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Harald Groeben, welcher die multizentrische Studie geleitet hat, an welcher wir als Zentrum Düsseldorf teilnehmen durften, und dessen Daten ich in meiner Arbeit analysieren und veröffentlichen durfte. Auch seine wichtigen Ratschläge zum Thema Phäochromozytom und die Durchsicht meiner Dissertation waren eine große Unterstützung für mich.

Herrn Professor Dr. med. Benedikt Pannen danke ich für die Ermöglichung der Promotionsarbeit an seiner Klinik.

Meiner Frau und meinem Sohn danke ich für die vielen Stunden, die sie auf mich verzichtet haben, um mir die Zeit zu geben an meiner Dissertation zu arbeiten.

Ich danke allen meinen Freunden und meiner Familie, die mir mit wertvollen Tipps und einem offenen Ohr zur Seite gestanden haben.

Michael Stübs