

Aus der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar  
Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. T. Volk

**Blutige Punktionen im Rahmen von  
Regionalanästhesieanlagen bei antithrombotischer  
Vormedikation:  
Eine Risikoanalyse aus Registerdaten**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2023

Vorgelegt von:  
Christine Anne Gürtesch  
Geb. am: 19.04.1998 in Herbolzheim

Tag der Promotion: 08.03.2024

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. Thomas Volk

Prof. Dr. Michael Böhm

Meinen Eltern und Großeltern gewidmet

# Inhaltsverzeichnis

<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>IV</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>V</b>
<b>Anlageverzeichnis.....</b>	<b>VI</b>
<b>Abkürzungen.....</b>	<b>VII</b>
<b>1. Zusammenfassung .....</b>	<b>1</b>
1.1. Zusammenfassung.....	1
1.2. Summary.....	3
<b>2. Einleitung.....</b>	<b>4</b>
2.1. Regionalanästhesie.....	4
2.1.1. Grundlagen.....	4
2.1.2. Neuraxiale Regionalanästhesieverfahren und ihre Verwendung.....	5
2.1.3. Periphere Regionalanästhesieverfahren und ihre Verwendung .....	6
2.1.4. Blutungskomplikationen nach Regionalanästhesie .....	6
2.2. Regionalanästhesien unter antithrombotischer Medikation.....	7
2.3. Blutige Punktion .....	9
2.3.1. Definition und klinische Relevanz .....	9
2.3.2. Bekannte Risikofaktoren einer blutigen Punktion .....	9
2.4. Ziele und Fragestellung .....	10
<b>3. Material und Methodik .....</b>	<b>11</b>
3.1. Datengrundlage und Zeitraum der Datenerhebung.....	11
3.2. Ethikantrag und Datenschutz .....	11
3.3. Netzwerk zur Sicherheit in der Regionalanästhesie & Akutschmerztherapie .....	11
3.4. Datenaufbereitung und Plausibilitätsprüfung .....	12
3.4.1. Einschlusskriterien .....	12
3.4.2. Variablenselektion und Erstellung zusätzlicher Variablen .....	12
3.4.3. Plausibilitätsprüfung .....	17
3.4.4. Flussdiagramm der Datenselektion .....	19
3.5. Statistisches Vorgehen.....	20

3.5.1.	Fallzahlschätzung und Poweranalyse.....	20
3.5.2.	Multikollinearitätsanalyse.....	20
3.5.3.	Demographische Daten.....	20
3.5.4.	Primäre Analyse .....	21
3.5.5.	Sekundäre Analysen .....	22
3.5.6.	Sensitivitätsanalyse .....	23
<b>4.</b>	<b><i>Ergebnisse</i></b> .....	<b>24</b>
<b>4.1.</b>	<b>Häufigkeiten und demographische Daten .....</b>	<b>24</b>
<b>4.2.</b>	<b>Verteilung der antithrombotischen Vormedikation.....</b>	<b>27</b>
<b>4.3.</b>	<b>Primäre Analyse Antikoagulation .....</b>	<b>28</b>
4.3.1.	Multiple logistische Regression und Sensitivitätsanalyse aller Regionalanästhesieverfahren ...	28
4.3.2.	Multiple logistische Regression und Sensitivitätsanalyse der neuraxialen Regionalanästhesieverfahren .....	30
4.3.3.	Multiple logistische Regression und Sensitivitätsanalyse der peripheren Regionalanästhesieverfahren .....	32
<b>4.4.</b>	<b>Sekundäre Analyse leitliniengerechtes Absetzen .....</b>	<b>34</b>
<b>4.5.</b>	<b>Sekundäre Analyse Medikamentengruppen nach Wirkmechanismus .....</b>	<b>36</b>
<b>4.6.</b>	<b>Schlüsselergebnisse .....</b>	<b>37</b>
<b>5.</b>	<b><i>Diskussion</i></b> .....	<b>38</b>
<b>5.1.</b>	<b>Eignung der blutigen Punktion als Blutungsneigungshinweis.....</b>	<b>38</b>
<b>5.2.</b>	<b>Studiendesign, Datenerhebung, statistische Analyse .....</b>	<b>39</b>
<b>5.3.</b>	<b>Limitation.....</b>	<b>39</b>
<b>5.4.</b>	<b>Diskussion der Ergebnisse .....</b>	<b>41</b>
5.4.1.	Primäre und sekundäre Analysen .....	41
5.4.2.	Weitere unabhängige Risikofaktoren .....	43
<b>5.5.</b>	<b>Beantwortung der Fragestellung .....</b>	<b>46</b>
<b>5.6.</b>	<b>Fazit und Ausblick.....</b>	<b>47</b>
<b>6.</b>	<b><i>Literaturverzeichnis</i></b> .....	<b>48</b>
<b>7.</b>	<b><i>Anlage</i></b> .....	<b>52</b>
<b>7.1.</b>	<b>Ethikantrag.....</b>	<b>52</b>

7.2. Auflistung der Zentren, die im Rahmen des net-ra Projekts Daten für diese Analyse beigetragen haben.....	54
7.3. Auszug aus der net-ra Legende zum Register 2.1.....	55
7.4. Liste der antithrombotischen Medikation.....	59
<b>8. Veröffentlichungen .....</b>	<b>61</b>
<b>9. Danksagung.....</b>	<b>62</b>
<b>10. Lebenslauf.....</b>	<b>63</b>

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle I:</b> Demografische Daten aller, neuraxialer und peripherer Regionalanästhesien .....	<b>26</b>
<b>Tabelle II:</b> Primäres Outcome: Risiko blutiger Punktionen im Rahmen aller Regionalanästhesieverfahren.....	<b>29</b>
<b>Tabelle III:</b> Primäres Outcome: Risiko blutiger Punktionen im Rahmen neuraxialer Regionalanästhesieverfahren.....	<b>31</b>
<b>Tabelle IV:</b> Primäres Outcome: Risiko blutiger Punktionen im Rahmen peripherer Regionalanästhesieverfahren.....	<b>33</b>
<b>Tabelle V:</b> Sekundäres Outcome: Risiko blutiger Punktionen bezogen auf das Absetzen antithrombotischer Medikation.....	<b>35</b>
<b>Tabelle VI:</b> Sekundäres Outcome: Risiko blutiger Punktionen bezogen auf unterschiedliche Wirkstoffklassen.....	<b>37</b>

## **Abbildungsverzeichnis**

<b>Abbildung I:</b> Flussdiagramm der Datenselektion .....	<b>19</b>
<b>Abbildung II:</b> Häufigkeiten einzelner Wirkstoffe der plasmatischen Gerinnungshemmer .....	<b>27</b>
<b>Abbildung III:</b> Häufigkeiten einzelner Wirkstoffe der Thrombozytenaggregationshemmer .....	<b>27</b>
<b>Abbildung IV:</b> Standardisierte Differenzen aller Regionalanästhesien vor und nach Propensity-Score Matching .....	<b>28</b>
<b>Abbildung V:</b> Standardisierte Differenzen neuraxialer Regionalanästhesien vor und nach Propensity-Score Matching .....	<b>30</b>
<b>Abbildung VI:</b> Standardisierte Differenzen peripherer Regionalanästhesien vor und nach Propensity-Score Matching .....	<b>32</b>
<b>Abbildung VII:</b> Odds Ratio´s blutiger Punktionen während Regionalanästhesieanlage bei Vormedikation mit Atithrombotika .....	<b>37</b>



## **Anlageverzeichnis**

<b>Anlage 1:</b> Ethikantrag .....	<b>48</b>
<b>Anlage 2:</b> Auflistung der Zentren, die im Rahmen des net-ra Projektes Daten für diese Analyse beigetragen haben.....	<b>50</b>
<b>Anlage 3:</b> Auszug aus der net-ra Legende zum Register 2.1.....	<b>51</b>
<b>Anlage 4:</b> Liste der antithrombotischen Medikation.....	<b>55</b>

## Abkürzungen

<b>Adj.</b>	Adjustiert
<b>ASA</b>	Americian Society of Anesthesiologists
<b>ASS</b>	Acetylsalicylsäure
<b>BMI</b>	Body-Mass-Index
<b>CKD-EPI</b>	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
<b>CSE</b>	Kombinierte Spinal- und Epiduralanästhesie (engl. Combined spinal-epidural anesthesia)
<b>DGAI</b>	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V.
<b>DOAK</b>	Direkte orale Antikoagulanzen
<b>et al.</b>	et alumni
<b>GFR</b>	glomeruläre Filtrationsrate
<b>i.v.-PCA</b>	Intravenöse Patienten-kontrollierte Analgesie (engl. intravenous patient controlled analgesia)
<b>KI</b>	Konfidenzintervall
<b>N.</b>	Nervus
<b>net-ra</b>	Netzwerk zur Sicherheit in der Regionalanästhesie & Akutschmerztherapie
<b>NRA</b>	Netzwerk zur Sicherheit in der Regionalanästhesie in Deutschland
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>PSM</b>	Propensity-Score-Matching

# 1. Zusammenfassung

## 1.1. Zusammenfassung

### Hintergrund:

Das Blutungsrisiko während einer Regionalanästhesieanlage bei Patient/-innen mit antithrombotischer Medikation ist bis dato unzureichend geklärt. Deshalb wurde im Rahmen dieser Arbeit die Häufigkeit blutiger Punktionen bei Patient/-innen mit und ohne vorbestehende antithrombotische Medikation analysiert und adjustierte Odds Ratios berechnet.

### Methoden:

In diese retrospektive Kohortenanalyse wurden aus dem Netzwerk zur Sicherheit in der Regionalanästhesie & Akutschmerztherapie 65'814 Regionalanästhesien aus dem Zeitraum 2007-2019 eingeschlossen. Verglichen wurden hierbei Regionalanästhesien bei Patient/-innen, welche eine vorbestehende antithrombotische Medikation aufwiesen mit Patient/-innen ohne vorbestehende antithrombotischer Medikation. Als primärer Outcome-Parameter der multiplen logistischen Regressionsanalyse wurde die blutige Punktion gewählt, definiert als jegliche Blutaspiration während der Regionalanästhesieanlage. In der ersten sekundären Analyse wurde, ebenfalls mittels multipler logistischer Regressionsanalyse, der Einfluss des leitlinien-/zeitgerechte Absetzens der vorbestehenden antithrombotischen Medikation auf das Risiko einer blutigen Punktion untersucht. Im Anschluss erfolgte in einer zweiten sekundären Analyse analog die Untersuchung des Einflusses verschiedener antithrombotischer Wirkstoffklassen auf das Risiko einer blutigen Punktion. Analysiert wurden zunächst jeweils alle dokumentierten Regionalanästhesien, danach die Subgruppen der neuraxialen und peripheren Verfahren. Die Sensitivitätsanalyse bestand aus einer Wiederholung der Analysen in einem mittels Propensity Score gematchten Kollektiv.

### Ergebnisse:

Im Rahmen neuraxialer Regionalanästhesieanlagen bei Patient/-innen mit vorbestehender antithrombotischer Medikation konnte kein erhöhtes Risiko für blutige Punktionen verzeichnet werden, solange diese leitliniengerecht abgesetzt wurde (Adj. OR: 0,95 ; 95% KI [0,82-1,10] ;  $p=0.523$ ). Im Gegensatz hierzu hatten Patient/-innen mit vorbestehender antithrombotischer Medikation bei peripheren Regionalanästhesieanlagen ein erhöhtes Risiko für blutige Punktionen, unabhängig vom zeitgerechten Absetzen der Medikation (Adj. OR: 1,60 ; 95% KI [1,33-1,93] ;  $p<0.001$ ). Wurden vor Anlage mindestens zwei gerinnungsaktive Substanzen (Thrombozytenaggregationshemmer und/oder plasmatische Gerinnungshemmer) kombiniert, so ergab dies bei neuraxialen sowie bei peripheren Regionalanästhesien ein annähernd doppelt so hohes Risiko für eine blutige Punktion (Adj. OR: 1,89 ; 95% KI [1,48-2,40] ;  $p<0.001$ ).

**Zusammenfassung:**

Das Blutungsrisiko im Rahmen neuraxialer Regionalanästhesien bei vorbestehender antithrombotischer Medikation ist nicht erhöht, so lange die Medikation den Leitlinien entsprechend pausiert/abgesetzt wird. Die Leitlinien scheinen hier effektiv das Risiko blutiger Punktionen zu reduzieren. Bei peripheren Verfahren erhöht eine vorbestehende antithrombotische Medikation das Risiko für blutige Punktionen unabhängig vom zeitgerechten Absetzen nach Maßgabe der behandelnden ärztlichen Personals. Dies scheint im Fehlen expliziter Vorgaben begründet zu sein. Eine Ausarbeitung eigener Leitlinien für periphere Regionalanästhesien, insbesondere für Blockaden mit hohem Blutungsrisiko, sollte deshalb in Betracht gezogen werden. Insbesondere die Kombination aus zwei oder mehr antithrombotisch wirksamen Medikamenten birgt ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko.

## **1.2. Summary**

### **Background:**

The risk of bleeding during regional anesthesia implementation in patients on antithrombotic therapy remains poorly characterized. We; therefore, analyzed bloody tap rates and adjusted ORs comparing patients who take antithrombotic medications with those who do not.

### **Methods:**

65,814 qualifying regional anesthetics (2007–2019) from the Network for Safety in Regional Anesthesia and Acute Pain Therapy registry were included in a retrospective cohort analysis. Procedures in patients who took antithrombotic drugs were compared with procedures in patients who did not. The primary outcome was bloody puncture, defined as any kind of blood aspiration during placement. Secondly, we considered timely discontinuation of thromboprophylaxis and the impact of various drug classes. As a sensitivity analysis, we used propensity matched groups.

### **Results:**

Bloody neuraxial blocks were no more common in patients who took antithrombotic medications (adjusted OR 0.95; 95% CI 0.82 to 1.10;  $p=0.523$ ) so long as they were paused per guideline. In contrast, patients on antithrombotic therapy were more likely to have a bloody puncture during peripheral nerve block implementation (adjusted OR 1.60; 95% CI 1.33 to 1.93;  $p<0.001$ ) irrespective of whether therapy was discontinued. Across both peripheral and neuraxial blocks, concurrent use of more than one platelet and/or coagulation cascade inhibitor nearly doubled the odds (adjusted OR, 1.89; 95% CI 1.48 to 2.40;  $p<0.001$ ).

### **Summary:**

Patients on antithrombotic therapy receiving peripheral blocks are at increased risk for bloody punctures irrespective of discontinuation practice. Patients having neuraxial blocks are not at increased risk so long as antithrombotics are stopped per guidelines. Patients who take combined medications are at especially high risk. Guidelines for discontinuing antithrombotic treatments for neuraxial anesthesia appear to be effective and should possibly be extended to high-risk peripheral blocks.

## **2. Einleitung**

### **2.1. Regionalanästhesie**

#### **2.1.1. Grundlagen**

Unter Regionalanästhesie versteht man eine Reihe von Anästhesieverfahren zur Schmerzausschaltung bestimmter Körperregionen, bei denen durch gezielte perineurale Lokalanästhetikuminjektion eine örtlich und zeitlich begrenzte Nervenblockade erzielt wird.

Die Grundlage einer jeden Regionalanästhesie ist die präzise Kenntnis der anatomischen Beziehungen zwischen der/den Zielstruktur/en und deren Umgebung <sup>1, 2</sup>. Anatomische Leitstrukturen dienen in allen Fällen als Orientierungshilfe. Das Heranführen der Injektionsnadel an den oder die Nerven kann mittels elektrischer Nervenstimulation erfolgen und/oder unter Verwendung von Ultraschall als bildgebendes Verfahren können wichtige Strukturen visualisiert werden.

Regionalanästhesieverfahren lassen sich sowohl als Single-shot Verfahren, als auch als Katheterverfahren durchführen. Bei Single-shot Verfahren werden die Nerven durch die einmalige Applikation von Lokalanästhetikum für einen bestimmten Zeitraum blockiert, welcher im Wesentlichen durch die Wirkdauer des Lokalanästhetikums und die lokale Resorption bestimmt wird. Dahingegen können durch Katheterverfahren Nerven im Rahmen einer kontinuierlichen oder wiederholten Lokalanästhetikagabe über einen längeren Zeitraum blockiert werden. Dies bietet den Vorteil einer bedarfsgerechten, nebenwirkungsarmen regionalen Analgesie und die Möglichkeit des Verzichts auf systemisch wirksame Analgetika <sup>1</sup>. Regionalanästhesieverfahren haben daher heute einen festen Stellenwert sowohl im perioperativen Umfeld als auch in der postoperativen Schmerztherapie und gelten als sehr sicher <sup>3</sup>.

Regionalanästhesieverfahren werden je nach Punktionslokalisation untergliedert in neuraxiale und periphere Techniken.

### 2.1.2. Neuraxiale Regionalanästhesieverfahren und ihre Verwendung

Unter dem Begriff der neuraxialen Regionalanästhesien werden Spinalanästhesien, Epiduralanästhesien und kombinierte spinale und epidurale Anästhesien (CSE-Verfahren) zusammengefasst. Verwendung finden sie bei Eingriffen, welche am Körperstamm stattfinden und bei jenen, bei der eine Blockierung der gesamten unteren Körperhälfte erforderlich ist <sup>3</sup>.

Bei der Spinalanästhesie wird das Lokalanästhetikum mittels einer Nadel in den Liquorraum appliziert, womit sowohl eine vollständige sensorische als auch motorische Blockade innerhalb kürzester Zeit erreicht werden kann <sup>1,3</sup>. Die Spinalanästhesie wird im perioperativen Umfeld insbesondere als Single-Shot Verfahren durchgeführt. Einsatz findet die Spinalanästhesie im Rahmen der Geburtshilfe <sup>4</sup>, bei Eingriffen an den unteren Extremitäten <sup>3</sup> sowie auch im Rahmen von elektiven Totalhüftarthroplastiken <sup>5</sup>, Eingriffen an den Urogenitalorganen <sup>1</sup> und bei Leistenhernien-Operationen.

Als Zielort des Lokalanästhetikums bei Epiduralanästhesien dient der Epiduralraum, welcher sich zwischen dem Lig. flavum und der Dura mater befindet. Mittels Diffusion gelangt das Lokalanästhetikum zu den paravertebralen Nerven, welche hierdurch blockiert werden <sup>1</sup>. Die Qualität der sensomotorischen Blockade wird über das verwendete Lokalanästhetikum und dessen Konzentration gesteuert. Werden niedrige Konzentrationen verwendet, so kann die Gehfähigkeit der Patient/-innen bei gleichzeitiger suffizienter Schmerzausschaltung erhalten werden <sup>1,3,4</sup>. Dies kann zu einer frühzeitigen postoperativen Mobilisierung beitragen, welches im klinischen Setting auch als „walking epidural“ bezeichnet wird <sup>4</sup>. Über die applizierte Menge an Lokalanästhetikum kann die segmentale Ausdehnung beeinflusst werden <sup>3</sup>. Zudem kann nach Auffinden des Epiduralraumes entweder ein einfacher Block oder das Einführen eines Katheters erfolgen. Wird ein Katheter platziert, so kann über diesen postoperativ eine kontinuierliche Analgesie erfolgen <sup>1,3</sup>. Verwendet wird die Epiduralanästhesie unter anderem im Rahmen von Thorakotomien <sup>5</sup>, bei offenen bauchchirurgischen Eingriffen wie zum Beispiel der kolorektalen Chirurgie <sup>5</sup>, bei der laparoskopischen Hysterektomie <sup>5</sup> und in der geburtshilflichen Analgesie <sup>1,3,6</sup>. Auch im Rahmen komplexer Wirbelsäulen-Eingriffe kann sie verwendet werden <sup>7</sup>.

Eine CSE vereint die Vorteile beider Verfahren, in dem sie den schnellen Wirkeintritt der schmerzlindernden Spinalanästhesie mit der langfristigen Gabe von Medikamenten zur Schmerzausschaltung über einen epiduralen Katheter kombiniert. Sie findet unter anderem Anwendung im Rahmen von offenen Hysterektomien <sup>5</sup> und auch auf dem Gebiet der Geburtshilfe <sup>6,8,9</sup>.

### **2.1.3. Periphere Regionalanästhesieverfahren und ihre Verwendung**

Bei peripheren Verfahren werden ein bestimmter Nerv oder ein Nervengeflecht proximal des Operationsgebietes blockiert, wobei die Anästhesie sich somit auf eine Körperseite oder eine Körperregion bezieht<sup>3</sup>. Der Zielort des Lokalanästhetikums ist hier der perineurale Raum<sup>3</sup>. Zunehmend werden Ultraschallgeräte zur Hilfe genommen, um Zielstrukturen und deren Umgebung visualisieren zu können<sup>1</sup>. Analog zu den neuraxialen Regionalanästhesien können auch periphere Verfahren als einfache Blockaden (Single-shot Verfahren) oder mittels Katheterverfahren durchgeführt werden. Analog zu der Epiduralanästhesie kann mit Variierung der Lokalanästhetika-Konzentration entweder ein kompletter sensomotorischer Block oder eine sensorische Blockade bei erhaltener Motorik erfolgen<sup>3</sup>. Anwendung finden periphere Regionalanästhesieverfahren bei einer Vielzahl von operativen Eingriffen im Bereich der Extremitäten wie beispielsweise Osteosynthesen, totale Knieendoprothetik<sup>10</sup> oder im Rahmen von Operationen an den Mammae<sup>11</sup>. Aber auch bei Rippenfrakturen<sup>1</sup> sowie bei Leistenhernien-Operationen<sup>5</sup> finden sie Verwendung.

### **2.1.4. Blutungskomplikationen nach Regionalanästhesie**

Blutungskomplikationen im Zusammenhang mit Regionalanästhesien sind selten, jedoch potentiell schwerwiegend und lebensbedrohlich.

Im Rahmen neuraxialer Nervenblockaden können in sehr seltenen Fällen Hämatome im Spinalraum auftreten. Diese sind typischerweise im Subarachnoidalraum (spinales Hämatom) und/oder Epiduralraum (epidurales Hämatom) zu finden und entstehen bei akzidenteller Verletzung der posterioren spinalen und/oder epiduralen Venen und Arterien<sup>12</sup>. Der knöcherne Wirbelkanal stellt hierbei einen starren, präformierten Raum dar, in dem bereits kleine Mengen Blut schnell zu einer Myelonkompression führen können. Somit kann sich rasch eine kompressionsbedingte Rückenmarksverletzung entwickeln<sup>13</sup>. Blutungen können sowohl während der Punktion, während der Kathetereinlage oder während der Entfernung des Katheters auftreten<sup>12</sup>.

Als Folge spinaler oder epiduraler Hämatome werden beschrieben: lokale oder ausstrahlende Schmerzen, Parästhesien, Sensibilitätsminderungen, motorische Defizite wie Paresen oder die Paralyse einer oder mehrerer Extremitäten, Inkontinenz als Folge einer Blasen-/Mastdarmstörung und der Tod<sup>12, 14-16</sup>. Das Risiko bleibender neurologischer Schäden mit nachfolgender Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens ist nach einem stattgehabten spinalen oder epiduralen Hämatom hoch<sup>12, 14, 16, 17</sup>. Trotz der zunehmend besseren diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten der genannten Hämatome und des daraus resultierenden besseren Outcomes<sup>14</sup>, ist weiterhin die Prävention solcher Blutungsereignisse ein zentraler Bestandteil einer jeden neuraxialen Regionalanästhesie.



Auch für periphere Regionalanästhesien sind Blutungskomplikationen beschrieben. In der Literatur finden sich Fallberichte von Neuropathien, welche durch hämatombedingte Nervenkompression oder Verletzungen der Vasa nervorum entstehen können<sup>18</sup>. Besonders bei tiefen Nervenblockaden wie dem Psoaskompartimentblock oder den proximalen Nervus ischiadicus Blockaden sind Blutungen gefürchtet, da hier die zu anästhesierenden Nerven häufig in unmittelbarer Nähe großkalibriger Gefäße liegen. Frühe Warnzeichen wie Schwellungen oder sichtbare Hämatomzeichen fehlen, eine Gefäßkompression zum Stoppen der Blutung ist oftmals nur unvollständig oder gar nicht möglich<sup>18</sup>. Daher besteht die Gefahr eines großen Blutverlustes mit anschließendem hämorrhagischen Schock, welcher zur Transfusionsbedürftigkeit bis hin zum Tod führen kann<sup>13,18</sup>.

Aufgrund der Seltenheit dieser Komplikation basiert der aktuelle Kenntnisstand zu Blutungsereignissen während Regionalanästhesien hauptsächlich auf Case Reports und einzelnen Reviews. In Case-Reports werden jedoch vor allem diejenigen Fälle erwähnt, welche sich als besonders schwerwiegend und mit bleibenden Schäden gezeigt haben. Milde Fälle oder Fälle mit vollständigem Symptommrückgang nach einer Blutungskomplikation werden weniger häufig veröffentlicht. Das Aussondieren möglicher Risikofaktoren im Rahmen größerer randomisiert-kontrollierter Studien ist durch die niedrigen Inzidenzen stark erschwert.

## **2.2. Regionalanästhesien unter antithrombotischer Medikation**

In einer laufend älter werdenden Gesellschaft mit steigender Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen<sup>19</sup> finden sich zunehmend Patient/-innen mit einer antithrombotisch wirksamen Medikation im klinischen Alltag. Eine häufig eingenommene Substanz ist Acetylsalicylsäure (ASS). Der Thrombozytenaggregationshemmer ist unter anderem indiziert zur Akutmaßnahme bei Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom<sup>20</sup>, zur Rezidiv- und Sekundärprophylaxe nach stattgefundenem Myokardinfarkt<sup>20</sup> und zur Sekundärprävention nach stattgefundenem ischämischen Schlaganfall ohne Vorhofflimmern. Clopidogrel wird häufig zusammen mit ASS in der Akuttherapie und Sekundärprävention akuter Koronarsyndrome sowie Myokardinfarkte<sup>20</sup> verwendet. Aus der Gruppe der plasmatischen Gerinnungshemmer werden Heparine im Krankenhaus regelmäßig verabreicht. Sie dienen in niedriger Dosierung als Thromboseprophylaxe während des stationären Aufenthaltes. Zudem werden sie in therapeutischer Dosierung insbesondere zur Therapie von Thrombosen, Lungenarterienembolien sowie zur Auflösung von Thromben bei Vorhofflimmern eingesetzt. Auch Vitamin-K-Antagonisten sowie die in den letzten Jahren zunehmend an Beliebtheit gewinnenden direkten oralen Antikoaganzien (DOAK) sind insbesondere in der langfristigen Thromboembolieprophylaxe nach tiefer Beinvenenthrombose oder Lungenarterienembolie häufig eingenommene Präparate. Im Hinblick auf die Zunahme multipler Komorbiditäten<sup>21</sup>

werden auch immer häufiger zwei oder mehr antithrombotisch wirksame Medikamente eingenommen. Als Beispiele sind hier die Kombination aus Acetylsalicylsäure und Clopidogrel sowie Acetylsalicylsäure und direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) oder Vitamin K-Antagonisten zu nennen.

Es ist anzunehmen, dass die Einnahme gerinnungshemmender Substanzen auch während der Durchführung von Regionalanästhesien zu einer erhöhten Blutungsneigung führen kann. Um Blutungskomplikationen zu vermeiden, sollte ein besonderes Augenmerk auf antithrombotisch behandelte Patient/-innen gelegt werden. Es finden sich Hinweise, dass unfraktioniertes Heparin im Rahmen neuraxialer Regionalanästhesien einen Risikofaktor für spinale Hämatom darstellen könnte<sup>22</sup>. Zudem wird beschrieben, dass die Kombination aus zwei oder mehr antithrombotischen Medikamenten zu einer deutlichen Risikosteigerung in Bezug auf mögliche Blutungen führen könnte<sup>22</sup>.

Aus diesem Grund wurden nationale und internationale Leitlinien und Empfehlungen erarbeitet, die notwendige Zeiträume für das Absetzen unterschiedlichster Antithrombotika vor Anlage einer Regionalanästhesie bzw. vor dem Entfernen eines Regionalanästhesiekatheters angeben<sup>23-26</sup>. Diese beschränken sich zum aktuellen Zeitpunkt jedoch auf neuraxiale Regionalanästhesieverfahren sowie Empfehlungen für einzelne Präparate, nicht aber für die Kombination mehrerer Substanzen. Konkrete Vorgaben für periphere Regionalanästhesien wurden bisher nicht erarbeitet, da das Risiko peripherer Blutungskomplikationen unter vorbestehender antithrombotischer Medikation unbekannt ist und es keine evidenzbasierten Studien gibt, auf die Empfehlungen gestützt werden könnten. Somit ist der Umgang mit einer blutverdünnenden Medikation vor Anlage peripherer Regionalanästhesien von der ärztlichen Einschätzung der Kompressionsmöglichkeiten an der punktierten Stelle, der benachbarten Vaskularität und den damit verbundenen potentiellen Blutungskomplikationen abhängig<sup>23, 25, 26</sup>. Erste Ansätze zur evidenzbasierten Einschätzung des Blutungsrisikos für periphere Punktionslokalisationen und interfasziale Blöcke, basierend auf Konsensempfehlungen und Expertenmeinungen, wurden im Jahre 2019 durch Tsui BCH et al. und 2022 durch Kietai S. et al. veröffentlicht<sup>26, 27</sup>.

## **2.3. Blutige Punktion**

### **2.3.1. Definition und klinische Relevanz**

Als blutige Punktion (engl. Bloody tap) wird im net-ra Register eine Punktion definiert, bei der es zu einer sichtbaren Blutaspiration über die Nadel oder den Katheter kommt (siehe Anlage 3).

Nicht jede blutige Punktion führt zu schwerwiegenden Blutungskomplikationen <sup>27</sup>. In der Literatur wird die blutige Punktion jedoch regelmäßig als Surrogatparameter für mögliche Blutungsereignisse verwendet <sup>12, 22, 28</sup>. Im Zusammenhang mit der Entstehung spinaler Hämatome wird die blutige Punktion sogar als Hochrisikofaktor beschrieben <sup>22</sup>. Bos EME. et al beschreiben, dass ein stattgehabter Bloody Tap einen Einflussfaktor für das Persistieren neurologischer Defizite nach spinalen Hämatomen darstellen kann <sup>12</sup>.

### **2.3.2. Bekannte Risikofaktoren einer blutigen Punktion**

Trotz der geringen Häufigkeit finden sich in der Literatur Hinweise auf mögliche Risikofaktoren für das Auftreten einer blutigen Punktion während einer Regionalanästhesieanlage. Mehrfach beschrieben ist, dass die Verwendung von Ultraschallverfahren bei peripheren Regionalanästhesien im Gegensatz zu anderen Verfahren wie Nervenstimulation mit einer geringeren Rate an blutigen Punktionen einhergeht <sup>29-33</sup>. Mit Ultraschall lassen sich die zu anästhesierende Zielstruktur (Nerv oder Nervengeflecht), ggfs. vorliegende anatomische Varianten und die umgebenden Strukturen visualisieren <sup>31</sup>. So können Gefäße erkannt und das Risiko einer unbeabsichtigten Gefäßpunktion minimiert werden. Ob die Verwendung von Ultraschall bei neuraxialen Verfahren ebenfalls zu einer Risikoreduktion für blutige Punktionen führen kann, ist bisher aufgrund der zu seltenen Anwendung im klinischen Alltag trotz beschriebener Vorteile nicht untersucht <sup>34</sup>. Kubulus et al. konnten für periphere Regionalanästhesien zeigen, dass unter Sedierung oder Narkose höhere Raten blutiger Punktionen auftraten als bei wachen Personen <sup>35</sup>. Bei neuraxialen Verfahren zeigte sich diesbezüglich kein Unterschied. Das Risiko einer blutigen Punktion scheint darüber hinaus mit dem Ort der Punktion zu variieren. Besonders gefährdet scheinen lumbale Epiduralanästhesien <sup>36</sup> sowie periphere Psoas-Kompartiment-Blockaden <sup>28</sup> zu sein. Auch ein hoher American Society of Anesthesiologists-Score (ASA-Status) scheint das Risiko für blutige Punktionen zu steigern <sup>36</sup>.

## 2.4. Ziele und Fragestellung

Das Risiko für Blutungskomplikationen während der Durchführung einer Regionalanästhesie ist insbesondere bei Patient/-innen mit antithrombotischer Medikation nicht quantifiziert. Die bestehenden Leitlinien für neuraxiale Regionalanästhesien geben dem ärztlichen Personal Anhaltspunkte, wie mit antithrombotischen Medikamenten peripunktionell zu verfahren ist, während solche Vorgaben für periphere Punktionen nicht existieren. Bisher ist unklar, ob das Einhalten bestehender Leitlinien zu einer Reduktion der Auftretenswahrscheinlichkeit von blutigen Punktionen führt. Auch ein möglicher Zusammenhang zwischen der Wirkstoffklasse der antithrombotischen Medikation und dem Auftreten von blutigen Punktionen ist nicht untersucht. Die Identifikation zusätzlicher unabhängiger Risikofaktoren könnte darüber hinaus Ansätze liefern, individuelle Risikoprofile für einzelne Patient/-innen herauszuarbeiten, um Punktionsrisiken besser einschätzen zu können.

Mit dieser Studie sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. *Beeinflusst eine vorbestehende antithrombotische Medikation das Risiko einer blutigen Punktion während der Anlage einer Regionalanästhesie?*
2. *Hat das zeitgerechte Absetzen der vorbestehende antithrombotischen Medikation Auswirkungen auf das Risiko blutiger Punktionen?*
3. *Beeinflusst der Wirkmechanismus der vorbestehenden antithrombotischen Medikation das Risiko einer blutigen Punktion?*

### **3. Material und Methodik**

#### **3.1. Datengrundlage und Zeitraum der Datenerhebung**

Analysiert wurden anonymisierte Routinedaten aus dem Register des „Netzwerk zur Sicherheit in der Regionalanästhesie & Akutschmerztherapie“ (net-ra) <sup>37</sup> im Zeitraum 01.01.2007 - 31.12.2019. Auf Grundlage des eingereichten Studienprotokolls, welches auch eine detaillierte statistische Analyseplanung beinhaltete, wurde der Datensatz am 04.06.2020 durch den wissenschaftlichen Beirat des Registers freigegeben und dem Studienteam zur Verfügung gestellt.

#### **3.2. Ethikantrag und Datenschutz**

Die Freigabe für die vorliegende Analyse wurde durch die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes am 15. April 2020 mit der Kennziffer Bu 75/20 erteilt (Anlage 1). Da ausschließlich anonymisierte Daten verwendet wurden, war gemäß Datenschutzverordnung (Verordnung (EU) 2016/679 des Europäischen Parlaments und des Rates, Erwägungsgrund 26, EUR-Lex - 32016R0679 - EN - EUR-Lex (europa.eu)) kein patientenseitiges Einverständnis erforderlich.

#### **3.3. Netzwerk zur Sicherheit in der Regionalanästhesie & Akutschmerztherapie**

Der Grundbaustein des Registers „Netzwerk zur Sicherheit in der Regionalanästhesie in Deutschland“ (NRA) wurde 2005 durch den Wissenschaftlichen Arbeitskreis Regionalanästhesie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) gelegt <sup>38</sup>. Die Idee war, klinische Routinedaten zu Regionalanästhesieverfahren und der invasiven postoperativen Schmerztherapie (kontinuierliche Regionalanästhesie und intravenöse patientenkontrollierte Analgesie) multizentrisch standardisiert zu erheben und die Daten in einem Register für Forschungszwecke zur Verfügung zu stellen. Nach einer Entwicklungsphase von 2 Jahren wurde das Register 2007 in Betrieb genommen. 2017 wurde das Register umfangreich überarbeitet und erweitert, um neuen Fragestellungen und Anforderungen an das Register Raum zu schaffen <sup>39</sup>. Abgeschlossen wurden die Arbeiten 2018 mit einer Namensänderung von „NRA“ zu „net-ra“, womit dem Netzwerk der neue Name „Netzwerk zur Sicherheit in der Regionalanästhesie & Akutschmerztherapie“ verliehen wurde <sup>40</sup>. Detaillierte Informationen bietet die projekteigene Homepage [www.net-ra.eu](http://www.net-ra.eu).

Erhoben werden eine Vielzahl von perioperativen Parametern, welche sich auf Regionalanästhesieanlagen und die postoperative Akutschmerztherapie der Patient/-innen beziehen <sup>41</sup>. Die für die vorliegende Studie relevanten Parameter finden sich in **Anlage 3** (Auszug aus der net-ra Legende zum Register 2.1.). Die Behandlungsdaten werden lokal in

den einzelnen teilnehmenden Zentren vom behandelnden ärztlichen und pflegerischen Personal im Rahmen der Routinedokumentation erfasst. Es bestehen jedoch klar definierte Vorgaben, wie die Daten zu erheben sind. Anschließend erfolgt eine Übertragung der anonymisierten Daten aus den teilnehmenden Zentren in das net-ra Register. Hierbei liefern alle Zentren unterschiedlich viele Daten und das Einspeisen ist nicht zu jedem Zeitpunkt gleichmäßig. Eine direkte Prüfung der Daten auf Vollständigkeit erfolgt hierbei nicht, da nicht alle Eingabefelder Pflichtfelder sind. Die Anforderungen der Datensicherheit sind hinreichend erfüllt, denn im net-ra werden lediglich anonymisierte Daten gespeichert.

### **3.4. Datenaufbereitung und Plausibilitätsprüfung**

Die im Zeitraum vom 01.01.2007 - 31.12.2019 im Register gespeicherten Daten wurden dem Studienteam als Excel-Tabelle zur Verfügung gestellt. Die Datenbearbeitung erfolgte ebenfalls in Excel (Excel 2016, Microsoft Corporation, Redmond, USA). Der Datensatz beinhaltete vor Bereinigung der Daten 215'547 Patientenfälle mit insgesamt 222'939 Akutschmerztherapieverfahren aus 26 Krankenhäusern.

#### **3.4.1. Einschlusskriterien**

Eingeschlossen wurden alle Akutschmerzverfahren, welche im Zeitraum zwischen dem 01.01.2007 - 31.12.2019 durchgeführt wurden und denen eine eindeutige Identifikationsnummer (SYS-ID) zugeordnet werden konnte. Es wurden nur Verfahren von Patient/-innen ohne bestehende Gerinnungsstörung und aus Zentren mit mehr als 100 dokumentierten Fällen eingeschlossen.

#### **3.4.2. Variablenselektion und Erstellung zusätzlicher Variablen**

Für den Analysedatensatz wurden die im Studienprotokoll vordefinierten peripunktionellen Parameter extrahiert. Anlage 3 (Auszug Legende net-ra Register) zeigt die Definitionen der verwendeten Parameter. Es folgte die Neuberechnung der für die Analyse notwendigen Variablen gemäß Studienprotokoll. Nachfolgend werden alle in der Analyse verwendeten Variablen erläutert und definiert.

**Lokalisation (berechnet)**: Unter dem net-ra Parameter *Lokalisation* werden im Register sowohl Regionalanästhesieverfahren als auch i.v.-PCA's zusammengefasst. Für diese Studie relevant waren jedoch nur die Regionalanästhesieverfahren, weshalb 3'805 i.v.-PCA-Verfahren (siehe 3.4.2.) nicht eingeschlossen wurden. Im Anschluss wurde aus dem Parameter *Lokalisation* eine neue Variable **Lokalisation (berechnet)** generiert, in der die unter *Lokalisation* angegebenen Regionalanästhesieverfahren in periphere und neuraxiale Verfahren dichotomisiert wurden. Zu peripher wurden folgende Angaben zusammengefasst:

peripher Plexus cervicalis, peripher interskalenär, peripher Nervus (N.) suprascapularis, peripher supraklavikulär, peripher infraklavikulär, peripher axillär, peripher N. femoralis, peripher N. saphenus, peripher N. obturatorius, peripher N. ischiadicus, peripher sonstiger Nerv, laterale Bauchwand, laterale Thoraxwand, Rectusscheide, Peniswurzel und Fuß. Zu neuraxial wurden folgende Angaben zusammengefasst: Rückenmarks (RM)-nah epidural thorakal, RM-nah epidural lumbal, RM-nah epidural kaudal, RM-nah intrathekal, RM-nah CSE, paravertebral. Psoas-Kompartiment-Blocks wurden aufgrund der einzigen nationalen Leitlinie für periphere Nervenblockaden, erstellt durch die German Society for Anesthesiology and Intensive Care Medicine <sup>42</sup> aus dem Jahr 2005, in die Gruppe der neuroaxialen Regionalanästhesieverfahren eingeteilt. Diese gab die klare Empfehlung Psoas-Kompartiment-Blöcke wie epidurale Blockaden zu handhaben, da sie ein deutlich erhöhtes Risiko blutiger Punktionen aufweisen <sup>28</sup> und eine Kompression bei versehentlicher Gefäßpunktion deutlich erschwert ist <sup>42</sup>.

**Fall ID (berechnet):** Es wurde neben der *SYSID* (net-ra Parameter zur Systemidentifikation) eine weitere Identifikationsmöglichkeit eingeführt, indem jeder Regionalanästhesie eine fortlaufende **Fall\_ID** zugeteilt wurde. Dies war notwendig, da für jeden Fall theoretisch bis zu 4 gleichzeitig durchgeführte Regionalanästhesien dokumentiert werden können und da in der vorliegenden Studie jede Regionalanästhesie einzeln berücksichtigt wurde. Jede Regionalanästhesie bedeutet im klinischen Alltag eine gesonderte Punktion, die mit einem eigenen Blutungsrisiko einhergeht, weshalb das Betrachten der Regionalanästhesien unabhängig voneinander als legitim betrachtet werden konnte.

**Anlagejahr (berechnet):** Aus dem Parameter *Anlagedatum* wurde die Jahresangabe herausgefiltert und als eigene Variable gespeichert. Die Einheit der neuen Variablen ist „Jahr“.

**Geschlecht (net-ra Parameter):** Um diese Variable zu generieren wurde der net-ra Parameter *Geschlecht* umcodiert in „0 = männlich“ und „1 = weiblich“. Zum Zeitpunkt der Datenfreigabe durch den wissenschaftlichen Beirat des Registers war das diverse (d) Geschlecht im Register noch nicht vorhanden und konnte hierdurch nicht in den Analysen berücksichtigt werden.

**Alter bei Anlage (berechnet):** Die neue Variable wurde errechnet durch die Subtraktion von **Anlagejahr** minus dem net-ra Parameter *Geburtsjahr*, angegeben in der Einheit „Jahr“. Eine Messungengenauigkeit von einem Jahr musste hierbei akzeptiert werden.

**ASA-Status (net-ra Parameter):** Der ASA-Status (American Society of Anesthesiologists) ist eine gängige Klassifikation zur Abschätzung des perioperativen Risikos. Unterteilt ist sie in 6 Schweregrade, ASA-1 stellt hierbei den gesunden Patienten und ASA-6 Patienten mit festgestelltem Hirntod dar. In dieser Analyse wurden die ASA-Klassen 4 bis 6 in eine Klasse  $\geq 4$  (schwerstkranke Patient-/innen) aggregiert

**BMI (berechnet)**: Die Abkürzung BMI steht hierbei für den Body Mass Index und trägt die Einheit „kg/m<sup>2</sup>“. Um diese Variable zu berechnen, wurden die net-ra Parameter *Größe* und *Gewicht* mittels der Formel  $BMI = \frac{\text{Körpergewicht in kg}}{\text{Körpergröße in m} * \text{Körpergröße in m}}$  verrechnet<sup>43</sup>.

**Nierenschaden (berechnet)**: Diese Variable wurde aus mehreren Parametern des Registers berechnet. Zunächst wurde mit Hilfe des *Kreatininwertes* (net-ra Parameter) mittels der Formel für die CKD-EPI<sup>44</sup> die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) errechnet. Diese Formel stellt den aktuell geltenden Goldstandard der GFR-Berechnung dar. Sie ist in GFR-Bereichen >60ml/min und vor allem bei schwer erkrankten, hospitalisierten Patient-/innen genauer als die davor verwendete MDRD-Formel<sup>45</sup>. Im Anschluss wurde dann anhand des GFR-Wertes eine Einteilung in Nierenschaden (GFR<60) und kein Nierenschaden (GFR≥60) vorgenommen. Diese Einteilung erfolgte gemäß der KDIGO-Leitlinie aus dem Jahre 2012, welche einen chronischen Nierenschaden ab einer GFR<60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (GFR Kategorien G3a-G5) definiert<sup>46</sup>. Dies wurde letztlich noch mit den Angaben des net-ra Parameters *Niereninsuffizienz* abgeglichen und ergänzt. Innerhalb des Parameters *Niereninsuffizienz* wurde als Nierenschaden definiert „Ja, dialysepflichtig“ und „Ja, nicht dialysepflichtig“, während die Angabe „Nein“ zu keinem Nierenschaden führte und „nicht bekannt“ geblenkt wurde.

**Antithrombotika (berechnet)**: Auch diese Variable wurde aus mehreren Parametern aggregiert. Zunächst wurden die Einträge des net-ra Parameters *Antikoagulation* übernommen, welcher entweder die Angabe „0 = nein“, „1 = ja“ oder „leere Felder = keine Angabe“ beinhaltete. Dies wurde im nächsten Schritt durch die Analyse der net-ra Freitextfelder (*Freitext zur Anlage* und *Freitext zur Lokalisation*) ergänzt. Ließ sich hier ein Hinweis auf eine vorbestehende antithrombotische Medikation während der Regionalanästhesie finden, so wurde dies manuell als eins in der neuen Variable **Antithrombotika** ergänzt. Zusätzlich wurde dies noch mit den Angaben in den Medikamentenfeldern (net-ra Parameter ANTIKOAG\_1-7) abgeglichen. Fand sich hier ein zusätzlicher Hinweis auf eine vorbestehende antithrombotische Medikation, so wurde dies ebenso manuell mit einer eins in der neuen Variablen **Antithrombotika** ergänzt.

**Medikamentencluster (berechnet)**: Analog zu der großen Bandbreite der heute verfügbaren Antithrombotika, bietet das Register über 20 verschiedene Auswahlmöglichkeiten bezüglich der aktuell bestehenden antithrombotischen Medikation aus denen gewählt werden kann (Anlage 6.4. Liste der antithrombotischen Medikation). Aus diesen über 20 möglichen Medikamentenangaben in den net-ra Parametern (ANTIKOAG\_1-7) wurde eine neue Variable **Medikamentencluster** aggregiert, welche die einzelnen Wirkstoffe in vier große Medikamentengruppen einteilt. Jedes der pro Fall aufgelisteten Medikamente wurde anhand



seines Wirkmechanismus in einer der folgenden Gruppen zugeteilt: „Thrombozytenaggregationshemmer“, „plasmatische Gerinnungshemmer“, „Kombination aus mindestens 2 antithrombotisch wirksame Substanzen“ oder „Sonstige“. Ergänzend hierzu wurden auch die Freitexte (*Freitext zur Anlage* und *Freitext zur Lokalisation*) nach Informationen zu einer vorbestehenden antithrombotischen Medikation durchsucht. Waren hier noch zusätzliche Medikamentenangaben zu finden, so wurden diese ebenfalls einer der vier Gruppen zugeteilt und dies in der Variable **Medikamentencluster** manuell ergänzt. Schlussendlich wurde noch die Referenzkategorie „nicht antithrombotisch vorbehandelt“ in den Parameter **Medikamentencluster** mit aufgenommen. Hierzu wurde die Variable **Antithrombotika** auf die Ausprägung „nicht antithrombotisch behandelt“ hin durchsucht. Alle Regionalanästhesien, die bei **Antithrombotika** „nicht antithrombotisch vorbehandelt“ dokumentiert hatten, wurden in diese Referenzkategorie mit aufgenommen.

**Leitlinien-/Zeitgerechtes Absetzen (berechnet)**: Für neuraxiale Regionalanästhesien gibt es nationale und internationale Leitlinien, die den perioperativen Umgang mit vorbestehender antithrombotischer Medikation definiert <sup>23-26</sup>. Eine eigene Leitlinie für periphere Nervenblockaden oder Plexusblockaden existiert aktuell nicht, sie finden jedoch vage Erwähnung in den Leitlinien neuraxialer Regionalanästhesien <sup>23, 25, 26</sup>. Erste Ansätze zur differenzierten Risikobewertung peripherer Regionalanästhesien wurden in den letzten Jahren veröffentlicht <sup>26, 27</sup>, differenzierte Vorgaben für den klinischen Alltag gibt es jedoch nicht. Daher ist bei peripheren Regionalanästhesien die Entscheidung für den richtigen Moment des Absetzens der Antithrombotika abhängig von der Einschätzung des jeweiligen ärztlichen Personals, der Komprimierbarkeit der Punktionsstelle und potentiellen Blutungskomplikationen <sup>23, 25, 26</sup>. Auch die Variable des **Leitlinien-/Zeitgerechten Absetzens** wurde aggregiert. Die net-ra Parameter [ANTIKOAG\_ENDE\_1] bis [ANTIKOAG\_ENDE\_7] wurden auf Angaben bezüglich des leitlinien-zeitgerechten Absetzens hin durchsucht. Bei „ja“ im Rahmen neuraxialer Regionalanästhesien konnte davon ausgegangen werden, dass die in den bestehenden Leitlinien vorgegebenen Zeiträume zur Pausierung der vorbestehenden antithrombotischen Medikation eingehalten wurden. Das „ja“ konnte in dem Fall als „leitliniengerecht abgesetzt“ angesehen und mit einer „0“ codiert werden. Aufgrund den fehlenden, klaren Empfehlungen und der daraus resultierenden individuellen Entscheidung der Anästhesist/-innen über den richtigen Zeitpunkt des korrekten Absetzens des Antithrombotikums konnte im Rahmen der peripheren Regionalanästhesien ein „ja“ lediglich als „zeitgerecht abgesetzt“ angesehen werden. Auch dies wurde mit einer „0“ codiert. Wurde in den Parametern ein „nein“ oder ein „nicht erforderlich“ angegeben, so wurde davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der Punktion das antithrombotische Medikament einen Einfluss auf die Gerinnung genommen hat. Somit wurden beide Angaben bei neuraxialen Regionalanästhesien zu „nicht-leitliniengerecht abgesetzt“ und bei peripheren

Regionalanästhesien zu „nicht-zeitgerecht abgesetzt“ zusammengefasst und als „1“ codiert. Anschließend wurde analog zum **Medikamentencluser** die Referenzkategorie „nicht antithrombotisch vorbehandelt“ ergänzt. Im Anschluss wurden nun auch die Freitexte (*Freitext zur Anlage* und *Freitext zur Lokalisation*) auf zusätzliche Informationen bezüglich des Absetzens hin durchsucht und diese ergänzt.

**Sedierung (berechnet)**: Aus den bestehenden net-ra Parametern *Patient bei Anlage* und *Sedierung\_1-3* wurde der neue Parameter **Sedierung** aggregiert. War in einem der Parameter ein Hinweis auf eine Sedierung oder Allgemeinanästhesie zu finden, so wurde dies mit einer eins in der neuen Variable vermerkt. Fand sich ein Hinweis darauf, dass der Patient während der Anlage wach war, so wurde dies mit einer null vermerkt.

**Katheter (berechnet)**: Der Parameter *Katheter oder Single-shot* wurde zur neuen Variable **Katheter** umcodiert, wobei „0 = Single-Shot Verfahren“ und „1 = Kathetergebrauch“ darstellte.

**Multiple Hautpunktionen (net-ra Parameter)**: Dieser Parameter beschreibt, wie oft bei Regionalanästhesieanlage die Haut punktiert werden musste. Das „nein“ im net-ra Parameter MERFACH\_HAUT\_1 bedeutete, dass nur eine Hautpunktion zur Anlage erfolgt ist und wurde zu einer „0“ codiert. „Ja“ stehend für zwei oder mehr während der Anlage benötigte Hautpunktionen wurden zu einer „1“ codiert.

**Sonografie (berechnet)**: Wurden in den net-ra Feldern *Einstellung der Zielstruktur*, *Nadelführung* oder *Darstellbarkeit der Nadelspitze* Informationen zur Verwendung eines Ultraschallgerätes während der Regionalanästhesie-Anlage gegeben, so wurde dies in der neuen aggregierten Variable **Sonografie** mit einer eins vermerkt. War dies nicht der Fall, so war entweder keine Sonografie verwendet worden oder es wurde dazu keine Angabe gemacht. Letztere wurden mit einer null versehen.

**Blutige Punktion (berechnet)**: Die Angaben bezüglich einer stattgefundenen blutigen Punktion aus den Daten des Netzwerks im Parameter *Bloody Tap* wurden zusätzlich durch Angaben der Freitextanalyse ergänzt und in einer neuen Variable **Blutige Punktion** zusammengefasst. Hierzu wurden die net-ra Freitexte (*Freitext zur Anlage* und *Freitext zur Lokalisation*) durchsucht. Ließ sich hier eine Angabe zu einer stattgefundenen blutigen Punktion ausmachen, so wurde dies manuell in der neuen Variable **Blutige Punktion** mit einer eins vermerkt. Ebenfalls mit einer eins codiert wurde die Angabe einer stattgefundenen blutigen Punktion im Register (*Bloody Tap*). Alle anderen erhielten im Anschluss eine Null. Null, was bedeutet, dass entweder keine blutige Punktion stattgefunden hat oder keine Angabe hierzu gemacht wurde.

### 3.4.3. Plausibilitätsprüfung

Die Plausibilitätsprüfung erfolgte nach der Berechnung aller Variablen. Als Grundsatz galt hier: Wurde eine Variable geblankt, so wurden auch alle von ihm abhängigen oder berechneten Variablen geblankt. „Geblankt“ bedeutet, dass einzelne Variablen eines Regionalanästhesiefalls entfernt wurden, wobei der gesamte Fall jedoch bestehen blieb. „Gelöscht“ bedeutet, dass der gesamte Regionalanästhesiefall aus dem Excelldokument beseitigt wurde.

Analog zu den möglichen Angaben des Registers wurde ein Patientenalter von 0-119 Jahren (frühestes mögliches Geburtsdatum ist das Jahr 1900) als plausibel erachtet. Zudem wurden negative Werte für das Alter als unplausibel befunden und die jeweilige Angabe geblankt. Da sich hieraus die Variablen des **Nierenschadens** berechnen, wurden auch diese im Falle eines negativen Alters geblankt.

Plausible Werte für die Körpergröße wurden zwischen 30-249 cm und für das Gewicht zwischen 1-249 kg festgelegt. Dies ergab sich aus den erlaubten Wertebereichen des net-ra Registers selbst. Werte außerhalb dieses Bereiches wurden zusammen mit dem zugehörigen BMI geblankt, da diese Variable aus Gewicht und Größe berechnet wurde.

Im Anschluss daran erfolgte eine Plausibilitätsprüfung des BMI selbst, wobei eine Spanne von 12-85 kg/m<sup>2</sup> festgelegt wurde. Dieser Wertebereich orientierte sich ebenfalls an den im net-ra Register erlaubten Grenzwerten für Größe und Gewicht.

Die Kombination des Geschlechts „männlich“ und der Fachrichtung „GEB“ (Geburtshilfe) wurden als unplausibel erachtet. In solch einem Fall wurden beide Angaben und die unter anderem aus dem Geschlecht errechneten Nierenparameter geblankt.

Kreatininwerte (net-ra Parameter) wurden als plausibel erachtet, wenn der Wert

- Zwischen  $>0$  und  $\leq 10$  lag, solange die Einheit in mg/dl angegeben war.
- Zwischen  $>10$  und  $<884$  lag, solange die Einheit in  $\mu\text{mol/l}$  angegeben war.

Werte oberhalb dieser Grenzwerte sind ohne Dialyse nicht mit dem Leben vereinbar. Alle nicht in diesem Bereich liegenden Werte wurden geblankt, ebenso wie die hieraus errechnete GFR. Folgende Kombinationen der Nierenparameter innerhalb einer RA wurden als nicht plausibel erachtet:

- Die Angabe „Ja, nicht dialysepflichtig“ des Parameters Niereninsuffizienz (net-ra Parameter) in Kombination mit einer CKD-EPI GFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Definitionsgemäß schließen sich die beiden Angaben aus.
- Angabe „nein“ bei dem Parameter Niereninsuffizienz (net-ra Parameter) in Kombination mit einer CKD-EPI GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, da auch diese beiden Angaben widersprüchlich sind.

War einer der beiden Punkte erfüllt, so wurden die Parameter Niereninsuffizienz (net-ra Parameter), der berechnete CKD-EPI-Wert und der aus ihnen aggregierte Variable **Nierenschaden** geblankt. Die Kombination der Informationen „Ja, dialysepflichtig“ und eine errechnete GFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> wurde als plausibel erachtet, da normwertige Kreatinin-Werte unmittelbar nach Beginn der Dialyse möglich sind.

Fehlende Daten wurden als nicht vorhandene Angaben akzeptiert und führten zu einer Verminderung der Gruppengröße in den jeweiligen Analysen. Die finale Studienpopulation bestand demnach aus 65'814 Regionalanästhesien, 34'685 davon an peripherer und 31'129 an neuraxialer Lokalisation. Innerhalb der neuraxialen Regionalanästhesien hatten 63% der Fälle keine vorbestehende antithrombotische Medikation, während 37% der Fälle antithrombotisch behandelt waren. 73% der peripheren Regionalanästhesien fanden ohne vorbestehende antithrombotische Medikation statt, in 27% der Fälle gab es eine vorbestehende antithrombotische Medikation.

### 3.4.4. Flussdiagramm der Datenselektion

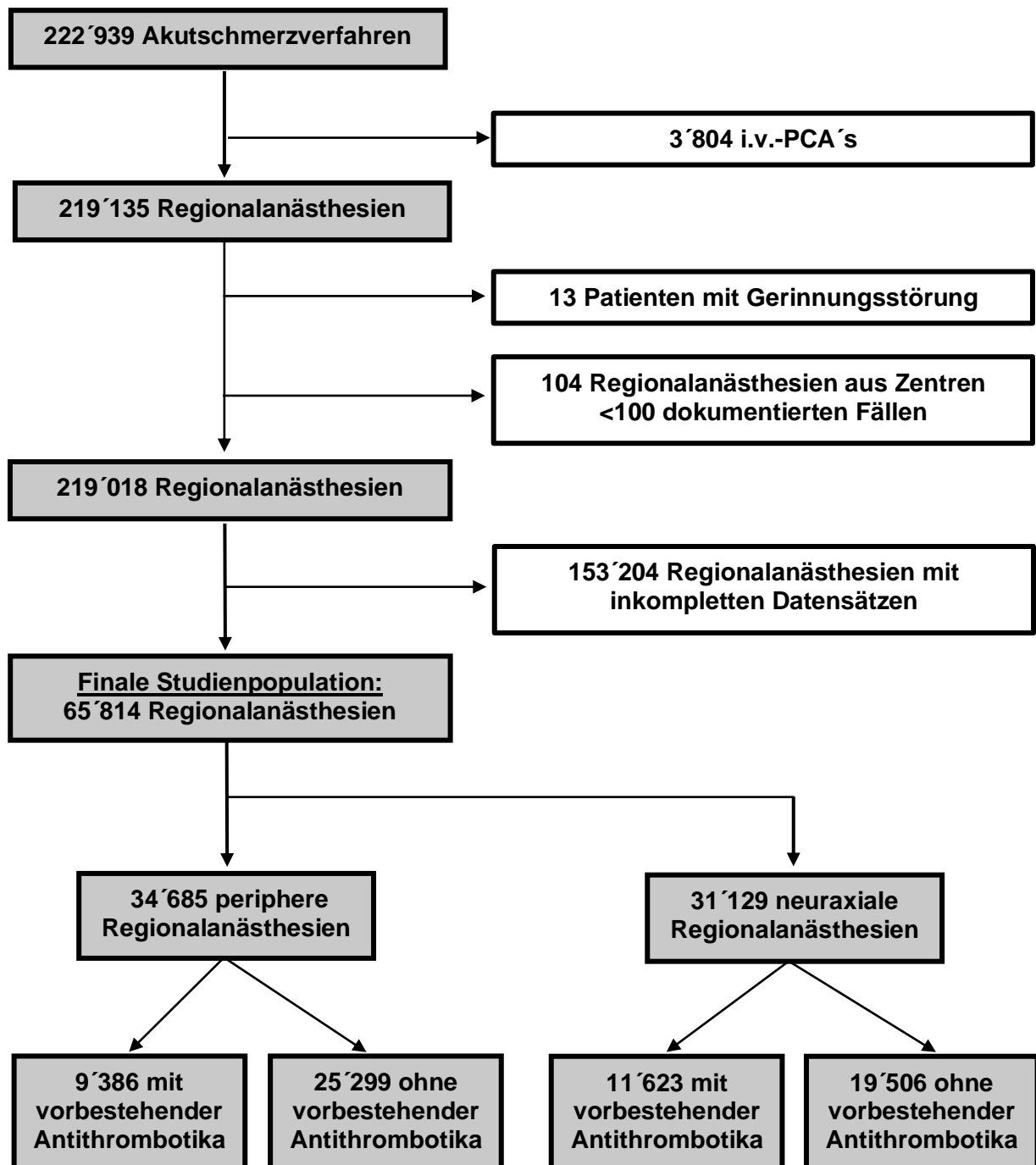


Abb. I: Flussdiagramm der Datenselektion

### **3.5. Statistisches Vorgehen**

Die statistische Analyse der Daten erfolgte in IBM SPSS Statistics V.26 (IBM, USA)

#### **3.5.1. Fallzahlschätzung und Poweranalyse**

Im Rahmend der Erstellung des Studienprotokolls fand eine a priori Fallzahlschätzung für die primäre Analyse aller Regionalanästhesien mit PASS 2019 (NCSS, USA) statt. Um eine Power von 80% bei einem Signifikanzlevel von 0.050 zu erreichen (Odds ratio = 1.20,  $R^2 = 0.800$ ) muss bei einer logistischen Regression mit einer Zielvariable (Y) und einer Einflussvariable (X) eine Mindestanzahl von 29'612 Fällen gewährleistet sein. Aufgrund der hohen Fallzahl von 219'135 Fällen erschien diese Studie somit bedenkenlos möglich.

Auch nach Abschluss der statistischen Auswertungen wurden Poweranalysen (PASS 2019 (NCSS, USA)) durchgeführt.

#### **3.5.2. Multikollinearitätsanalyse**

Zum Ausschluss einer Korrelation zwischen Einflussvariablen wurde eine Multikollinearitätsanalyse durchgeführt. Alle VIF-Werte (Variance Inflation Factor) waren  $\leq 1,75$ , womit eine relevante Korrelation unter den Einflussparametern ausgeschlossen werden konnte.

#### **3.5.3. Demographische Daten**

Zur Beschreibung der Studienpopulation wurden demographische, klinische und technische Daten verwendet. Für alle aufgeführten Variablen wurde ein Einfluss auf das Auftreten einer blutigen Punktion angenommen. Metrische Variablen (Alter, BMI und Anlagejahr) wurden mittels Mittelwerte und Standardabweichung beschrieben. Da keine Normalverteilung vorlag, wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet um Gruppenunterschiede festzustellen. Kategoriale Variablen wurden in absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben. Um Gruppenunterschiede festzustellen wurden Chi<sup>2</sup>-Tests durchgeführt. Zudem wurden für alle Variablen standardisierte Differenzen berechnet.

#### 3.5.4. Primäre Analyse

In der primären Analyse wurde der Zusammenhang zwischen der abhängigen Variable **Blutige Punktion** mit den Ausprägungen „ja“ und „nein“ und der unabhängigen Variablen **Antithrombotika** mit den Ausprägungen „antithrombotisch behandelt“ und „nicht antithrombotisch behandelt“ untersucht. Dies erfolgte auf Basis einer multiplen logistischen Regression, adjustiert nach den Einflussfaktoren **Geschlecht**, **ASA-Status**, **Nierenschaden**, **Sedierung**, **Lokalisation**, **Katheter**, **Mehrfache Hautpunktionen**, **Sonografie**, **Anlagejahr**, **Alter bei Anlage** und **BMI**. Die drei letzten Einflussfaktoren flossen hierbei als metrische Variablen mit in das Modell ein, alle übrigen Confounder wurden als kategoriale Variablen aufgenommen. Als Referenzen der kategorialen Confounder wurden festgelegt:

- **Geschlecht**: männliches Geschlecht
- **ASA-Status**: ASA I
- **Nierenschaden**: kein Nierenschaden vorhanden
- **Sedierung**: Patient\*in wach
- **Lokalisation**: periphere Punktionslokalisierung
- **Katheter**: Single-shot Verfahren
- **Mehrfache Hautpunktionen**: einfache Hautpunktion
- **Sonografie**: Sonografie verwendet
- **Antikoagulation**: nicht antikoaguliert

Die multiple logistische Regression wurde mittels Vorwärtswald-Typ-Test mit der Zielvariable **Blutige Punktion** und der Einflussvariable **Antithrombotika** adjustiert nach den oben genannten Einflussfaktoren und berechnet als Odds Ratio's (OR) mit 95-igen Konfidenzintervallen (95%-KI). Zweiseitige p-Werte <0.05 wurden als statistisch signifikant gewertet.

Dieses Vorgehen wurde drei Mal in derselben Art und Weise durchgeführt. Zuerst für den Datensatz mit allen Lokalisationen (peripher und neuraxial mit insgesamt 65'814 Fällen), im nächsten Schritt dann getrennt für die Subgruppen periphere (34'685 Fälle) und neuraxiale Lokalisationen (31'129 Fälle). Somit konnten gezieltere Aussagen über das jeweilige Blutungsrisiko antithrombotisch vorbehandelter Personen mit Regionalanästhesien an verschiedenen Lokalisationen (peripher oder neuraxial) getroffen werden.

### 3.5.5. Sekundäre Analysen

Die beiden sekundären Analysen erfolgten analog zur primären Analyse mittels multipler logistischer Regression (siehe Vorgehen in 3.5.4.). Zielwert blieb die **Blutige Punktion**. Alle für die primäre Analyse vordefinierten Einflussfaktoren wurden auch hier analog einbezogen. Für jede sekundäre Analyse wurde zunächst die Gesamtheit aller Regionalanästhesien untersucht, im Anschluss die Subgruppen der neuraxialen und peripheren Lokalisationen getrennt.

Für die erste sekundäre Analyse wurde die Einflussvariable des **Leitlinien-/Zeitgerechten Absetzens** mit den Ausprägungen „leitlinien-/zeitgerecht abgesetzt“, „nicht leit-/zeitliniengerecht abgesetzt“ und „nicht antithrombotisch vorbehandelt“ gewählt. Es wurde untersucht, ob das leitlinien-/zeitgerechte Absetzen der vorbestehenden antithrombotischen Medikation im Vergleich zu einer fehlenden vorbestehenden antithrombotischen Medikation einen Einfluss auf das Risiko einer blutigen Punktion aufweist. Als Referenzkategorie wurde die Gruppe „nicht antithrombotisch vorbehandelt“ gewählt. Im Anschluss folgte ein direkter Risikovergleich zwischen den Regionalanästhesien, bei denen das Antithrombotikum leitlinien-/zeitgerecht abgesetzt wurde und denjenigen, bei denen dies nicht erfolgt oder nicht notwendig gewesen war.

Als zweite sekundäre Analyse wurde die Variable des **Medikamentenclusters** verwendet. Das Risiko für blutige Punktionen wurde für jeden der drei Wirkmechanismen „Thrombozytenaggregationshemmer“, „plasmatische Gerinnungshemmer“ und „Kombination aus mindestens zwei Antithrombotika“ verglichen mit Regionalanästhesien bei Patient/-innen ohne vorbestehende antithrombotische Medikation.



### **3.5.6. Sensitivitätsanalyse**

Die Sensitivitätsanalyse erfolgte mittels Propensity-Score-Matching (PSM), wobei übereinstimmende Paare unter Verwendung des nächsten Nachbarn im Sinne eines 1-1 Matchings mit Caliper  $0,1 * SD$  (PS) ohne Ersatz über das R-Paket „MatchIt“ V4.3.3. erstellt wurden. Für das Matching wurden alle vordefinierten Confounder verwendet:

- **Anlagejahr**
- **Alter bei Anlage**
- **Geschlecht**
- **BMI**
- **ASA-Status**
- **Nierenschaden**
- **Sedierung**
- **Lokalisation**
- **Katheter**
- **Mehrfache Hautpunktionen**
- **Sonografie.**

Die Sensitivitätsanalyse wurde zuerst für alle Regionalanästhesien, danach getrennt für neuraxiale und periphere Verfahren durchgeführt. In den gematchten Gruppen wurde anschließend erneut eine multiple logistische Regression durchgeführt. Berechnet wurden OR's mit 95-igen KI, zweiseitige p-Werte  $<0.05$  wurden als statistisch signifikant gewertet. Unterschiede der Ausgangsmerkmale vor und nach Matching wurden als absolute standardisierte Differenzen ausgedrückt, wobei Werte  $<0,1$  als ausgewogen angesehen wurden.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Häufigkeiten und demographische Daten

**Tabelle I** zeigt die demographischen Daten für die Gesamtheit der analysierbaren Regionalanästhesien sowie für die Subgruppen der neuraxialen sowie peripheren Regionalanästhesien, jeweils unterteilt in Fälle mit und ohne antithrombotischer Vormedikation.

In den demographischen Daten zu allen Regionalanästhesien, zeigte sich eine ungleiche Geschlechterverteilung. Prozentual waren Frauen zu einem geringeren Anteil antithrombotisch vorbehandelt als Männer. Im Mittel waren antithrombotisch vorbehandelte Patient/-innen älter und hatten einen klinisch nicht relevant höheren BMI vorzuweisen. Die Patient/-innen mit antithrombotischer Vormedikation hatten tendenziell einen höheren ASA-Status (ASA 3-4) und waren damit als multimorbider einzustufen. Damit übereinstimmend wiesen sie signifikant häufiger einen bestehenden Nierenschaden auf. In der Gruppe der Fälle mit Antithrombotika vorbehandelten Patient/-innen wurden die Regionalanästhesien im Durchschnitt zwei Jahre früher durchgeführt, der Anteil an neuraxialer Regionalanästhesien war signifikant höher. Es waren signifikant mehr Patient/-innen mit vorbestehenden Antithrombotika sediert oder in Narkose und es wurde signifikant häufiger ein Katheterverfahren sowie Ultraschall während der Punktion verwendet. Eine höhere Rate an mehrfachen Hautpunktionen wurde zudem in der Gruppe der antithrombotisch vorbehandelten Patient/-innen gefunden. 87% der vorbestehenden Antithrombotika wurden als leitlinien-/zeitgerecht abgesetzt klassifiziert. In 84% der Fälle wurden plasmatische Gerinnungshemmer eingenommen, gefolgt von Thrombozytenaggregationshemmern und Kombinationen von mindestens zwei antithrombotisch wirksamen Substanzen mit vergleichbaren Anteilen. Die Rate an blutigen Punktionen war signifikant höher in der Gruppe der antithrombotisch vorbehandelten Fälle (3% vs. 2%).

Auch bei Betrachtung nur neuraxialer Regionalanästhesien waren Frauen häufiger nicht antithrombotisch vorbehandelt. Fälle mit vorbestehenden Antithrombotika waren signifikant älter, wiesen einen höheren ASA-Status (ASA 3-4) auf und hatten häufiger einen bestehenden Nierenschaden. Ein Unterschied in Bezug auf den BMI konnte zwischen den beiden Gruppen nicht gefunden werden. In der Gruppe der Fälle mit vorbestehenden Antithrombotika wurden die Regionalanästhesien im Durchschnitt drei Jahre früher durchgeführt, zudem waren Patient/-innen signifikant häufiger wach während der Regionalanästhesieanlage, erhielten häufiger Katheter-Verfahren und wiesen eine höhere Rate an mehrfachen Hautpunktionen auf. Ultraschallverfahren wurden häufiger in der Gruppe ohne antithrombotischer Vormedikation eingesetzt. 89% der Antithrombotika wurden leitliniengerecht abgesetzt. Auch bei neuraxialen Verfahren wurden am häufigsten plasmatische Gerinnungshemmer als blutverdünnende

Medikation eingenommen (85%), gefolgt von Kombinationen mindestens zweier antithrombotisch wirksamen Substanzen (8%) und Thrombozytenaggregationshemmern (7%). Blutige Punktionen traten bei antithrombotisch vorbehandelten Fällen ebenso häufig auf als bei jenen ohne antithrombotische Vorbehandlung (3% vs. 3%).

Bei peripheren Regionalanästhesien zeigten sich folgende Ergebnisse: Fälle ohne vorbestehende Antithrombotika waren häufiger weiblichen Geschlechtes. Fälle mit vorbestehenden Antithrombotika waren älter und hatten einen klinisch nicht relevant höheren BMI. Zudem wiesen sie einen tendenziell höheren ASA-Status (ASA-3-4) auf als nicht antithrombotisch vorbehandelte Fälle und hatten signifikant häufiger einen bestehenden Nierenschaden. Fälle mit vorbestehenden Antithrombotika waren während der der Punktion häufiger sediert, erhielten häufiger Katheter-Verfahren und die zu Verwendung von Ultraschallverfahren war weniger vertreten als in der Gruppe ohne antithrombotische Vormedikation. Mehr als ein Punktionsversuch war zudem häufiger in der antithrombotisch vorbehandelten Gruppe zu finden. Die antithrombotische Vormedikation wurde nach Meinung des verantwortlichen ärztlichen Personals in 85% der Fälle zeitgerecht abgesetzt. Plasmatische Gerinnungshemmer waren mit 82% die am häufigsten vertretenen Antithrombotika, gefolgt von Thrombozytenaggregationshemmern und Kombinationen von mindestens zwei antithrombotisch wirksamen Substanzen in gleichen Anteilen. Eine blutige Punktion ereignete sich signifikant häufiger in der Gruppe der antithrombotisch vorbehandelten Fälle als in der Gruppe ohne antithrombotische Vormedikation (3% vs. 1,3%).

**Tabelle I:** Demographische Daten aller, neuraxialer und peripherer Regionalanästhesien

	Alle Regionalanästhesien			Neuraxiale Regionalanästhesien			Periphere Regionalanästhesien		
	Mit anti-thrombotischer Vormedikation (n=21'009)	Ohne anti-thrombotischer Vormedikation (n=44'805)	p-Wert† °	Mit anti-thrombotischer Vormedikation (n=11'623)	Ohne anti-thrombotischer Vormedikation (n=19'506)	p-Wert† °	Mit anti-thrombotischer Vormedikation (n=9'386)	Ohne anti-thrombotischer Vormedikation (n=25'299)	p-Wert† °
<b>Demografische Daten</b>									
Weibliches Geschlecht, n (%)	10'162 (48)	23'830 (53)	<0.001	5'363 (46)	10'389 (53)	<0.001	4'799 (51)	13'441 (53)	<0.001
Alter (SD) in Jahre	64.0 (±15)	58.4 (±18)	<0.001	64.6 (±15)	59.8 (±18)	<0.001	63.3 (±16)	57.2 (±18)	<0.001
BMI (SD) in kg/m <sup>2</sup>	28.2 (±6)	28.1 (±6)	0.009	27.6 (±6)	27.7 (±6)	0.672	28.8 (±6)	28.4 (±6)	<0.001
ASA 1 n (%)	1'475 (7)	5'931 (13)	<0.001	679 (6)	2'118 (11)	<0.001	796 (9)	3'813 (15)	<0.001
ASA 2 n (%)	7'900 (38)	21'938 (49)		4'555 (39)	8'980 (46)		3'345 (36)	12'958 (51)	
ASA 3 n (%)	10'897 (52)	16'349 (37)		6'035 (52)	8'100 (42)		4'862 (52)	8'249 (33)	
ASA ≥4 n (%)	737 (4)	587 (1)		354 (3)	308 (1.6)		383 (4)	279 (0.1)	
Anlagejahr (SD)	2012 (±3)	2014 (±3)	<0.001	2011 (±3)	2014 (±3)	<0.001	2011 (±3)	2014 (±3)	<0.001
<b>Komorbiditäten</b>									
Nierenschaden* n (%)	5'715 (27)	7'244 (16)	<0.001	2'970 (26)	3'429 (18)	<0.001	2'745 (29)	3'815 (15)	<0.001
<b>Technische Daten</b>									
Periphere Regionalanästhesie n (%)	9'386 (45)	25'299 (57)	<0.001	-	-				
Neuraxiale Regionalanästhesie n (%)	11'623 (55)	19'506 (44)							
Wach während der Punktion n (%)	9'915 (47)	17'949 (40)	<0.001	7'271 (63)	11'108 (57)	<0.001	2'644 (28)	6'841 (27)	0.036
Sedierung oder Allgemeinanästhesie n (%)	11'094 (53)	26'856 (60)		4'352 (37)	8'398 (43)		6'742 (72)	18'458 (73)	
Single-shot Verfahren n (%)	3'792 (18)	10'807 (24)	<0.001	941 (8)	2'668 (14)	<0.001	2'851 (30)	8'139 (32)	<0.001
Katheter-Verfahren n (%)	17'217 (82)	33'998 (76)		10'682 (92)	16'838 (86)		6'535 (70)	17'160 (68)	
Ultraschall verwendet n (%)	4'221 (20)	15'682 (35)	<0.001	172 (2)	581 (3)	<0.001	4'049 (43)	15'101 (60)	<0.001
Mehrfache Hautpunktionen n (%)	3'797 (18)	5'742 (13)	<0.001	2'955 (24)	4'195 (22)	<0.001	842 (9)	1'547 (6)	<0.001
<b>Antithrombotische Medikation</b>									
Leitlinien-/zeitgerecht abgesetzt n (%)	17'374 (87)	-	-	9'872 (89)	-	-	7'502 (85)	-	-
Nicht leitlinien-/zeitgerecht abgesetzt n (%)	2'574 (13)	-	-	1'244 (11)	-	-	1'330 (15)	-	-
Thrombozytenaggregationshemmer n (%)	1'643 (8)	-	-	788 (7)	-	-	855 (9)	-	-
Plasmatische Gerinnungshemmer n (%)	17'538 (84)	-	-	9'871 (85)	-	-	7'667 (82)	-	-
Kombination aus ≥ zwei antithrombotisch wirksamen Substanzen n (%)	1'809 (9)	-	-	957 (8)	-	-	852 (9)	-	-
Sonstige n (%)	6 (0.03)	-	-	1 (0.01)	-	-	5 (0.05)	-	-
<b>Blutige Punktion n (%)</b>	<b>626 (3.0)</b>	<b>909 (2.0)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>349 (3.0)</b>	<b>591 (3.0)</b>	<b>0.892</b>	<b>277 (3.0)</b>	<b>318 (1.3)</b>	<b>&lt;0.001</b>

ASA=American Society of Anesthesiologists (Risikoklassifikation zur Abschätzung des perioperativen Risikos), BMI=Body-Mass-Index.

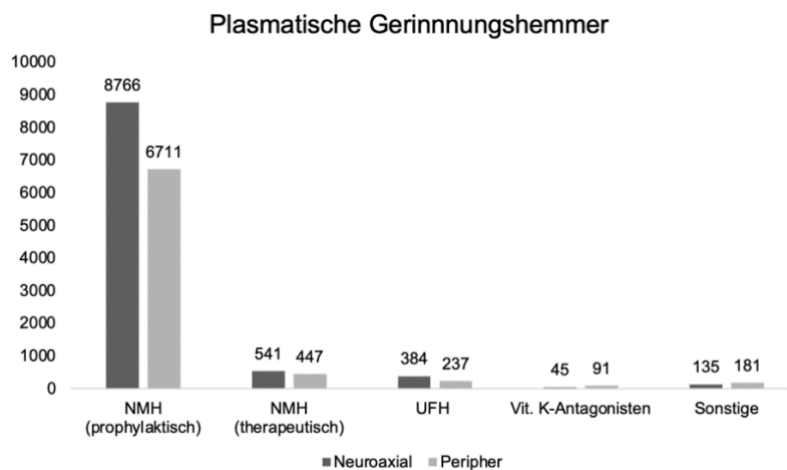
\*Dialyse oder CKD-EPI < 60ml/min/1,73m<sup>2</sup>

† Der p-Wert vergleicht Fälle mit antithrombotischer Medikation mit Fällen ohne antithrombotischer Medikation

° zum Vergleich der Mittelwerte wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet, für den Vergleich der Anteile der Chi-Quadrat-Test

## 4.2. Verteilung der antithrombotischen Vormedikation

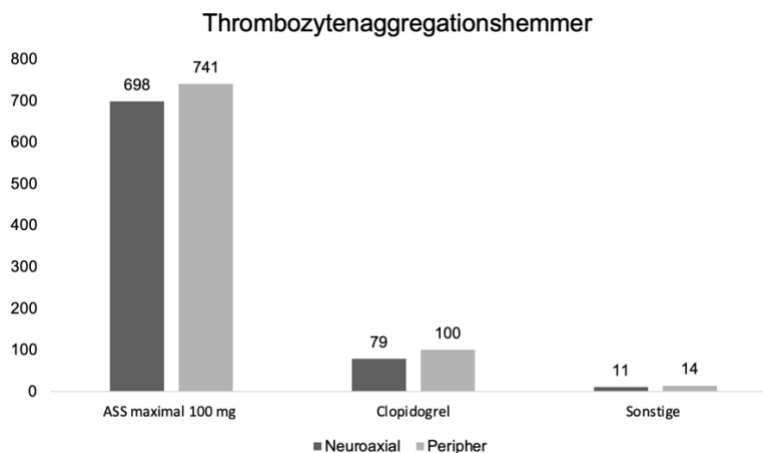
Plasmatische Gerinnungshemmer stellten mit 84% den größten Teil der vorab bestehenden antithrombotischen Medikation dar. **Abbildung II** zeigt die Anteile der einzelnen Wirkstoffklassen. Am häufigsten fand sich das niedermolekulare Heparin in prophylaktischer Dosierung sowohl bei neuroaxialen (88,8%) als auch bei peripheren (87,5%) Regionalanästhesien. Dies wurde gefolgt von niedermolekularem Heparin in therapeutischer Dosierung (neuraxial 5,5%, peripher 5,8%), unfraktioniertem Heparin (neuraxial 3,9%, peripher 3,1%) und den Vitamin-K-Antagonisten (neuraxial 0,5%, peripher 1,2%).



**Abb. II:** Häufigkeiten einzelner Wirkstoffe der plasmatischen Gerinnungshemmer

NMH=Niedermolekulares Heparin, UFH=unfraktioniertes Heparin, Vit. K-Antagonisten=Vitamin-K-Antagonisten, Sonstige=Zusammenfassung aller weiteren plasmatischen Gerinnungshemmer

Der mit Abstand am häufigsten eingenommene Thrombozytenaggregationshemmer war die Acetylsalicylsäure in einer Dosierung von maximal 100 mg (neuraxial 88,6%, peripher 86,7%), gefolgt von Clopidogrel (neuraxial 10%, peripher 11,7%). Andere Wirkstoffe, welche ebenfalls Einfluss auf die Aggregation der Thrombozyten nehmen, waren nur zu einem kleinen Teil vertreten. Die Anteile der einzelnen Wirkstoffklassen sind in **Abbildung III** dargestellt.



**Abb. III:** Häufigkeiten einzelner Wirkstoffe der Thrombozytenaggregationshemmer

ASS=Acetylsalicylsäure, Sonstige=Zusammenfassung aller weiteren Thrombozytenaggregationshemmer

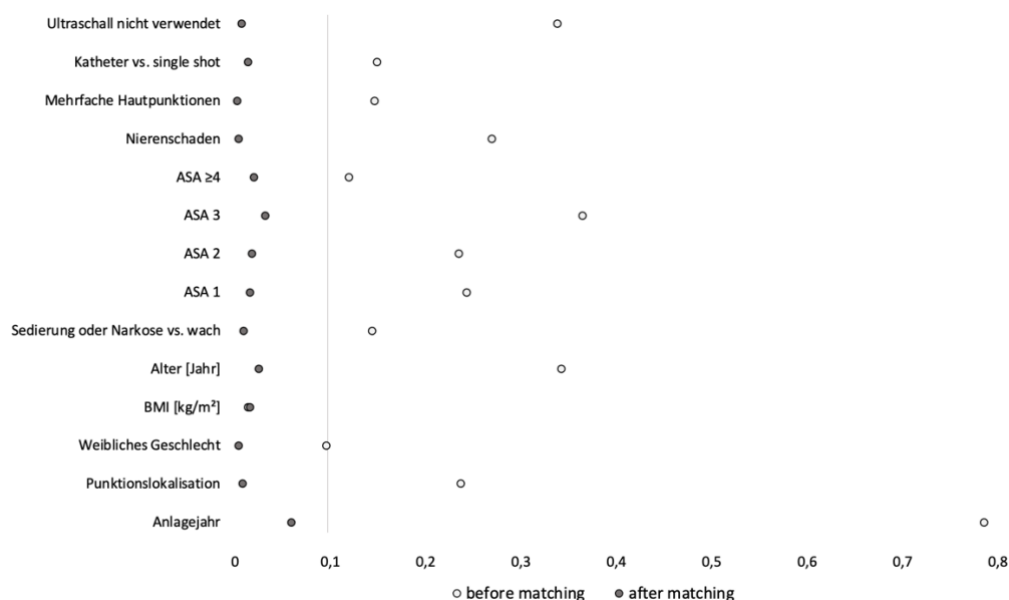
### 4.3. Primäre Analyse Antikoagulation

#### 4.3.1. Multiple logistische Regression und Sensitivitätsanalyse aller Regionalanästhesieverfahren

In 21'009 (32%) der insgesamt 65'814 Regionalanästhesien war eine antithrombotische Vormedikation zu finden, bei 44'805 (68%) war dies nicht der Fall. Im multiplen Regressionsmodell zeigte sich, dass antithrombotisch vorbehandelte Patient/-innen ein 1,16-fach erhöhtes Risiko für eine blutige Punktion aufwiesen als Patient/-innen ohne antithrombotische Vormedikation (Adj. OR:1,16 ; 95 KI [1,04-1,30] ; p=0.011).

Ein steigender BMI ging mit einem leicht erhöhten Risiko blutiger Punktionen einher. Mehrfache Hautpunktionen, das Nicht-Verwenden von Ultraschallverfahren und eine bestehende Sedierung oder Narkose während der Punktion zeigten sich zudem als die drei stärksten unabhängigen Risikofaktoren. Erhöhte Raten blutiger Punktionen fanden sich zudem bei dem weiblichem Geschlecht, einem bestehenden Nierenschaden und an neuraxialer Punktionslokalisation. Mit jedem vergangenen Jahr sank das Risiko leicht ab. Zudem wiesen Katheterverfahren geringere Raten blutiger Punktionen auf als Single-shot Verfahren. Alleine das Alter zeigte sich hier als nicht signifikanter Einflussfaktor.

In der Sensitivitätsanalyse verblieben nach Propensity-Score-Matching 36'510 Fälle in der Gesamtgruppe, hiervon waren 18'255 antithrombotisch behandelt und 18'255 nicht.



**Abbildung IV:** Standardisierte Differenzen aller Regionalanästhesien vor und nach Propensity-Score Matching  
ASA=American Society of Anesthesiologists (Risikoklassifikation zur Abschätzung des perioperativen Risikos)

Die standardisierten Differenzen für alle berücksichtigten Variablen lagen nach Matching unterhalb von 0,1, weshalb von einem vernachlässigbaren Unterschied zwischen beiden

Gruppen nach Matching ausgegangen werden konnte (siehe **Abb. IV**). Im anschließend durchgeführten multiplen Regressionsmodell konnte das erhöhte Risiko für blutige Punktions bei Fällen mit antithrombotischer Vormedikation bestätigt werden. (Adj. OR:1,18 ; 95 KI [1,04 -1,35] ; p=0.013).

Ebenso konnte das erhöhte Risiko blutiger Punktions für das weibliche Geschlecht, einen steigenden BMI und neuraxiale Punktions bestätigt werden. Die drei stärksten Risikofaktoren waren analog zur Hauptanalyse die bei Punktions bestehende Sedierung oder Allgemeinanästhesie, der Verzicht auf Ultraschallverfahren und mehrfache Hautpunktions. Das geringere Risiko blutiger Punktions bei Verwendung von Katheterverfahren konnte bestätigt werden, ebenso wie eine geringfügige Risikoreduktion über die Zeit. Ein erhöhtes Risiko blutiger Punktions bei einem bestehenden Nierenschaden konnte in der Sensitivitätsanalyse nicht mehr nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse der Regressionsanalyse aller Regionalanästhesien sowie der Sensitivitätsanalyse (Regressionsanalyse nach PSM) sind in **Tabelle II** zusammengefasst.

**Tabelle II Primäres Outcome:** Risiko blutiger Punktions im Rahmen aller Regionalanästhesieverfahren

Risiko blutiger Punktions - alle Regionalanästhesien	Multiple Regression Vor Matching‡		Multiple Regression Nach Matching§	
	Adj.* OR (95% KI)	p-Wert†	Adj.* OR (95% KI)	p-Wert†
<b>Antithrombotika<sup>o</sup></b>	1,16 (1,04-1,30)	<b>0.011</b>	1,18 (1,04-1,35)	<b>0.013</b>
<b>Weibliches Geschlecht</b>	1,17 (1,05-1,30)	<b>0.003</b>	1,19 (1,04-1,35)	<b>0.013</b>
<b>Alter [Jahr]</b>	1,00 (1,00-1,01)	0.616	1,00 (1,00-1,01)	0.062
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	1,01 (1,00-1,02)	<b>0.008</b>	1,02 (1,01-1,03)	<b>&lt;0.001</b>
<b>ASA 2</b>	0,71 (0,60-0,85)	<b>&lt;0.001</b>	0,62 (0,48-0,81)	<b>&lt;0.001</b>
<b>ASA 3</b>	0,99 (0,83-1,19)	0.931	0,91 (0,70-1,20)	0.509
<b>ASA ≥ 4</b>	0,98 (0,67-1,45)	0.933	0,74 (0,45-1,23)	0.245
<b>Nierenschaden<sup>x</sup></b>	1,14 (1,01-1,30)	<b>0.041</b>	1,15 (0,98-1,35)	0.084
<b>Neuraxiale vs periphere Punktions</b>	1,46 (1,29-1,66)	<b>&lt;0.001</b>	1,21 (1,03-1,42)	<b>0.018</b>
<b>Sedierung oder Narkose vs. wach</b>	2,65 (2,35-2,99)	<b>&lt;0.001</b>	2,29 (1,97-2,65)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Katheter vs. Single-shot Verfahren</b>	0,62 (0,54-0,70)	<b>&lt;0.001</b>	0,55 (0,47-0,64)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Ultraschall nicht verwendet</b>	2,29 (1,92-2,73)	<b>&lt;0.001</b>	2,23 (1,77-2,81)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Mehrfache Hautpunktions</b>	3,52 (3,15-3,94)	<b>&lt;0.001</b>	3,23 (2,81-3,71)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Anlagejahr</b>	0,97 (0,95-0,99)	<b>&lt;0.001</b>	0,97 (0,94-0,99)	<b>0.004</b>

Adj.= adjuiert, ASA=American Society of Anesthesiologists (Risikoklassifikation zur Abschätzung des perioperativen Risikos), BMI= Body-Mass-Index, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds ratio

\* Adjustiert nach Geschlecht, Alter, BMI, ASA-Status, Nierenschaden, Punktionslokalisierung, Wachheitsgrad während der Regionalanästhesieanlage, Katheter oder Single-shot Verfahren, Ultraschallgebrauch, multiple Hautpunktions und Anlagejahr

† Der p-Wert vergleicht Fälle mit antithrombotischer Medikation mit Fällen ohne antithrombotischer Medikation

‡ Ergebnisse der primären Analyse

§ Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse nach Propensity-Score Matching

<sup>o</sup> Antithrombotische Therapie vor der Regionalanästhesieanlage

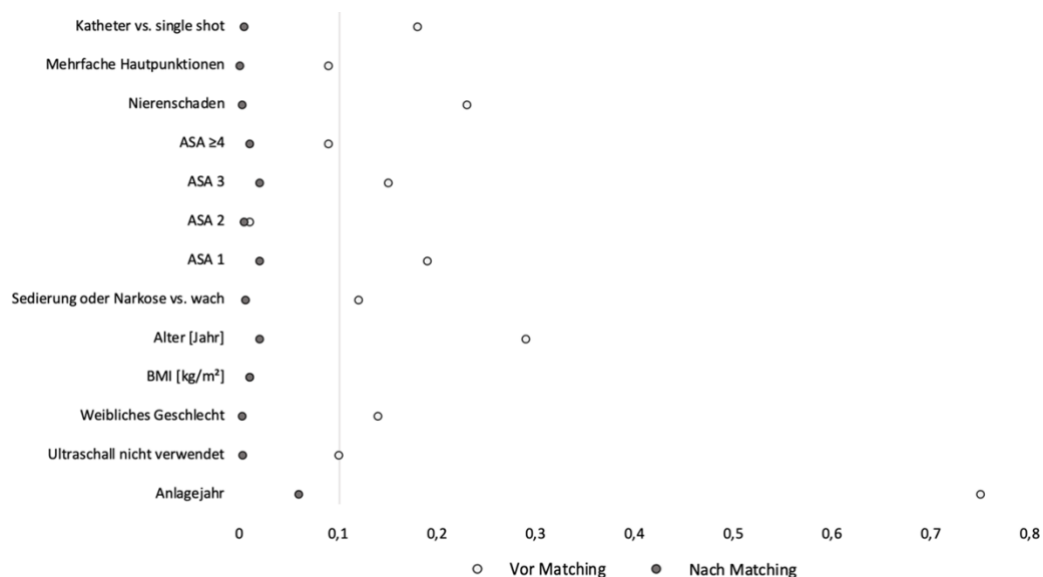
<sup>x</sup> Definiert als Dialyse oder CKD-EPI <60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>

### 4.3.2. Multiple logistische Regression und Sensitivitätsanalyse der neuraxialen Regionalanästhesieverfahren

Neuroaxiale Regionalanästhesien wurden in 31'129 von 65'814 Fällen durchgeführt. Davon waren 11'623 Fälle (37,3%) vor der Punktion antithrombotisch behandelt gewesen, während 19'506 Fälle (62,7%) die unbehandelte Kontrollgruppe bildeten. Im multiplen logistischen Regressionsmodell konnte bei den neuraxialen Regionalanästhesieverfahren kein Einfluss der antithrombotischen Vormedikation auf das Auftreten blutiger Punktionen gezeigt werden (Adj. OR: 0,95 ; 95 KI [0,82-1,10] ;  $p=0.523$ ).

Der stärkste Risikoanstieg für eine blutige Punktion war durch mehrfache Hautpunktionen und bei Patient/-innen mit bestehender Sedierung oder Narkose zum Zeitpunkt der Punktion zu verzeichnen. Ein steigender BMI erwies sich zudem als unabhängiger Risikofaktor, ebenso wie das weibliche Geschlecht und ein bestehender Nierenschaden. Wurden Katheterverfahren eingesetzt, so reduzierte sich das Risiko blutiger Punktionen. Das Alter bei Punktion und das Anlagejahr hatten keinen Einfluss auf das Risiko einer blutigen Punktion, ebenso wie das Nicht-Verwenden von Ultraschall bei Regionalanästhesieanlage.

Das Propensity-Score-Matching resultierte in 19'704 neuraxialen Verfahren, wobei in 9'852 Fällen vor der Punktion eine antithrombotische Vormedikation angegeben war. 9'852 Fälle bildeten die Kontrollgruppe ohne antithrombotische Vormedikation. Das Matching resultierte in standardisierten Differenzen  $<0,1$  für alle verwendeten Variablen und somit in einem vernachlässigbaren Gruppenunterschied (siehe **Abb. V**).



**Abbildung V:** Standardisierte Differenzen neuraxialer Regionalanästhesien vor und nach Propensity-Score Matching  
ASA=American Society of Anesthesiologists (Risikoklassifikation zur Abschätzung des perioperativen Risikos)



Die Ergebnisse der im gematchten Kollektiv durchgeführten multiplen logistischen Regression bestätigten, dass Patient/-innen mit vorbestehender antithrombotischer Medikation keine signifikante Risikoerhöhung für das Auftreten einer blutigen Punktion aufwiesen (Adj. OR:1,00 ; 95 KI [0,85-1,18] ; p=0,994). Auch für alle weiteren potentiellen Risikofaktoren zeigten sich die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse vollständig konsistent mit den Ergebnissen des ungemachten Kollektivs.

**Tabelle III** fasst die Ergebnisse der Regressionsanalyse sowie der Sensitivitätsanalyse neuraxialer Regionalanästhesien zusammen.

**Tabelle III** Primäres Outcome: Risiko blutiger Punktionen im Rahmen neuraxialer Regionalanästhesien

Risiko blutiger Punktionen - neuraxiale Regionalanästhesien	Multiple Regression Vor Matching‡		Multiple Regression Nach Matching§	
	Adj.* OR (95% KI)	p-Wert†	Adj.* OR (95% KI)	p-Wert†
<b>Antithrombotika<sup>o</sup></b>	0,95 (0,82-1,10)	0.523	1,00 (0,85-1,18)	0.994
<b>Weibliches Geschlecht</b>	1,27 (1,11-1,45)	<b>0.001</b>	1,21 (1,02-1,43)	<b>0.030</b>
<b>Alter [Jahr]</b>	1,00 (1,00-1,00)	0,807	1,00 (1,00-1,01)	0.243
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	1,01 (1,00-1,02)	<b>0.023</b>	1,02 (1,00-1,03)	<b>0.013</b>
<b>ASA 2</b>	0,68 (0,53-0,86)	<b>0.001</b>	0,72 (0,49-1,05)	0.089
<b>ASA 3</b>	0,92 (0,73-1,17)	0.501	1,00 (0,68-1,47)	0.988
<b>ASA ≥ 4</b>	0,95 (0,58-1,54)	0.827	0,92 (0,48-1,78)	0.815
<b>Nierenschaden<sup>x</sup></b>	1,18 (1,01-1,39)	<b>0.039</b>	1,22 (1,00-1,50)	<b>0.049</b>
<b>Sedierung oder Narkose vs. wach</b>	2,90 (2,52-3,35)	<b>&lt;0.001</b>	2,41 (2,03-2,87)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Katheter vs. Single-shot Verfahren</b>	0,66 (0,56-0,79)	<b>&lt;0.001</b>	0,56 (0,44-0,71)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Ultraschall nicht verwendet</b>	1,55 (0,93-2,56)	0.090	1,27 (0,62-2,58)	0,516
<b>Mehrfache Hautpunktionen</b>	2,69 (2,34-3,08)	<b>&lt;0.001</b>	2,48 (2,09-2,94)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Anlagejahr</b>	0,98 (0,96-1,00)	0,116	0,97 (0,95-1,00)	0.059

Adj.= adjusiert, ASA=American Society of Anesthesiologists (Risikoklassifikation zur Abschätzung des perioperativen Risikos), BMI= Body-Mass-Index, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds ratio

\* Adjustiert nach Geschlecht, Alter, BMI, ASA-Status, Nierenschaden, Punktionslokalisierung, Wachheitsgrad während der Regionalanästhesieanlage, Katheter oder Single-shot Verfahren, Ultraschallgebrauch, multiple Hautpunktionen und Anlagejahr

† Der p-Wert vergleicht Fälle mit antithrombotischer Medikation mit Fällen ohne antithrombotischer Medikation

‡ Ergebnisse der primären Analyse

§ Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse nach Propensity-Score Matching

<sup>o</sup> Antithrombotische Therapie vor der neuraxialen Regionalanästhesieanlage

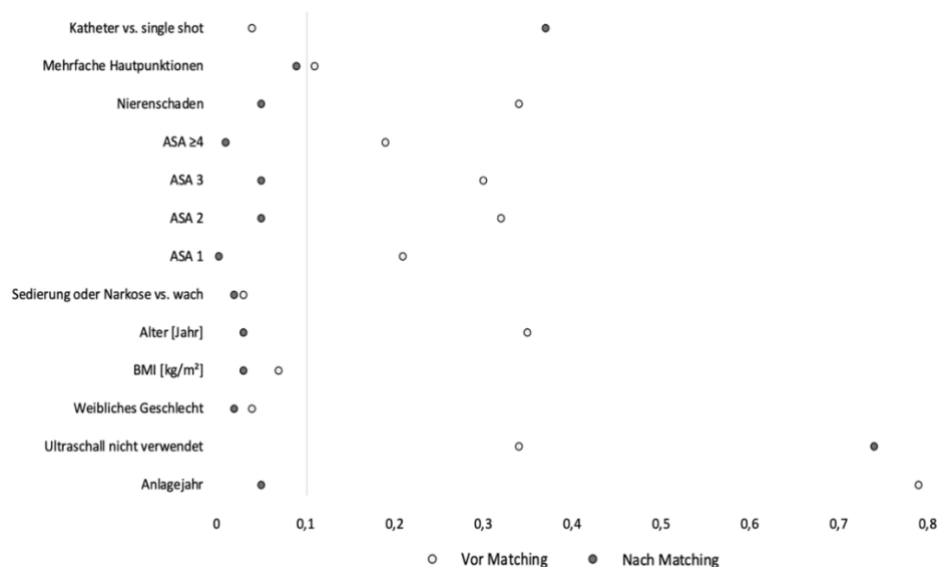
<sup>x</sup> Definiert als Dialyse oder CKD-EPI <60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>

### 4.3.3. Multiple logistische Regression und Sensitivitätsanalyse der peripheren Regionalanästhesieverfahren

34'685 der 65'814 Fälle wurden an einer peripheren Lokalisation durchgeführt. 9'386 Fälle (27,1%) waren vor der Punktion antithrombotisch vorbehandelt gewesen, die unbehandelte Kontrollgruppe wurde aus 25'299 Fälle (72,9%) gebildet. Im multiplen logistischen Regressionsmodell zeigten Patient/-innen mit antithrombotischer Vormedikation ein 60% höheres Risiko für eine blutige Punktion als Patient/-innen ohne antithrombotische Vormedikation (Adj. OR:1,60 ; 95% KI [1,33-1,93] ;  $p < 0.001$ ). Die für dieses Regressionsmodell durchgeführte Poweranalyse ergab hierbei bei einem Signifikanzlevel von 0.050 eine Power von 99,6%.

Auch bei peripheren Regionalanästhesien zeigte sich der starke Einfluss der unabhängigen Risikofaktoren mehrfache Hautpunktionen, bestehende Sedierung oder Allgemeinanästhesie während der Punktion und das Nicht-Verwenden von Ultraschall. Katheterverfahren wiesen ein deutlich geringeres Risiko auf und mit jedem vergangenen Jahr sank das Risiko blutiger Punktionen geringfügig. Das Geschlecht, das Alter, ein steigender BMI und ein bestehender Nierenschaden hatten im multiplen Modell der peripheren Regionalanästhesien keinen signifikanten Einfluss mehr auf das Auftreten einer blutigen Punktion.

Das Propensity-Score Matching resultierte in 16'440 peripheren Fällen, in 8'220 Fällen war vor Punktion eine antithrombotische Vormedikation angegeben, in 8'220 war dies nicht der Fall. Das PSM resultierte in standardisierten Differenzen  $< 0,1$  für den überwiegenden Teil der verwendeten Variablen. Für die Verwendung von Ultraschallverfahren und die Anwendung von Katheter vs. Single-shot Verfahren blieben relevante Unterschiede bestehen (siehe **Abb. VI**).



**Abbildung VI:** Standardisierte Differenzen peripherer Regionalanästhesien vor und nach Propensity-Score Matching  
ASA=American Society of Anesthesiologists (Risikoklassifikation zur Abschätzung des perioperativen Risikos)

Im anschließend durchgeführten multiplen Regressionsmodell konnte das erhöhte Risiko für blutige Punktions bei Fällen mit antithrombotischer Vormedikation bestätigt werden (Adj. OR:1,48 ; 95 KI [1,19-1,82] ; p=<0.001). Für die Subgruppe der peripheren Regionalanästhesien zeigen sich die Ergebnisse vor und nach Matching ebenfalls für die unabhängigen Risikofaktoren konsistent.

Die Ergebnisse der Regressionsanalyse peripherer Regionalanästhesien sowie die der Sensitivitätsanalyse sind in **Tabelle IV** zusammengefasst.

**Tabelle IV** Primäres Outcome: Risiko blutiger Punktions im Rahmen peripherer Regionalanästhesien

Risiko blutiger Punktions - Periphere Regionalanästhesien	Multiple Regression Vor Matching‡		Multiple Regression Nach Matching§	
	Adj.* OR (95% KI)	p-Wert†	Adj.* OR (95% KI)	p-Wert†
<b>Antithrombotika<sup>o</sup></b>	1,60 (1,33-1,93)	<b>&lt;0.001</b>	1,48 (1,19-1,82)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Weibliches Geschlecht</b>	0,99 (0,83-1,17)	0.890	1,06 (0,86-1,32)	0.583
<b>Alter [Jahr]</b>	1,00 (1,00-1,01)	0.236	1,00 (1,00-1,01)	0.348
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	1,01 (0,99-1,02)	0.232	1,01 (1,00-1,03)	0.094
<b>ASA 2</b>	0,85 (0,65-1,11)	0.225	0,59 (0,40-0,86)	<b>0.006</b>
<b>ASA 3</b>	1,23 (0,95-1,60)	0.116	0,99 (0,66-1,48)	0,946
<b>ASA ≥ 4</b>	1,13 (0,61-2,13)	0.694	0,55 (0,22-1,38)	0.205
<b>Nierenschaden*</b>	1,03 (0,83-1,28)	0.807	0,95 (0,73-1,24)	0.711
<b>Sedierung oder Narkose vs. wach</b>	1,76 (1,42-2,20)	<b>&lt;0.001</b>	1,87 (1,42-2,46)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Katheter vs. Single-shot Verfahren</b>	0,62 (0,52-0,74)	<b>&lt;0.001</b>	0,62 (0,50-0,78)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Ultraschall nicht verwendet</b>	2,15 (1,78-2,60)	<b>&lt;0.001</b>	2,25 (1,76-2,88)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Mehrfache Hautpunktions</b>	6,32 (5,27-7,57)	<b>&lt;0.001</b>	6,11 (4,89-7,63)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Anlagejahr</b>	0,95 (0,92-0,98)	<b>0.001</b>	0,96 (0,92-1,00)	<b>0.047</b>

Adj.= adjusiert, ASA=American Society of Anesthesiologists (Risikoklassifikation zur Abschätzung des perioperativen Risikos), BMI= Body-Mass-Index, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds ratio

\* Adjustiert nach Geschlecht, Alter, BMI, ASA-Status, Nierenschaden, Wachheitsgrad während der Regionalanästhesieanlage, Katheter oder Single-shot Verfahren, Ultraschallgebrauch, multiple Hautpunktions und Anlagejahr

† Der p-Wert vergleicht Fälle mit antithrombotischer Medikation mit Fällen ohne antithrombotischer Medikation

‡ Ergebnisse der primären Analyse

§ Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse nach Propensity-Score Matching

<sup>o</sup> Antithrombotische Therapie vor der peripheren Regionalanästhesieanlage

\* Definiert als Dialyse oder CKD-EPI <60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>

#### **4.4. Sekundäre Analyse leitliniengerechtes Absetzen**

Im ersten Schritt wurde der Effekt des Absetzens der antithrombotischen Vormedikation im Vergleich zu der nicht antithrombotisch vorbehandelten Kontrollgruppe in der Gesamtheit aller Regionalanästhesien geprüft. In 17'374 Fällen (26,4%) war die antithrombotische Vormedikation leitlinien- bzw. zeitgerecht abgesetzt worden, in 2'574 Fällen (3,9%) war dies nicht geschehen oder nicht erforderlich gewesen. 45'866 Fälle (69,7%) bildeten die nicht antithrombotisch vorbehandelte Referenzgruppe. In der multiplen logistischen Regressionsanalyse zeigte sich bei nicht leitlinien-/zeitgerechtem Absetzen der vorbestehenden antithrombotischen Medikation ein 1,34-fach erhöhtes Risiko für blutige Punktions im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne antithrombotische Vormedikation. War die Medikation leitlinien-/zeitgerecht abgesetzt, so war kein erhöhtes Risiko für blutige Punktions zu verzeichnen. Im Anschluss wurde das Risiko blutiger Punktions zwischen den Gruppen „leitlinien-/zeitgerecht abgesetzt“ und „nicht leitlinien-/zeitgerecht abgesetzt oder Absetzen nicht erforderlich“ direkt geprüft, wobei kein signifikanter Unterschied bezüglich blutiger Punktions nachgewiesen werden konnte.

Die Subgruppe der neuraxialen Regionalanästhesien bildeten 31'129 Fälle, wovon 20'013 Fälle (64,3%) die Kontrollgruppe ohne antithrombotische Vormedikation darstellten. Innerhalb der antithrombotisch behandelten Fälle wurde die antithrombotische Vormedikation in 9'872 Fällen (31,7%) leitliniengerecht abgesetzt, in 1'244 Fällen (4%) war dies nicht geschehen oder nicht notwendig. In der multiplen logistischen Regressionsanalyse zeigte sich im Vergleich mit der Kontrollgruppe ohne vorbestehenden Antithrombotika keine signifikante Risikoerhöhung für eine blutige Punktions, sowohl in der Gruppe, in der die Antithrombotika leitliniengerecht abgesetzt wurden, als auch in der Gruppe, in der ein Absetzen nicht notwendig oder nicht erfolgt war. Jedoch war das Risiko in der Gruppe, in der Antithrombotika nicht abgesetzt wurden im direkten Vergleich um 42% höher als bei leitliniengerecht abgesetzter Medikation. Die Poweranalyse ergab für diese Berechnung bei einem Signifikanzlevel von 0.050 eine Power von 75,9%.

In der Subgruppe der peripheren Regionalanästhesien waren Angaben zum zeitgerechten Beenden der blutverdünnenden Vormedikation in 34'685 Fällen verfügbar. In 7'520 Fällen (21,7%) wurde die vorbestehende antithrombotische Medikation zeitgerecht abgesetzt, in 1'330 Fällen (3,8%) wurde sie nicht zeitgerecht abgesetzt oder das Absetzen war nicht erforderlich. 25'853 Fälle (74,5%) bildeten die Kontrollgruppe ohne antithrombotische Vormedikation. Im Vergleich zu den Kontrollen ohne vorbestehende antithrombotische Medikation zeigte sich sowohl für die Fälle mit zeitgerecht vor Punktions abgesetzten Antithrombotika als auch für die Fälle in denen nicht zeitgerecht oder nicht abgesetzt wurde, ein signifikant erhöhtes Risiko für blutige Punktions (65% vs. 63%). Bei nahezu identischen

OR war das Risiko im Direktvergleich der beiden Gruppen mit antithrombotischer Vormedikation vergleichbar.

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse zum Einfluss des leitlinien-/zeitgerechten Absetzens der antithrombotischen Vormedikation auf das Risiko blutiger Punktionen bei Regionalanästhesieanlage findet sich in **Tabelle V**.

**Tabelle V** Sekundäres Outcome: Bloody Tap Risiko bezogen auf das Absetzen antithrombotischer Medikation

	Antithrombotische Medikation pausiert§			Antithrombotische Medikation nicht pausiert§		
	Kontrollgruppe°		P-Wert			P-Wert
Alle RA						
Adj.* OR (95% KI)	1	1,10 (0,97-1,24) †	0.146	<b>1,34 (1,07-1,69) †</b>		<b>0.012</b>
Adj.* OR (95% KI)		1		1,26 (0,99-1,62)		0.064
Neuraxiale RA						
Adj.* OR (95% KI)	1	0,86 (0,73-1,01) †	0.059	1,19 (0,88-1,60) †		0.252
Adj.* OR (95% KI)		1		<b>1,42 (1,03-1,97) ‡</b>		<b>0.033</b>
Periphere RA						
Adj.* OR (95% KI)	1	<b>1,65 (1,35-2,01) †</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>1,63 (1,13-2,35) †</b>		<b>&lt;0.001</b>
Adj.* OR (95% KI)		1		1,00 (0,67-1,48) ‡		0.997

Adj.=adjustiert, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio, RA=Regionalanästhesien  
 °als Kontrollgruppe galten alle Patient/-innen ohne antithrombotische Vormedikation  
 § Pausiert definiert als abgesetzt gemäß bestehenden Leitlinien bei neuroaxialen Regionalanästhesien und abgesetzt gemäß Einschätzung der Anästhesist/-innen bei peripheren Regionalanästhesien.  
 \* Adjustiert nach Geschlecht, Alter, BMI, ASA-Status, Nierenschaden, Punktionslokalisierung, Wachheitsgrad während der Regionalanästhesieanlage, Katheter oder Single-shot Verfahren, Ultraschallgebrauch, multiple Hautpunktionen und Anlagejahr  
 † Vergleicht Patient/-innen mit bestehender antithrombotischer Vormedikation (leitlinien-/zeitgerecht abgesetzt, nicht leitlinien-/zeitgerecht abgesetzt oder Absetzen nicht erforderlich) mit der nicht antithrombotisch vorbehandelten Kontrollgruppe  
 ‡ Direktvergleich zwischen Patient/-innen mit leitlinien-/zeitgerecht abgesetzter Medikation und den Patient/-innen, bei denen dies nicht notwendig war oder nicht erfolgt ist

#### 4.5. Sekundäre Analyse Medikamentengruppen nach Wirkmechanismus

In 65'795 der insgesamt 65'814 Regionalanästhesiefälle konnte der Wirkmechanismus der antithrombotischen Vormedikation definiert werden. Thrombozytenaggregationshemmer wurden in 1'643 Fällen (2,5%) eingenommen, plasmatische Gerinnungshemmer in 17'538 Fällen (26,7%) und Kombinationen von mindestens zwei antithrombotisch wirksamen Substanzen in 1'809 Fällen (2,8%). Die nicht antithrombotisch vorbehandelte Kontrollgruppe bestand aus 44'805 Fällen (68%). Nach Adjustierung der Einflussfaktoren mittels multipler logistischer Regression zeigte sich ein um 89% erhöhtes Risiko für blutige Punktionen in der Gruppe, die mit mindestens zwei antithrombotisch wirksamen Substanzen behandelt war, im Vergleich zu Fällen ohne antithrombotische Vormedikation. In den Fällen, die vor Punktion ausschließlich mit einem Thrombozytenaggregationshemmer oder plasmatischen Gerinnungshemmer behandelt wurden, war keine Risikoerhöhung nachweisbar.

In der Subgruppe der neuraxialen Verfahren war in 31'122 von 31'129 Fällen eine Zuordnung zu einem Wirkmechanismus möglich. 788 Fälle (2,5%) nahmen Thrombozytenaggregationshemmer ein, plasmatische Gerinnungshemmer wurden in 9'871 Fällen (31,7%) eingenommen und mindestens zwei antithrombotisch wirksame Substanzen in 957 Fällen (3,1%). Die Referenzgruppe ohne antithrombotische Vormedikation bestand aus 19'506 Fällen (62,7%). Nach Adjustierung der Confounder zeigte sich für die Einnahme von Kombinationen aus mindestens zwei antithrombotisch wirksamen Substanzen ein um 77% höheres Risiko für blutige Punktionen im Vergleich zu Fällen ohne antithrombotische Vormedikation. Bei einem Signifikanzlevel von 0.050 ergab dies eine Power von 91,7%. Thrombozytenaggregationshemmer sowie plasmatische Gerinnungshemmer als Monosubstanzen hatten keinen nachweisbaren Einfluss auf das Risiko blutiger Punktionen.

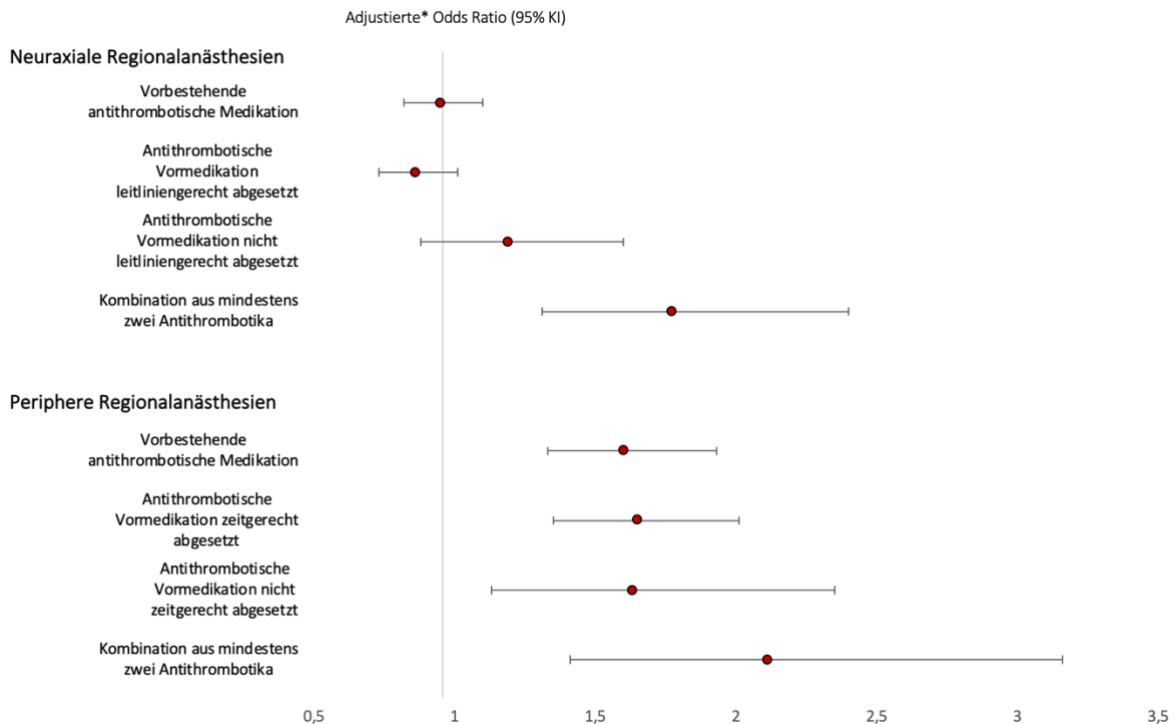
In der Subgruppe der peripheren Regionalanästhesien war in 34'673 von 34'685 Fällen eine Zuordnung in eine der Gruppen Thrombozytenaggregationshemmer (855 Fälle (2,5%)), plasmatische Gerinnungshemmer (7'667 Fälle (22%)) oder Kombinationen von mindestens zwei antithrombotisch wirksamen Substanzen (852 Fälle (2,5%)) möglich. 25'299 Fälle (73%) bildeten Kontrollgruppe. In der multiplen logistischen Regressionsanalyse wiesen Kombinationen von mindestens zwei antithrombotisch wirksamen Substanzen ein um 111% erhöhtes Risiko für blutige Punktionen auf. Die für diese Analyse durchgeführte Poweranalyse ergab hierbei bei einem Signifikanzlevel von 0.050 eine Power von 83,3%. Plasmatische Gerinnungshemmer hoben das Risiko für blutige Punktionen im Gegensatz zu den nicht antithrombotisch vorbehandelten Fällen um 67%. Thrombozytenaggregationshemmer hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten blutiger Punktionen. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse findet sich in **Tabelle VI**.

**Tabelle VI** Sekundäres Outcome: Bloody Tap Risiko bezogen auf unterschiedliche Wirkstoffklassen

	Kontrollgruppe°	Thrombozyten†	p-Wert	Plasmatische‡	p-Wert	Kombination§	p-Wert
Alle RA							
Adj.* OR (95% KI)	1	1,08 (0,80-1,47)	0.613	1,10 (0,97-1,25)	0.132	<b>1,89 (1,48-2,40)</b>	<b>&lt;0.001</b>
Neuroaxiale RA							
Adj.* OR (95% KI)	1	1,18 (0,82-1,68)	0.374	0,85 (0,72-1,00)	0.047	<b>1,77 (1,31-2,40)</b>	<b>&lt;0.001</b>
Periphere RA							
Adj.* OR (95% KI)	1	0,76 (0,41-1,40)	0.372	<b>1,67 (1,37-2,04)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>2,11 (1,41-3,16)</b>	<b>&lt;0.001</b>

Adj.=Adjusiert, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio, RA=Regionalanästhesien  
 °als Kontrollgruppe galten alle Patient/-innen ohne antithrombotische Vormedikation  
 \* Adjustiert nach Geschlecht, Alter, BMI, ASA-Status, Nierenschaden, Punktionslokalisation, Wachheitsgrad während der Regionalanästhesieanlage, Katheter oder Single-shot Verfahren, Ultraschallgebrauch, multiple Hautpunktionen und Anlagejahr  
 † Wirkstoffe mit Einfluss auf die Thrombozytenaggregationshemmung  
 ‡ Wirkstoffe mit Einfluss auf die plasmatische Gerinnungshemmung  
 § Kombination aus mindestens zwei Wirkstoffen derselben oder unterschiedlichen Wirkstoffen

## 4.6. Schlüsselergebnisse



**Abbildung VII:** Odds Ratio's für blutige Punktionen während der Regionalanästhesieanlage bei Vormedikation mit Antithrombotika

Verglichen mit nicht antithrombotisch vorbehandelten Fällen

\* Adjustiert nach Geschlecht, Alter, BMI, ASA-Status, Nierenschaden, Wachheitsgrad während der Regionalanästhesieanlage, Katheter vs. Single-shot Verfahren, Ultraschallgebrauch, multiple Hautpunktionen und Anlagejahr

## 5. Diskussion

### 5.1. Eignung der blutigen Punktion als Blutungsneigungshinweis

Eine während der Regionalanästhesieanlage gesetzte Blutung verläuft in der überwiegenden Zahl der Fälle komplikationslos<sup>18,27</sup>. Treten jedoch Komplikationen auf, so gibt es eine große Bandbreite an klinischen Verläufen von Hämatomen bis hin zu vorübergehenden oder persistierenden sensomotorischen Defiziten (Sensibilitätsminderung, Parese, Inkontinenz), hohen Blutverlusten und sogar Tod<sup>12-14,18</sup>. Da Blutungskomplikationen sehr selten auftreten braucht es ein häufigeres Ereignis um potentielle Einflussfaktoren untersuchen zu können. Die blutige Punktion wird in der Literatur als Surrogatparameter für ein Blutungsereignis benutzt, wobei sie nicht zwingend zu Blutungskomplikationen führt<sup>18</sup>. So wurde die Verwendung von Ultraschall während der Punktion mit einer geringeren Rate an blutigen Punktionen assoziiert<sup>47</sup>. Lagerkranser et al beschrieben, dass eine blutige Punktion auch als Hochrisikofaktor für spinale Hämatome angesehen werden kann<sup>22</sup>. Bos et al. assoziierten 2018 die blutige Punktion mit einem schlechteren neurologischen Outcome bei Patient/-innen mit epiduralen Hämatomen<sup>12</sup> und Bomberg et al. wiesen ein deutlich höheres Risiko blutiger Punktionen im Rahmen von Psoas-Blockaden auf im Gegensatz zu Nervus femoralis Blockaden<sup>28</sup>.

Problematisch ist, dass im Hinblick auf die verfügbare Literatur die Definition einer blutigen Punktion nicht einheitlich geregelt ist. So fehlt eine klare Definition in vielen Fällen gänzlich<sup>48-50</sup>. An anderer Stelle ist eine blutige Punktion definiert als eindeutig identifizierbare Blutung aus der Nadel oder dem Katheter<sup>47</sup> oder auch als Erythrozytenzahl im Aspirat<sup>47</sup>. Im Rahmen des net-ra Register-Parameters *Bloody Tap* kann aufgrund der definierten Notwendigkeit von sichtbarem Blut in der Nadel oder dem Katheter mit Sicherheit von einer Gefäßverletzung ausgegangen werden. Aus klinischer Sicht ist der Übergang zwischen leicht blutig tingiertem Aspirat und einer sichtbaren Blutung oft fließend. Zudem unterliegt die Diagnose einer blutigen Punktion der subjektiven Einschätzung des behandelnden ärztlichen Personals, ebenso wie die Entscheidung zur Dokumentation. Wird eine Blutaspiration dokumentiert, so ist sie häufig besorgniserregend genug, um sie zu dokumentieren. Kleinere blutig tingierte Aspirationen werden wahrscheinlich seltener dokumentiert. Daher ist auch in der hier vorliegenden Studie von einer Unterberichterstattung auszugehen, welche jedoch in beiden Versuchsgruppen gleichermaßen zum Tragen kommt. Ein klar definierter und objektiv quantifizierbarer Parameter wie die Zählung der Erythrozytenzahl im Aspirat wäre zwar wünschenswert, ist aber im klinischen Alltag nicht praktikabel und bedürfte daher immer einer Studiensituation.

Die blutige Punktion als klinisch einfach zu erhebender Parameter ist daher geeignet, als Surrogat für ein mögliches Blutungsereignis den Einfluss von antithrombotischer Vormedikation auf Blutungswahrscheinlichkeiten zu untersuchen.



## **5.2. Studiendesign, Datenerhebung, statistische Analyse**

Die Durchführung der Analyse folgte einem klar definierten und detailliertem a priori Studienprotokoll welches mittels Peer-Review-Verfahren durch den wissenschaftlichen Beirat des Registers geprüft wurde. Von Beginn an war eine Statistikerin in alle Arbeitsschritte eingebunden. Das net-ra Register verfügt über eine große Datenbasis und gibt für die Erhebung der Daten klar definierte Richtlinien vor. Alle teilnehmenden Zentren verpflichten sich, diese im Rahmen von hausinternen Standards umzusetzen und die Datenqualität intern zu sichern. Dabei legt jedes Zentrum fest, in welchem Umfang Daten erhoben und in das net-ra Register eingespielt werden. Da die eingespeisten Datensätze die Anforderung der Routinedokumentation in jedem einzelnen Zentrum genügen müssen und daher unterschiedlich zugeschnitten sind, findet eine erneute Überprüfung der Datenqualität bei Übertragung der Daten in das Register nicht statt. Der Umgang mit unplausiblen oder fehlenden Daten wurde daher im Studienprotokoll definiert und ebenso umgesetzt. Auch die Aufarbeitung der zur Verfügung gestellten Daten folgte einem festgelegten und bereits etablierten Schema <sup>28, 32, 35, 36</sup>. Aufgrund der breiten Datenbasis im net-ra Register war es möglich, eine Vielzahl von potentiellen und klar definierten Confoundern in den statistischen Modellen zu berücksichtigen. Trotz der sorgfältigen Studienplanung und -umsetzung, die darauf ausgelegt war, möglichst allen greifbaren Unwägbarkeiten adäquat zu begegnen, gibt es eine Reihe von Limitationen, die bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet werden müssen.

## **5.3. Limitation**

Während des langen Beobachtungszeitraumes von 13 Jahren ist von einem medizinischen sowie technischen Fortschritt im anästhesiologischen Arbeitsalltag auszugehen. Kürzer zurückliegende Regionalanästhesiefälle könnten demnach als relevanter für kommende klinische Entscheidungen anzusehen sein.

Werden, wie in dieser Studie, Routine-/Primärdaten aus der alltäglichen klinischen Dokumentation verwendet, so ist die Qualität und der Umfang der erhobenen Daten direkt von internen Standards abhängig und es musste sich auf die externe Validität der Daten verlassen werden. Der Datenverlust, welcher aufgrund von Datenunvollständigkeiten oder Implausibilitäten entstand, könnte einen Selektionsbias bedingt haben.

Als wichtigster beeinflussender Faktor von Registeranalysen ist die vollständige Datendokumentation zu nennen. Unvollständig dokumentierte Fälle führen nicht nur zu Fallausschlüssen in multiplen Regressionsmodellen und beim Propensity-Score Matching, wodurch die eingeschlossene Fallzahl stark sinken kann. Sie können auch zu einer Über- oder

Unterrepräsentation einzelner Variablen des Modells führen und die Ergebnisse somit verzerren.

Große Stichproben sind notwendig um seltene Ereignisse wie blutige Punktionen beschreiben und darstellen zu können. Je größer der Stichprobenumfang, desto größer die Power der Schätzung. Dennoch ist es möglich, dass aufgrund der hohen Fallzahl kleinste, in der Realität jedoch unbedeutende, Unterschiede signifikant ausfallen können. Die Validität des Signifikanzwerts ist hierdurch limitiert.

Mittels dieser retrospektiven Datenanalyse können nur Aussagen bezüglich des Zusammenhangs zwischen einer vor Punktion bestehenden antithrombotischen Medikation und dem Auftreten von blutigen Punktionen als Surrogatparameter für ein Blutungsereignis getroffen werden. Die klinischen Konsequenzen einer stattgehabten blutigen Punktion konnten nicht untersucht werden, ebenso ist kein Kausalitätsnachweis möglich.

Aufgrund der fehlenden Leitlinien für periphere Regionalanästhesien war das zeitgerechte Absetzen der vorbestehenden antithrombotischen Medikation stark abhängig der klinischen Einschätzung des behandelnden ärztlichen Personals. Zudem war auch der genaue Zeitpunkt des Absetzens der Substanzen nicht verfügbar. Dies könnte die Zuteilung zu den Gruppen „leitlinien-zeitgerecht abgesetzt“ und „nicht leitlinien-/zeitgerecht abgesetzt oder Absetzen nicht erforderlich“ wesentlich beeinflusst haben.

Um Aussagen bezüglich des individuellen Risikos für blutige Punktionen durch einzelner Medikamentenklassen machen zu können, wurden in dieser Studie die einzelnen Wirkstoffe in drei große Wirkstoffklassen geclustert (Thrombozytenaggregationshemmer, plasmatische Gerinnungshemmer und Kombination aus mindestens zwei antithrombotischen Medikamenten). Durch das Zusammenfassen wurde ein Informationsverlust bezüglich individueller Risiken einzelner Wirkstoffe in Kauf genommen. Folglich können keine Aussagen über individuelle Risiken der einzelnen Wirkstoffe oder ihrer Dosierungen getroffen werden.

Die in dieser Studie berechneten OR wurden nach allen dem Studienteam verfügbaren potentiellen Confoundern adjustiert um eine Verzerrung der Ergebnisse bestmöglich zu vermeiden. Dennoch sind weitere Confounder denkbar, die nicht verfügbar waren und daher nicht in das Modell integriert werden konnten. Ein Beispiel ist die Erfahrung des behandelnden ärztlichen Personals in Bezug auf die Durchführung von Regionalanästhesieverfahren, obwohl diese, wie bereits von Wenk et al beschrieben, sowohl auf die Erfolgsrate, als auch auf die Rate blutiger Punktionen einen direkten Einfluss hat <sup>51</sup>.

## 5.4. Diskussion der Ergebnisse

### 5.4.1. Primäre und sekundäre Analysen

In der Betrachtung aller Regionalanästhesielokalisationen dieser Studie zeigte sich eine höhere Rate an blutigen Punktionen in der mit Antithrombotika vorbehandelten Gruppe als in der nicht vorbehandelten Gruppe (3% vs. 2%). Neuraxiale Regionalanästhesiefälle ohne Vorbehandlung mit Antithrombotika wiesen zudem im Vergleich zu peripheren Verfahren eine höhere Rate an blutigen Punktionen auf (3,0% vs. 1,3%). Waren Personen vor der Regionalanästhesieanlage antithrombotisch behandelt so ließen sich keine bedeutenden Unterschiede zwischen peripheren und neuraxialen Verfahren nachweisen (3,0% vs. 3,0%). In der Literatur sind Inzidenzen blutiger Punktionen zwischen 1,8%-15% im Rahmen neuraxialer Regionalanästhesien auszumachen<sup>22, 52, 53</sup>, bei peripheren Regionalanästhesien hingegen finden sich blutige Punktionen in 0,9%-6,3%<sup>28, 52</sup>. Somit decken sich die Inzidenzen blutiger Punktionen in dieser Studie mit den in der Literatur gefundenen Angaben.

Es scheint plausibel, dass eine blutverdünnende Medikation das Risiko für das Auftreten blutiger Punktionen erhöht. Diese Annahme konnte durch die Ergebnisse der Analyse erstmalig bestätigt werden, denn das Risiko über alle Regionalanästhesien war um das 1,16-fache erhöht im Vergleich zu Regionalanästhesien ohne antithrombotische Vormedikation.

Bei Betrachtung ausschließlich neuraxialer Regionalanästhesieverfahren, für welche klare Leitlinien in Bezug auf den Umgang mit blutverdünnender Medikation vorhanden sind<sup>24</sup>, konnte insgesamt kein erhöhtes Risiko für das Auftreten blutiger Punktionen ausgemacht werden. Dies könnte darauf schließen lassen, dass die Leitlinien zum präpunktionellen Umgang mit gerinnungsaktiven Medikamenten effektiv sind. Um dies weiter zu untersuchen, orientierte sich die Klassifikation unserer Fälle in „leitliniengerecht abgesetzt“ und „nicht-leitliniengerecht abgesetzt bzw. Absetzen nicht erforderlich“ an den vorhandenen Leitlinien für neuraxiale Blockaden analog zu den Vorgaben des Registers. Die Betrachtung von Leitlinien zum präpunktionellen Umgang mit Antithrombotika vor rückenmarksnahe Regionalanästhesieverfahren ist im klinischen Alltag fest etabliert. In 89% aller neuraxialen Regionalanästhesiefällen der vorliegenden Studie war die antithrombotische Vormedikation zum Zeitpunkt der Punktion als „leitliniengerecht abgesetzt“ angegeben, in 11% war dies nicht der Fall oder war nicht erforderlich. Dies lässt die Annahme zu, dass zum Punktionszeitpunkt die Aktivität des blutverdünnenden Medikaments nur noch gering war und kann als Erklärung dafür dienen, warum sich nach leitliniengerechtem Absetzen kein erhöhtes Risiko einer blutigen Punktion feststellen ließ. War die Medikation nicht den Leitlinien entsprechend abgesetzt oder war dies bei der entsprechenden Substanz nicht notwendig, so ließ sich, wenn auch nicht signifikant, eine leichte Risikosteigerung feststellen. Es ist anzunehmen, dass bei kleiner Fallzahl und aufgrund der wahrscheinlich nur minimalen Abweichung von den in der

Leitlinie vorgegebenen Absetz-Zeiten die Signifikanz verfehlt wurde. Im direkten Vergleich der beiden Gruppen konnte jedoch eine deutliche Risikoerhöhung um 42% beim nicht leitliniengerechten Absetzen im Gegensatz zum leitliniengerechten Absetzen der antithrombotischen Vormedikation verzeichnet werden. Dies liegt aller Wahrscheinlichkeit nach darin begründet, dass niedrig dosiertes ASS (100 mg/d) gemäß Leitlinien<sup>24</sup> zur rückenmarksnahen Punktion nicht abgesetzt werden soll, da der klinische Nutzen höher zu bewerten ist als das minimale Risiko der veränderten Thrombozytenaggregationsfähigkeit. Die Tendenz zu einer erhöhten Blutungsneigung ist somit auch in diesen Fällen gegeben, diese ist jedoch zu gering um statistische und klinische Signifikanz zu erlangen. Detailliertere Ergebnisse würden der genauen Analyse der Zeit bedürfen, die zwischen Absetzen des Antikoagulans und der Punktion liegt. Diese Zeitmarker sind in der Praxis schwierig zu erheben, da die Patient/-innen das Medikament nach Vorgaben ihrer behandelnden Ärzte zu Hause selbst absetzen und die Einnahmeroutinen zuvor nicht überprüfbar sind. Aus den hiesigen Studienergebnissen lässt sich schließen, dass das Befolgen aktueller Leitlinien vor rückenmarksnaher Punktion ein effektives Mittel zur Minimierung von möglichen Blutungskomplikationen bei vorbestehender antithrombotischer Medikation darstellt. Neuraxiale Regionalanästhesien bei vorbestehender antithrombotischer Medikation können somit als sicher angesehen, so lange Antithrombotika den aktuellen Empfehlungen entsprechend vor der Punktion pausiert werden.

Werden nur periphere Regionalanästhesiefälle betrachtet, so konnte im Vergleich der Fälle mit und ohne vorbestehende antithrombotische Therapie ein um 60% höheres Risiko für das Auftreten blutiger Punktionen beobachtet werden. Im Vergleich zu neuraxialen Verfahren war dies deutlich höher, was sich am wahrscheinlichsten auf das Fehlen von Leitlinien zum Umgang mit Antithrombotika bei peripheren Verfahren zurückführen lässt. Eine Orientierung an den neuraxialen Leitlinien ist insbesondere für tiefe Punktionen empfohlen, die Umsetzung jedoch nicht verpflichtend<sup>54</sup>. Die Erhöhung des Risikos war annähernd identisch, egal ob das Absetzen der antithrombotischen Vormedikation als „zeitgerecht“ oder „nicht zeitgerecht bzw. nicht erforderlich“ eingestuft worden war. Und auch im direkten Vergleich dieser beiden Gruppen konnten keine Unterschiede festgestellt werden. Dies ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass der Zeitpunkt des Pausierens der Medikation im klinischen Alltag aufgrund der fehlenden Leitlinien nicht einheitlich gehandhabt ist. Dabei werden die aus der Leitlinie für neuraxiale Blockaden bekannten Intervalle oftmals weniger streng oder gar nicht berücksichtigt, da periphere Regionalanästhesien aufgrund der in der Regel guten Komprimierbarkeit der Punktionsstelle häufig als risikoärmer angesehen werden<sup>54</sup>. Bei in der vorliegenden Studie gezeigter guter Wirksamkeit der Leitlinien für neuraxiale Regionalanästhesien wäre zu überdenken, insbesondere bei peripheren Punktionen mit erhöhtem Blutungsrisiko ebenfalls Empfehlungen auszusprechen.

Im Hinblick auf die Wirkmechanismen antithrombotisch wirksamer Medikationen konnte lediglich bei der Kombination aus zwei oder mehr Antithrombotika ein erhöhtes Risiko blutiger Punktionen ausgemacht werden. Die Odds Ratio's zeigten sich annähernd doppelt so hoch im Vergleich zur nicht antithrombotisch vorbehandelten Kontrollgruppe und waren sowohl für periphere wie auch neuraxiale Regionalanästhesieverfahren signifikant. Werden zwei oder mehr gerinnungsaktive Präparate miteinander kombiniert, so nehmen diese auf unterschiedliche Weise Einfluss auf das Gerinnungssystem und/oder die Thrombozyten. Eine additive Wirkungsverstärkung ist dabei ebenso denkbar wie eine verminderte Elimination aufgrund der im Wettbewerb stehenden Eliminationsmechanismen. Trotz der bisher spärlichen Datenlage bezüglich direkter pharmakologischer Interaktionen zwischen den am häufigsten benutzten Thrombozytenaggregations- und plasmatischen Gerinnungshemmern, wird in der derzeit geltenden Leitlinie für neuraxiale Verfahren <sup>24</sup> darauf hingewiesen, bei Einnahme von zwei oder mehr Antithrombotika längere Intervalle für das Absetzen der Medikation zu wählen. Dies wird durch eine Addition in der Wirksamkeit der Substanzen begründet, klar definierte Zeitintervalle werden für solche Fälle jedoch nicht angegeben <sup>24</sup>.

#### **5.4.2. Weitere unabhängige Risikofaktoren**

In der Literatur finden sich bereits Hinweise auf unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von unbeabsichtigten Gefäßpunktionen während der Regionalanästhesieanlage, wie zum Beispiel das Nicht-Verwenden von Ultraschall oder eine bestehende Sedierung oder Narkose <sup>32, 35, 36</sup>. Diese werden hauptsächlich für neuraxiale Punktionen beschrieben. Die vorliegende Analyse konnte diese Risikofaktoren bestätigen, sowie neue Risikofaktoren für neuraxiale (mehrfache Hautpunktion, weibliches Geschlecht, BMI, Single-Shot Verfahren) aber vor allem auch für periphere Verfahren (mehrfache Hautpunktionen, Anlagejahr, Single-Shot Verfahren) aufzeigen. Den stärksten Einfluss auf das Auftreten einer blutigen Punktion verzeichneten in dieser Studie die Risikofaktoren mehrfache Hautpunktion, das Fehlen von Ultraschall zur Visualisierung während der Punktion und eine bestehende Sedierung oder Narkose.

Die Verwendung von Ultraschall bei der Anlage von peripheren Regionalanästhesieverfahren kann das Risiko für blutige Punktionen signifikant senken <sup>29-33</sup>, da sowohl die Nadelführung als auch die Blutgefäße in der Umgebung der Nerven dargestellt werden können <sup>30</sup>. Gezeigt wurde dies sowohl für Katheterverfahren <sup>30</sup> als auch für Single-shot Verfahren <sup>31</sup>. Auch in unserer Studie führte das Nicht-Verwenden von Ultraschall während peripherer Punktionen zu einem mehr als doppelt so hohen Risiko für blutige Punktionen. Obwohl das protektive Potential des Ultraschalls bekannt ist, wurde dieser weniger häufig bei Personen mit vorbestehender antithrombotischer Medikation verwendet (43% vs. 60%). Im Rahmen neuraxialer Regionalanästhesien werden Ultraschallgeräte bisher nur selten als Unterstützung

hinzugezogen <sup>34</sup>. Aufgrund der geringen Fallzahlen Ultraschallgestützter neuraxialer Blockaden ist eine Aussage über die adjustierten Risiken deutlich eingeschränkt <sup>55</sup>. Aber auch hier wurden Ultraschallverfahren bei Patient-/innen mit vorbestehender antithrombotischer Medikation seltener verwendet als bei Patient-/innen ohne (2% vs. 3%).

Zwei oder mehr Hautpunktionen bei neuraxialen Regionalanästhesien zeigten ein mehr als doppelt so hohes Risiko für blutige Punktionen, wohingegen dies bei peripheren Verfahren sogar mehr als 6-mal so hoch war. Eine mehrfache Hautpunktion wird in der Literatur als Indikator für eine erschwerte Anlage beschrieben <sup>28</sup>. Dies erscheint plausibel, da mit jedem erneuten Versuch der erfolgreichen Nadelplatzierung Gewebe verletzt wird und die Wahrscheinlichkeit einer Gefäßverletzung ansteigt.

Eine bestehende Sedierung oder Narkose während der Regionalanästhesieanlage wurde bereits von Kubulus et al. als unabhängiger Risikofaktor bei peripheren Blöcken für das Auftreten blutiger Punktionen beschrieben <sup>35</sup>. Konsistent zur bestehenden Literatur konnte gezeigt werden, dass während einer peripheren Regionalanästhesie in Sedierung oder Allgemeinanästhesie eine 1,76-fach höhere Rate an blutigen Punktionen auftrat. Am ehesten ist dies durch die Vasodilatation zu erklären, welche durch die zur Sedierung oder Narkose verwendeten Medikamente bedingt ist <sup>35</sup>. Ein erhöhtes Risiko bei neuraxialen Punktionen konnte damals aufgrund von zu geringen Inzidenzen blutiger Punktionen nicht nachgewiesen werden. Mit den Daten der vorliegenden Studie, welche eine deutlich höhere Fallzahl betrachtet, konnte jedoch auch für neuraxiale Regionalanästhesien ein Risikoanstieg um das annähernd 3-fache durch eine bestehende Sedierung oder Narkose gezeigt werden. Auch dieses Ergebnis kann am ehesten mit der stattfindenden Vasodilatation durch Anästhetika erklärt werden.

Viele antithrombotisch wirksame Substanzen werden renal eliminiert, welches bei einer eingeschränkten Nierenfunktion zur Akkumulation führen kann. In den Leitlinien für neuraxiale Regionalanästhesien werden aus diesem Grund bei eingeschränkter Nierenfunktion andere Zeitspannen zum peripunktionellen Absetzen der Medikation angegeben als bei Nierengesunden <sup>24</sup>. Dieser Aspekt legt die Vermutung nahe, dass ein bestehender Nierenschaden auch einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten einer blutigen Punktion vor allem bei vorbestehender antithrombotischer Medikation darstellen könnte. Bisher wurde dieser Zusammenhang in der Literatur jedoch noch nicht beschrieben. In der hiesigen Analyse konnte ein Nierenschaden über alle Regionalanästhesieverfahren hinweg mit einer leicht erhöhten Rate blutiger Punktionen in Verbindung gebracht werden.

Auch das Geschlecht konnte bei neuraxialen Blockaden als Risikofaktor für das Auftreten einer blutigen Punktion ausgearbeitet werden. Frauen besitzen physiologisch eine geringere

Festigkeit des Gewebes als Männer. Dies ist der veränderten Fett/Kollagen-Verteilung geschuldet. Der geringere Anteil an Kollagen bei Frauen könnte zu einer erhöhten Fragilität der Gefäßwände führen, wodurch Gefäßverletzungen und Blutungen schneller auftreten können. Zur Schwächung der Gefäßwände tragen ebenfalls Östrogene bei, welche im weiblichen Körper in höheren Mengen vorkommen als im männlichen Körper.

Durch den stetigen medizinischen Fortschritt, die Aktualisierung der Leitlinien hinsichtlich neu eingeführter Antithrombotika und den Bemühungen zur Steigerung von Qualität und Sicherheit im Rahmen von Regionalanästhesien innerhalb des Beobachtungszeitraums von 13 Jahren ist von einer jährlichen Risikoreduktion in Bezug auf blutige Punktionen auszugehen<sup>2, 29, 35</sup>. Dies spiegelte sich in den Daten dieser Studie wider.

Wurden Katheterverfahren verwendet, so zeigte sich eine deutliche Risikoreduktion im Vergleich zu Single-shot Verfahren sowohl bei peripheren als auch bei neuraxialen Regionalanästhesien. Dies erscheint zunächst konträr zu den erwarteten Ergebnissen, da im Rahmen von Katheterverfahren wesentlich dickere Nadeln Anwendung finden als bei Single-shot Verfahren. Jedoch können in den dünneren Nadeln für Single-shot Verfahren bereits geringere Mengen Blut sichtbar werden, welches eine mögliche Erklärung für die höheren Odds Ratio darstellen könnte.

## 5.5. Beantwortung der Fragestellung

1. *Beeinflusst eine vorbestehende antithrombotische Medikation das Risiko einer blutigen Punktion während der Anlage einer Regionalanästhesie?*

Es hat sich gezeigt, dass eine vorbestehende antithrombotische Medikation das Risiko blutiger Punktionen erhöht. Betrachtet man alle Regionalanästhesieverfahren zusammen, so stieg das Risiko um 16%, während es bei der alleinigen Betrachtung von peripheren Regionalanästhesien sogar um 60% erhöht war. Bei neuraxialen Verfahren konnte kein Risikoanstieg verzeichnet werden.

2. *Hat das zeitgerechte Absetzen der vorbestehenden antithrombotischen Medikation Auswirkungen auf das Risiko blutiger Punktionen?*

Das leitliniengerechte Absetzen der Medikation zeigte bei neuraxialen Punktionen ein mit Patient-/innen ohne antithrombotische Therapie vergleichbares Risiko für blutige Punktionen. Dies galt auch für Antithrombotika, die gemäß Leitlinie nicht abgesetzt werden mussten. Die Ergebnisse belegen die Wirksamkeit der vorhandenen Leitlinien, welche den klinischen Alltag im Umgang mit antithrombotischer Medikation erleichtern. Bezüglich peripherer Verfahren, für welche bis dato keine Leitlinien existieren, konnte unabhängig vom Zeitpunkt des Absetzens der Medikation ein Risikoanstieg verzeichnet werden. Dies ist vermutlich auf das Fehlen klar empfohlener Zeiten zurückzuführen.

3. *Beeinflusst der Wirkmechanismus der vorbestehenden antithrombotischen Medikation das Risiko einer blutigen Punktion?*

Bezüglich des Wirkmechanismus der blutverdünnenden Medikation konnte herausgearbeitet werden, dass die Kombination von mindestens zwei Substanzen zu einer deutlich erhöhten Rate blutiger Punktionen führt. Dies zeigte sich sowohl an peripheren als auch an neuraxialen Punktionslokalisation.



## 5.6. Fazit und Ausblick

Mit der vorliegenden Studie konnten Hinweise gewonnen werden, dass eine vorbestehende antithrombotische Medikation während einer Regionalanästhesieanlage das Risiko für blutige Punktionen steigert. Um die Erkenntnisse dieser Analysen weiter auszubauen und mit erweitertem Wissen zu hinterlegen, werden in Zukunft weitere Studien nötig sein. Grundsätzlich wünschenswert wäre der Vollständigkeit und Standardisierung in der Routedokumentation einen höheren Stellenwert zuzuordnen. Ebenso wäre es für den Ergebnissgewinn essentiell, Personen nach Regionalanästhesien generell über einen länger definierten Nachbeobachtungszeitraum zu befragen und Komplikationen zu dokumentieren.

Es konnte gezeigt werden, dass die bestehenden Leitlinien zum Umgang mit antithrombotisch wirksamen Substanzen vor neuraxialen Regionalanästhesien eine wirksame Präventionsmaßnahme vor möglicher Blutaspiration in der Nadel darstellen. Da für periphere Punktionen allerdings noch keine eigenen, spezifischen Empfehlungen vorhanden sind, wäre es angesichts der gezeigten Risikoerhöhung für Blutungsereignisse ratsam, auch für diese Regionalanästhesien klare Vorgaben zu erstellen. Die Kombination aus mindestens zwei antithrombotisch wirksamen Substanzen konnte als klarer Risikofaktor für blutige Punktionen herausgearbeitet werden, sowohl für neuraxiale als auch für periphere Regionalanästhesien. Eine Erweiterung der Leitlinien um Medikamentenkombinationen erscheint hierfür sinnvoll. Interessant diesbezüglich wären auch weitere Studien hinsichtlich des Einflusses unterschiedlicher Wirkstoffe und Dosierungen.

Mit dem Wissen über weitere unabhängige Risikofaktoren könnte für Patient/-innen ein individuelles Risikoprofil in Bezug auf Blutungskomplikationen erstellt werden. Hierdurch könnten insbesondere bei besonders gefährdeten Personen Präventionsmaßnahmen ergriffen werden. Zudem ist denkbar, dass eintretende Blutungskomplikationen bei geschulter Wachsamkeit frühzeitig erkannt werden könnten, welches das Outcome positiv beeinflussen würde.

Zwei oder mehr Hautpunktionen sollten aufgrund des hohen Risikos für blutige Punktionen möglichst vermieden werden. Doch auch der Gebrauch von Ultraschall während der Regionalanästhesieanlage führt zu einer deutlichen Risikoreduktion im Hinblick auf blutige Punktionen und sollte flächendeckender, insbesondere aber auch im Rahmen neuraxialer Punktionen, verwendet werden.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Kretz FJ, Schäffer J, Terboven T. Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie: Springer-Verlag Berlin 2016.
2. Marhofer P, Willschke H, Kettner S. Current concepts and future trends in ultrasound-guided regional anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010;23(5):632-636.
3. Kill C, Wulf H. [Local and regional anaesthesia. Principles and techniques]. *Chirurg.* 2009;80(8):745-749; quiz 750.
4. Bremerich D, Annecke T, Chappell D, et al. S1-Leitlinie: Die geburtshilfliche Analgesie und Anästhesie. *Anästh Intensivmed.* 2020;61:300–339.
5. ESRA: The European Society of regional anaesthesia & Pain medicine, Prospect Available: <https://esraeurope.org/prospect/>. Accessed 23.06.2023.
6. Roofthoof E, Joshi GP, Rawal N, et al. PROSPECT guideline for elective caesarean section: an update. *Anaesthesia.* 2023.
7. Waelkens P, Alsabbagh E, Sauter A, et al. Pain management after complex spine surgery: A systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Eur J Anaesthesiol.* 2021;38(9):985-994.
8. Standl T. [Combined spinal-epidural anaesthesia for pain relief in obstetric patients]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2007;42(5):342-349.
9. Wallenborn J, Artmann T, Kranke P. Geburtshilfe: kombinierte Spinal-Epidural-Analgesie (CSE). *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2017;52(3):168-182.
10. Lavand'homme PM, Kehlet H, Rawal N, et al. Pain management after total knee arthroplasty: PROcedure SPECific Postoperative Pain ManagementT recommendations. *Eur J Anaesthesiol.* 2022;39(9):743-757.
11. Jacobs A, Lemoine A, Joshi GP, et al. PROSPECT guideline for oncological breast surgery: a systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia.* 2020;75(5):664-673.
12. Bos EME, Haumann J, de Quelerij M, et al. Haematoma and abscess after neuraxial anaesthesia: a review of 647 cases. *Br J Anaesth.* 2018;120(4):693-704.
13. Horlocker TT. Regional anaesthesia in the patient receiving antithrombotic and antiplatelet therapy. *Br J Anaesth.* 2011;107 Suppl 1:i96-106.
14. Lagerkranser M, Lindquist C. Neuraxial blocks and spinal haematoma: Review of 166 cases published 1994 - 2015. Part 2: diagnosis, treatment, and outcome. *Scand J Pain.* 2017;15:130-136.
15. Hewson DW, Bedforth NM, Hardman JG. Spinal cord injury arising in anaesthesia practice. *Anaesthesia.* 2018;73 Suppl 1:43-50.
16. Pitkänen MT, Aromaa U, Cozanitis DA, et al. Serious complications associated with spinal and epidural anaesthesia in Finland from 2000 to 2009. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013;57(5):553-564.
17. Cook TM, Counsell D, Wildsmith JA. Major complications of central neuraxial block: report on the Third National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists. *Br J Anaesth.* 2009;102(2):179-190.
18. Joubert F, Gillois P, Bouaziz H, et al. Bleeding complications following peripheral regional anaesthesia in patients treated with anticoagulants or antiplatelet agents: A systematic review. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2019;38(5):507-516.
19. Peters E, Pritzkeleit R, Beske F, et al. [Demographic change and disease rates: a projection until 2050]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2010;53(5):417-426.
20. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The

Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-177.

21. Seger W, Gaertner T. Multimorbidität: eine besondere Herausforderung. *Dtsch Arztebl*. 2020;117(44):A-2092-B-1780.

22. Lagerkranser M. Neuraxial blocks and spinal haematoma: Review of 166 case reports published 1994-2015. Part 1: Demographics and risk-factors. *Scand J Pain*. 2017;15:118-129.

23. Horlocker TT, Vandermeulen E, Kopp SL, et al. Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy: *American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Fourth Edition)*. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2018;43(3):263-309.

24. Waurick KR H, Van Aken H, Kessler P, et al. Regional anaesthesia and thromboembolism prophylaxis/anticoagulation. Third revised recommendations of the German Society of anaesthesiology and intensive care medicine. *Anästh Intensivmed*. 2014;55:464-492.

25. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, et al. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27(12):999-1015.

26. Kietaihl S, Ferrandis R, Godier A, et al. Regional anaesthesia in patients on antithrombotic drugs: Joint ESAIC/ESRA guidelines. *Eur J Anaesthesiol*. 2022;39(2):100-132.

27. Tsui BCH, Kirkham K, Kwofie MK, et al. Practice advisory on the bleeding risks for peripheral nerve and interfascial plane blockade: evidence review and expert consensus. *Can J Anaesth*. 2019;66(11):1356-1384.

28. Bomberg H, Huth A, Wagenpfeil S, et al. Psoas Versus Femoral Blocks: A Registry Analysis of Risks and Benefits. *Reg Anesth Pain Med*. 2017;42(6):719-724.

29. Munirama S, McLeod G. A systematic review and meta-analysis of ultrasound versus electrical stimulation for peripheral nerve location and blockade. *Anaesthesia*. 2015;70(9):1084-1091.

30. Schnabel A, Meyer-Friessem CH, Zahn PK, et al. Ultrasound compared with nerve stimulation guidance for peripheral nerve catheter placement: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth*. 2013;111(4):564-572.

31. Abrahams MS, Aziz MF, Fu RF, et al. Ultrasound guidance compared with electrical neurostimulation for peripheral nerve block: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth*. 2009;102(3):408-417.

32. Bomberg H, Wetjen L, Wagenpfeil S, et al. Risks and Benefits of Ultrasound, Nerve Stimulation, and Their Combination for Guiding Peripheral Nerve Blocks: A Retrospective Registry Analysis. *Anesth Analg*. 2018;127(4):1035-1043.

33. Lewis SR, Price A, Walker KJ, et al. Ultrasound guidance for upper and lower limb blocks. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(9):CD006459.

34. Li J, Krishna R, Zhang Y, et al. Ultrasound-Guided Neuraxial Anesthesia. *Curr Pain Headache Rep*. 2020;24(10):59.

35. Kubulus C, Schmitt K, Albert N, et al. Awake, sedated or anaesthetised for regional anaesthesia block placements?: A retrospective registry analysis of acute complications and patient satisfaction in adults. *Eur J Anaesthesiol*. 2016;33(10):715-724.

36. Bomberg H, Paquet N, Huth A, et al. Epidural needle insertion : A large registry analysis. *Anaesthesist*. 2018;67(12):922-930.

37. Kubulus C, Schmitt J, Ritter M, et al. net-ra: Netzwerk zur Sicherheit in der Regionalanästhesie & Akutschmerztherapie Available: <https://www.net-ra.eu>. Accessed 09.11, 2022.
38. Volk T, Engelhardt L, Spies C, et al. A network for the safety of regional anaesthesia in Germany: An initiative of the DGAI and BDA. 2008;55-61.
39. Kubulus C, Schmitt J, Volk T. Relaunch des Netzwerks zur Sicherheit in der Regionalanästhesie in Deutschland - zeitgemäß, benutzerfreundlich, lebendig. *Anästhesiologie & Intensivmedizin*. 2018;59:213-217.
40. Kubulus C, Schmitt J, Volk T. Im Wandel der Zeit: aus NRA wird net-ra - Das Netzwerk Regionalanästhesie geht neue Wege *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 2019.
41. Volk T, Engelhardt L, Spies C, et al. A German network for regional anaesthesia of the scientific working group regional anaesthesia within DGAI and BDA. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2009;44(11-12):778-780.
42. Buettner J, Bürkle H, Gogarten W, et al. Thromboembolieprophylaxe bei peripheren Blockadetechniken zur Regionalanästhesie: Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. *Anaesth Intensivmed*. 2005;46:319-322.
43. AMBOSS Available: [https://www.amboss.com/de/wissen/Metabolisches\\_Syndrom/](https://www.amboss.com/de/wissen/Metabolisches_Syndrom/). Accessed 07.10., 2022.
44. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Kidney International Supplements Official Journal of the international Society of Nephrology. 2013;3(1):viii.
45. Galle J. Glomeruläre Filtrationsrate: Fallstricke der GFR-Berechnung. *Dtsch Arztebl International*. 2016;113(4):33-34.
46. Summary of Recommendation Statements. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013;3(1):5-14.
47. Barrington MJ, Watts SA, Gledhill SR, et al. Preliminary results of the Australasian Regional Anaesthesia Collaboration: a prospective audit of more than 7000 peripheral nerve and plexus blocks for neurologic and other complications. *Reg Anesth Pain Med*. 2009;34(6):534-541.
48. Ho AM, Mizubuti GB, Ho AK. Safety of spinal anesthesia in thrombocytopenic patients: are there lessons to be learnt from oncology? *Reg Anesth Pain Med*. 2019;44(1):29-31.
49. Arzola C, Balki M, Gleicher Y, et al. Comparison of ultrasound-assistance versus traditional palpation method for placement of thoracic epidural catheters: a randomized controlled trial. *Reg Anesth Pain Med*. 2022.
50. Aliste J, Layera S, Bravo D, et al. Randomized comparison between pericapsular nerve group (PENG) block and suprainguinal fascia iliaca block for total hip arthroplasty. *Reg Anesth Pain Med*. 2021;46(10):874-878.
51. Wenk M, Weiss C, Mollmann M, et al. Procedural complications of spinal anaesthesia in the obese patient. *Anesthesiol Res Pract*. 2012;2012:165267.
52. Pöpping DM, Zahn PK, Van Aken HK, et al. Effectiveness and safety of postoperative pain management: a survey of 18 925 consecutive patients between 1998 and 2006 (2nd revision): a database analysis of prospectively raised data. *Br J Anaesth*. 2008;101(6):832-840.
53. Horlocker TT, McGregor DG, Matsushige DK, et al. A retrospective review of 4767 consecutive spinal anesthetics: central nervous system complications. Perioperative Outcomes Group. *Anesth Analg*. 1997;84(3):578-584.

54. Neuburger M, Büttner J. Regional anaesthesia on patients with anticoagulative therapy. *Anästh Intensivmed.* 2007;48:159-162.
55. Volk T, Kubulus C. [Regional anesthesia - are the standards changing?]. *Anaesthesist.* 2017;66(12):904-909.

## 7. Anlage

### 7.1. Ethikantrag

<p style="text-align: center;">Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie</p> <p style="text-align: center;">Eing. <b>16. April 2020</b></p>		<p>Ärztchammer des Saarlandes</p> <p>Körperschaft des öffentlichen Rechts</p> 
<hr/>		
<p>Zur Kenntnis genommen: Ärztchammer des Saarlandes · Postfach 10.02.62 · 66002 Saarbrücken Ethikkommission</p> <p style="text-align: right;"><i>G</i></p> <p>Herrn Professor Dr. med. Thomas Volk Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie Universitätsklinikum des Saarlandes Gebäude 57 66421 Homburg</p>		<p><b>Ethikkommission</b> Geschäftsstelle Faktoreistraße 4 66111 Saarbrücken Telefon (06 81) 40 03 - 218, - 218 Telefax (06 81) 40 03 - 4394 (NEU) E-Mail: ethikkommission@aeksaar.de Internet: www.aerztchammer-saarland.de Kernarbeitszeit: Mo. bis Do. 9.00 bis 11.30 Uhr und 13.30 bis 15.15 Uhr Fr. 9.00 bis 12.00 Uhr</p>

Unser Zeichen:  
Bu 75/20

Ihr Schreiben vom:

Ihr Zeichen:

Datum: 15. APR. 2020

**Retrospektive Analyse von Blutungskomplikationen im Rahmen der Regionalanästhesie aus Registerdaten des Netzwerks zur Sicherheit in der Regionalanästhesie und Akutschmerztherapie (net-ra)**

Unsere Kenn-Nr. 75/20 (Bitte in jedem Schriftwechsel angeben!)

Sehr geehrter Herr Professor Volk!

*Lieber Herr Volk!*

Wir nehmen Bezug auf Ihr Schreiben per E-Mail vom 07.04.2020, mit dem uns die o.g. Studie zur Beurteilung vorgelegt wird.

Die Unterlagen wurden entsprechend § 8 unserer Geschäftsordnung vom Vorsitzenden geprüft, es ist keine Beratung durch die gesamte Kommission erfolgt.

**Gegen die Durchführung der o. g. Studie im Prüfzentrum – Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum des Saarlandes, 66421 Homburg – bestehen weder berufsrechtliche noch ethische Bedenken.**

Wir machen darauf aufmerksam, dass die Ethik-Kommission mit ihrer Stellungnahme lediglich eine Hilfestellung bei der Beurteilung ethischer und rechtlicher Gesichtspunkte eines geplanten Forschungsvorhabens gibt. Verantwortlich für die Planung und Durchführung bleibt der zuständige ärztliche Leiter des Forschungsvorhabens.

Bei Änderungen des Forschungsvorhabens vor oder während der Durchführung bedarf es nochmals eines entsprechenden Antrages vor der Änderung. Bei Änderungen sollten sowohl die Antrags-Nummer als auch die geänderten Passagen in den betreffenden Unterlagen deutlich gekennzeichnet sein, da andernfalls keine zügige Bearbeitung möglich ist. Auch müssen neu teilnehmende Prüfzentren der Ethik-Kommission gemeldet werden.

Seite 1 von 2

Die Ethik-Kommission bei der Ärztekammer des Saarlandes ist unter Beachtung der internationalen Richtlinien der ICH, GCP sowie des AMG und des MPG tätig, nach Landesrecht (Saarländisches Heilberufekammergesetz, § 5 Abs. 1) anerkannt und beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (§ 41a AMG) sowie beim Bundesamt für Strahlenschutz nach § 36 Abs. 1 Strahlenschutzgesetz registriert.

Datenschutzrechtliche Aspekte von Forschungsvorhaben werden durch die Ethikkommission grundsätzlich nur kursorisch geprüft. Dieses Votum / diese Bewertung ersetzt mithin nicht die Konsultation des zuständigen betrieblichen oder behördlichen Datenschutzbeauftragten.

Commerzbank Saarbrücken  
IBAN: DE35 5904 0000 0538 9200 00  
BIC: COBADEFFXXX

apoBank Saarbrücken  
IBAN: DE69 3006 0601 0001 9262 09  
BIC: DAAEEDXXX

Bank 1 Saar Saarbrücken  
IBAN: DE83 5919 0000 0001 5750 07  
BIC: SABADESS

Wir machen ausdrücklich darauf aufmerksam, dass bei erkennbarer Trendwende mit negativem Ergebnis das Forschungsvorhaben abubrechen ist.

Wir wünschen für die vorgesehene Aufgabe viel Erfolg und wären zur gegebenen Zeit für die Übersendung eines Abschlussberichtes dankbar.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. U. Grundmann  
Vorsitzender

## **7.2. Auflistung der Zentren, die im Rahmen des net-ra Projekts Daten für diese Analyse beigetragen haben**

BG Unfallklinik Frankfurt am Main, Dr. med Rolf Teßmann

BG Unfallklinik Murnau, Dr. med Johannes Büttner

Charité CCM/CVK Berlin, Univ.-Prof. Dr. med. Claudia Spies

Christliches Klinikum Unna West, Dr. med. Wolf Armbruster

DIAKOVERE Friederikenstift und Henriettenstift Hannover, Prof. Dr. med. André Gottschalk

DIAKOVERE Annastift Hannover, PD Dr. med. Michael Przemeczek

DRK Kliniken Berlin Westend, Prof. Dr. med. Arnd Timmermann

Helios Klinikum Bad Saarow, Dr. med. Stefan Wirtz

Helios Klinikum Erfurt, Prof. Dr. med. Andreas Meier-Hellmann und Dr. med. Gerald Burgard

Klinikum Memmingen, Prof. Dr. med. Lars Fischer

Knappschaftskrankenhaus Bochum, Prof. Dr. med Michael Adamzik

Marienhospital Stuttgart, Prof. Dr. med. René Schmidt

OP-Ambulanz Schmerzzentrum Hannover, Dr. med. Frederic Böttcher

Orthopädische Universitätsklinik Frankfurt Friedrichsheim, Prof. Dr. med. Paul Kessler

Sana Klinik Bad Wildbach, Dr. med. Edgar Bauderer

Städtisches Klinikum Solingen, Prof. Dr. med. Thomas Standl

St. Marien-Krankenhaus Siegen, Prof. Dr. med. Werner Hering

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Univ.-Prof. Dr. med. Thea Koch

Universitätsklinikum des Saarlandes Homburg/Saar, Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Volk

UKE Hamburg, Univ.-Prof. Dr. med Alwin E. Goetz

Universitätsklinikum Freiburg, Univ.-Prof. Dr. med. Hartmut Bürkle

Universitätsklinikum Jena, Prof. Dr. med. Konrad Reinhart

Universitätsklinikum Marburg (UKGM), Univ.-Prof. Dr. med. Hinnerk F. W. Wulf

Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm (RKU), Dr. med. Jörg Winkelmann

Universitätsklinikum Würzburg, Univ.-Prof. Dr. med. Peter Kranke



## 7.3. Auszug aus der net-ra Legende zum Register 2.1

### Stammdaten

#### Allgemein

- **Systemidentifikation [SYSID]**  
System ID (eindeutige ID in der Datenbank)  
**Darstellung Datensatz: Zeichenkette**
- **Zentrumseigene Patienten-Fallnummer [PATID]**  
Verschlüsselte Darstellung der zentrumseigenen Patienten-Fallnummer. Nach Eingabe der Fallnummer wird diese beim Verlassen des Eingabefeldes verschlüsselt. Eine Korrektur ist durch Klicken des Buttons "Fallnummer Neueingabe" möglich. Werden die Daten aus einem anderen System importiert (maschinenlesbare Protokolle mit Patientenetikett und Barcode oder PC-gestützte Dokumentationssysteme), erscheint die Fallnummer direkt in verschlüsselter Form.  
**Darstellung Datensatz: Zeichenkette; leer (= keine Angabe)**
- **Geschlecht [GESCHLECHT]\***  
Geschlecht des Patienten. **Pflichtfeld**  
**Darstellung Datensatz: W (= weiblich) – M (= männlich); leer (= keine Angabe)**
- **Geburtsjahr [GEBURTSJAHR] \***  
Geburtsjahr des Patienten (Wertebereich 1900 bis aktuelles Jahr). **Pflichtfeld**  
**Darstellung Datensatz: Geburtsjahr als Jahreszahl (Jahreszahl)**
- **Körpergröße [GROESSE]**  
Körpergröße des Patienten (Wertebereich 30-249 cm).  
**Darstellung Datensatz: Größe in cm (Ganzzahl); leer (= keine Angabe)**
- **Gewicht [GEWICHT]\***  
Gewicht des Patienten (Wertebereich 1-249 kg). **Pflichtfeld**  
**Darstellung Datensatz: Gewicht in kg (Ganzzahl); leer (= keine Angabe)**

#### Komorbidität

- **ASA-Status [ASA]**  
Einschätzung des präoperativen Gesundheitszustandes anhand der ASA (American Society of Anesthesiologists)-Klassifikation.  
ASA 1: gesunder Patient,  
ASA 2: leichte Allgemeinerkrankung ohne Leistungseinschränkung,  
ASA 3: Schwere Allgemeinerkrankung mit Leistungseinschränkung,  
ASA 4: lebensbedrohliche Allgemeinerkrankung,  
ASA 5: moribunder Patient, der ohne OP voraussichtlich nicht überleben wird.  
**Darstellung Datensatz: 1 (= ASA 1) – 2 (= ASA 2) – 3 (= ASA 3) – 4 (= ASA 4) – 5 (= ASA 5); leer (= keine Angabe)**
- **Niereninsuffizienz [NIERENINSUFF]\***  
Liegt eine Niereninsuffizienz (nicht-dialysepflichtig oder dialysepflichtig) vor? Gibt es klinisch keinen Anhalt für eine Niereninsuffizienz, soll bei normalem Kreatininwert "Nein" und bei nicht bestimmtem Kreatininwert "Nicht bekannt" ausgewählt werden. **Pflichtfeld**  
**Darstellung Datensatz: Ja, nicht dialysepflichtig - Ja, dialysepflichtig - Nein - Nicht bekannt; leer (= keine Angabe)**

- **Kreatininwert [KREA] und Einheit [KREA\_EINHEIT] oder Kreatininwert nicht bekannt [KREA\_UNBEKANNT]**  
Eingabe des Kreatininwerts in mg/dl (Wertebereich 0.2 - 20 mg/dl) oder µmol/l (Wertebereich 15 - 999 µmol/l) oder Eingabe, dass der Kreatininwert zum Zeitpunkt der Eingabe nicht bekannt ist.  
**Darstellung Datensatz: Kreatininwert (Kommazahl) in mg/dl oder µmol/l; 1 (=ja) wenn Krea unbekannt; leer (= keine Angabe)**
- **Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault [GFR]**  
Wird aus Geschlecht, Alter, Gewicht und Kreatininwert bestimmt und automatisch eingetragen. Anzeige nur nach Eingabe des Katheter-Anlagedatums (Berechnung des Alters).  
**Darstellung Datensatz: GFR (Kommazahl) in ml/min; leer (= keine Angabe)**

## Antikoagulation bei Anlage

- **Antikoagulation [ANTIKOAG]\***  
Der Patient wird oder wurde mit gerinnungswirksamen Medikamenten behandelt. **Pflichtfeld**  
**Darstellung Datensatz: 0 (= nein) – 1 (= ja); leer (= keine Angabe)**
- **Medikamente [ANTIKOAG\_1] - [ANTIKOAG\_7]**  
Bitte dokumentieren Sie alle Medikamente mit Auswirkungen auf das Gerinnungssystem anhand der vorgegebenen Liste (Pfeiltaste). Hierzu gehören sowohl Medikamente aus der Dauermedikation als auch Medikamente, die zum Bridging eingesetzt wurden.  
**Darstellung Datensatz: Zahlencode siehe Anhang; leer (= keine Angabe)**
- **Leitliniengerecht abgesetzt [ANTIKOAG\_ENDE\_1] - [ANTIKOAG\_ENDE\_7]**  
Bitte dokumentieren Sie für jedes einzelne Medikament, ob es leitliniengerecht abgesetzt wurde oder nicht. Bemerkungen zur Antikoagulation sind im Freitextfeld [ANTIKOAG\_FREITEXT] möglich.  
**Darstellung Datensatz: 0 (= nein) – 1 (= ja) – 2 (= n. erforderlich); leer (= keine Angabe)**

## Punktion-Anlage

### Allgemein

- **Anlagedatum [ANLAGEDATUM]\***  
Durch Eingabe eines Punkts (".") in das Datumsfeld kann das aktuelle Datum ausgewählt und mit Minus ("-"), ein Tag zurück) oder Plus ("+", ein Tag vor) angepasst werden. Alternativ Eingabe über den Kalender. Das Anlagedatum darf nicht in der Zukunft liegen! **Pflichtfeld**  
**Darstellung Datensatz: Datum (DD.MM.YY)**
- **Fachrichtung [FACHRICHTUNG]\***  
Auswahl der führend behandelnden Fachrichtung über die Pfeiltaste.  
**Achtung:** Geburtshilfe (GEB) als Teilbereich der Gynäkologie (GYN) wird gesondert betrachtet, ebenso traumatologische Notfälle (Trauma-Notfall). **Pflichtfeld**  
**Darstellung Datensatz: ACH – VASC – UCH-ORTHO – Trauma-Notfall – KICH – URO – GYN – GEB – HNO-MKG – NEUCH – NEURO – KARDIOCH – INNERE – SZT – Andere; leer (= keine Angabe)**
- **Patient bei Anlage [PAT\_WACH]**  
War der Patient bei Anlage der Regionalanästhesie wach, analgosediert (über die übliche Prämedikation hinaus) oder wurde die RA in Allgemeinanästhesie angelegt?  
**Darstellung Datensatz: analgosediert – in Allgemeinanästhesie – wach; leer (= keine Angabe)**

- **Sedierung mit Benzodiazepin [SEDIERUNG\_1], Opiat [Sedierung\_2], anderen Sedativa [Sedierung\_3]**  
Sedierung (über die übliche Prämedikation hinaus!) mit einem Benzodiazepin und/oder einem Opiat und/oder sonstigen Sedativa. Die verwendeten Sedativa können im Bemerkungsfeld spezifiziert werden.  
Darstellung Datensatz: 0 (= nein) – 1 (= ja); leer (= keine Angabe)
- **Bemerkungen zur Anlage [ANLAGE\_FREITEXT]**  
Darstellung Datensatz: Zeichenkette; leer (= keine Angabe)

## Lokalisation

Es können bis zu 4 Lokalisationen gleichzeitig eingegeben werden.

**Voraussetzung:** die Verfahren müssen zum gleichen Zeitpunkt angelegt worden sein. Werden Verfahren zeitlich versetzt angelegt, erfolgt die Dokumentation als separater Fall (gleiche zentrumseigene Patienten-Fallnummer, unterschiedliche Anlagezeitpunkte). Die Dokumentation der Anlagedaten (Registerkarte Lokalisation, Desinfektion, Punktionstechnik-Komplikationen, initiale Medikation und Anordnungen für Station) erfolgt für jede Lokalisation separat. Die Feldnamen der 4 möglichen Lokalisationen werden, falls nicht separat vermerkt, von „\_1“ bis „\_4“ durchnummeriert. Die Darstellung erfolgt hier exemplarisch für Lokalisation 1 entsprechend der Endung \_1 im Feldnamen.

- **Lokalisation/en [LOKALISATION\_1]\***  
Bitte wählen Sie eine Lokalisation aus der vorgegebenen Liste aus (Pfeiltasten). Als Lokalisation gelten Regionalanästhesieverfahren sowie die i.v.-PCA. **Pflichtfeld**  
Darstellung Datensatz: RM-nah epidural thorakal – RM-nah epidural lumbal – RM-nah epidural kaudal – RM-nah intrathekal – RM-nah CSE – paravertebral – Psoas-Kompartiment – peripher Plexus cervicalis – peripher interskalenär – peripher N. suprascapularis – peripher supraklavikulär – peripher infraklavikulär – peripher axillär – laterale Thoraxwand – laterale Bauchwand – Rectusscheide – peripher N. femoralis – peripher N. saphenus - peripher N. obturatorius – peripher N. ischiadicus – peripher sonstiger Nerv – Peniswurzel – Fuß – i.v. PCA; leer (= keine Angabe)
- **Katheter oder single shot [KATHETER\_1]\***  
Wurde die Regionalanästhesie in single shot-Technik oder als Katheterverfahren durchgeführt?  
**Pflichtfeld**  
Darstellung Datensatz: Katheter – single shot; leer (= keine Angabe)
- **Bemerkungen zur Lokalisation [LOKALISATION\_FREITEXT\_1]**  
Darstellung Datensatz: Zeichenkette; leer (= keine Angabe)

## Desinfektion

- **Mehrfache Hautpunktion [MEHRFACH\_HAUT\_1]\***  
Wurde die Haut des Patienten bei der Anlage der Regionalanästhesie mehr als ein Mal punktiert (Lokalanästhesie ausgenommen)? **Pflichtfeld**  
Darstellung Datensatz: 0 (= nein) – 1 (= ja); leer (= keine Angabe)

## Punktionstechnik – Komplikationen

- **Einstellung Zielstruktur [PER\_SONO\_ACHSE\_1]**  
Wurde die Zielstruktur sonographisch in der kurzen Achse (quer) oder in der langen Achse (längs) dargestellt?  
Darstellung Datensatz: quer – längs; leer (= keine Angabe)

- **Nadelführung [PER\_SONO\_NADELFUEHRUNG\_1]**  
Erfolgte die ultraschallgestützte Punktion in-plane oder out-of-plane?  
Darstellung Datensatz: in-plane – out-plane; leer (= keine Angabe)
- **Darstellbarkeit Nadelspitze [PER\_SONO\_NADEL\_1]**  
Konnte die Nadelspitze im Ultraschallbild gut, mittel oder schlecht visualisiert werden?  
Darstellung Datensatz: gut – mittel – schlecht; leer (= keine Angabe)
- **Verteilung des LA [PER\_SONO\_LA\_1]**  
Konnte die Ausbreitung des Lokalanästhetikums im Ultraschallbild gut, mittel oder schlecht visualisiert werden?  
Darstellung Datensatz: gut – mittel – schlecht; leer (= keine Angabe)  
Darstellung Datensatz: Stromstärke in mA (Kommazahl); leer (= keine Angabe)
- **Bloody tap [BLOODY\_TAP\_1]**  
Wurde bei der Punktion Blut über die Nadel oder den Katheter aspiriert?  
Darstellung Datensatz: 1 (= ja); leer (= keine Angabe)

## 7.4. Liste der antithrombotischen Medikation



### Kodierung Medikamente Antikoagulation Stand 14.11.2019

Code	Medikament
01	Unfraktioniertes Heparin (prophylakt. Dos.)
02	Unfraktioniertes Heparin (therapeut. Dos.)
03	NMH (prophylakt. Dos.)
04	NMH (therapeut. Dos.)
05	NMH (prophylakt. Dos.) + ASS
10	Desirudin
11	Argatroban (prophylakt. Dos.)
12	Argatroban (therapeut. Dos.)
13	Bivalirudin
14	Dabigatran max. 220mg/d
15	Dabigatran 300mg/d
20	Fondaparinux (prophyl. Dos.)
21	Fondaparinux (therapeut. Dos.)
22	Rivaroxaban 10mg/d
23	Rivaroxaban 20mg/d
24	Danaparoid (prophyl. Dos.)
25	Danaparoid (therapeut. Dos.)
26	Natriumpentosanpolysulfat
27	Apixaban 5mg/d
28	Apixaban 10mg/d
29	Edoxaban
38	Vit. K-Antagonisten
39	Defibrotid
40	Alteplase
41	Tenecteplase
42	Streptokinase
43	Urokinase
44	Reteplase
50	Clopidogrel
51	Ticagrelor
52	Ticlopidin
53	Prasugrel
54	Cangrelor
60	ASS max. 100mg
61	ASS >100mg
62	NSAID, sonstige
63	sel. COX II-Hemmer
66	Cilostazol
67	Dipyridamol
70	Abciximab
71	Tirofiban
72	Eptifibatid
75	Iloprost
76	Prostacyclin
77	Prostaglandin E1

Code	Medikament
78	Treprostinil
80	Kombinationspräparate
99	Sonstige

## **8. Veröffentlichungen**

Kubulus C, Gürtesch CA, Wagenpfeil G, Sessler DI, Volk T. Antithrombotic drugs and the risk of bloody punctures in regional anesthesia - a retrospective registry analysis. *Reg Anesth Pain Med.* 2022 Aug 3:rapm-2022-103806. doi: 10.1136/rapm-2022-103806.

## 9. Danksagung

Allen voran möchte ich gerne Herrn Prof. Dr. Thomas Volk danken, der mir diese Dissertation ermöglicht hat. Zudem möchte ich mich von ganzem Herzen für die aufbauenden Worte bedanken und vor allem dafür, dass ich so herzlich in das Team aufgenommen wurde. Ich habe mich bei den Treffen immer wirklich wohl gefühlt und die gemeinsame Arbeit hat mir viel Freude bereitet. Insbesondere bedanke ich mich jedoch für alle schnelle Antworten auf meine Fragen und Anregungen während der gesamten Zeit.

Das größte Dankeschön geht an Frau Dr. Christine Kubulus, die meine Dissertation während der gesamten Zeit wissenschaftlich begleitet hat. Für ihre Hilfsbereitschaft und Unterstützung und dafür, dass ich mich jederzeit mit Fragen an sie wenden konnte. Die langen Stunden im Büro waren anstrengend, haben mir aber sehr viel Spaß gemacht. Ohne dich wäre meine Promotion niemals das geworden was sie ist. Ich danke dir von Herzen Christine!

Ganz besonders bedanken möchte ich mich auch bei meinen Eltern, die mich in jeder verzweifelten Minute wiederaufgebaut und mich während der gesamten Zeit so liebevoll unterstützt haben. Zudem möchte ich mich für die unzähligen Male des Korrekturlesens bedanken und für all die aufmunternden Worte zwischendrin.

Frau Wagenpfeil möchte ich zudem ein Dankeschön für das Korrekturlesen und all die guten Tipps zu dem statistischen Teil meiner Arbeit aussprechen.

Ein Dankeschön geht auch an Jana Schmitt für all die Hilfe, die unzähligen Tipps und lieben Gespräche während meiner Dissertation.

Zuletzt möchte ich auch Laura Zeilmann für die immerwährende seelische Unterstützung und die guten Zusprüche während meiner Promotion danken. Dieser Rückhalt hat mir viel Kraft gegeben und dafür bin ich sehr dankbar!

Für die Zurverfügungstellung der Daten geht mein Dank auch zu Guter Letzt an alle teilnehmenden Zentren des net-ra Registers.



## **10. Lebenslauf**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

