Aus der Klinik für Visceral-, Thorax- und Gefäßchirurgie
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Detlef K. Bartsch

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Alpha-Blockade im Wandel: Wirksamkeit und Sicherheit von Urapidil vs. Phenoxybenzamin bei Phäochromozytom-Operationen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der
Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

_____

Amos-Piet Feld

aus Detmold

Marburg, 2026

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am: 27.07.2026.

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. Michael Hertl

Referent: Prof. Dr. med. Katharina Holzer

1. Korreferent: Prof. Dr. med. Thorsten Steinfeldt

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis ..... **VII**
Tabellenverzeichnis ..... **IX**
Abkürzungsverzeichnis ..... **XI**

1 Einleitung **1**
1.1 Das Phäochromozytom: Allgemeines 1
1.2 Symptomatik 2
1.3 Diagnostik 3
1.4 Therapie 5
1.4.1 Operative Therapie 5
1.4.2 Präoperative Pharmakotherapie 5
1.4.2.1 Phenoxybenzamin 7
1.4.2.2 Urapidil 8
1.5 Innerklinisches Vorgehen 9
1.5.1 Medikationstitrations-Protokoll 10
1.5.2 Operatives Vorgehen 11

2 Fragestellung **13**

3 Patienten und Methoden **15**
3.1 Datenakquise 15
3.2 Pseudonymisierung und Anonymisierung 15
3.3 Datenbasis und Studiendesign 16
3.4 Statistische Methodik 21
3.4.1 Einleitung der Methodik 21
3.4.2 Statistische Test zur Bewertung der Unterschiede und Behandlungseffekte 21
3.4.3 Propensity Score Matching 23
3.4.4 Entropy Balancing 25
3.4.5 Gewichtung basierend auf der inversen Wahrscheinlichkeit (IPTW) des Propensity Scores 26
3.4.6 Signifikanztestung 27
3.4.7 Zusammenfassung 28
3.4.8 Visualisierung 29

4 Ergebnisse 31
4.1 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 31
4.2 Präoperative Laborwerte 31
4.3 Deskriptive Statistik und Unterschiede der Patientenkollektive 32
4.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen 33
4.5 Ergebnisse der Hauptgruppenanalyse 35
4.5.1 Deskriptive Statistik der untersuchten Parameter 35
4.5.2 Signifikanztestung des Ausgangdatensatzes (präadjustiert) 38
4.5.3 Ergebnisse des Propensity Score Matching (PSM) 40
4.5.4 Ergebnisse des Entropy Balancings 47
4.5.5 Ergebnisse nach Propensity Score Gewichtung mittels Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) 51
4.5.6 Zusammenfassung der Ergebnisse der Hauptgruppenanalyse 55
4.5.6.1 Signifikante Unterschiede 55
4.5.6.2 Nicht-signifikante Unterschiede 55
4.5.6.3 Grafische Darstellung der Hauptergebnisse 56
4.6 Ergebnisse der Urapidil Untergruppen 58
4.6.1 Deskriptive Statistik der untersuchten Parameter 58
4.6.2 Ergebnisse der Untergruppe nach Propensity Score Matching 62
4.6.3 Ergebnisse des Entropy Balancings für die Urapidiluntergruppe 70
4.6.4 Ergebnisse nach Propensity Score Gewichtung mittels Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) der Urapidiluntergruppe 73
4.6.5 Zusammenfassung der Ergebnisse der Urapidiluntergruppe 76
4.6.5.1 Graphische Darstellung der Untergruppen-Ergebnisse 76

5 Diskussion 79
5.1 Interpretation der Ergebnisse 79
5.1.1 Wirksamkeit der Blutdruckkontrolle/Hämodynamische Stabilität 79

5.1.2 Sicherheitsprofil ... 81
5.1.3 Dauer der Stabilisierung und Eindosierung ... 82
5.2 Methodische Überlegung ... 83
5.2.1 Studiendesign ... 83
5.2.2 Stichprobengröße und statistische Power ... 85
5.2.3 Konfundierende Faktoren ... 86
5.3 Vergleich mit der Literatur ... 86
5.4 Praktische Relevanz ... 87
5.5 Limitationen ... 88
5.6 Zukunftsperspektiven ... 89

6 Zusammenfassung ... 91
6.1 Einleitung und Zielsetzung ... 91
6.2 Methoden ... 91
6.3 Ergebnisse ... 92
6.3.1 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen ... 92
6.3.2 Signifikante Unterschiede ... 92
6.3.3 Nicht-signifikante Parameter ... 93
6.3.4 Untergruppenanalyse Urapidil (oral vs. intravenös) ... 93
6.3.5 Methodische Validität ... 93
6.4 Fazit ... 93

7 Summary ... 95
7.1 Introduction and objectives ... 95
7.2 Methods ... 95
7.3 Results ... 96
7.3.1 Adverse drug reactions (ARDs) ... 96
7.3.2 Significant differences ... 96
7.3.3 Non-significant parameters ... 96
7.3.4 Urapidil subgroup analysis (oral vs. intravenous) ... 96
7.3.5 Methodological validity ... 97
7.4 Conclusion ... 97

8 Literaturverzeichnis ... 99

9 Anhang ... 117
9.1 Verzeichnis der akademischen Lehrer ... 117
9.2 Danksagung ... 118

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Strukturformel des Phenoxybenzamins 7
Abbildung 2: Strukturformel des Urapidils 8
Abbildung 3: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) der Behandlungs- und Kontrollgruppe 34
Abbildung 4: Mediane und Interquartilenabstände, sowie mittels Wilcoxon-Test ermitteltem p-Wert für die Variable Liegedauer 35
Abbildung 5: Mediane und Interquartilenabstände, sowie mittels Wilcoxon-Test ermitteltem p-Wert für die Variable HIS ... 36
Abbildung 6: Mediane und Interquartilenabstände, sowie mittels Wilcoxon-Test ermitteltem p-Wert für die Variable HIS2 36
Abbildung 7: Mediane und Interquartilenabstände, sowie mittels Wilcoxon-Test ermitteltem p-Wert für die Variable MAP 37
Abbildung 8: Mediane und Interquartilenabstände, sowie mittels Wilcoxon-Test ermitteltem p-Wert für die Variable max. systolischer Druck 37
Abbildung 9: Mediane und Interquartilenabstände, sowie mittels Wilcoxon-Test ermitteltem p-Wert für die Variable max. diastolischer Druck 38
Abbildung 10: Verteilung des Propensity Scores 40
Abbildung 11: Love-Plot der Kovariaten-Balance vor und nach PSM 44
Abbildung 12: Love-Plot der Kovariaten-Balance vor und nach EB 48
Abbildung 13: Love-Plot der Kovariatenbalance vor und nach IPTW 52
Abbildung 14: Forest-Plot der Effektschätzer pro Endpunkt (Hauptgruppe) 57
Abbildung 15: Mediane und Interquartilenabstände, sowie mittels Wilcoxon-Test ermitteltem p-Wert für die Variable Liegedauer 58

Abbildung 16: Mediane und Interquartilenabstände, sowie mittels Wilcoxon-Test ermitteltem p-Wert für die Variable HIS .. 59

Abbildung 17: Mediane und Interquartilenabstände, sowie mittels Wilcoxon-Test ermitteltem p-Wert für die Variable HIS2 59

Abbildung 18: Mediane und Interquartilenabstände, sowie mittels Wilcoxon-Test ermitteltem p-Wert für die Variable MAP 60

Abbildung 19: Mediane und Interquartilenabstände, sowie mittels Wilcoxon-Test ermitteltem p-Wert für die Variable max. systolischer Druck 60

Abbildung 20: Mediane und Interquartilenabstände, sowie mittels Wilcoxon-Test ermitteltem p-Wert für die Variable max. diastolischer Druck..... 61

Abbildung 21: Verteilung der Propensity Scores..... 66

Abbildung 22: Love-Plot der Kovariatenbalance der Untergruppen vor und nach PSM..... 67

Abbildung 23: Love-Plot der Kovariatenbalance der Untergruppen vor und nach EB 71

Abbildung 24: Love-Plot der Kovariatenbalance der Untergruppe nach IPTW 74

Abbildung 25: Forest-Plot der Effektschätzer pro Endpunkt (Untergruppe)..... 77

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Haemodynamic Instability Score: Komponenten, Schwellen und Punktevergabe 18

Tabelle 2: Modifizierter Haemodynamic Instability Score: Komponenten, Schwellen und Punktevergabe 19

Tabelle 3: Schwellenwerte und Implikationen der Matching und Balanceverfahren..... 25

Tabelle 4: Metanephrinmetabolite im Plasma und Urin..... 31

Tabelle 5: Demografische Merkmale der Hauptgruppen..... 32

Tabelle 6: Ergebnisse der nicht parametrischen Analyse vor Matching und Balancing 39

Tabelle 7a +b: Zusammenfassung der Balance für alle Daten der Hauptgruppen vor Matching 41

Tabelle 8: Zusammenfassung der Balance für die Daten nach Matching 42

Tabelle 9: Stichprobengrößen vor und nach PSM 45

Tabelle 10: Ergebnisse der nicht parametrischen Analyse nach PSM.. 45

Tabelle 11: Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse nach PSM 47

Tabelle 12: Balancemaße vor und nach EB 48

Tabelle 13: Effektive Stichprobengröße vor und nach EB 49

Tabelle 14: Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse nach EB 50

Tabelle 15: Balancemaße vor und nach IPTW..... 51

Tabelle 16: Effektive Stichprobengröße vor und nach IPTW..... 53

Tabelle 17: Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse nach IPTW... 53

Tabelle 18: Zusammenfassung der nichtparametrischen Analyse der Untergruppen..... 61

Tabelle 19: Zusammenfassung der Balance für alle Daten der Untergruppen..... 63

Tabelle 20: Zusammenfassung der Balance nach Matching der Untergruppen 64
Tabelle 21: Balancemaße vor und nach PSM..... 65
Tabelle 22: Stichprobengröße vor und nach Matching 65
Tabelle 23: Ergebnisse der nichtparametrischen Tests der Untergruppe nach PSM 68
Tabelle 24: Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse der Untergruppen nach PSM 69
Tabelle 25: Balancemaße vor und nach EB..... 70
Tabelle 26: Stichprobengrößen vor und nach EB..... 71
Tabelle 27: Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse der Untergruppen nach EB 72
Tabelle 28: Balancemaße der Untergruppen vor und nach IPTW..... 73
Tabelle 29: Stichprobengrößen vor und nach IPTW..... 75
Tabelle 30: Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse der Untergruppen nach IPTW 75

Abkürzungsverzeichnis

5-HT1A	5-Hydroxytryptamin-Rezeptor 1A
ATE	Durchschnittlicher Behandlungseffekt
BMI	Body Mass Index (kg/m²)
CT	Computertomographie
DRG	Diagnosebezogene Fallgruppen
EB	Entropy Balancing
eCDF	empirische kumulative Verteilungsfunktion
GAPP-Score	Grading System for Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma
HIS	Hemodynamic Instability Score
HIS2	nach Buitenwerf et al. modifizierter Hemodynamic Instability Score
HL-Estimator	Hodges-Lehmann-Schätzer
i.v.	intravenös
IPTW	Inverse Probability Weighting
Ki-67 %	Kernproliferations-Index Ki-67
MAO-Hemmer	Mono-Aminooxidase-Hemmer
MAP	Mittlerer Arterieller Druck
MEN	Multiple endokrine Neoplasie
MIBG	Meta-Iodbenzyl-Guanidin (Szintigraphie)
MRT	Magnetresonanztomographie
NF1	Neurofibromatose 1
PASS-Score	Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PID	Patient-Identification-Number
p.o.	per os
PSM	Propensity Score Matching
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie
SDH	Succinat-Dehydrogenase
SDHB	Succinat-Dehydrogenase B
vHL	von Hippel-Lindau

1 Einleitung

1.1 Das Phäochromozytom: Allgemeines

Bei einem Phäochromozytom handelt es sich um einen seltenen Katecholamin-produzierenden Tumor des Nebennierenmarks. Zirka 0,05% Patienten mit einem Bluthochdruck haben ein Phäochromozytom[58, 136]. Treten Katecholamin-produzierende Tumore extra-adrenal, meist in den Ganglien sympathischer oder parasympathischer Neurone auf, nennt man sie Paragangliome[88]. Einige Autoren geben für Phäochromozytome und Paragangliome kombiniert eine Häufigkeit von 1/255-6500 an [88], andere schätzen die Häufigkeit von Phäochromozytomen auf ca. 1-2/100 000[73] weitere wiederum geben eine Inzidenz zwischen 0,6-8/1 000 000 Erwachsenen pro Jahr an[59, 95]. Autopsiestudien zeigen eine Prävalenz von ca. 0,05%[95]. Phäochromozytome treten sporadisch oder als Teil genetischer Syndrome auf [37, 88]. Das sporadische Auftreten ist meist zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr[81]; bei assoziierten genetischen Defekten zum Teil deutlich früher[81, 95]. Typische genetische Syndrome, die mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines Phäochromozytoms einhergehen sind die Neurofibromatose Typ 1, die multiple endokrine Neoplasie Typ 2 und das von Hippel-Lindau-Syndrom Typ 2[37, 73, 81, 88]. Neben den syndromalen Formen wird auch die Mutation der Succinat Dehydrogenase (SDH) und des EPAS1-Gens – mit konsekutiver Dysregulation des Hypoxie-induzierbaren Faktor 2-alpha (HIF-2α)[5, 98]- als wichtiger Faktor zur Entstehung familiärer Phäochromozytome gesehen[73, 81, 88]. Phäochromozytome sind meistens benigne. Maligne Phäochromozytome sind deutlich seltener. Die Häufigkeit von malignen Tumoren wird zwischen 5-25% angegeben [59, 73, 81]. Histopathologisch kann nicht sicher zwischen malignen und benignen Phäochromozytomen differenziert werden[88, 136]. Erst wenn Patienten Metastasen (z.B. in der Leber) entwickeln, kann sicher von einem malignen Phäochryomozytom oder Paragangliom ausgegangen werden. Auch spezielle Scores wie der PASS-Score (Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled

Score[127]) und GAPP-Score (Grading of Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma[75]) oder die Ki-.67% (Kernproliferations-Index Ki-67) Bestimmung zeigen keine zuverlässige Vorhersagemöglichkeit für die Malignität[88]. Jedoch scheinen ein niedriges Manifestationsalter, das weibliche Geschlecht und Tumore mit einer Größe von mehr als 5cm[73] ein höheres Entartungsrisiko zu bergen. Auch Mutationen im Subtyp B der Succinat Dehydrogenase (SDHB), die mit einer Veränderung eines katalytischen Eisen-Schwefel Cluster Proteins einhergehen, zeigen ein Entartungsrisiko von bis zu 50%[81] und beeinflussen auch das Gesamtüberleben negativ[58, 59, 88].

1.2 Symptomatik

Aufgrund der Bildung und Ausschüttung verschiedener Katecholamine verursachen Phäochromozytome typische Symptome. Hierzu gehört vor allem die Trias aus holozephalem Kopfschmerz, Palpitationen und starkem Schwitzen[73, 81, 95, 129, 136], welche bei 55-90% aller Patienten vorkommen[81]. Auch bei einem schwer einzustellenden Hypertonus muss differentialdiagnostisch an ein Phäochromozytom gedacht werden[73, 81]. Ein Hypertonus tritt bei ca. 48% paroxysmal und in ungefähr 29% durchgehend auf[129]. Jedoch liegt bei einem Anteil von 13% der Patienten zu keiner Zeit ein Bluthochdruck vor[129]. Zusätzliche Symptome können sein: Angst, Panik, Flush, Blässe, Müdigkeit, aber auch metabolische Symptome wie Hyperglykämie, Laktatazidose und Gewichtverlust[81, 95, 136]. Viele dieser Symptome treten paroxysmal auf, da die Katecholaminausschüttung oft intermittiernd verläuft mit Attacken, die zwischen wenigen Minuten bis eine Woche anhalten[95, 136] und zwischen mehrfach täglich bis lediglich monatlich auftreten können[136]. Provoziert werden solche Schübe durch Tumormanipulation, Anstrengung, Lageänderung, verschiedene Medikamente, unterschiedliche Anästhesieformen, tyraminhaltige Lebensmittel, Stress und viele weitere Trigger[92, 95, 136].

Nicht selten präsentiert sich ein Phäochromozytom jedoch auch mit akut lebensbedrohlichen Zuständen. Hier sind verschiedene, oft schwierig zu therapierende Herzrhythmusstörungen zu nennen, wie Sinustachykardien, Vorhofflimmern und ventrikuläre Tachykardien[37]. Zusätzlich treten im Rahmen der katecholamininduzierten hypertensiven Notfälle alle mit einem solchen Notfall verbundenen Komplikationen auf, wie Myokardinfarkte, kardiogener Schock[84] und cerebrale Insulte[40, 94, 124]. Eine weitere häufige Präsentation ist eine resultierende Kardiomyopathie[119, 135]. Zum Einen treten dilatative und hypertrophe Kardiomyopathien auf[119], zum Anderen kommt es auch zur Stress-(Tako-Tsubo)-Kardiomyopathie[1, 24, 63, 119] mit entsprechender Abnahme der Herzleistung, aber auch spontane Aortendissektionen sind beschrieben[10].

1.3 Diagnostik

Aufgrund der oft unspezifischen Klinik ist es wichtig unklare Befunde entsprechend abzuklären. Während ein klassisches Phäochromozytom durch die Trias aus Kopfschmerzen, Palpitation und Schwitzen zusammen mit einem hohen Blutdruck bereits mit einer Sensitivität von 90% bewiesen werden kann[73], gibt es auch weniger eindeutige Befunde[81, 95]. Hier ist laut Leitlinie die Messung der freien Metanephrine im Plasma die Methode der Wahl[20, 89, 113]. Bei einer dreifachen Erhöhung dieser lassen sich Sensitivitäten zwischen 97-100%[17, 95] und Spezifitäten zwischen 93-98,9%[17, 95] erreichen. Hierbei ist es wichtig, dass vor Gewinnung des Plasmas der Patient ca. 30 Minuten stressfrei liegend ruht[17, 20], da sonst verfälschte Werte entstehen können und die Spezifität um ca. 15% sinkt[17]. Um besonders unverfälschte Werte zu erreichen, wird die Entnahme einer vor der Ruhezeit gelegten Venenverweilkanüle empfohlen[21, 89]. Weitere labordiagnostische Maßnahmen sind die Messung der fraktionierten Metanephrine im 24-Stunden-Sammelurin[89] mit einer Sensitivität von 97,2% und einer Spezifität von 98,1% bei optimalen Bedingungen[3] oder die Messung der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin mit einer Sensitivität zwischen 85-95%[73], die jedoch genau wie die Messung der Vanillinmandelsäure im

Urin als obsolet angesehen wird[89], aber im in dieser Arbeit untersuchten Studienkollektiv noch Anwendung gefunden hat. Die Schwierigkeiten bei diesen Sammelurin-Messungen liegen oft in der Compliance der Patienten, die nicht immer ideale Sammelbedingungen einhalten[3].

Da es präanalytische Faktoren gibt, welche die Höhe der Metanephrinwerte beeinflussen, wie Medikamente, hier vor allem diverse Antidepressiva, Phenoxybenzamin, MAO-Hemmer und Sympathomimetika[82], aber auch Stress und Infekte[128], besteht bei unklaren Befunden die Möglichkeit einen Clonidin-Supressionstest durchzuführen[20, 26, 114, 128] . Mit diesem lassen sich falsch positive Normetanephrin- und Metanephrin-Befunde mit einer Spezifität von bis zu 100% beweisen[26, 128]. Durch korrekte Ausführung der Messung der Plasma-(Nor-)Metanephrine und Beachtung aller Fehlerquellen, lässt sich der Test häufig vermeiden[26, 128], außerdem sollte vor Durchführung das individuelle Risikoprofil des Patienten und Kontraindikationen beachtet werden[114].

Die Lokalisationsdiagnostik, wenn nicht bereits im Voraus als Inzidentalom (radiologischen Zufallsbefunden im Rahmen der Bildgebung einer anderen Fragestellung[140]) festgestellt, erfolgt primär durch eine Schnittbildgebung. Hier steht meistens das CT an erster Stelle (Sensitivität 88-100%[99]) oder auch ein MRT (Sensitivität bis 100%[99])[20, 36, 113]. Bei nicht eindeutigen Ergebnissen der Schnittbildgebung, rezidivierenden Phäochromozytomen, aber auch einer Abklärung bezüglich Metastasierung kommen funktionelle Bildgebungsverfahren wegen einer höheren Spezifität zum Einsatz[20, 105]. Hier ist seit 1981 am längsten die ^{131}I-Metaiodobenzyl-Guanidine (MIBG) Szintigraphie etabliert[99] (Spezifität 82-84%[99]), aber auch diverse PET Substanzen, die Glucose-Uptake, Katecholaminmetabolismus oder Somatostatinrezeptoren addressien kommen zum Einsatz[120] und erreichen Spezifitäten bis 100%, besonders auch bei metastasierten Phäochromozytomen[36, 43, 99].

1.4 Therapie

1.4.1 Operative Therapie

Nach Abschluss der Diagnostik sollte bei allen Patienten, die keine sehr harte Kontraindikation für einen operativen Eingriff aufweisen, eine operative Entfernung des Phäochromozytoms erfolgen[2, 20, 58]. Die Operation sollte, wenn immer möglich, minimalinvasiv durchgeführt werden[120]. Hier stehen die laparoskopischen, die retroperitoneoskopischen und die Roboter-assisitierten minimalinvasive Verfahren zur Verfügung[2, 20, 42, 71]. Mit den minimalinvasiven Techniken wird die Hospitalisierungszeit verkürzt[71, 83], es kommt zu weniger Blutverlust und allgemeinen Komplikationen wie zum Beispiel Pneumonien treten seltener auf [42].

1.4.2 Präoperative Pharmakotherapie

Vor der operativen Behandlung eines Phäochromozytoms ist das Blutdruckmanagement mit einem Alpha-Adrenorezeptor-Antagonisten (Alpha-Blocker) seit langer Zeit etabliert[67]. Auch aktuelle Leitlinien und Expertengremien empfehlen eine präoperative Einstellung des Blutdrucks[18, 20, 40, 80, 143] zumindest bei allen symptomatischen Phäochromozytom-Patienten[20]. Wenngleich die früheste Alpha-Blockade mit dem reversiblen, nicht selektiven Wirkstoff Phentolamin durchgeführt wurde[67], ist spätestens seit den 1970er Jahren die nicht-selektive, irreversible Blockade mittels Phenoxybenzamin die Standardbehandlung gewesen[53, 106, 123]. In vielen Ländern wird Phenoxybenzamin bis heute überwiegend eingesetzt. [9].

Über die Jahre hinweg gab es eine deutliche Zunahme in der Diversität der möglichen medikamentösen perioperativen Blutdruckeinstellungen[41]. In den 1980er Jahren wurden die ersten Daten zur Nutzung des selektiven, kompetitiven Alpha-1-Rezeptorantagonisten Prazosin in der perioperativen Therapie des Phäochromozytoms publiziert[96] und im Laufe der Zeit etablierte sich die perioperative Therapie mittels selektiven, kompetitiven Alpha-1-Rezeptorantagonisten, wobei auch weitere verwandte Substanzen z.B. Doxazosin und Terazosin vermehrt Verwendung fanden[16, 41, 72, 132].

Im Rahmen der selektiven Alpha-Rezeptorblockierung als therapeutische Möglichkeit zur peri-operativen Blutdrucksenkung gewann auch Urapidil zunehmend Bedeutung. Bereits 1996 wurden erste Ergebnisse zur intravenösen Blutdrucksenkung bei Phäochromozytom-Operationen publiziert[116] und im Laufe der Zeit entwickelte es sich in einigen Zentren zur Standardtherapie[39, 46, 55, 121, 122] und zeigte eine gute Kontrolle bei Blutdruckkrisen[11].

Auch Calciumkanalblocker fanden Einzug in das medikamentöse, perioperative Management. Initial nutzte man Calciumkanalblocker vornehmlich als Schutz vor kardialen Komplikationen von Provokationstests in der Phäochromozytomdiagnostik[38] und später etablierten sie sich ebenfalls im perioperativen Setting[41, 68]. Auch eine Kombination mit Alpha-Blockern ist bei unzureichender Blutdruckeinstellung scheinbar sicher und wirksam möglich[92].

Eine weitere Substanz, die peri-operativ bei Phäochromozytomen genutzt wurde ist α-Methyltyrosin ein Tyrosinhydroxylase-Inhibitor, welcher zu einer Reduktion der Katecholaminproduktion führt[41, 117]. α-Methyltyrosin wird vorwiegend als Zusatzmedikation zur Alpha-Rezeptorblockade bei Patienten mit Risiko für starke Katecholaminausschüttungen oder fortgeschritten metastasierten Paragangliomen oder Phäochromozytomen eingesetzt[9, 41, 54, 93], birgt jedoch ein ausgeprägtes Nebenwirkungsprofil[41, 93].

Weiterhin finden auch selektive β_1-Blocker wie z.B. Metoprolol oder Atenolol[92], sowie nicht selektive ß-Blocker wie Propanolol Verwendung, wobei hier die blutdrucksenkende Wirkung nicht im Vordergrund steht, sondern die durch eine Alpha-Blockierung ausgelöste Reflextachykardie behandelt werden soll[20, 41, 92]. Zudem sollen ß-Blocker erst nach vollständiger Alpha-Blockade eingesetzt werden, da es ansonsten zur zusätzlichen Alpha-Rezeptor-Aktivierung und wiederum zu starken Blutdruckerhöhung kommen kann[92].

Im untersuchten Patientenkollektiv kamen ausschließlich Phenoxybenzamin oder Urapidil als Alpha-Blocker im perioperativen Management zum Einsatz.

1.4.2.1 Phenoxybenzamin

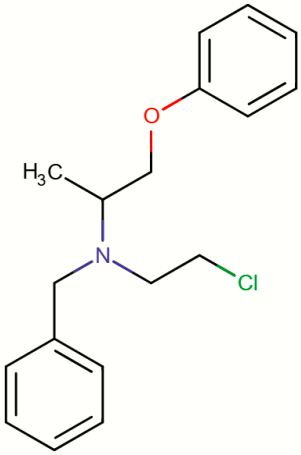

Abbildung 1: Strukturformel des Phenoxybenzamins [101]

Phenoxybenzamin ist ein Haloalkylamin mit Eigenschaften eines irreversiblen, nicht-selektiven α-Adrenozeptor-Antagonisten[6, 28]. Es wirkt durch kovalente Bindung am Rezeptor[6, 44]. Die Bindung an periphere α_1-Adrenorezeptoren führt zum einen zur Dilatation peripherer Gefäße und somit Senkung der Nachlast[28], zum anderen bewirkt die Bindung an zentrale postsynaptischen α_1-Adrenozeptoren und präsynaptischen α_2-Adrenozeptoren eine Verminderung der Sympathikus-Aktivität[28], damit verbunden eine Erniedrigung des Blutdruckes. Diese Blutdrucksenkung kann über einen Barorezeptorreflex zu einer ß-Rezeptor vermittelten Sympathikusaktivierung mit Tachykardie als Folge führen[6].

Phenoxybenzamin wird nach oraler Gabe zu 20-30% resorbiert und lagert sich aufgrund guter Lipidlöslichkeit im Körperfett ein [28, 97]. Die Metabolisierung erfolgt hepatisch und renal[102] und die Eliminationshalbwertszeit beträgt ungefähr 12-24h[97, 100]. Die Wirkdauer bei wiederholter Gabe liegt bei bis zu 4 Tagen, da blockierte Proteinstrukturen an den Rezeptoren

neu synthetisiert werden müssen[97]. Die Blockade kann nicht kompetitiv durch Gabe von α-Sympathomimetika aufgehoben werden[44].

Sehr häufige (≥ 1/10) Nebenwirkungen, die unter der Medikation auftreten können, sind: Schwindel, Benommenheit, Miosis, Reflextachykardie, orthostatische Hypotension und eine Schwellung der Nasenschleimhaut. Eine weitere häufige Nebenwirkung (≥ 1/100 <1/10) ist die aufgeprägte Hypotension.[44]

Zur präoperativen Therapie eines Phäochromozytoms wird Phenoxybenzamin mit initial 10mg zweimal täglich langsam auftitriert, bis sich der gewünschte Blutdruck von ca. 130/80mmHg einstellt[6, 28, 53]. Die Höchstdosis liegt zwischen 100-240mg/d[6, 28].

1.4.2.2 Urapidil

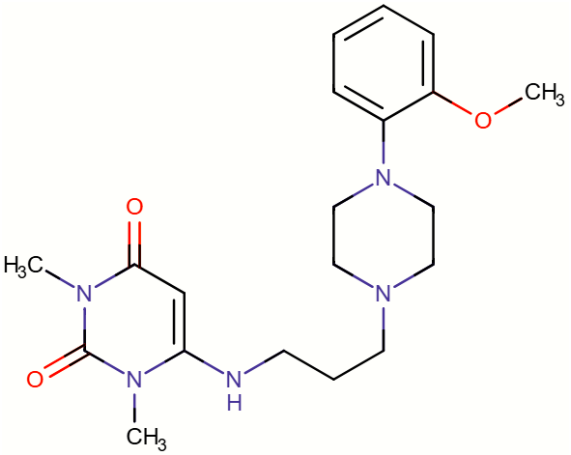

Abbildung 2: Strukturformel des Urapidils [131]

Beim Urapidil handelt es sich um einen selektiven α_1-Adrenorezeptoren-Antagonist, mit reversibler Wirkung auf die peripheren, postsynaptischen α_1-

Adrenorezeptoren[27, 103, 104, 133]. Dies führt über seine Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes zu einer Senkung des Blutdrucks[27]. Neben einer klinisch zu vernachlässigenden Wirkung auf ß$_1$-Rezeptoren[103, 133], spielt vor allem die zusätzliche zentrale Wirkung auf 5-HT$_{1A}$-Rezeptoren im Hirnstamm eine zusätzliche Rolle im Blutdruckmanagement[27, 76, 103, 133]. Hier führt Urapidil zusätzlich über eine Stimulation der zentralen 5-HT$_{1A}$-Rezeptoren zu einer Reduktion der Feuerrate serotonerger Neurone, was den aktivierenden Effekt dieser Neurone auf sympathische Neurone inhibiert[14, 76]. Dadurch kommt es zu einer reduzierten Sympathikusaktivität und zur Vorbeugung von z.B. Reflextachykardien[14, 70], aber auch einem weiteren blutdrucksenkenden Effekt[76].

Urapidil hat nach oraler Aufnahme eine Eliminationshalbwertszeit von 3,3-7,6 Stunden[31] und nach intravenöser Bolusgabe von 1,8-3,9 Stunden[33, 69]. Die Metabolisierung von Urapidil erfolgt größtenteils in der Leber [104], 50-70% werden renal eliminiert[31, 69, 104].

Sehr häufige (≥ 1/10) Nebenwirkungen kommen unter Urapiditherapie laut Fachinformation nicht vor, als häufige Nebenwirkungen (≥ 1/100 bis < 1/10) werden Schwindel, Kopfschmerzen und Übelkeit angegeben[32].

Zur präoperativen Blutdruckeinstellung wurden die Patienten des hier besprochenen Kollektivs entweder per kontinuierlicher Urapidil-Infusion ab drei Tagen vor Operation mit bis zu 15mg/h entsprechend dem französischen Vorbild der Gruppe um Tauzin-Fin aufdosiert[46, 122] oder erhielten eine ähnliche Dosis Urapidil retard oral, mit letzter Gabe früh morgens vor der operativen Entfernung des Phäochromozytoms.

1.5 Innerklinisches Vorgehen

In die Auswertung eingeschlossen wurden alle seit 2010 am Uniklinikum Marburg wegen eines Phäochromozytoms operierten Patienten. Die Diagnostik erfolgte hier jeweils anhand des zu dem Zeitpunkt entsprechenden Standards. In den Anfängen wurden jeweils mindestens zweimal die Para-

meter: Adrenalin, Noradrenalin, Vanillinmandelsäure, Homovanillinmandelsäure, Metanephrin und Normetanephrine aus dem vierundzwanzig Stunden Sammelurin bestimmt. Bei zweimalig pathologischen Werten und einer entsprechenden Bildgebung und/oder Symptomatik wurde die Indikation zur operativen Therapie gestellt. Bei unklaren Befunden wurde zusätzlich ein Clonidin-Hemmtest durchgeführt.

Die Marker im Urin wurden nach und nach auf Nor- und Metanephrine reduziert bis bei den späteren Patienten die Diagnostik über die Normetanephrine und Metanephrine aus dem Plasma erfolgte. Auch hier galten zweimalig über das Dreifache erhöhte Werte als Indikation zur Operation und im Zweifel erfolgte ein Clonidin-Hemmtest.

Bei auffälligen Laborwerten wurde im Anschluss, wenn nicht bereits im Voraus erfolgt wie z.B. bei Inzidentalomen (radiologischen Zufallsbefunden[140]), eine Bildgebung veranlasst. Diese bestand aus einer Schnittbildgebung und einer MIBG-Szintigraphie.

1.5.1 Medikationstitrations-Protokoll

Die Aufdosierung der alpha-blockierenden Medikation erfolgte langsam in steigender Dosis. In der Phenoxybenzamingruppe wurde das Medikament als Tablette per os mit einer Anfangsdosis von 10 mg über mindestens drei Tage, regelhaft aber länger hochdosiert bis sich ein Blutdruck von ≤130mmHg systolisch eingestellt hat oder typische Symptome wie eine verstopfte Nase oder Schwindel aufgrund der orthostatischen Dysregulation auftraten.

In der Urapidilgruppe wurde das Medikament drei Tage präoperativ entweder kontinuierlich über einen Perfusor mit einer initialen Tagesdosis von 5mg/h aufdosiert oder auch als Tablette per Os mit 3x30mg. In einigen wenigen Patienten begann die orale Eindosierung von Urapidil retard ambulant mit einem Wechsel auf eine kontinuierliche Infusion mittels Perfusor am Abend vor der Operation.

1.5.2 Operatives Vorgehen

Präoperativ bei Narkoseeinleitung wurden die Patienten regelhaft mit einem zentralen Venenkatether und einem arteriellen Zugang versorgt. Zusätzlich erhielten sie noch bis zu 3 peripher venöse Zugänge. Die Narkose erfolgte dann bei allen Patienten mittels totaler intravenöser Anästhesie mit Propofol.

Alle Patienten wurden per Intubationsnarkose beatmet. Im Anschluss erfolgte bei laparoskopischem Vorgehen und linksseitigen Tumoren eine Rechtsseitenlagerung mit Einbringen von 3 Trokaren: links unterhalb des Rippenbogens, subxiphoidal und links lateral im Mittelbauch. Bei rechtsseitigen Tumoren erfolgte die Linksseitenlagerung und das laparoskopische Vorgehen unter Einbringung von 4 Trokaren: im rechten Mittelbauch, oberhalb des Beckenkamms rechts, im rechten Oberbauch paramedian und subxiphoidal rechts vom Lig. Falciforme. Bei offenem Vorgehen erfolgte die Inzision thorako-abdominell vom neunten Intercostalraum unterhalb der Mamille L-förmig bis kurz unter den Umbilicus. Operiert wurde dann unter langsamer Präparation des Zielgebietes, Clipping der Nebenniere versorgenden Gefäße und Entfernung entweder der gesamten Nebenniere oder des gut abgrenzbaren Tumors.

2 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist in einer retrospektiven Aufarbeitung die irreversible, nicht-selektive α-Adrenozeptor-Blockade mittels Phenoxybenzamin mit der reversiblen, selektiven α_1-Adrenorezeptoren-Blockade mittels Urapidil im Rahmen der operativen Therapie eines Phäochromozytoms zu vergleichen.

Folgende Fragen sollen beantwortet werden:

1. Ist die peri-operative Therapie mit Urapidil gleichwertig zur bisherigen Standardtherapie mit Phenoxybenzamin?
2. Gibt es vermehrt unerwünschte Arzneimittelwirkungen?
3. Lassen sich signifikante Unterschiede an der mittels haemodynamic instability score (HIS, HIS2)[15, 16] bestimmten intraoperativen hämodynamischen Stabilität feststellen?
4. Wie ist der postoperative Outcome und gibt es vermehrt schwere unerwünschte Ereignisse?

3 Patienten und Methoden

3.1 Datenakquise

Die Akquirierung der geeigneten Patientendaten erfolgte über eine Suche nach den entsprechenden DRGs aus dem Krankenhausinformationssystem Orbis®, speziell wurde der DRG-Code D35.0 gesucht. Ausgewählt wurden alle Patienten mit o.g. DRG-Code, die ab dem Jahr 2010 bis einschließlich dem Jahr 2023 wegen eines Phäochromozytoms am Universitätsklinikum Marburg operativ behandelt wurden.

Von allen auf diese Art ausgewählten Patienten wurden retrospektiv alle auffindbaren digitalen und analogen Patientenakten zusammengetragen. Hier erfolgte dann eine erste Sichtung der aus den Daten regelhaft erhebbaren Parameter. Ausgewertet wurden Dokumente wie Arztbriefe, Pflegedokumentationen, Intensivdokumentationen, Operationsberichte, Narkoseprotokolle, Laborergebnisse und auswertige Befunde. Es erfolgte die systematische Dokumentation der benötigten Patientendaten in einer Exceldatei.

3.2 Pseudonymisierung und Anonymisierung

Für den Zeitraum der Datensammlung wurden aus dem Krankenhausinformationssystem Orbis® stammenden Personen-Identifikationsnummer (PID) über eine Schlüsselliste fortlaufende Ziffern zugeordnet. Zusätzlich wurden auf die Person hinweisende Daten wie Geburtsdaten, auf Monat und Jahr reduziert. Sodass nur über die Schlüsselliste eine persönliche Zuordnung erfolgen konnte. Persönliche Daten wie Namen und Adressen wurden nicht näher erhoben und waren nur für den Zeitraum der Datensammlung über die Schlüsselliste und dazugehörige PID im digitalen Archiv für Personen mit einem Zugangscode und Zugriffserlaubnis auf diese Daten zu recherchieren.

Nach Abschluss der Datensammlung aus den Archiven wurde die Schlüsselliste fachgerecht über den Datenmüll des Uniklinikums vernichtet und ent-

sprechende digitale Dateien mit Hilfe des Programms „File Shredder“ gelöscht, um eine Bestimmung der Personen und persönlicher Informationen anhand der gesammelten Daten zu verhindern.

Das Projekt wurde der Ethikkommission Marburg gemeldet. Da ausschließlich anonymisierte bzw. für die Auswertung nur pseudonymisierte Daten ohne Zugriff auf den Zuordnungsschlüssel verarbeitet wurden, war kein förmliches Votum erforderlich. Die Durchführung erfolgte im Einklang mit der Deklaration von Helsinki sowie DSGVO/BDSG.

3.3 Datenbasis und Studiendesign

Die Studie basiert auf einer retrospektiven observational cohort study der o.g. Daten, in der die Behandlungseffekte zweier Gruppen (Treated: Phenoxybenzamin; Control: Urapidil) und der beiden Urapidil-Untergruppen (Treated: Urapidil retard po; Control: Urapidil iv) hinsichtlich der primären Endpunkte: Tod und schwerwiegende kardiovaskuläre Zwischenfälle, wie Schlaganfall, Herzinfarkt, schwere akute Herzinsuffizienz, sowie der klinischen Endpunkte: Gesamtaufenthaltsdauer, hämodynamische Stabilität („haemodynamic instability score“ HIS und HIS2 s.u.) und einzelner separater Blutdruckparameter (höchster systolischer und diastolischer Blutdruck, sowie niedrigster mittlerer arterieller Druck intraoperativ) untersucht wurden.

Die intraoperativen Parameter aller Patienten wurden separat anhand des Haemodynamic Instability Scores (HIS)[15] und modifizierten Scores (HIS2)[16] bepunktet. Der Haemodynamic Instability Score quantifiziert die intraoperative Kreislauflabilität als Summe dreier Domänen: 1. hämodynamische Variablen, 2. Volumentherapie und 3. kardiovaskuläre Medikation. Jede Komponente wird über ihre vordefinierte Schwelle in Punkte überführt. Die Summe ergibt den Gesamtscore von 0–160 Punkten, wobei höhere Werte eine stärkere Instabilität anzeigen[15]. Der modifizierte Score, hier als „HIS2“ bezeichnet, ist eine Variation des ursprünglichen Score, welcher speziell im Kontext der Blutdrucktherapie während Phäochromozytom-Operationen genutzt wurde[16].

Für diese Arbeit wurden die Scores anhand der Narkoseprotokolle berechnet. Der Bewertungszeitraum umfasste die vollständige dokumentierte Anästhesiezeit vom Eintreffen des Anästhesieteams über Einleitung, intraoperative Phase und Ausleitung bis zum Ende der anästhesiologischen Betreuung. Zeitanteile (z. B. SBP > 160 mmHg, MAP < 60 mmHg, HF > 100 bpm bzw. < 50 bpm) wurden als Prozentsatz der gesamten Überwachungszeit definiert. Volumentherapie wurde als mittlere Infusionsrate in mL/kg/h erhoben. Dosen vasoaktiver Medikamente wurden als durchschnittliche, gewichtsbezogene Stundendosis (µg(mg)/kg/h) berechnet. Die konkreten Schwellen und Punktwerte je Komponente sind in Tabelle 1 und Tabelle 2 dargestellt.

Es erfolgte die Darstellung der Mediane und Interquartilenabstände (Q1-Q3), sowie des ermittelten p-Wertes in Form von Boxplots und einer zusammenfassenden Tabelle.

Zusätzlich wurden Pflegedokumentationen sorgfältig auf dokumentierte unerwünschte Nebenwirkungen der Medikamente durchsucht. Die Pflegedokumentationen, Arztbriefe und ärztlichen, stationären Dokumentation wurde ausführlich durchgearbeitet und es wurden alle eruierbaren Nebenwirkungen in einer Tabelle eingetragen und zusätzlich graphisch zur besseren Einschätzung dargestellt. Anschließend erfolgte eine Signifikanzschätzung hinischtlich der Frage des Auftretens von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (ja/nein) mittels exaktem Chi-Quadrat-Test.

Tabelle 1: Haemodynamic Instability Score: Komponenten, Schwellen und Punktevergabe

Score-Komponente	Wert	Score
Hämodynamische Variablen		
Maximum SBP (mmHg)	<160	0
	160-179	1
	180-199	3
	≥ 200	7
Zeit SBP > 160mmHg (%)	0	0
	0.1-1.0	1
	1.1-6.6	3
	≥ 6.7	7
Minimum MAP (mmHg)	≥ 60	0
	50-59	1
	40-49	3
	<40	7
Zeit MAP <60mmHg (%)	0	0
	0.1-1.1	1
	1.2-4.1	3
	≥4.2	7
Maximum HF (bpm)	<100	0
	100-119	1
	≥120	3
Zeit HF > 100 bpm (%)	0	0
	0.1-1.0	1
	>1.0	3
Minimum HF (bpm)	≥50	0
	40-49	1
	<40	3
Zeit HF < 50 bpm	0	0
	0.1-1.7	1
	>1.7	3

Score-Komponente	Wert	Score
Volumentherapie		
Volumenzufuhr (ml/kg/h)	0-84ml/h	0
	≤ 6.3	2
	6.4-9.7	6
	9.8-14.3	14
	>14.3	30
Kardivaskuläre Medikation		
Norepinephrin (µg/kg/h)	0	0
	>0-1.48	5
	1.49-2.47	15
	2.48-4.14	35
	>4.14	75
Phenylephrine (µg/kg/h)	0	0
	>0.0-2.06	4
	>2.06	12
Dobutamine (mg/kg/h)	0	0
	>0-0.22	1
	>0.22	3
Gesamtscore		0-160

Der HI-Score setzt sich aus hämodynamischen Extrem- und Zeitanteilen (SBP, MAP, HF), der Volumentherapie (ml/kg/h) sowie der Dosis kardiovaskulärer Medikation

(Noradrenalin, Phenylephrin, Dobutamin) zusammen. Die Summe aller Punkte ergibt den Gesamtscore (0–160). Zeitanteile beziehen sich jeweils auf den prozentualen Anteil der gesamten dokumentierten Anästhesiezeit dieses Falls. Abkürzungen: SBP = systolischer (arterieller) Blutdruck; MAP = mittlerer arterieller Druck; HF = Herzfrequenz; bpm = beats per minute; ml/kg/h = Milliliter pro Kilogramm und Stunde; µg/kg/h = Mikrogramm pro Kilogramm und Stunde; mg/kg/h = Milligramm pro Kilogramm und Stunde.

Tabelle 2: Modifizierter Haemodynamic Instability Score: Komponenten, Schwellen und Punktevergabe

Score-Komponente	**Wert**	**Score**	**Score-Komponente**	**Wert**	**Score**
Hämodynamische Variablen			**Volumentherapie**		
Maximum SBP (mmHg)	<160	0	Volumenzufuhr (ml/kg/h)	0-84ml/h	0
	160-179	1		≤ 6.3	2
	180-199	3		6.4-9.7	6
	≥ 200	7		9.8-14.3	14
Zeit SBP > 160mmHg (%)	0	0		>14.3	30
	0.1-1.0	1	**Kardivaskuläre Medikation**		
	1.1-6.6	3	Norepinephrin (µg/kg/h)	0	0
	≥ 6.7	7		>0-1.91	3
Minimum MAP (mmHg)	≥ 60	0		1.92-4.20	9
	50-59	1		≥ 4.21	21
	40-49	3	Phenylephrine (µg/kg/h)	0	0
	<40	7		>0.0-1.22	2
Zeit MAP <60mmHg (%)	0	0		1.23-3.72	6
	0.1-1.1	1		≥3.73	14
	1.2-4.1	3	Andere Vasopressoren	No	0
	≥4.2	7		Yes	5

Score-Komponente	Wert	Score	Score-Komponente	Wert	Score
Maximum HF (bpm)	<100	0	Magnesiumsulfat (g/kg/h)	0	0
	100-119	1		>0.0-0.0131	3
	≥120	3		0.0132-0.0254	9
Zeit HF > 100 bpm (%)	0	0		≥ 0.0255	21
	0.1-1.0	1	Phentolamin (mg/kg/h)	0	0
	>1.0	3		>0-0.0193	2
Minimum HF (bpm)	≥50	0		0.0194-0.0356	6
	40-49	1		≥ 0.0357	14
	<40	3	Andere Vasodilatoren	Nein	0
Zeit HF < 50bpm	0	0		Ja	5
	0.1-1.7	1	Esmolol (mg/kg/h)	0	0
	>1.7	3		>0-0.1224	1
				0.1225-0.4463	3
				≥0.4664	7
			ß-Rezeptor-Blocker (j/n)	Nein	0
				Ja	3
			Gesamtscore		0-160

Der HI-Score setzt sich aus hämodynamischen Extrem- und Zeitanteilen (SBP, MAP, HF), der Volumentherapie (ml/kg/h) sowie der Dosis kardiovaskulärer Medikation (Noradrenalin, Phenylephrin, Dobutamin) zusammen. Die Summe aller Punkte ergibt den Gesamtscore (0–160). Zeitanteile beziehen sich jeweils auf den prozentualen Anteil der gesamten dokumentierten Anästhesiezeit dieses Falls. Abkürzungen: SBP = systolischer (arterieller) Blutdruck; MAP = mittlerer arterieller Druck; HF = Herzfrequenz; bpm = beats per minute; ml/kg/h = Milliliter pro Kilogramm und Stunde; µg/kg/h = Mikrogramm pro Kilogramm und Stunde; mg/kg/h = Milligramm pro Kilogramm und Stunde.

3.4 Statistische Methodik

3.4.1 Einleitung der Methodik

Zur Beantwortung der Fragestellung und zum Vergleich der Behandlungsgruppen kamen geeignete statistische Verfahren zum Einsatz, die auf die Art der Daten und das Studiendesign abgestimmt wurden. Neben deskriptiven Auswertungen wurden sowohl nicht-parametrische Tests als auch Verfahren zur Reduktion von Confounding eingesetzt.

3.4.2 Statistische Test zur Bewertung der Unterschiede und Behandlungseffekte

Die gesamte statistische Auswertung erfolgte mittels RStudio® (R version 4.1.3 (2022-03-10); RStudio 2023.6.1.524) und Microsoft® Excel® 2016 MSO (Version 2502 Build 16.0.18526.20168) 32 Bit. Der Großteil der statistischen Auswertung, mit Ausnahme einiger mittels Excel errechneter Teile der deskriptiven Statistik, erfolgte mittels RStudio® unter Verwendung etablierter Pakete wie „MatchIt“, „survey“ und „WeighIt“. Die tabellarische Darstellung wurde mittels Excel® ausgearbeitet.

Die gesammelten Daten der Patientenkollektive der beiden Gruppen wurden strukturiert in einer Excel-Datei aufgelistet und auf signifikante Unterschiede in der Zusammensetzung mittels RStudio beurteilt. Hierzu erfolgte für nominalskalierte Parameter entsprechend der exakte Chi-Quadrat Test. Für verhältnisskalierte Daten erfolgte der Test auf Normalverteilung graphisch anhand von Histogrammen und im Anschluss die Signifikanztestung mittels exaktem Wilcoxon-Rangsummentest. Dieser nichtparametrische Test bietet den Vorteil, robust gegenüber nicht-normalverteilten Daten und Ausreißern zu sein[142]. Zusätzlich wurden Hodges-Lehmann-Schätzer berechnet, die eine robuste Effektgrößenschätzung darstellen[61]. Der Wilcoxon-Test eignet sich insbesondere für kleinere Stichproben oder Daten mit asymmetrischen Verteilungen[142]. Konfidenzintervalle für die Effektgröße (Hodges-Lehmann-Schätzer) ermöglichen eine präzisere Bewertung der klinischen Relevanz. Werte nahe Null deuten darauf hin, dass es keine

signifikanten Unterschiede der beiden Gruppen gibt, positive Werte zeigen, dass die Treated-Gruppe typischerweise höhere Werte hat und negative Werte zeigen, dass Treated-Gruppe typischerweise niedrigere Werte hat[61, 109, 139].

Es erfolgte die tabellarische Darstellung wichtiger Eigenschaften der Patientenkollektive. Die regelhaft ermittelten Katecholaminkonzentrationen aus Serum und/oder Urin und die Werte der Abbauprodukte Meta- und Normetanephrin im Urin und Plasma wurden aus den Archivdaten ausgearbeitet und tabellarisch dargestellt. Ein statistischer Test zur Bewertung der Unterschiede wurde hier nicht durchgeführt, da sich die Diagnostik über die Jahre stetig geändert hat und die Anzahl der einzeln getesteten Werte für jeden Patienten deutlich unterschieden hat.

Die intraoperativen Parameter aller Patienten wurden separat anhand des haemodynamic instability scores (HIS)[15] und modifizierten Scores (HIS2)[16] bepunktet. Der HIS ist ein Score der die hämodynamische Instabilität anhand spezifischer Kriterien, wie Blutdruckschwankungen, Herzfrequenzvariationen und Notwendigkeit pharmakologischer Interventionen zur Stabilisierung des Blutdrucks bewertet. Jeder Parameter wird entsprechend bepunktet und es wird ein Gesamtscore ermittelt, der näherungsweise die intraoperative hämodynamische Stabilität oder auch Instabilität anzeigt[15].

Zusätzlich wurden die Höhen der maximalen systolischen und diastolischen Blutdruckwerte als Indikator für die blutdrucksenkende Wirkung der Medikationen und der niedrigsten MAPs als Prädiktor für das Risiko eines schwerwiegenden klinischen Ausgangs[47] separat betrachtet.

Um den Einfluss der Behandlung auf die verschiedenen klinischen Endpunkte zu bewerten, wurde eine Kombination aus nicht-parametrischen Tests, Propensity-Score-Methoden, Gewichtungsverfahren und gewichteten Regressionsmodellen angewandt, basierend auf dem mittels logistischem Regressionsmodell ermittelten Propensity Scores. Dieses methodische Vorgehen ermöglicht eine robuste und kausal interpretierbare Analyse,

die Verzerrungen durch Unterschiede in den Ausgangscharakteristika zwischen Behandlungsgruppen reduziert[8, 19, 56]. Die Methodik wurde speziell für Beobachtungsstudien entwickelt, in denen Randomisierung nicht möglich ist[8, 19, 56, 118]. Als Matchingparameter wurde zum einen die Tumorgröße als indirekter Prädiktor der Höhe der Katecholaminausscheidung gewählt, da gezeigt werden konnte, dass Tumorgröße und Katecholaminausscheidung korrelieren[107]. Zum anderen wurden gut bestimmbare Patientencharakteristika wie Alter, Body Mass Index und Geschlecht gewählt, für die ein Einfluss auf intra- und postoperative Komplikationen bereits gut erforscht ist[29, 57, 85]. Zuletzt erfolgt das Matching auch noch nach symptomatischen und asymptomatischen Patienten, weil es Hinweise gibt, dass diese Gruppen sich in der Häufigkeit des Auftretens von arterieller Hypertonie unterscheiden[35].

Um Verzerrungen durch Confounding zu minimieren und möglichst kausale Effekte der Behandlungen zu schätzen, wurden drei Hauptmethoden angewendet:

3.4.3 Propensity Score Matching

Propensity Score Matching (PSM) ist eine Methode zur Schätzung kausaler Effekte vor allem in nicht randomisierten Studien, in denen die Gefahr besteht, dass sich die analysierten Gruppen unterscheiden. Der Propensity Score ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine Einheit eine bestimmte Behandlung erhält, basierend auf ihren beobachteten Kovariaten. PSM zielt darauf ab, die Behandlungs- und Kontrollgruppen hinsichtlich ihrer Kovariaten zu „matchen“, um Verzerrungen aufgrund systematischer Unterschiede zwischen den Gruppen zu minimieren[79, 108, 110, 118]. In dieser Arbeit wurden Einheiten mit ähnlichem Propensity Score aus den Treatmentgruppen hinsichtlich der festgelegten Parameter (Alter, Body-Mass-Index (BMI), Geschlecht, Tumorgröße und Symptome ja oder nein) mittels RStudio mit Hilfe des Pakets „MatchIt“ gematcht und ausgewertet.

Die Schätzung des Propensity Scores erfolgte mittels logistischer Regression. Die zugrunde liegende Regressionsgleichung lautet:

$$\log [p(T_i = 1) / (1 – p(T_i = 1))] = \alpha_o + \alpha_1 \cdot X_{i1} + \alpha_2 \cdot X_{i2} + \ldots + \alpha_k \cdot X_{ik}$$

Dabei ist:

- T_i: Behandlungsindikator (1 = Behandlung, 0 = Kontrolle)
- $p(T_i = 1)$: geschätzte Wahrscheinlichkeit, dass Patient i behandelt wird (der Propensity Score)
- X_{ij}: Kovariaten (z. B. Alter, BMI, Geschlecht etc.)
- $\alpha_o, \alpha_1, \ldots, \alpha_k$: Regressionskoeffizienten, die im Modell geschätzt werden

Aus der logistischen Funktion ergibt sich der Propensity Score in geschlossener Form als:

$$e(X_i) = 1 / [1 + \exp(–(\alpha_o + \alpha_1 \cdot X_{i1} + \alpha_2 \cdot X_{i2} + \ldots + \alpha_k \cdot X_{ik}))]$$[108]

Es wurden verschiedene Metriken zur Beurteilung der Balance zwischen den Gruppen bestimmt. Neben der für alle Gruppen ermittelten standardisierten Mittelwertsdifferenz (SMD), welche bei Werten unter 0.1 eine gute Balance anzeigt und bei Werten über 0.2 auf substantielle Unterschiede hindeutet[7], wurde die Differenz zwischen den empirischen kumulativen Verteilungsfunktionen Mean und Max (eCDF Mean/Max) bestimmt. Ein niedriger Wert der eCDF Mean, sowie der eCDF Max, deuten auf eine gute Verteilung der Kovariaten hin[7]. Zusätzlich wurde die Variance Ratio ermittelt. Diese deutet bei Werten um 1 auf ähnliche Varianzen hin und würde mit Werten kleiner 0,5 oder größer 2 auf ein Ungleichgewicht und somit Unterschiede in der Verteilung der Kovariaten hindeuten[111]. Die Metriken sind in Tabelle 3 noch einmal erklärend veranschaulicht.

Nach dem PSM wurde der Datensatz erneut mittels Wilcoxon-Rangsummentest auf Signifikanzen untersucht um einen Vergleich der vor und nach dem Matching ermittelten p-Werte zu schaffen. Ergänzend erfolgte auch hier die

Ermittlung des Hodges-Lehmann Schätzers, sowie der entsprechenden Konfidenzintervalle um einen direkten Vergleich mit den unmodellierten Datensätzen zu haben.

Tabelle 3: Schwellenwerte und Implikationen der Matching und Balanceverfahren

Metrik	Schwellenwerte	Interpretation
Standardized Mean Difference (SMD)	< 0,1	Gute Balance, keine relevanten Unterschiede
	0,1 – 0,2	Grenzwertig, möglicherweise leichte Unterschiede
	> 0,2	Substanzielle Unterschiede, schlechte Balance
eCDF Mean	niedrig (→ keine feste Schwelle)	Je kleiner, desto besser – gute Übereinstimmung der Verteilungen
eCDF Max	niedrig (→ keine feste Schwelle)	Je kleiner, desto besser – geringe maximale Abweichung zwischen Gruppen
Variance Ratio	≈ 1,0	Gleichheit der Varianzen – gute Balance
	< 0,5 oder > 2,0	Ungleichgewicht der Varianzen – mögliche Verzerrung

3.4.4 Entropy Balancing

Entropy Balancing (EB) ist ein fortgeschrittenes Reweighting-Verfahren zur Kontrolle von Confounding in Beobachtungsstudien [56]. Ziel ist es, eine statistische Vergleichbarkeit der Behandlungs- und Kontrollgruppe durch die explizite Herstellung von Kovariatenbalance zu erreichen [56]. Im Gegensatz zu traditionellen Matching-Verfahren - wie dem PSM - wird bei EB nicht versucht, Balance indirekt über ein geschätztes Teilnahmewahrscheinlichkeitsmodell zu erreichen, sondern direkt mathematisch erzwungen, indem Gewichte so berechnet werden, dass die gewichtete Verteilung der Kovariaten in der Kontrollgruppe exakt den Momentbedingungen (z. B. Mittelwert, Varianz) der Behandlungsgruppe entspricht[56].

Konkret formuliert EB das Problem als konvexe Optimierungsaufgabe, bei der die Shannon-Entropie der Gewichtungsverteilung minimiert wird – d. h., es wird nach der am wenigsten invasiven Umgewichtung gesucht, die dennoch eine vorab definierte Balance in den Kovariaten erzielt. Diese Formulierung garantiert eine eindeutige Lösung und gewährleistet eine maximale Ähnlichkeit der gewichteten Kontrollgruppe zur Originalverteilung, unter gleichzeitiger Wahrung der Repräsentativität[56, 145].

Ein wesentlicher Vorteil gegenüber PSM besteht darin, dass kein Propensity Score-Modell spezifiziert oder geschätzt werden muss, was potenzielle Modellverzerrungen vermeidet. Zudem bleibt die vollständige Stichprobe erhalten, da keine Beobachtungen ausgeschlossen werden - was die statistische Effizienz erhöht. Die Balance wird algorithmisch garantiert, was EB besonders geeignet für Anwendungen mit hoher Anforderung an interne Validität macht[145].

3.4.5 Gewichtung basierend auf der inversen Wahrscheinlichkeit (IPTW) des Propensity Scores

Basierend auf den mithilfe eines logistischen Regressionsmodells geschätzten Propensity Scores[108] wurden Gewichte berechnet, um die Gruppen hinsichtlich der Kovariaten zu balancieren. Diese Gewichte wurden anschließend verwendet, um eine gewichtete Pseudo-Population zu erzeugen, in der die Verteilungen der Kovariaten zwischen den Gruppen ausgeglichen sind[19, 23]. Die Effektivität der Balancierung wurde durch den Vergleich der Kovariatenverteilungen vor und nach der Gewichtung evaluiert. Die Verwendung von Propensity-Score-Gewichten minimiert Verzerrungen, die durch Unterschiede in den Ausgangscharakteristika zwischen Behandlungsgruppen entstehen können. Dies ermöglicht eine kausale Interpretation der Behandlungseffekte. Die Analyse liefert Schätzungen, die nicht nur auf die Stichprobe, sondern auf die Zielpopulation generalisierbar sind. In nicht-randomisierten Studien kann eine Gewichtung auf der Grundlage von Propensity-Scores systematische Unterschiede zwischen Gruppen ausgleichen und so Verzerrungen reduzieren[8, 108].

3.4.6 Signifikanztestung

Zur Signifikanztestung erfolgte neben der exaktem Fisher Test und Wilcoxon-Mann-Whitney-Test vor allem die Testung nach allen Matching- und Gewichtungsverfahren durch Erstellung eines Umfragedesign-Objektes (Survey-Design) mittels svydesign()-Funktion in RStudio unter Einbezug der entsprechenden Gewichtungen (Propensity Scores, Entropy Weights). Hierdurch wird sichergestellt, dass die Analysen auf die Zielpopulation generalisierbar sind und Verzerrungen durch nicht-zufällige Stichprobenziehung oder ungleiche Auswahlwahrscheinlichkeiten minimiert wird[86]. Anschließend wurde eine gewichtete lineare Regression mittels svyglm()-Funktion (Survey-weighted Generalized Linear Models) in RStudio durchgeführt um die Abhängigkeit zwischen den dichotomen Outcomes (Liegedauer, HIS, HIS2, niedrigster MAP, systolischer, diastolischer Wert) und der unabhängigen Variable „Treatment“ (Urapidil vs. Phenoxybenzamin oder Urapidil retard p.o. vs. i.v.) zu untersuchen. Das Modell passt sich automatisch an die Gewichtung an, die im Umfragedesign angegeben wurde. Zudem berücksichtigt das Modell die Gewichtung so, dass die geschätzten Koeffizienten die Zielpopulation repräsentieren[86, 126]. Falls die Daten aus einer geschichteten Stichprobe stammen, kann svydesign dies berücksichtigen, um korrekt gewichtete Standardfehler und Schätzungen zu berechnen[13, 86]. Mit diesem Design werden Gewichtungen der Beobachtungen in den Gruppen so angepasst, dass die Kovariaten in den Gruppen ausgeglichen sind, bevor die Behandlungseffekte geschätzt werden[87], was eine robustere und im Gegensatz zum Wilcoxon-Rangsummentest keine rein deskriptive Methode darstellt. Ausgegeben werden Regressionskoeffizienten, deren Standardfehler und p-Werte mit Konfidenzintervallen. Die Vorteile der Methode sind, dass die Gewichtungsfaktoren sich der Stichprobe anpassen, um die Zielpopulation zu repräsentieren. Dies ist besonders wichtig, wenn die Daten nicht aus einer rein zufälligen Stichprobe stammen (z. B. bei Beobachtungsstudien) [86, 125].

3.4.7 Zusammenfassung

Insgesamt wurde eine Kombination aus Propensity Score Matching, Entropy Balancing und Propensity Score Gewichtungen verwendet, um Verzerrungen zu reduzieren und robuste Schätzungen zu erhalten. Diese Methoden verbessern die Validität der Ergebnisse, indem sie systematische Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen kontrollieren. Die Modelle ermöglichen eine präzisere Schätzung der Effekte der Behandlung auf die Outcomes.[8, 56, 65, 145]
Der parallele Einsatz dieser Verfahren dient sowohl der Validierung der Hauptergebnisse als auch der Sensitivitätsanalyse. Durch den Methodenvergleich kann überprüft werden, ob beobachtete Effekte konsistent sind oder methodenabhängig schwanken.[8, 118]

Für eine gute Balance der Kovariaten wurde eine SMD von < 0,1 nach jedem entsprechenden statistischen Test angesetzt[7].

Zur Schätzung des Behandlungseffekts wurde der Regressionskoeffizient der Behandlungsvariable (β_1) interpretiert, welcher in allen gewichteten linearen Regressionsmodellen als Schätzer für den sogenannten Average Treatment Effect (ATE) fungiert [48].

Der ATE beschreibt den mittleren Unterschied im klinischen Outcome zwischen einer hypothetisch vollständig behandelten und einer hypothetisch unbehandelten Population und kontrolliert für Kovariatenunterschiede. Die Berechnung erfolgte jeweils auf Basis eines gewichteten linearen Regressionsmodells der Form:

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 \times T_i + \beta_2 \times X_{i1} + \ldots + \beta_k \times X_{ik} + \varepsilon_i, \text{ [23, 50, 90]}$$

wobei Y_i den Outcome, T_i die Behandlungszugehörigkeit und X_{ij} die Kovariaten darstellen. Die Modelle wurden jeweils mit den aus den Matching- oder Gewichtungsverfahren (PSM, EB, IPTW) abgeleiteten Gewichten geschätzt. Dadurch wird β_1 zu einem robusten, adjustierten Maß für den kausalen Effekt der Behandlung [90].

Ein negativer β_1-Wert zeigt niedrigere Outcome-Werte in der behandelten Gruppe (z. B. verkürzte Liegedauer), ein positiver Wert entsprechend höhere Werte (z. B. erhöhter Blutdruck). Diese Interpretation ist ein zentrales Element der kausalanalytischen Methodik in dieser Arbeit[118].

Diese Art der Auswertung erfolgte für die Gruppe Phenoxybenzamin vs. Urapidil, sowie für die Urapidituntergruppe der oral retardiert behandelten und der intravenös behandelten Patienten separat.

3.4.8 Visualisierung

Für alle Verfahren wurden "Love-Plots" verwendet, um die standardisierten Mittelwertdifferenzen vor und nach dem Gewichtungsverfahren darzustellen. Zusätzlich wurden Tabellen verwendet, die die standardisierten Mittelwertdifferenzen vor und nach dem Matching darstellen, ein Schwellenwert von 0,1 wurde als Indikator für eine angemessene Balance verwendet. Zusätzlich wurden das Varianzverhältnis (Variance Ratio), die standardisierte Paar-Distanz (Std. Pair Distance) sowie die durchschnittliche und maximale Abweichung der empirischen Verteilungsfunktion (eCDF Mean, eCDF Max) dargestellt. Für die gewählten Endpunkte wurden der Schätzwert des Behandlungskoeffizienten (Estimate, β_1), der Standardfehler, die t-Statistik, der p-Wert sowie das 95-%-Konfidenzintervall ermittelt und tabellarisch zusammengefasst.

Zur graphischen Darstellung der geschätzten Behandlungseffekte und ihrer Unsicherheitsbereiche wurden sogenannte Forest Plots erstellt. Diese visualisieren die Punktschätzer sowie die zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle für jeden untersuchten Endpunkt. Die Forest Plots wurden für alle eingesetzten Analyseverfahren generiert und dienen der übersichtlichen Vergleichbarkeit der Effektschätzer zwischen den Methoden (PSM, IPTW, Entropy Balancing) sowie der direkten Einschätzung der Signifikanz (Konfidenzintervalle, die den Nullwert nicht einschließen, gelten als statistisch signifikant). Die Plots wurden mit Python (matplotlib) erstellt und in die Ergebnisse integriert.

4 Ergebnisse

4.1 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In beiden Kollektiven wurden während des gesamten Aufenthaltes keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wie Schlaganfall, Herzinfarkt, akute Herzinsuffizienz oder Tod beobachtet.

4.2 Präoperative Laborwerte

Tabelle 4: Metanephrinmetabolite im Plasma und Urin

Phenoxybenzamin	**Urapidil**
Adrenalin 24h Urin [nmol/d] (Norm: <150)*	**Metanephrin Plasma [pg/ml] (Norm: <65)***
413.41 ± 888.57	396.5 ± 503.23
Noradrenalin 24h Urin [nmol/d] (Norm: < 621)	**Normetanephrin Plasma [pg/ml] (Norm: <196)***
1602.95 ± 2790.16	1217.34 ± 1423.39
Metanephrin Urinkonz. [nmol/l]	**Metanehphrin Urinkonz. [nmol/l]**
4469.48 ± 8462.76	6200.82 ± 6731.52
Normetanephrin Urinkonz. [nmol/l]	**Normetanephrin Urinkonz. [nmol/l]**
6710.17 ± 7911.10	5054.31 ± 6190.85
Normetanephrin 24h Urin [nmol/l] (Norm: <2600)*	**Normetanephrin 24h Urin [nmol/l] (Norm: <2600)***
11879.15 ± 18205.95	14325.71 ± 18968.54
Metanephrin 24h Urin [nmol/l] (Norm: < 1510)*	**Metanephrin 24h Urin [nmol/l] (Norm: < 1510)***
10604 ± 19351.22	15760.58 ± 16078.10

Übersicht der präoperativ erhobenen Katecholamin- und Metanephrinwerte im Urin und Plasma bei Patient:innen der Phenoxybenzamin- und Urapidil-Gruppe. Angegeben sind Mittelwerte ± Standardabweichung. Referenzbereiche sind jeweils in Klammern angegeben. Aufgrund von Unterschieden in der Diagnostik und unvollständigen Einzelwerten wurde auf statistische Testungen über die reine Deskription hinaus verzichtet.
**Referenzwerte*

In der präoperativen Diagnostik aus Serum und Sammelurin zeigen sich für beide Gruppen jeweils deutlich über der Norm liegende Werte.

4.3 Deskriptive Statistik und Unterschiede der Patientenkollektive

Tabelle 5: Demografische Merkmale der Hauptgruppen

	Phenoxybenzamin (n=26)	**Urapidil (n=23)**	**p-value**
Alter	53.5 (46.5 – 64.5)	53 (43.5 – 64)	0.841
BMI	22.86 (21.2 – 25.7)	24.51 (20.9 – 26.9)	0.417
Geschlecht (♀/♂)	15/11	14/9	0.821
Phäochromozytom Ursache (NF1/MEN2/vHL/sporadisch/ unbekannt)	0/6/1/8/11	1/4/0/9/9	1
Symptomatische Patienten (ja/nein)	16/10	14/9	0.961
Tumorgröße histologisch [cm]	4.6 (3.3 – 6.4)	4.2 (2.8 – 5.8)	0.417
Dauer Anästhesie gesamt [min]	212.5 (185 – 282.3)	222.5 (200 – 248.8)	0.828
Dauer Schnitt/Naht [min]	97 (80 – 170)	110 (91 – 131)	0.794
Dauer Einleitung [min]	40 (30 – 45)	40 (30 – 45)	0.946
OP-Methode (laparoskopisch/offen/konvertiert)	21/2/3	23/0/0	0.117
multifokale Tumore (nein/ja einseitig /ja beidseitig)	22/2/2	22/0/1	0.612
Maximale Tagesdosis präoperativ [mg]	120 (90 – 140)	300 (195 – 347.5)	-

Vergleich der demografischen und klinischen Merkmale der beiden Behandlungsgruppen: Phenoxybenzamin (n=26) und Urapidil (n=23). Die deskriptiven Statistiken für kontinuierliche Variablen sind als Median (Interquartilsbereich, IQR) angegeben, und kategoriale Variablen sind als Häufigkeit dargestellt. Die p-Werte wurden mittels geeigneter statistischer Tests berechnet (Mann-Whitney Wilcoxon-Test und exakter Fisher-Test) und zeigen die Unterschiede zwischen den Gruppen. Ein p-Wert < 0.05 deutet auf einen signifikanten Unterschied hin. Alle Variablen wurden vor der Behandlung gemessen.

Die demografischen und klinischen Ausgangsparameter der beiden Behandlungsgruppen (Phenoxybenzamin, n = 26; Urapidil, n = 23) zeigen keine signifikanten Unterschiede (vgl. Tabelle 5). Alter, Body-Mass-Index, Geschlechterverteilung sowie die Verteilung der Phäochromozytom-Ursachen waren in beiden Gruppen vergleichbar. Auch hinsichtlich der Tumorgröße, Anästhesiedauer, Operationsdauer, Einleitungszeit sowie der Operationsmethode und Tumormultifokalität zeigten sich keine relevanten Abweichungen. Einzig die maximale präoperative Tagesdosis unterschied sich erwartungsgemäß aufgrund der unterschiedlichen Medikation.

4.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Hier zeigt sich, dass, wie in Abbildung 3 zu sehen ist, in der Urapidilgruppe von 18 Patienten keine Nebenwirkungen dokumentiert wurden, zweimal wurden Kopfschmerzen und gastrointestinale Beschwerden angegeben, einmal wurde eine Tachykardie nachgewiesen und bei einer Person wurde ein Schwindel dokumentiert. In der Phenoxybenzamingruppe wurden bei 10 Personen keine Nebenwirkungen dokumentiert, bei fünf eine verstopfte Nase, dreimal gastrointestinale Beschwerden, fünfmal Schwindel und bei vier Personen eine über den Schwindel hinausgehende Problematik, im Sinne einer orthostatischen Dysregulation . Damit zeigte sich in der mit Urapidil-eindosierten Gruppe mit einem p-Wert von 0,02 ein signifikanter Unterschied bei der Frage, ob unerwünschte Arzneimittelwirkungen dokumentiert wurden oder nicht.

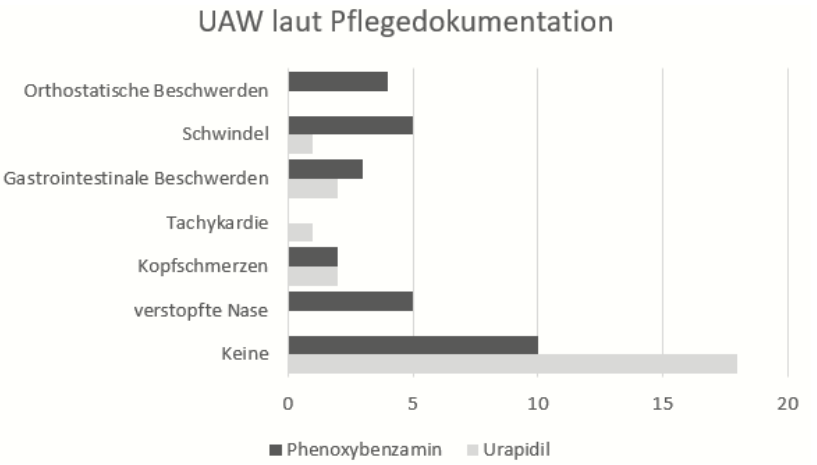

Abbildung 3: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) der Behandlungs- und Kontrollgruppe
Aus den Archivdokumenten ausgearbeitete unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Mehrfachangaben möglich.

4.5 Ergebnisse der Hauptgruppenanalyse

4.5.1 Deskriptive Statistik der untersuchten Parameter

In den Boxplots (siehe Abbildung 4-9) werden die Verteilungen (Median (Q1-Q3)) und die mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test ermittelten p-Werte der jeweiligen Endpunkte pro Behandlungsgruppe visualisiert. Hier zeigen sich für die Liegedauer und für den maximalen intraoperativen systolischen Blutdruck signifikante Unterschiede ($p < 0,01$), während für die anderen Endpunkte keine signifikanten Unterschiede ermittelt wurden ($p>0,05$).

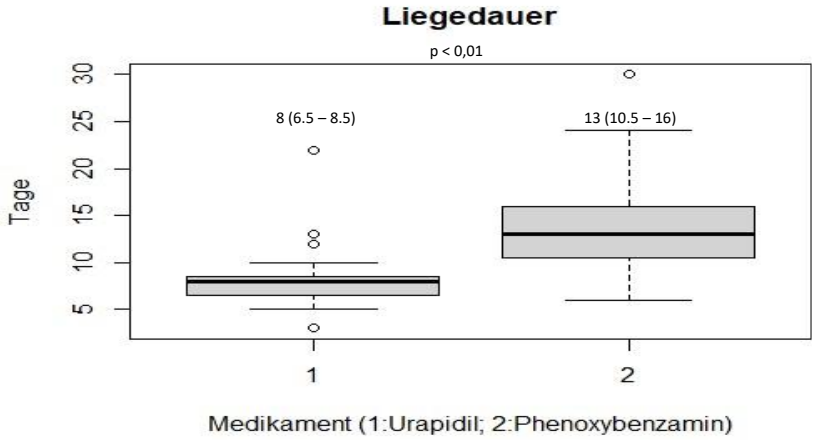

Abbildung 4: Mediane und Interquartilenabstände, sowie mittels Wilcoxon-Test ermitteltem p-Wert für die Variable Liegedauer
Gesamt-Krankenhausaufenthaltsdauer im Rahmen des stationären Aufenthaltes im Kontext der operativen Phäochromozytom-Therapie.

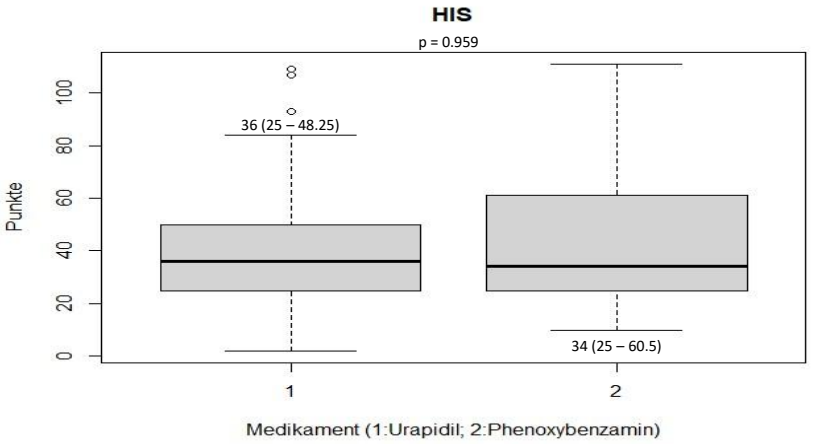

Abbildung 5: Mediane und Interquartilenabstände, sowie mittels Wilcoxon-Test ermitteltem p-Wert für die Variable HIS
HIS: Haemodynamic Instability Score[15] (vgl. Tabelle 1) retrospektiv anhand der Anästhesieprotokolle für die gesamte dokumentierte unmittelbar perioperative Zeit.

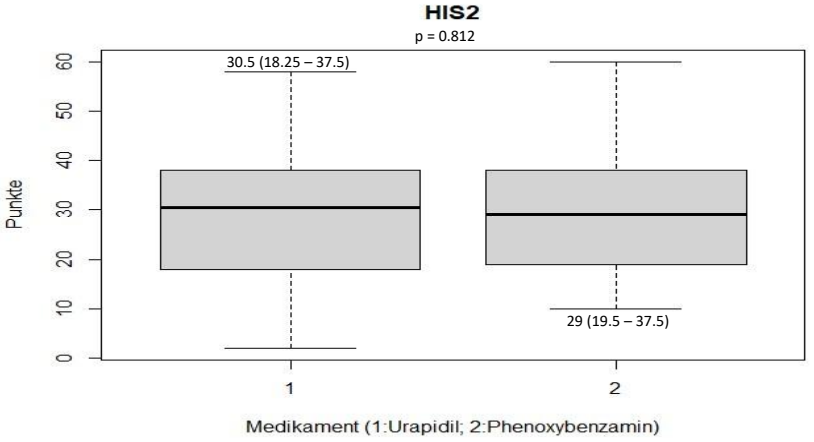

Abbildung 6: Mediane und Interquartilenabstände, sowie mittels Wilcoxon-Test ermitteltem p-Wert für die Variable HIS2
HIS2: Modifizierter Haemodynamic Instability Score[16] (vgl. Tabelle 2) retrospektiv anhand der Anästhesieprotokolle für die gesamte dokumentierte unmittelbar perioperative Zeit

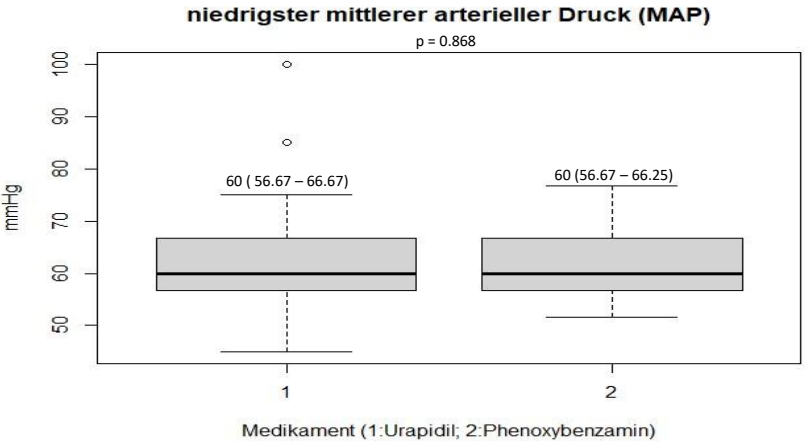

Abbildung 7: Mediane und Interquartilenabstände, sowie mittels Wilcoxon-Test ermitteltem p-Wert für die Variable MAP
Niedrigster MAP: retrospektiv anhand der Narkoseprotokolle unmittelbar perioperativ dokumentierter niedrigster mittlerer arterieller Druck.

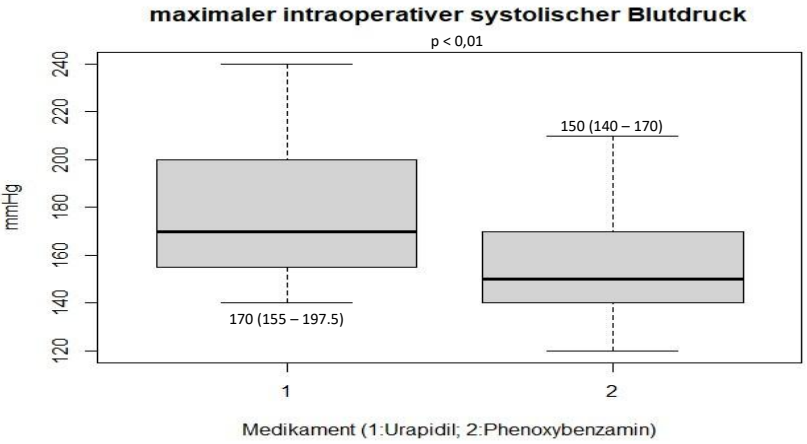

Abbildung 8: Mediane und Interquartilenabstände, sowie mittels Wilcoxon-Test ermitteltem p-Wert für die Variable max. systolischer Druck
Retrospektiv anhand der Narkoseprotokolle unmittelbar perioperativ dokumentierter höchster systolischer arterieller Blutdruckwert.

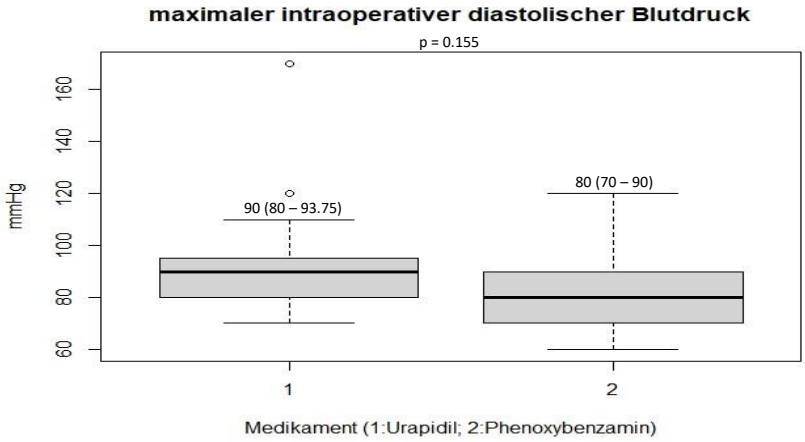

Abbildung 9: Mediane und Interquartilenabstände, sowie mittels Wilcoxon-Test ermitteltem p-Wert für die Variable max. diastolischer Druck
Retrospektiv anhand der Narkoseprotokolle unmittelbar perioperativ dokumentierter höchster diastolischer arterieller Blutdruckwert.

4.5.2 Signifikanztestung des Ausgangdatensatzes (prä-adjustiert)

Die Analyse mittels Hodges-Lehmann-Schätzern und Wilcoxon-Test (vgl. Tabelle 6) ergab für zwei der untersuchten Endpunkte statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Besonders deutlich war der Effekt bei der stationären Verweildauer, bei der sich eine signifikante Verringerung um 5,0 Tage zugunsten der Urapidil-Gruppe zeigte (95 %-Konfidenzintervall (KI): [3,00; 7,00]; $p < 0.001$). Auch der maximale systolische Blutdruck war signifikant höher (–20,0 mmHg; 95 %-KI: [–30,00; –5,00]; $p = 0.009$).

Für die übrigen intraoperativen Parameter, darunter die HIS-, HIS2-Scores, der niedrigste MAP sowie der maximale diastolische Blutdruck, ergeben sich keine signifikanten Unterschiede. Dies spiegelt sich sowohl in den p-Werten (alle > 0.15) als auch in den Konfidenzintervallen wider, die jeweils den Wert 0 einschließen und somit auf das Fehlen eines nachweisbaren Effekts hindeuten (siehe Abbildung 4 und Tabelle 6).

Die nichtparametrische Auswertung liefert damit insbesondere für die Liegedauer und den systolischen Blutdruck Hinweise auf klinisch relevante Differenzen zwischen den Gruppen, während sich für die übrigen Endpunkte keine robuste Evidenz für einen Unterschied ergab.

Tabelle 6: Ergebnisse der nicht parametrischen Analyse vor Matching und Balancing

Endpunkt	**p-Wert**	**HL-Estimator**	**95 %-Konfidenzintervall**
Liegedauer	< 0.001	5.000	[3.00, 7.00]
HIS	0.959	−0.000	[−13.00, 15.00]
HIS2	0.812	−1.000	[−9.00, 7.00]
Niedrigster MAP	0.868	−0.000	[−5.00, 5.00]
Höchster systolischer Blutdruck	0.009	−19.999	[−30.00, −5.00]
Höchster diastolischer Blutdruck	0.155	−9.999	[−15.00, 0.00]

Ergebnisse der nichtparametrischen Analyse klinischer Endpunkte zwischen zwei Vergleichsgruppen. Für jeden Endpunkt sind der Hodges–Lehmann-Schätzer (HL-Estimator), das 95 %-Konfidenzintervall sowie der p-Wert angegeben. Der HL-Schätzer repräsentiert den Medianunterschied zwischen den Gruppen und liefert eine robuste Schätzung der zentralen Tendenz[61]. Das Konfidenzintervall (KI) beschreibt den Bereich, in dem der wahre Effekt mit 95 %iger Wahrscheinlichkeit liegt. Enthält das KI den Nullwert, ist der Unterschied statistisch nicht signifikant. Die p-Werte wurden auf Basis des Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Tests berechnet. Ein p-Wert < 0.05 wurde als statistisch signifikant gewertet.
Negativwerte des HL-Schätzers weisen auf niedrigere Werte in der Behandlungsgruppe hin, positive Werte auf höhere.

4.5.3 Ergebnisse des Propensity Score Matching (PSM)

Für beide Gruppen wurden Propensity Scores bestimmt. Diese sind in Abbildung 10 für die gematchten und ungematchten Einheiten aufgeführt. Hier stellt sich graphisch bereits eine anzunehmende Ähnlichkeit der Scores der beiden Gruppen dar.

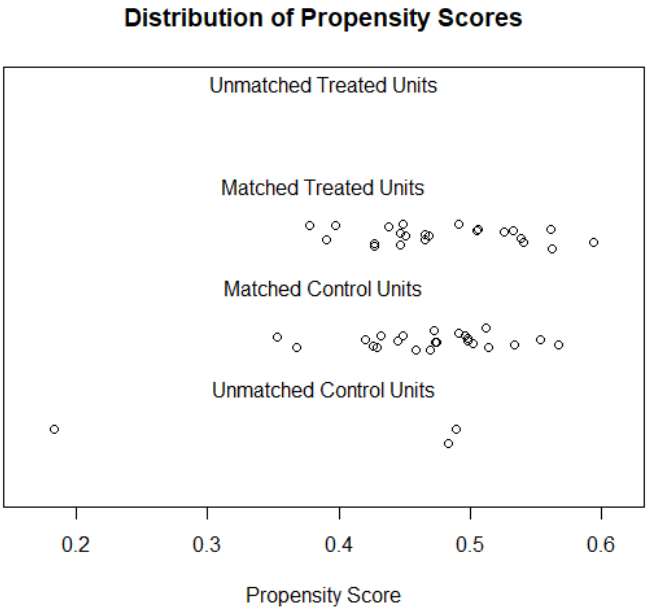

Abbildung 10: Verteilung des Propensity Scores
Visualisierung der Verteilung der Propensity Scores für die Urapidil und Phenoxybenzamin Gruppen vor und nach dem Matching. Die Propensity Scores wurden mittels logistischer Regression geschätzt und spiegeln die Wahrscheinlichkeit wider, die jeweilige Behandlung, basierend auf den Kovariablen, zu erhalten.

Tabelle 7a +b: Zusammenfassung der Balance für alle Daten der Hauptgruppen vor Matching

Variable	Means Treated	Means Control	Std. Mean Diff.	Var. Ratio	eCDF Mean	eCDF Max
Distance	0.48	0.46	0.29	0.62	0.08	0.2
BMI	25.24	24.48	0.13	1.14	0.1	0.34
Alter	52.3	51.88	0.03	0.69	0.05	0.15
Geschlecht			-0.07		0.03	0.03
Symptomatisch			-0.01		0.01	0.01
Tumordurchmesser	4.65	5.42	-0.31	0.43	0.08	0.17

Balance Measures	Type	Std. Mean Diff. Unbalanced	Std. Mean Diff. Balanced
Distance		0.29	0.13
BMI	Contin.	0.13	0.1
Alter	Contin.	0.03	0.03
Geschlecht	Binary	-0.07	0
Symptomatisch	Binary	-0.01	0
Tumordurchmesser	Contin.	-0.31	-0.1

Visualisierung der Kovariatenbalance zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe vor und nach Propensity Score Matching (PSM). Dargestellt sind die standardisierten Mittelwertdifferenzen (Standardized Mean Differences, SMD), Varianzverhältnisse (Var. Ratio) sowie Unterschiede in den empirischen kumulativen Verteilungsfunktionen (eCDF).
*Die **SMD** beschreibt die Differenz der Mittelwerte relativ zur gepoolten Standardabweichung; Werte über 0.1 deuten auf eine relevante Imbalance hin. Das **Varianzverhältnis** gibt das Verhältnis der Streuung beider Gruppen an, wobei Werte nahe 1 auf vergleichbare Varianzen hindeuten. Die **eCDF-Werte** quantifizieren die Unterschiede in der Verteilung (Durchschnitt/Maximum) der kumulativen Verteilungsfunktion und ergänzen die Bewertung der Balance. **„Distance“** bezeichnet den geschätzten Propensity Score. Eine Reduktion der Differenzen nach dem Matching zeigt eine verbesserte Gruppenvergleichbarkeit hinsichtlich der berücksichtigten Kovariaten[49, 144].*

Tabelle 8: Zusammenfassung der Balance für die Daten nach Matching

Variable	Means Treated	Means Control	Std. Mean Diff.	Var. Ratio	eCDF Mean	eCDF Max	Std. Pair Dist.
Distance	0.48	0.47	0.13	1.27	0.06	0.17	0.35
BMI	25.24	24.70	0.10	1.08	0.10	0.35	0.79
Alter	52.30	51.78	0.03	0.75	0.04	0.13	1.21
Geschlecht			0		0	0	0.43
Symptomatisch			0		0	0	0.52
Tumordurchmesser	4.65	4.89	-0.10	1.27	0.08	0.17	0.59

Kovariatenbalance nach Propensity Score Matching (PSM) zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Angegeben sind die Mittelwerte der Kovariablen in den behandelten und unbehandelten Gruppen (Means Treated / Control), der standardisierte Mittelwertunterschied (Standardized Mean Difference, SMD), das Varianzverhältnis (Var. Ratio), die mittleren und maximalen Unterschiede der empirischen kumulativen Verteilungsfunktionen (eCDF Mean / Max) sowie die durchschnittliche standardisierte Distanz der gematchten Paare (Std. Pair Dist.). Die Variable „distance" bezeichnet den geschätzten Propensity Score. Werte des SMD unter 0.1 gelten als Hinweis auf gute Balance.
Matching wurde mittels „nearest-neighbor"-Methode durchgeführt, basierend auf den Variablen BMI, Alter, Geschlecht, Symptomatik und Tumordurchmesser. Die Propensity Scores wurden mit einem logistischen Regressionsmodell („glm") geschätzt. Es wurde ein 1:1 Matching ohne Zurücklegen (replace = FALSE) verwendet, mit einer maximalen Toleranz von 0.2 Standardabweichungen der log-transf. Propensity Scores[25, 60].

Die Kovariatenbalance vor und nach Anwendung des Propensity Score Matchings (PSM) sind in den Tabelle 7 und Tabelle 8 zusammengefasst. Vor dem Matching zeigten sich moderate bis deutliche Imbalancen zwischen den Behandlungsgruppen. Besonders der Tumordurchmesser (SMD = −0.31) und der Propensity Score („distance"; SMD = 0.29) wiesen auf relevante Ausgangsunterschiede hin. „Distance" bezeichnet den geschätzten Propensity Score, also die modellbasierte Wahrscheinlichkeit, einer bestimmten Behandlungsgruppe zugeordnet zu werden.

Die SMD dient als Maß für die Differenz zwischen Gruppen, unabhängig von Einheit und Skalierung; Werte über 0.1 deuten auf relevante Unterschiede hin. Das Varianzverhältnis gibt das Verhältnis der Streuungen zwischen den Gruppen an (Idealwert: 1), während die eCDF-Differenzen (empirische kumulative Verteilungsfunktionen) Abweichungen in der gesamten Verteilung beschreiben.

Nach Durchführung des 1:1 Matchings mittels nearest-neighbor-Verfahren zeigte sich eine deutliche Verbesserung der Balance. Alle SMDs sinken auf ≤ 0.13, für die binären Variablen Geschlecht und Symptomatik wurde eine vollständige Angleichung erreicht (SMD = 0). Auch die Varianzverhältnisse und eCDF-Differenzen näherten sich ihren Idealwerten an (vgl. Tabelle 8).

Die standardisierten SMDs vor und nach dem PSM sind in Abb. 11 noch einmal graphisch in Form eines Love-Plots dargestellt.

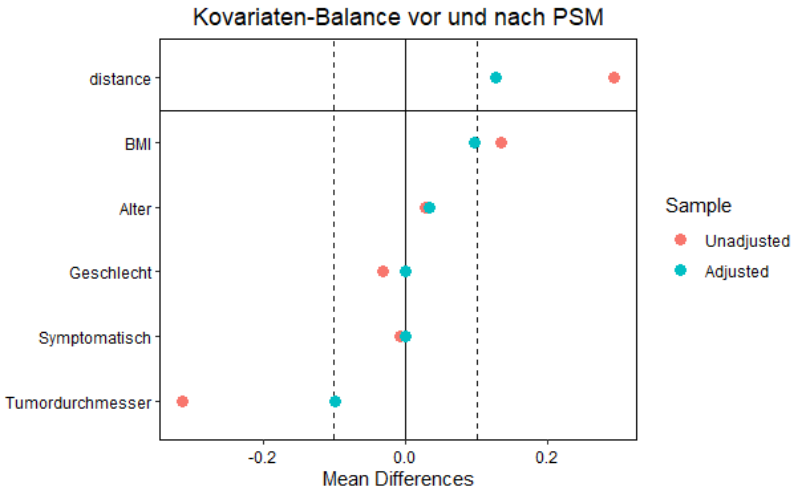

Abbildung 11: Love-Plot der Kovariaten-Balance vor und nach PSM
Standardisierte Mittelwertdifferenzen der Kovariaten vor („Unadjusted“) und nach dem Propensity Score Matching („Adjusted“). Dargestellt sind die mittleren Unterschiede der jeweiligen Kovariablen zwischen den Behandlungsgruppen: Rote Punkte (Unadjusted): Differenzen vor dem Matching - zeigen die ursprüngliche Ungleichheit in den Kovariaten. Türkise Punkte (Adjusted): Differenzen nach dem Matching - sollten idealerweise nahe Null liegen, was eine gute Balance zwischen den Gruppen anzeigt. X-Achse: Standardisierte Mittelwertsdifferenz (Standardized Mean Differences, SMD).Y-Achse: Berücksichtigte Kovariaten im Matching-Modell (z. B. BMI, Alter, Tumordurchmesser). Die vertikalen gestrichelten Linien markieren den Bereich von ±0.1, der häufig als Schwellenwert für akzeptable Balance gilt.

Tabelle 9 zeigt die Gesamtzahl der beobachteten Population, sowie die für das PSM genutzten Einheiten. Es wurden alle Einheiten aus der Treated-Gruppe mit einer Einheit aus der Control-Gruppe gematcht. 3 Patienten wurden in die statistische Testung nach dem Matching nicht einbezogen.

Tabelle 9: Stichprobengrößen vor und nach PSM

	Control	**Treated**
All	26	23
Matched	23	23
Unmatched	3	0
Discarded	0	0

Verteilung der Patienten in der Kontroll- und Behandlungsgruppe vor und nach dem Propensity Score Matching. Alle unbehandelten Einheiten, die nicht gematcht werden konnten, sind als „Unmatched" gekennzeichnet.

Tabelle 10: Ergebnisse der nicht parametrischen Analyse nach PSM

Endpunkte	**p-Wert**	**HL-Estimator**	**95% Konfidenzintervall**
Liegedauer	<0.001	5	[2.00; 7.00]
HIS	0.776	-3	[-14.00; 12.00]
HIS2	0.759	-1	[-10.00; 7.00]
niedrigster MAP	0.757	<-0.001	[-5.00; 3.33]
höchster systolischer Blutdruck	0.005	-20	[-35.00; -5.00]
höchster diastolischer Blutdruck	0.086	-10	[-20.00; 0.00]

Ergebnisse der Analyse der klinischen Endpunkte mit Hodges-Lehmann-Schätzern (HL-Estimatoren) und den zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen. Die mittels Wilcoxon Randsummentest ermittelten p-Werte repräsentieren die Signifikanz der jeweiligen Endpunkte. Für die berechneten HL-Schätzer wurde die zentralste Schätzung des Effekts als Punktwert angegeben, mit dem entsprechenden Konfidenzintervall, das die Unsicherheit des Schätzers darstellt. Werte des HL-Estimators über 0 bzw. unter 0 deuten auf positive bzw. negative Effekte hin, während Konfidenzintervalle, die den Nullwert beinhalten, auf nicht signifikante Effekte hinweisen.

Die Auswertung der klinischen Endpunkte nach Propensity Score Matching (PSM) zeigt konsistente Ergebnisse über verschiedene Analyseansätze hinweg (vgl. Tabelle 10 und Tabelle 11). In der nichtparametrischen Analyse mittels Wilcoxon Rangsummentest und Hodges-Lehmann-Schätzer (HL-Estimator) zeigen sich für die Liegedauer sowie den höchsten systolischen Blutdruck signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. So liegt die mediane Differenz in der Liegedauer bei 5 Tagen zugunsten der behandelten Gruppe ($p < 0.001$; 95 %-KI: [2.00; 7.00]), während der systolische Maximalblutdruck in dieser Gruppe im Median um 20 mmHg niedriger war ($p = 0.005$; 95 %-KI: [-35.00; -5.00]). Die übrigen Endpunkte (HIS, HIS2, niedrigster MAP sowie diastolischer Maximalblutdruck) wiesen keine signifikanten Unterschiede auf, was durch breite Konfidenzintervalle und p-Werte > 0.05 belegt wird.

Diese Ergebnisse wurden durch die gewichtete Regressionsanalyse weitgehend bestätigt (Tabelle 11). Auch hier zeigt sich für die Liegedauer ein signifikanter Unterschied von -4.6 Tagen ($p = 0.001$; 95 %-KI: [-7.25; -1.97]), und der höchste systolische Blutdruck ist mit +21.8 mmHg signifikant erhöht in der Vergleichsgruppe ($p = 0.005$; 95 %-KI: [6.86; 36.76]). Für den diastolischen Blutdruck ergibt sich ein tendenzieller Unterschied (+9.7 mmHg), der jedoch knapp die Signifikanzgrenze verfehlt ($p = 0.088$; 95 %-KI: [-1.51; 20.82]). Die übrigen Endpunkte bleiben ohne signifikanten Unterschied, mit jeweils weiten Konfidenzintervallen und p-Werten > 0.5.

Insgesamt deuten beide Analyseansätze auf robuste, signifikante Effekte hinsichtlich Liegedauer und systolischem Maximalblutdruck hin. Für die übrigen Variablen zeigten sich keine statistisch gesicherten Gruppenunterschiede.

Tabelle 11: Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse nach PSM

Endpunkte	Estimate (β_1)	Standard-fehler	t-Wert	p-Wert	95% Konfidenz-intervall
Liegedauer	-4.609	1.31	-3.53	0.001	[-7.25; -1.97]
HIS	-0.915	9.27	-0.10	0.922	[-19.60; 17.77]
HIS2	0.868	4.18	0.21	0.837	[-7.56; 9.30]
niedrigster MAP	1.798	2.92	0.62	0.541	[-4.09; 7.69]
höchster systolischer Blutdruck	21.808	7.41	2.94	0.005	[6.86; 36.76]
höchster diastolischer Blutdruck	9.654	5.53	1.74	0.088	[-1.51; 20.82]

Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse nach Durchführung eines Propensity Score Matchings (PSM). Angegeben sind für jeden Endpunkt der geschätzte Behandlungseffekt (Estimate), der zugehörige Standardfehler, der t-Wert, der p-Wert sowie das 95 %-Konfidenzintervall. Die Estimates geben die mittlere Differenz des jeweiligen Outcomes zwischen der Behandlungs- und der Kontrollgruppe an. Negative Werte deuten auf niedrigere Werte in der Behandlungsgruppe, positive Werte auf höhere. Das 95 %-Konfidenzintervall beschreibt den Bereich, in dem der wahre Behandlungseffekt mit 95 %iger Wahrscheinlichkeit liegt. Umfasst dieses Intervall den Wert 0, wird kein statistisch signifikanter Unterschied angenommen. Ein Wert < 0.05 wird als statistisch signifikant interpretiert. Der t-Wert ergibt sich aus dem Quotienten des Schätzwerts und seines Standardfehlers. Er quantifiziert, wie stark sich der beobachtete Effekt vom Erwartungswert unter der Nullhypothese unterscheidet - je größer (positiv oder negativ), desto unwahrscheinlicher ist der Effekt durch Zufall erklärbar[4, 130].

4.5.4 Ergebnisse des Entropy Balancings

Die Tabelle 12 zeigt die Mean Difference vor und nach Entropy Balancing. Hier konnte nach dem Balancingverfahren eine Adjustierung < 0,1 erreicht werden. Die Ergebnisse sind zusätzlich in einem Loveplot (Abbildung 12) dargestellt.

Tabelle 12: Balancemaße vor und nach EB

	Type	Diff. Unadjusted	Diff. Adjusted
BMI	Contin.	0.14	0
Alter	Contin.	0.02	0
Geschlecht	Binary	-0.03	0
Symptomatisch	Binary	-0.01	0
Tumordurchmesser	Contin.	-0.24	0

Standardisierte Mittelwertdifferenzen (standardized mean differences, SMD) zur Bewertung der Kovariatenbalance vor („Diff. Unadjusted“) und nach Entropy Balancing („Diff. Adjusted“). Ein Wert von 0 zeigt eine perfekte Balance zwischen den Gruppen an. Die Kovariaten sind als kontinuierlich („Contin.“) oder binär („Binary“) klassifiziert.

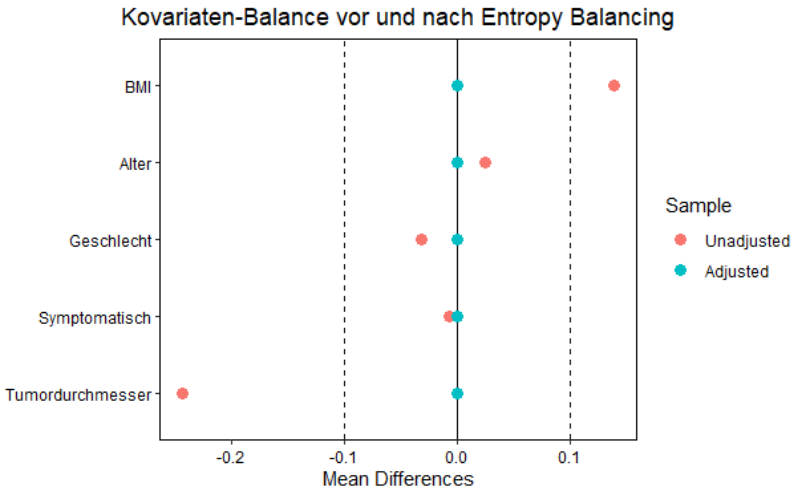

Abbildung 12: Love-Plot der Kovariaten-Balance vor und nach EB
Standardisierte Mittelwertdifferenzen (Standardized Mean Differences, SMD) der Kovariaten vor (rot, Unadjusted) und nach (türkis, Adjusted) Entropy Balancing. Der Abstand zur Nulllinie zeigt das Ausmaß der Ungleichheit zwischen den Gruppen. Werte nahe 0 deuten auf eine gute Balance hin. Die gestrichelten Linien markieren den Schwellenwert von ±0.1, oberhalb dessen Unterschiede als substanziell gelten.

Tabelle 13 gibt einen Überblick in die für das Balancing einbezogenen Patientenzahlen. Hier wurden von ursprünglich 26 Patienten 25,65 aus der Kontrollgruppe und von ursprünglich 23 nun 22,11 aus der Behandlungsgruppe in die statistische Auswertung einbezogen. Diese Werte spiegeln die statistisch relevante Informationsmenge wider, nicht die tatsächliche Anzahl an Patienten.

Tabelle 13: Effektive Stichprobengröße vor und nach EB

	Control	**Treated**
Unadjusted	26	23
Adjusted	25.65	22.11

Verteilung der Patienten in der Kontroll- und Behandlungsgruppe vor und nach dem Entropy Balancing.

Die Ergebnisse des linearen Regressionsmodells für die verschiedenen klinischen Endpunkte sind in Tabelle 14 dargestellt. Für die Liegedauer zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit einem geschätzten Effekt von -5.42 Tagen ($p < 0.001$; 95 %-KI: [–8.29; –2.54]), was auf eine verkürzte Verweildauer in der behandelten Gruppe hinweist.

Auch für den höchsten systolischen Blutdruck konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden: Die behandelte Gruppe wies im Mittel 23.3 mmHg niedrigere systolische Maximalwerte auf ($p = 0.004$; 95 %-KI: [8.06; 38.55]).

Die übrigen Endpunkte – HIS, HIS2, niedrigster MAP sowie diastolischer Blutdruck – zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (alle $p > 0.05$). Die Konfidenzintervalle umfassten in diesen Fällen jeweils den Nullwert, was auf eine fehlende Evidenz für einen Gruppenunterschied hindeutet. Für den diastolischen Maximalwert wurde ein Trend zu niedrigeren Werten in der behandelten Gruppe beobachtet (-11.1 mmHg), jedoch ohne statistische Signifikanz ($p = 0.102$; 95 %-KI: [-2.27; 24.47]).

Tabelle 14: Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse nach EB

Endpunkte	**Estimate (β_1)**	**Standard-fehler**	**t-Wert**	**p-Wert**	**95% Konfidenz-intervall**
Liegedauer	-5.418	1.43	-3.80	<0.001	[-8.29; -2.54]
HIS	0.611	9.41	0.07	0.949	[-18.33; 19.56]
HIS2	2.641	4.22	0.63	0.534	[-5.85; 11.13]
niedrigster MAP	2.249	3.55	0.63	0.530	[-4.90; 9.40]
höchster systolischer Blutdruck	23.302	7.57	3.08	0.004	[8.06; 38.55]
höchster diastolischer Blutdruck	11.098	6.64	1.67	0.102	[-2.27; 24.47]

Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse nach Anwendung von Entropy Balancing zur Adjustierung von Kovariatenunterschieden zwischen den Gruppen. Für jeden untersuchten Endpunkt sind der geschätzte Behandlungseffekt (Estimate), der zugehörige Standardfehler, der t-Wert, der p-Wert sowie das 95 %-Konfidenzintervall angegeben. Die Estimates geben die durchschnittliche Differenz im jeweiligen Outcome zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an. Negative Werte deuten auf niedrigere Werte in der Behandlungsgruppe, positive Werte auf höhere. Das 95 %-Konfidenzintervall gibt den Bereich an, in dem der wahre Effekt mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % liegt. Wird der Nullwert (0) vom Intervall umfasst, ist der Unterschied statistisch nicht signifikant. Ein p-Wert < 0.05 wird als statistisch signifikant interpretiert. Der t-Wert ergibt sich aus dem Quotienten des Schätzwerts und seines Standardfehlers. Er quantifiziert, wie stark sich der beobachtete Effekt vom Erwartungswert unter der Nullhypothese unterscheidet – je größer (positiv oder negativ), desto unwahrscheinlicher ist der Effekt durch Zufall erklärbar.

4.5.5 Ergebnisse nach Propensity Score Gewichtung mittels Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW)

Tabelle 15 zeigt die Mean Differences vor und nach der Propensity Score Gewichtung mittels IPTW. Auch hier konnte für alle Parameter nach Gewichtung eine Differenz von < 0,1 erreicht werden. Die Unterschiede vor und nach der Gewichtung sind in Abbildung 13 zusätzlich mittels Loveplot dargestellt.

Tabelle 15: Balancemaße vor und nach IPTW

	Type	**Diff. Unadjusted**	**Diff. Adjusted**
propensity score	Distance	0.26	0.03
BMI	Contin.	0.14	0.01
Alter	Contin.	0.02	0.02
Geschlecht	Binary	-0.03	-0.01
Symptomatisch	Binary	-0.01	0.00
Tumordurchmesser	Contin.	-0.24	-0.05

Standardisierte Mittelwertdifferenzen (SMD) der Kovariaten vor („Unadjusted“) und nach Propensity Score-Gewichtung mittels IPTW („Adjusted“) zur Bewertung der Kovariatenbalance. Eine SMD < 0.1 gilt als Hinweis auf ausreichende Balance.

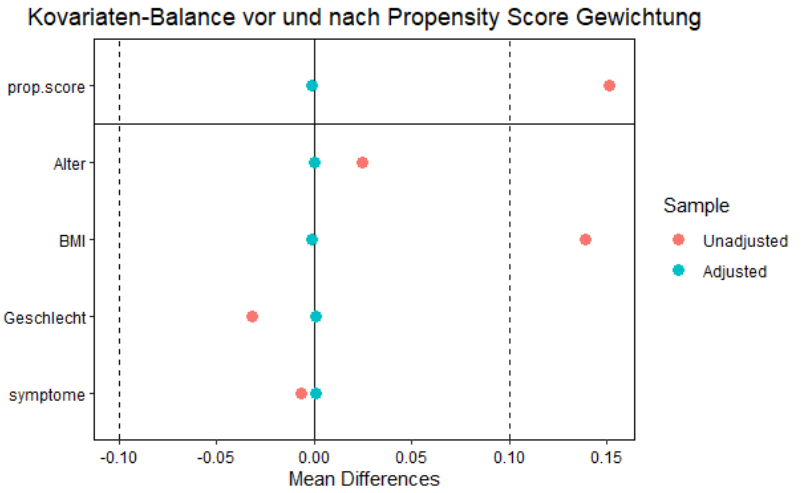

Abbildung 13: Love-Plot der Kovariatenbalance vor und nach IPTW
Standardisierte Mittelwertdifferenzen (Standardized Mean Differences, SMD) der Kovariaten vor (rot, Unadjusted) und nach (türkis, Adjusted) Propensity Score Gewichtung. Der Abstand zur Nulllinie zeigt das Ausmaß der Ungleichheit zwischen den Gruppen. Werte nahe 0 deuten auf eine gute Balance hin. Die gestrichelten Linien markieren den Schwellenwert von ±0.1, oberhalb dessen Unterschiede als substanziell gelten.

Tabelle 16 gibt einen Überblick in die für die Gewichtung einbezogenen Patientenzahlen. Hier wurden von ursprünglich 26 Patienten 25,66 aus der Kontrollgruppe und von ursprünglich 23 nun 22,67 aus der Behandlungsgruppe in die statistische Auswertung einbezogen. Somit wurden für die statistische Berechnung nahezu alle Patientendaten verwendet und es fand kein Ausschluss von Matchingpartnern statt, wie es beim PSM der Fall ist.

Tabelle 16: Effektive Stichprobengröße vor und nach IPTW

	Control	**Treated**
Unweighted	26	23
Weighted	25.66	22.67

Verteilung der Patienten in der Kontroll- und Behandlungsgruppe vor und nach Propensity Score Gewichtung.

Tabelle 17: Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse nach IPTW

Endpunkte	**Estimate (β_1)**	**Standard-fehler**	**t-Wert**	**p-Wert**	**95% Konfidenz-intervall**
Liegedauer	-5.368	1.46	-3.68	<0.001	[-8.31; -2.42]
HIS	-0.3436	8.98	-0.04	0.970	[-18.42; 17.73]
HIS2	2.069	4.07	0.51	0.614	[-6.13; 10.26]
niedrigster MAP	1.967	3.25	0.61	0.547	[-4.57; 8.50]
höchster systolischer Blutdruck	22.299	7.48	2.98	0.005	[7.25; 37.35]
höchster diastolischer Blutdruck	10.119	6.12	1.65	0.105	[-2.19; 22.43]

Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse nach Anwendung des Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) zur Adjustierung für Kovariatenunterschiede. Angegeben sind die geschätzten Effekte der Behandlung (Estimate), der zugehörige Standardfehler, der t-Wert, der p-Wert sowie das 95 %-Konfidenzintervall für die jeweiligen Endpunkte. Die Estimates beschreiben die mittlere Differenz des Outcomes zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe. Positive Werte deuten auf höhere, negative Werte auf niedrigere Ausprägungen in der Behandlungsgruppe hin. Das 95 %-Konfidenzintervall gibt den Bereich an, in dem der wahre Effekt mit 95 %iger Wahrscheinlichkeit liegt. Umfasst das Intervall den Wert 0, besteht kein statistisch signifikanter Unterschied. Ein p-Wert < 0.05 gilt als statistisch signifikant. Der t-Wert ergibt sich aus dem Quotienten von Effektgröße und Standardfehler. Er zeigt an, wie stark sich der beobachtete Effekt vom Nullwert unterscheidet – höhere Absolutwerte deuten auf eine geringere Wahrscheinlichkeit hin, dass der Effekt zufällig ist.

Die mittels Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) durchgeführte Regressionsanalyse (vgl. Tabelle 17) zeigte für zwei Endpunkte signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Liegedauer war in der behandelten Gruppe signifikant kürzer, mit einem geschätzten Effekt von –5.37 Tagen ($p < 0.001$; 95 %-Konfidenzintervall: [–8.31; –2.42]). Auch für den höchsten systolischen Blutdruck ergab sich ein signifikanter Gruppenunterschied mit einem Schätzwert von +22.30 mmHg ($p = 0.005$; 95 %-KI: [7.25; 37.35]), was auf höhere intraoperative Maximalwerte in der Kontrollgruppe hinweist.

Für die übrigen untersuchten Endpunkte (HIS, HIS2, niedrigster MAP, diastolischer Maximalblutdruck) konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Die Konfidenzintervalle umfassten jeweils den Nullwert, und die p-Werte lagen durchgehend über 0.5. Beim diastolischen Blutdruck zeigte sich ein nicht-signifikanter Trend zu höheren Werten in der Kontrollgruppe (+10.12 mmHg; $p = 0.105$; 95 %-KI: [-2.19; 22.43]), ohne das Signifikanzniveau zu erreichen.

Insgesamt bestätigen die Ergebnisse unter IPTW die zuvor beobachteten Effekte bei Liegedauer und systolischem Blutdruck, während sich für die übrigen Endpunkte keine relevanten Gruppenunterschiede nachweisen ließen.

4.5.6 Zusammenfassung der Ergebnisse der Hauptgruppenanalyse

Die Analyse der klinischen Endpunkte nach Durchführung der statistischen Anpassung zeigte sowohl signifikante als auch nicht signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Ergebnisse blieben dabei über alle angewandten Verfahren (Unadjustiert, Propensity Score Matching, Entropy Balancing und Propensity Score Gewichtung mittels IPTW) weitgehend konsistent.

4.5.6.1 Signifikante Unterschiede

Liegedauer: In allen Analyseverfahren zeigte sich eine signifikant kürzere stationäre Verweildauer in der behandelten Gruppe. Die geschätzten Differenzen lagen zwischen -5.37 und -5.42 Tagen, mit durchgehend hochsignifikanten p-Werten ($p < 0.001$). Diese Befunde deuten auf eine robuste und klinisch relevante Verkürzung der Liegedauer im Zusammenhang mit der präoperativen Behandlung hin.

Höchster systolischer Blutdruck: Auch für den höchsten intraoperativen systolischen Blutdruck zeigte sich in allen Modellen ein konsistenter, statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Kontrollgruppe. Die Schätzwerte lagen zwischen +21.8 und +23.3 mmHg ($p < 0.01$), mit 95 %-Konfidenzintervallen von [7.25; 37.35]. Dies weist auf eine ausgeprägtere Blutdrucksenkung unter Phenoxybenzamin hin. Die Werte deuten auf eine signifikante blutdrucksenkende Wirkung hin, die jedoch keinen nachweisbaren Einfluss auf Morbidität oder Mortalität hatte.

4.5.6.2 Nicht-signifikante Unterschiede

Für die übrigen untersuchten Endpunkte (HIS, HIS2, niedrigster MAP und höchster diastolischer Blutdruck) konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Die zugehörigen p-Werte lagen jeweils oberhalb der Signifikanzschwelle ($p > 0.05$), und die Konfidenzintervalle schlossen durchweg den Nullwert ein.

Besonders bei den klinischen Scores HIS und HIS2 zeigte sich kein erkennbarer Unterschied zwischen den Gruppen. Die Konfidenzintervalle waren breit und umfassten positive wie negative Effekte, was gegen einen systematischen Effekt spricht. Insgesamt deuten die Daten nicht auf einen relevanten Gruppenunterschied hin.

Zusammenfassend deuten die Ergebnisse auf einen robusten Effekt der Behandlung auf Liegedauer und systolischen Maximalblutdruck hin. Für die übrigen Parameter ergaben sich keine Hinweise auf relevante Unterschiede.

4.5.6.3 Grafische Darstellung der Hauptergebnisse

Zur besseren Übersicht und Interpretation der Effektgrößen wurden die Ergebnisse aller Verfahren für die klinischen Endpunkte in Form eines Forest Plots dargestellt (Abbildung 14). Die Plots zeigen die Punktschätzungen (Estimate) mit den zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen. Signifikante Effekte sind durch das Fehlen des Nullwertes innerhalb des Intervalls gekennzeichnet.

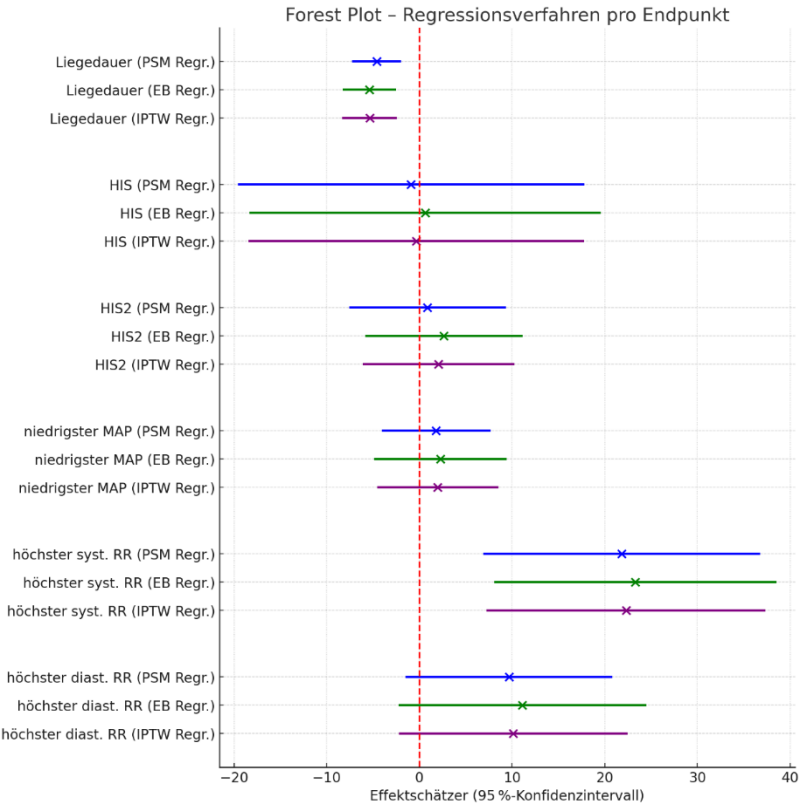

Abbildung 14: Forest-Plot der Effektschätzer pro Endpunkt (Hauptgruppe)
Forest Plot: Effektschätzer und Konfidenzintervalle für klinische Endpunkte unter verschiedenen Regressionsverfahren (Hauptgruppenanalyse). Dargestellt sind Punktschätzer (X) und 95-%-Konfidenzintervalle (horizontale Linien) für die Assoziation zwischen Exposition und Endpunkten. Die gestrichelte vertikale Linie markiert den Null-Effekt (ß=0 bzw. Δ=0). Werte rechts der Linie zeigen eine Zunahme des Outcomes unter Exposition, Werte links eine Abnahme. Die x-Achse gibt den Effektschätzer in der Einheit des jeweiligen Outcomes an: Liegedauer [Tage], HIS/HIS2 [Punkte], niedrigster MAP sowie höchster systolischer/diastolischer RR [mmHg]. Es werden drei kausalanalytische Verfahren verglichen: PSM-Regression (blau; Outcome-Modell nach Propensity-Score-Matching), EB-Regression (grün; Outcome-Modell nach Entropy-Balancing) und IPTW-Regression (rot; Outcome-Modell nach Inverse-Probability-of-Treatment-Weights). Jede Zeile entspricht einem Endpunkt; pro Endpunkt sind die drei Verfahren nebeneinander dargestellt. Ein Konfidenzintervall, das die Null-Linie schneidet, spricht gegen statistische Signifikanz bei α=0,05. Breite Intervalle deuten auf geringe Präzision hin.
HIS/HIS2: Hämodynamic Instability Score Version 1/2[15, 16] (vgl. Tabelle 1,Tabelle 2); MAP: mittlerer arterieller Blutdruck; RR: Blutdruck.

4.6 Ergebnisse der Urapidil Untergruppen

4.6.1 Deskriptive Statistik der untersuchten Parameter

Zusätzlich zum Vergleich der Gruppen Urapidil gesamt und Phenoxybenzamin wurde auch noch ein statistischer Vergleich der beiden Urapidil-Untergruppen „retard per os“ (Urapidil retard p.o.; Treated) und „intravenös“ (Urapidil i.v.; Control) angefertigt. Die Darstellung der Mediane, IQR und nach Wilcoxon-Rangsummentest ermittelten p-Werte vor dem Matching wurden in den entsprechenden Boxplots (Abbildung 15-20) ausgewertet und dargestellt. Hier zeigen sich graphisch, sowie rechnerisch keine signifikanten Unterschiede in den beiden Kollektiven ($p > 0,05$).

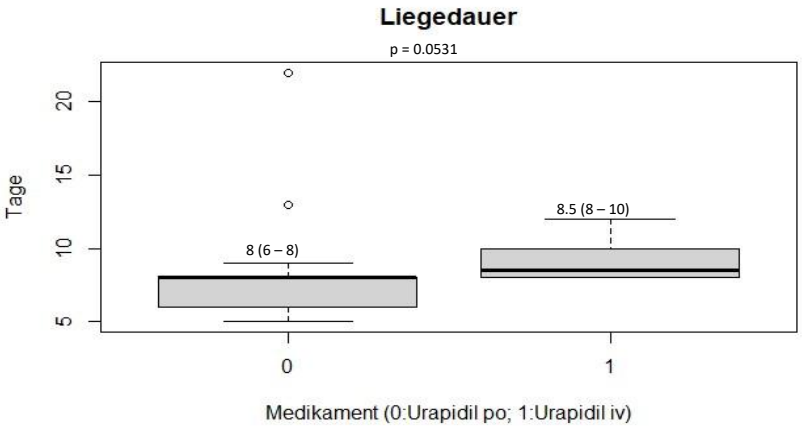

Abbildung 15: Mediane und Interquartilenabstände, sowie mittels Wilcoxon-Test ermitteltem p-Wert für die Variable Liegedauer
Gesamt-Krankenhausaufenthaltsdauer im Rahmen des stationären Aufenthaltes im Kontext der operativen Phäochromozytom-Therapie.

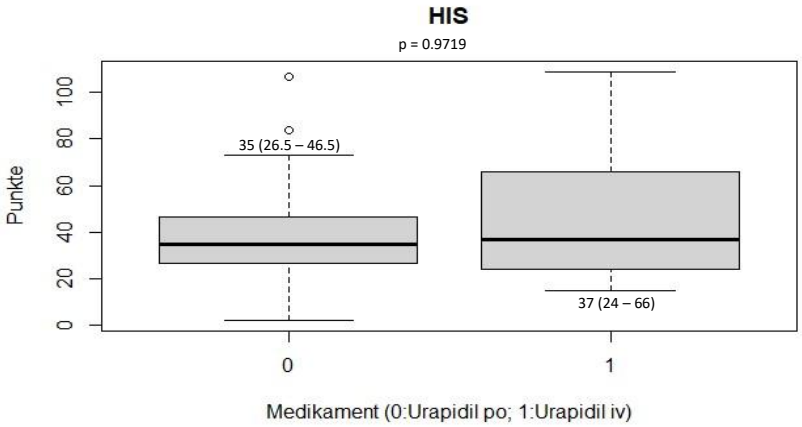

Abbildung 16: Mediane und Interquartilenabstände, sowie mittels Wilcoxon-Test ermitteltem p-Wert für die Variable HIS
HIS: Haemodynamic Instability Score[15] (vgl. Tabelle 1) retrospektiv anhand der Anästhesieprotokolle für die gesamte dokumentierte unmittelbar perioperative Zeit.

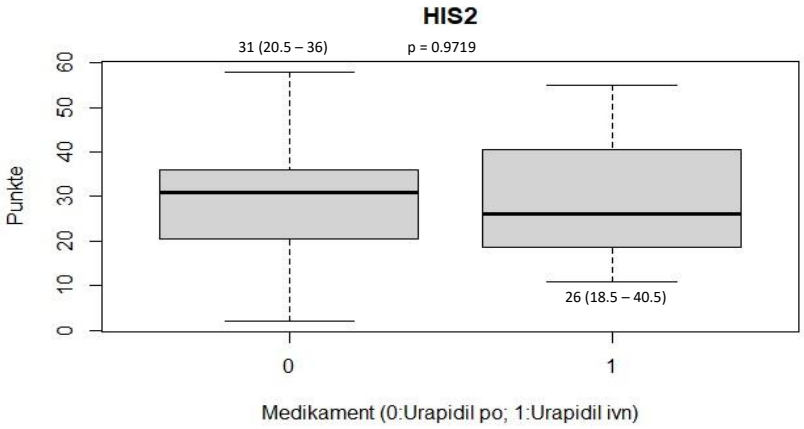

Abbildung 17: Mediane und Interquartilenabstände, sowie mittels Wilcoxon-Test ermitteltem p-Wert für die Variable HIS2
HIS2: Modifizierter Haemodynamic Instability Score[16] (vgl. Tabelle 2) retrospektiv anhand der Anästhesieprotokolle für die gesamte dokumentierte unmittelbar perioperative Zeit

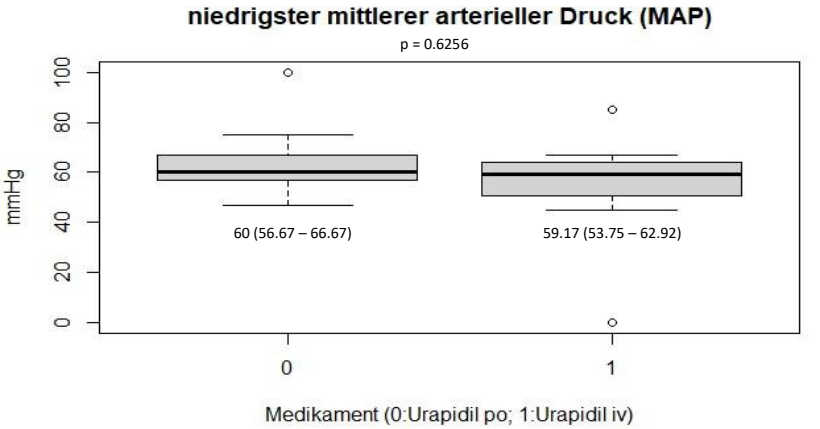

Abbildung 18: Mediane und Interquartilenabstände, sowie mittels Wilcoxon-Test ermitteltem p-Wert für die Variable MAP
Niedrigster MAP: retrospektiv anhand der Narkoseprotokolle unmittelbar perioperativ dokumentierter niedrigster mittlerer arterieller Druck.

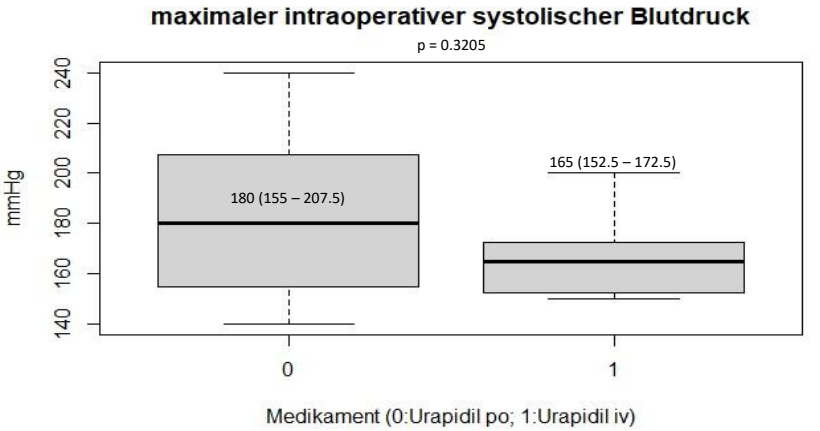

Abbildung 19: Mediane und Interquartilenabstände, sowie mittels Wilcoxon-Test ermitteltem p-Wert für die Variable max. systolischer Druck
Retrospektiv anhand der Narkoseprotokolle unmittelbar perioperativ dokumentierter höchster systolischer arterieller Blutdruckwert.

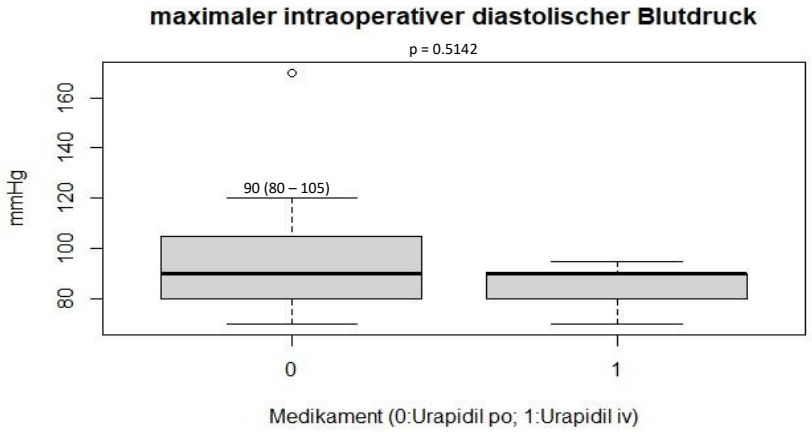

Abbildung 20: Mediane und Interquartilenabstände, sowie mittels Wilcoxon-Test ermitteltem p-Wert für die Variable max. diastolischer Druck
Retrospektiv anhand der Narkoseprotokolle unmittelbar perioperativ dokumentierter höchster diastolischer arterieller Blutdruckwert.

Tabelle 18: Zusammenfassung der nichtparametrischen Analyse der Untergruppen

Endpunkte	**p-Wert**	**HL-Estimator**	**Konfidenz-intervall (95%)**
Liegedauer	0.0531	-2.000	[-3.00, 0.00]
HIS	0.9719	-1.000	[-37.00, 18.00]
HIS2	0.9719	-1.000	[-16.00, 17.00]
niedrigster MAP	0.6256	3.333	[-5.00, 16.67]
höchster systolischer Blutdruck	0.3205	10.000	[-10.00, 40.00]
höchster diastolischer Blutdruck	0.5142	0.000	[-10.00, 20.00]

Ergebnisse der nichtparametrischen Analyse klinischer Endpunkte zwischen zwei Vergleichsgruppen. Für jeden Endpunkt sind der Hodges–Lehmann-Schätzer (HL-Estimator), das 95 %-Konfidenzintervall sowie der p-Wert angegeben. Der HL-Schätzer repräsentiert den Medianunterschied zwischen den Gruppen und liefert eine robuste Schätzung der zentralen Tendenz[61]. Das Konfidenzintervall (KI) beschreibt den Bereich, in dem der wahre Effekt mit 95 %iger Wahrscheinlichkeit liegt. Enthält das KI den Nullwert, ist der Unterschied statistisch nicht signifikant. Die p-Werte wurden auf Basis des Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Tests berechnet. Ein p-Wert < 0.05 wurde als statistisch signifikant gewertet. Negativwerte des HL-Schätzers weisen auf niedrigere Werte in der Behandlungsgruppe hin, positive Werte auf höhere.

Die Darstellung der p-Werte und Konfidenzintervalle erfolgte zusätzlich als Darstellung der Ergebnisse mitsamt des Hodges-Lehmann-Estimators in einer zusammenfassenden Tabelle. (Tabelle 18). Die Hodges–Lehmann-Schätzer bestätigten die Ergebnisse der deskriptiven Statistik. Für keinen der untersuchten Endpunkte konnte ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die Liegedauer zeigte mit einem Schätzwert von –2 Tagen (95 %-KI: [–3.00; 0.00], p = 0.053) einen trendmäßigen Unterschied, der jedoch das Signifikanzniveau knapp verfehlte. Alle weiteren Parameter (HIS, HIS2, MAP, systolischer und diastolischer Blutdruck) lagen mit p-Werten deutlich über 0.05 und Konfidenzintervallen, die den Nullwert einschlossen, im nicht signifikanten Bereich.

4.6.2 Ergebnisse der Untergruppe nach Propensity Score Matching

Die Analyse der Kovariatenbalance vor dem Matching (Tabelle 19) zeigte moderate Unterschiede in Variablen wie BMI (SMD = 0.61), Propensity Score („distance“; SMD = 0.62) und Alter (SMD = 0.40). Binäre Variablen wie Geschlecht und Symptomatik waren hingegen nahezu ausgeglichen. Nach Propensity Score Matching (Tabelle 20) blieb für mehrere Variablen (z. B. „distance“ mit SMD = 0.66) eine suboptimale Balance bestehen. Dies spiegelt sich auch in der graphischen Veranschaulichung der Propensity Score Verteilung und im Love Plot (Abbildung 21 und Abbildung 22) wider, wo nicht alle SMDs unterhalb der empfohlenen Schwelle von 0.1 lagen.

Tabelle 19: Zusammenfassung der Balance für alle Daten der Untergruppen

Variable	Means Treated	Means Control	Std. Mean Diff.	Var. Ratio	eCDF Mean	eCDF Max
Distance	0.42	0.31	0.62	1.39	0.21	0.54
BMI	27.54	24.02	0.61	1.11	0.16	0.34
Alter	54.88	50.93	0.40	0.32	0.14	0.34
Geschlecht			-0.05		0.03	0.03
Symptomatisch			0.05		0.03	0.03
Tumordurchmesser	4.80	4.57	0.08	1.6	0.09	0.24

Kovariatenbalance vor Adjustierung (unadjustierte Analyse, Urapidil-Untergruppe). Die Tabelle stellt den Vergleich ausgewählter Kovariaten zwischen der behandelten Gruppe (Treated) und der Kontrollgruppe (Control) dar. Gezeigt werden die Mittelwerte der kontinuierlichen Variablen in beiden Gruppen, die standardisierte Mittelwertdifferenz (Std. Mean Diff.), das Varianzverhältnis (Var. Ratio) sowie die Unterschiede in den empirischen kumulativen Verteilungsfunktionen (eCDF Mean, eCDF Max). Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD): Maß für die Differenz der Mittelwerte, standardisiert durch die gepoolte Standardabweichung; Werte > 0.1 gelten als Hinweis auf relevante Imbalancen. Varianzverhältnis (Var. Ratio): Verhältnis der Varianzen in den Gruppen; ein Wert nahe 1 signalisiert vergleichbare Streuung. eCDF (empirical cumulative distribution function): Die eCDF-Werte zeigen die Differenzen in der Verteilung der Variablen zwischen den Gruppen (Durchschnitt und Maximum); geringere Werte deuten auf bessere Übereinstimmung hin. Für binäre Variablen (z. B. Geschlecht, Symptomatik) werden keine Gruppenmittelwerte ausgewiesen, es erfolgt die Beurteilung über SMD und eCDF. Die dargestellten Maße dienen der Bewertung der Ausgangsbalancierung vor Anwendung statistischer Adjustierungsverfahren wie Matching oder Gewichtung.

Tabelle 20: Zusammenfassung der Balance nach Matching der Untergruppen

Variable	Means Treated	Means Control	Std. Mean Diff.	Var. Ratio	eCDF Mean	eCDF Max	Std. Pair Dist.
Distance	0.42	0.30	0.66	1.43	0.23	0.56	0.72
BMI	27.54	24.05	0.61	1.18	0.16	0.31	0.94
Alter	54.88	48.81	0.61	0.27	0.15	0.38	1.48
Geschlecht			-0.13		0.06	0.06	1.10
Symptomatisch			0		0	0	0.33
Tumordurchmesser	4.80	4.43	0.13	1.60	0.09	0.25	0.75

Kovariatenbalance nach Matching (PSM) in der Urapidil-Untergruppe.
Die Tabelle zeigt die Ausgewogenheit (Balance) der relevanten Kovariaten nach Durchführung eines Propensity Score Matchings (PSM). Dargestellt sind für jede Variable: die Mittelwerte der behandelten und unbehandelten Gruppen (Means Treated, Means Control), die standardisierte Mittelwertdifferenz (Std. Mean Diff.) als zentrales Maß der Gruppenunterschiede (Werte < 0.1 gelten als Hinweis auf gute Balance), das Varianzverhältnis (Var. Ratio), das die Streuungsähnlichkeit zwischen den Gruppen quantifiziert (ideal ≈ 1), die Differenz der empirischen kumulativen Verteilungsfunktionen (eCDF Mean, eCDF Max) zur Einschätzung von Unterschieden in der gesamten Verteilungsform, sowie die standardisierte Paardistanz (Std. Pair Dist.), welche die durchschnittliche Ähnlichkeit der gematchten Paare beschreibt (niedrigere Werte deuten auf bessere Paarung hin).

Tabelle 21: Balancemaße vor und nach PSM

Balance Measures	Type	Std. Mean Diff. Unbalanced	Std. Mean Diff. Balanced
Distance		0.62	0.66
BMI	Contin.	0.61	0.61
Alter	Contin.	0.40	0.61
Geschlecht	Binary	-0.05	-0.13
Symptomatisch	Binary	0.05	0
Tumordurchmesser	Contin.	0.08	0.13

Die Tabelle vergleicht die standardisierten Mittelwertdifferenzen (Std. Mean Diff.) vor (Unbalanced) und nach (Balanced) der Balancierung für jede Kovariate. Ein Wert < 0.1 gilt in der Regel als Hinweis auf eine akzeptable Balance. Zusätzlich ist der Typ der jeweiligen Variable angegeben (Type: kontinuierlich = Contin., binär = Binary).

Die Tabelle 22 zeigt, dass von den 15 Patienten aus der Kontrollgruppe 14,22 für das PSM genutzt wurden und von den 8 Patienten aus der Behandlungsgruppe alle. Es wurde ein 1:1,88 Matching durchgeführt.

Tabelle 22: Stichprobengröße vor und nach Matching

	Control	Treated
All	15	8
Matched (ESS)	14.22	8
Matched	15	8
Unmatched	0	0
Discarded	0	0

Die Tabelle zeigt die Stichprobengrößen für Kontroll- und Behandlungsgruppe in verschiedenen Phasen der Analyse. Angegeben sind die Gesamtzahlen (All), die effektive Stichprobengröße nach Matching oder Gewichtung (Matched (ESS)), die tatsächlich gematchten Fälle (Matched) sowie nicht gematchte oder ausgeschlossene Beobachtungen (Unmatched, Discarded).

Die Abbildung 21 gibt eine graphische Darstellung zur Verteilung der Propensity Scores vor und nach dem Matching.

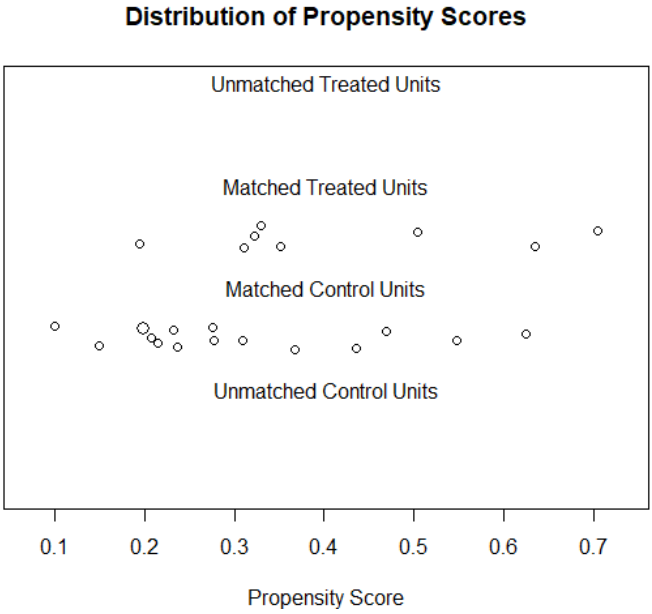

Abbildung 21: Verteilung der Propensity Scores
Verteilung der Propensity Scores vor und nach dem Matching. Dargestellt sind die individuellen Propensity Scores für behandelte und Kontrollpersonen, unterteilt in gematchte und nicht-gematchte Einheiten. Das Diagramm veranschaulicht die Überlappung der Score-Verteilungen und den gemeinsamen Unterstützungsbereich, der für das Matching verwendet wurde.

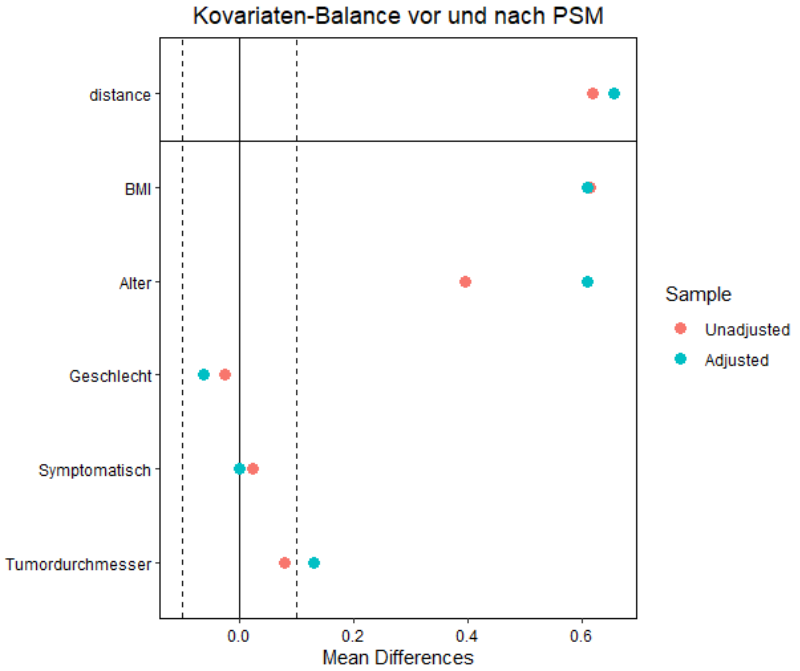

Abbildung 22: Love-Plot der Kovariatenbalance der Untergruppen vor und nach PSM Standardisierte Mittelwertdifferenzen der Kovariaten vor (Unadjusted) und nach (Adjusted) dem Propensity Score Matching (PSM). Die vertikalen Linien markieren die Konventionen zur Bewertung der Balance (durchgezogene Linie: 0, gestrichelte Linien: ±0,1). Werte innerhalb des Intervalls [–0,1; 0,1] gelten als Hinweis auf eine gute Balance.

Tabelle 23: Ergebnisse der nichtparametrischen Tests der Untergruppe nach PSM

Endpunkte	p-Wert	HL-Estimator	95% Konfidenzintervall
Liegedauer	0.053	-2.000	[-3.00, 0.00]
HIS	0.972	-1.000	[-37.00, 18.00]
HIS2	0.972	-1.000	[-16.00, 17.0]
niedrigster MAP	0.626	3.333	[-5.00, 16.67]
höchster systolischer Blutdruck	0.321	10.000	[-10.00, 40.00]
höchster diastolischer Blutdruck	0.514	0.000	[-10.00, 20.00]

Ergebnisse der nichtparametrischen Gruppenvergleiche (Urapidil retard p.o. vs. i.v.). Die Tabelle zeigt die Ergebnisse der nichtparametrischen Analyse der klinischen Endpunkte zwischen den Urapidil-Untergruppen (oral vs. intravenös) auf Basis des Wilcoxon-Rangsummentests. Zur Quantifizierung des Effekts wurde der Hodges–Lehmann-Schätzer (HL-Estimator) verwendet, der den Medianunterschied zwischen den Gruppen angibt.
Das 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) gibt den Bereich an, in dem der wahre Medianunterschied mit 95 %iger Wahrscheinlichkeit liegt. Wird der Wert 0 vom Konfidenzintervall eingeschlossen, liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor (Signifikanzniveau α = 0,05).
Ein negativer HL-Estimator deutet auf niedrigere Werte in der oral behandelten Gruppe hin, ein positiver auf höhere. Aufgrund der Natur der verwendeten Tests sind diese Ergebnisse robust gegenüber Ausreißern und Verteilungsannahmen und damit besonders geeignet für kleinere oder asymmetrische Stichproben[61, 142].

Die Ergebnisse der nichtparametrischen Gruppenvergleiche mittels Wilcoxon-Rangsummentest und Hodges–Lehmann-Schätzer sind in Tabelle 23 dargestellt. Für die Liegedauer zeigte sich ein tendenziell kürzerer Aufenthalt in der Behandlungsgruppe mit einem Medianunterschied von –2 Tagen (95 %-Konfidenzintervall: [–3.00; 0.00], p = 0.053), der jedoch knapp die Signifikanzgrenze verfehlte.

Für alle weiteren Endpunkte (HIS, HIS2, niedrigster MAP, systolischer und diastolischer Maximalblutdruck) konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Die p-Werte lagen deutlich über 0.05 und die zugehörigen Konfidenzintervalle umfassten in allen Fällen den

Nullwert. Dies deutet auf das Fehlen statistisch relevanter Differenzen hin und spiegelt zugleich die Unsicherheit der Effektgrößen wider.

Tabelle 24: Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse der Untergruppen nach PSM

Endpunkte	Estimate (β_1)	Standard-fehler	t-Wert	p-Wert	95% Konfidenz-intervall
Liegedauer	0.875	1.16	0.76	0.457	[-1.53, 3.28]
HIS	7.589	14.82	0.51	0.614	[-23.32, 38.50]
HIS2	-0.313	6.68	-0.05	0.963	[-14.24, 13.62]
niedrigster MAP	-8.750	8.92	-0.98	0.338	[-27.30, 9.80]
höchster systolischer Blutdruck	-14.200	9.77	-1.45	0.162	[-34.58, 6.18]
höchster diastolischer Blutdruck	-9.375	6.99	-1.34	0.195	[-23.95, 5.20]

Ergebnisse der gewichteten Regressionsanalyse zum Vergleich der Urapidil-Untergruppen (oral vs. intravenös) nach Durchführung eines Propensity Score Matchings (PSM). Angegeben sind für jeden Endpunkt der geschätzte Behandlungseffekt (Estimate), der zugehörige Standardfehler, der t-Wert, der p-Wert sowie das 95 %-Konfidenzintervall. Die Estimates geben die mittlere Differenz des jeweiligen Outcomes zwischen der Behandlungs- und der Kontrollgruppe an. Negative Werte deuten auf niedrigere Werte in der Behandlungsgruppe, positive Werte auf höhere. Das 95 %-Konfidenzintervall beschreibt den Bereich, in dem der wahre Behandlungseffekt mit 95 %iger Wahrscheinlichkeit liegt. Umfasst dieses Intervall den Wert 0, wird kein statistisch signifikanter Unterschied angenommen. Ein Wert < 0.05 wird als statistisch signifikant interpretiert. Der t-Wert ergibt sich aus dem Quotienten des Schätzwerts und seines Standardfehlers. Er quantifiziert, wie stark sich der beobachtete Effekt vom Erwartungswert unter der Nullhypothese unterscheidet – je größer (positiv oder negativ), desto unwahrscheinlicher ist der Effekt durch Zufall erklärbar[4, 130].

Die gewichtete Regressionsanalyse nach PSM (vgl. Tabelle 24) ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen peroraler retardierter und intravenöser Urapidil-Gabe. Alle p-Werte lagen deutlich über 0.05, und die Konfiden-

zintervalle umfassten den Nullwert. Auch beim höchsten systolischen Blutdruck, mit einem Effekt von –14.2 mmHg (p = 0.162), konnte kein statistisch relevanter Unterschied festgestellt werden.

4.6.3 Ergebnisse des Entropy Balancings für die Urapidiluntergruppe

Durch Entropy Balancing konnte für alle Kovariaten eine perfekte Balance (SMD = 0) erreicht werden (vgl. Tabelle 25, Abbildung 22). Die effektiven Stichprobengrößen (ESS, Tabelle 25) lagen bei 13.95 (Urapidil retard p.o.) bzw. 6.35 (Urapidil i.v.).

Tabelle 25: Balancemaße vor und nach EB

	Type	Diff. Unadjusted	Diff. Adjusted
BMI	Contin.	0.63	0
Alter	Contin.	0.28	0
Geschlecht	Binary	-0.03	0
Symptomatisch	Binary	0.03	0
Tumordurchmesser	Contin.	0.09	0

Standardisierte Mittelwertdifferenzen (standardized mean differences, SMD) zur Bewertung der Kovariatenbalance vor (Diff. Unadjusted) und nach (Diff. Adjusted) Entropy Balancing. Ein Wert von 0 zeigt eine perfekte Angleichung zwischen den Gruppen an. Kovariaten sind als kontinuierlich (Contin.) oder binär (Binary) klassifiziert. SMD-Werte < 0.1 gelten als Hinweis auf eine ausreichende Balance.

Die Abbildung 22 stellt die Unterschiede vor und nach dem Balancing noch einmal in einem LovePlot dar. Auch hier ist zu sehen, dass nach Adjustierung alle Unterschiede bei null liegen.

Die Tabelle 26 zeigt, dass von den 15 Kontrollpersonen 13.95 in die statistische Berechnung einbezogen wurden und von den 8 Personen der Behandlungsgruppe 6.35.

Tabelle 26: Stichprobengrößen vor und nach EB

	Control	**Treated**
Unadjusted	15	8
Adjusted	13.95	6.35

Effektive Stichprobengrößen (Effective Sample Sizes, ESS) für Kontroll- und Behandlungsgruppe vor (Unadjusted) und nach (Adjusted) Anwendung von Entropy Balancing. Die reduzierten ESS nach Adjustierung spiegeln die Gewichtung einzelner Beobachtungen wider und geben an, wie viele gleichgewichtige Einheiten statistisch zur Analyse beigetragen haben.

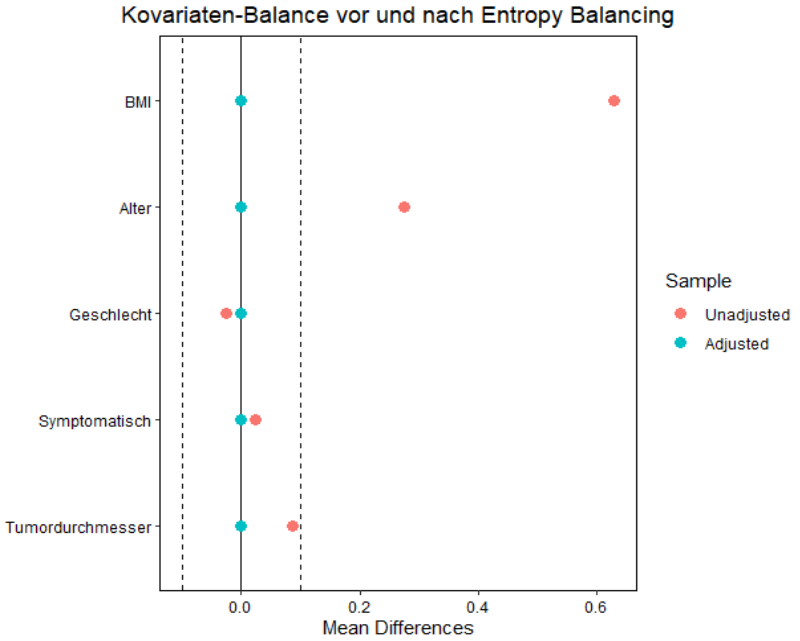

Abbildung 23: Love-Plot der Kovariatenbalance der Untergruppen vor und nach EB Standardisierte Mittelwertdifferenzen (SMD) der Kovariaten vor (rot) und nach (türkis) Anwendung von Entropy Balancing. Die vertikale durchgezogene Linie markiert den idealen Wert von 0, gestrichelte Linien definieren den akzeptierten Bereich guter Balance (SMD < 0.1). Nach dem Balancing liegen alle Differenzen innerhalb des akzeptablen Bereichs, was auf eine erfolgreiche Angleichung der Gruppen hinweist.

In der gewichteten Regressionsanalyse (Tabelle 27) wurde auch nach Balancing kein signifikanter Unterschied für die untersuchten Endpunkte nachgewiesen. Für alle Variablen lagen die p-Werte oberhalb von 0.05 und die Konfidenzintervalle umfassten den Nullwert. Ein Trend zeigte sich erneut beim höchsten systolischen Blutdruck (Effekt = –17.36 mmHg; p = 0.085), der jedoch keine Signifikanz erreichte.

Tabelle 27: Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse der Untergruppen nach EB

Endpunkte	**Estimate (β_1)**	**Standard-fehler**	**t-Wert**	**p-Wert**	**95% Konfidenz-intervall**
Liegedauer	0.3173	1.32	0.24	0.812	[-2.43; 3.06]
HIS	-5.053	10.92	-0.46	0.648	[-27.82; 17.72]
HIS2	-1.763	7.18	-0.25	0.808	[-16.74; 13.21]
niedrigster MAP	-8.946	12.54	-0.71	0.483	[-35.03; 17.14]
höchster systolischer Blutdruck	-17.357	9.59	-1.81	0.085	[-37.37; 2.65]
höchster diastolischer Blutdruck	-12.604	8.08	-1.56	0.135	[-29.46; 4.26]

Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse nach Anwendung von Entropy Balancing zur Adjustierung von Kovariatenunterschieden zwischen den Gruppen. Für jeden untersuchten Endpunkt sind der geschätzte Behandlungseffekt (Estimate), der zugehörige Standardfehler, der t-Wert, der p-Wert sowie das 95 %-Konfidenzintervall angegeben. Die Estimates geben die durchschnittliche Differenz im jeweiligen Outcome zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe an. Negative Werte deuten auf niedrigere Werte in der Behandlungsgruppe, positive Werte auf höhere. Das 95 %-Konfidenzintervall gibt den Bereich an, in dem der wahre Effekt mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % liegt. Wird der Nullwert (0) vom Intervall umfasst, ist der Unterschied statistisch nicht signifikant. Ein p-Wert < 0.05 wird als statistisch signifikant interpretiert. Der t-Wert ergibt sich aus dem Quotienten des Schätzwerts und seines Standardfehlers. Er quantifiziert, wie stark sich der beobachtete Effekt vom Erwartungswert unter der Nullhypothese unterscheidet – je größer (positiv oder negativ), desto unwahrscheinlicher ist der Effekt durch Zufall erklärbar.

4.6.4 Ergebnisse nach Propensity Score Gewichtung mittels Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) der Urapiduntergruppe

Die IPTW-Analyse zeigte eine deutliche Verbesserung der Balance (Tabelle 28, Abbildung 24). Insbesondere der Propensity Score selbst wurde von einem ursprünglichen SMD von 0.67 auf 0.07 reduziert. Auch BMI, Alter und Tumordurchmesser wurden erfolgreich angeglichen.

Tabelle 28: Balancemaße der Untergruppen vor und nach IPTW

Balance Measures	Type	Diff. Unadjusted	Diff. Adjusted
Propensity Score	Distance	0.6659	0.0653
BMI	Contin.	0.63	0.0921
Alter	Contin.	0.2753	0.0861
Geschlecht	Binary	-0.025	-0.0282
Symptomatisch	Binary	0.025	-0.0399
Tumordurchmesser	Contin.	0.0876	0.0792

Standardisierte Mittelwertdifferenzen (Standardized Mean Differences, SMD) der Kovariaten vor (Diff. Unadjusted) und nach (Diff. Adjusted) statistischer Adjustierung durch Inverse Probability of Treatment Weightingdes Propensity Scores. Zusätzlich ist die Distanz der Propensity Scores vor und nach Gewichtung aufgeführt. Werte unter 0.1 gelten als Hinweis auf eine gute Balance zwischen den Gruppen.

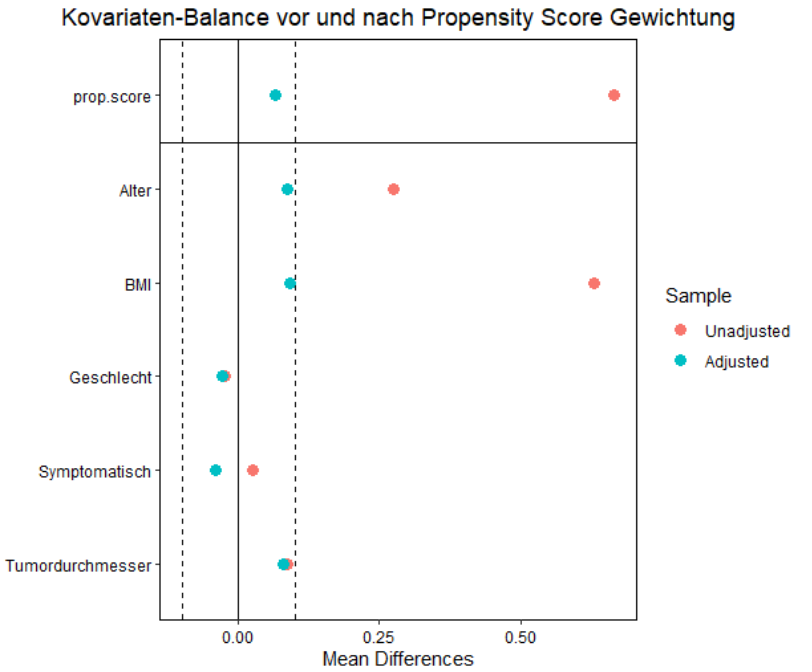

Abbildung 24: Love-Plot der Kovariatenbalance der Untergruppe nach IPTW Standardisierte Mittelwertdifferenzen (SMD) der Kovariaten vor (rot) und nach (türkis) Anwendung der Propensity Score Gewichtung (IPTW). Die vertikale durchgezogene Linie markiert den idealen Wert von 0, gestrichelte Linien den Bereich akzeptabler Balance (±0.1). Die Anpassung führt bei allen Variablen – inklusive des Propensity Scores – zu einer deutlichen Reduktion der Ungleichgewichte zwischen den Gruppen.

Die effektiven Stichprobengrößen lagen bei 13.94 (Urapidil retard p.o.) und 6.85 (Urapidil i.v.; Tabelle 29).

Tabelle 29: Stichprobengrößen vor und nach IPTW

	Control	Treated
Unweighted	15	8
Weighted	13.94	6.85

Effektive Stichprobengrößen (Effective Sample Sizes, ESS) vor (Unweighted) und nach (Weighted) Anwendung der Propensity Score Gewichtung (IPTW). Die ESS spiegelt die gewichtete Anzahl statistisch relevanter Einheiten wider, welche in die Analyse einfließen. Reduktionen der ESS nach Gewichtung weisen auf Variabilität der Gewichte hin.

Tabelle 30: Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse der Untergruppen nach IPTW

Endpunkte	Estimate (β_1)	Standard-fehler	t-Wert	p-Wert	95% Konfidenz-intervall
Liegedauer	0.339	1.341	0.253	0.803	[-2.442872; 3.129026]
HIS	-1.896	11.766	-0.161	0.874	[-26.66384; 22.37039]
HIS2	-0.1734	6.7038	-0.026	0.98	[-14.45578; 13.45980]
niedrigster MAP	-7.392	11.398	-0.649	0.524	[-30.84219; 15.89304]
höchster systolischer Blutdruck	-15.379	9.655	-1.593	0.127	[-35.61478; 4.507544]
höchster diastolischer Blutdruck	-10.238	7.205	-1.421	0.171	[-25.66107; 4.786204]

Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse nach Anwendung des Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) zur Adjustierung für Kovariatenunterschiede. Angegeben sind die geschätzten Effekte der Behandlung (Estimate), der zugehörige Standardfehler, der t-Wert, der p-Wert sowie das 95 %-Konfidenzintervall für die jeweiligen Endpunkte. Die Estimates beschreiben die mittlere Differenz des Outcomes zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe. Positive Werte deuten auf höhere, negative Werte auf niedrigere Ausprägungen in der Behandlungsgruppe hin. Das 95 %-Konfidenzintervall gibt den Bereich an, in dem der wahre Effekt mit 95 %iger Wahrscheinlichkeit liegt. Umfasst das Intervall den Wert 0, besteht kein statistisch signifikanter Unterschied. Ein p-Wert < 0.05 gilt als statistisch signifikant. Der t-Wert ergibt sich aus dem Quotienten von Effektgröße und Standardfehler. Er zeigt an, wie stark sich der beobachtete Effekt vom Nullwert unterscheidet – höhere Absolutwerte deuten auf eine geringere Wahrscheinlichkeit hin, dass der Effekt zufällig ist.

Die gewichtete Regressionsanalyse (Tabelle 30) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied für die untersuchten Endpunkte. Zwar ergab sich für den höchsten systolischen Blutdruck erneut ein negativer Effekt von –15.38 mmHg (p = 0.127), dieser blieb jedoch auch hier unterhalb der Signifikanzgrenze.

4.6.5 Zusammenfassung der Ergebnisse der Urapidiluntergruppe

Über alle durchgeführten Analyseverfahren hinweg (nichtparametrisch, PSM, Entropy Balancing, IPTW) konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen peroraler retardierter und intravenöser Gabe von Urapidil nachgewiesen werden. Während sich in einzelnen Endpunkten (z. B. systolischer Blutdruck, Liegedauer) trendorientierte Effekte andeuteten, fehlte in allen Fällen die statistische Signifikanz.

Die erzielte Balance war unter Entropy Balancing und IPTW durchweg überzeugend, während das PSM in dieser Untergruppe nur eingeschränkt balancieren konnte. Dennoch zeigten sich keine relevanten klinischen Unterschiede zwischen den beiden Verabreichungsformen von Urapidil in Bezug auf die untersuchten Parameter. Eine valide Differenzierung wäre ggf. bei größeren Fallzahlen oder stärker selektierten Kollektiven möglich.

4.6.5.1 Graphische Darstellung der Untergruppen-Ergebnisse

Zur besseren Übersicht und Interpretation der Effektgrößen wurden die Ergebnisse aller Verfahren für die klinischen Endpunkte in Form eines Forest Plots dargestellt (Abbildung 25). Die Plots zeigen die Punktschätzungen (Estimate) mit den zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen. Signifikante Effekte sind durch das Fehlen des Nullwertes innerhalb des Intervalls gekennzeichnet.

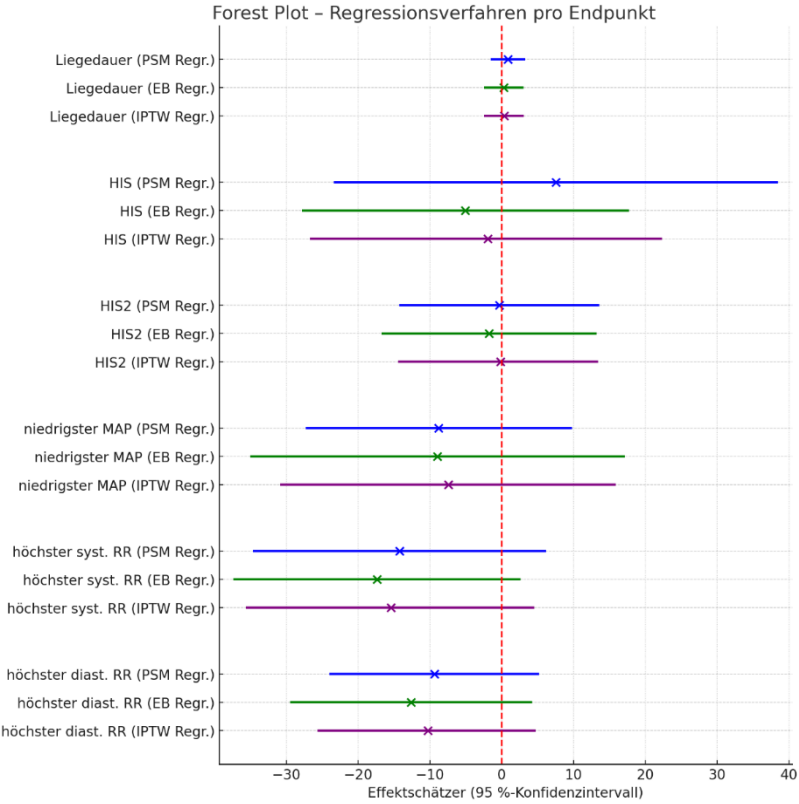

Abbildung 25: Forest-Plot der Effektschätzer pro Endpunkt (Untergruppe)
Forest Plot – Effektschätzer und Konfidenzintervalle für klinische Endpunkte unter verschiedenen Regressionsverfahren (Hauptgruppenanalyse). Dargestellt sind Punktschätzer (X) und 95-%-Konfidenzintervalle (horizontale Linien) für die Assoziation zwischen Exposition und Endpunkten. Die gestrichelte vertikale Linie markiert den Null-Effekt (ß=0 bzw. Δ=0). Werte rechts der Linie zeigen eine Zunahme des Outcomes unter Exposition, Werte links eine Abnahme. Die x-Achse gibt den Effektschätzer in der Einheit des jeweiligen Outcomes an: Liegedauer [Tage], HIS/HIS2 [Punkte], niedrigster MAP sowie höchster systolischer/diastolischer RR [mmHg]. Es werden drei kausalanalytische Verfahren verglichen: PSM-Regression (blau; Outcome-Modell nach Propensity-Score-Matching), EB-Regression (grün; Outcome-Modell nach Entropy-Balancing) und IPTW-Regression (rot; Outcome-Modell nach Inverse-Probability-of-Treatment-Weights). Jede Zeile entspricht einem Endpunkt; pro Endpunkt sind die drei Verfahren nebeneinander dargestellt. Ein Konfidenzintervall, das die Null-Linie schneidet, spricht gegen statistische Signifikanz bei α=0,05. Breite Intervalle deuten auf geringe Präzision hin.

5 Diskussion

5.1 Interpretation der Ergebnisse

Die vorliegenden Ergebnisse liefern neue Einblicke in den Einfluss von der hier verwendeten Alpha-Blockade auf die Sicherheit und Wirksamkeit, insbesondere im Hinblick auf hämodynamische Stabilität, unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Liegezeiten. Dabei zeigten sich teils deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen, die im Folgenden hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz, ihrer Einbettung in die bestehende Evidenz sowie potenzieller Einflussfaktoren kritisch reflektiert werden sollen.

Ziel dieses Abschnitts ist es, die Befunde differenziert einzuordnen, mögliche Limitationen der Methodik zu berücksichtigen und Perspektiven für zukünftige Forschung und Implikationen für die klinische Anwendung aufzuzeigen.

5.1.1 Wirksamkeit der Blutdruckkontrolle/Hämodynamische Stabilität

Zur Gesamtübersicht der hämodynamischen Stabilität wurden zwei Varianten des haemodynamic instability scores (HIS, HIS2) genutzt. In diesem werden Faktoren, die potentiell mit einer erhöhten Mortalität verbunden sind, zusammengefasst und aus diesen ein Score ermittelt. Je höher der Score desto höher auch das Risiko für perioperative Komplikationen[15]. Es konnte gezeigt werden, dass es unter der Therapie mit Urapidil zu keiner negativen Veränderung der hämodynamischen Stabilität im Vergleich mit Phenoxybenzamin kam. In beiden Kollektiven unterschieden sich sowohl HIS, als auch HIS2 nicht signifikant ($p > 0,5$).

Zusätzlich ergab sich für den niedrigsten intraoperativen MAP für die Urapidilgruppe ein nicht signifikant höherer Wert ($p>0,5$, Estimate ~2mmHg), sowie ein nicht signifikant höherer maximaler diastolischer Blutdruck ($p > 0,1$). Für den höchsten systolischen intraoperativen Blutdruck ergaben sich

in der Urapidilgruppe um ca. 20mmHg höhere Werte, was einen signifikanten Unterschied darstellte ($p < 0,05$).

In Zusammenschau lässt sich anhand dieser Daten vermuten, dass es unter der Therapie mit Urapidil zu einer insgesamt weniger ausgeprägten Blutdrucksenkung kam, vor allem der systolischen Spitzenwerte. Dies war aufgrund der nicht kompetitiven Eigenschaften des Phenoxybenzamins zu erwarten und wurde auch in der Literatur teilweise beobachtet[74] .

Ob der geringere systolische Maximaldruck im Weiteren ein Mortalitätsrisiko darstellt, ist nicht sicher zu sagen, da bisher keine signifikanten Zusammenhänge in Bezug auf die perioperative Mortalität gezeigt werden konnten. Auch wenn der Fokus in der Phäochromozytomtherapie auf der Vermeidung von Blutdruckspitzen liegt, gibt es zunehmend Evidenz, dass eine zu starke Senkung kontraproduktiv ist und besonders durch die starke Senkung erniedrigte MAPs ein Prädiktor für schlechtes Outcome und erhöhte postoperative Mortalität sind[47, 51, 52].

Bei ähnlichen Haemodynamic Instability Scores trotz höherer systolischer Werte muss es gleichzeitig jedoch zu einer Einsparung von intraoperativen Vasopressoren oder weniger tachykarden Entgleisungen der Herzfrequenz gekommen sein. Hier ist zu klären, welche Relevanz jeder für sich genommene Faktor letzten Endes für das Outcome des Patienten hat. Allgemein, kann aber davon ausgegangen werden, dass unter Urapidil kein höheres Risiko für schwerwiegende Komplikationen als unter Phenoxybenzamin besteht.

Um beurteilen zu können, wie belastbar unsere Ergebnisse sind, muss man wissen, ob kurze Blutdruckspitzen während der Operation überhaupt klinisch relevant sind; dies lässt sich jedoch nur schwer quantifizieren. Es gibt Arbeiten, die von kardialen Entgleisungen, über Tako-Tsubo-Kardiomyopathien bis hin zu Tod im Zusammenhang mit unter Phäochromozytom aufgetretenen Hypertonien berichten[1, 94, 124], jedoch ist fraglich inwieweit dies im intraoperativ klinischen Kontext überhaupt vorkommt. Zudem ist die

direkte Behandlung unter intraoperativem Monitoring mit schnell wirkenden Substanzen zur Vorbeugung schwerwiegender Folgen ein relevanter weiterer Faktor, der zur Vermeidung beiträgt [52].

Die Bewertung des Mortalitätsrisikos anhand der Höhe des niedrigsten intraoperativen MAPs ist laut Gregory et al. einer der aussagekräftigsten Parameter[47]. Hier zeigte sich in der Auswertung für beide Gruppen ein durchschnittlicher minimaler MAP von > 65mmHg. Es konnten somit zum einen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden ($p > 0,5$), zum anderen ergab sich auch kein erhöhtes Mortalitätsrisiko im Rahmen zu niedriger MAPs. Allgemein ist auch zu bedenken, dass die Senkung der Mortalität bei Phäochromozytom-Operationen in den letzten Jahrzehnten nicht alleine auf die Alpha-Blockade, sondern vielmehr auf die Verbesserung der medizinischen Versorgung allgemein, der Chirurgie und der Anästhesie zurückzuführen sind [51, 52].

5.1.2 Sicherheitsprofil

In keiner der Gruppen kam es unter der Medikation zum Auftreten von schwerwiegenden Medikamentennebenwirkungen. Allerdings traten unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der Phenoxybenzamingruppe deutlich häufiger auf (16/26) als in der Urapidilgruppe (5/23). Dies deckt sich mit den in der Fachinformation geschilderten Häufigkeiten [28, 70]. Auch die pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften ließen dies erwarten[28, 31, 33, 69, 97, 100, 133]. Einschränkend muss gesagt werden, dass bei der Eindosierung von Phenoxybenzamin symptomatische Ereignisse wie eine verstopfte Nase oder orthostatische Reaktionen gezielt erfragt werden, um das Dosisziel zu bestimmen. Hierdurch werden i.d.R. dann auch vermehrt solche Ereignisse berichtet und erfasst. Jedoch ist der Einsatz eines Medikamentes, was unangenehme Nebenwirkungen als direktes Dosisziel voraussetzt, nicht das Mittel der Wahl, wenn es um Patientenzufriedenheit geht.

Ein zusätzlicher Vorteil der Blutdruckkontrolle mit Urapidil ist die gleichzeitige Prophylaxe von Reflextachykardien aufgrund der Wirkung auf zentrale 5-HT_{1A}-Rezeptoren [31, 76]. Weshalb es nicht nötig ist, einen ß-Blocker zusätzlich zu geben. Des Weiteren kommt es bei durch Phenoyxbenzamin ausgelöster Alpha-Rezeptorenblockade über die verbleibende ß-sympathomimetische Stimulation durch Gabe von z.B. Adrenalin zu einer Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung[44] mit absoluter Hypovolämie trotz scheinbar ausreichender Vorlast - verursacht durch katecholamininduzierte Veno- und Arteriokonstriktion unter Phenoxybenzamin-Blockade[112].

5.1.3 Dauer der Stabilisierung und Eindosierung

Aufgrund der irreversiblen Blockierung von Alpha-Rezeptoren sollte es durch Phenoxybenzamin zu einer länger andauernden Wirkung der Blutdrucksenkung kommen. Dies ließen Fachinformation und frühere Vergleiche erwarten[28, 45, 97]. Im hier betrachteten Kollektiv kam es in keiner der Gruppen zu verlängerten Hypotonieepisoden, die eine über die direkte postoperative Episode hinausgehende Vasopressortherapie notwendig machten.

Rein theoretisch ergibt sich aus der reversiblen Blockade mit Urapidil jedoch eine bessere Steuerbarkeit mit einfacherem Absetzen bei hypotonen Episoden mit zusätzlich besserer Antagonisierbarkeit, bei nur kompetitiver Hemmung[31].

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass es unter der perioperativen Therapie mit Urapidil zu signifikant kürzeren Gesamtliegedauern für die Patienten kam ($p < 0,01$). Dies kommt vor allem durch die deutlich kürzere präoperativ geforderte Eindosierungszeit zustande. Während für das Phenoxybenzamin eine langsame Aufdosierung zwischen 1-3 Wochen empfohlen wird[53], wurde in der Urapidilgruppe regelhaft am 3. Tag nach Beginn der Alpha-Blockade operiert. Hierdurch kommen nicht nur signifikant kürzere Liegezeiten zustande, auch die kurative Behandlung wird nicht hinausgezögert und die Patienten leiden weniger lange unter eventuellen

unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Eventuell ist sogar eine noch kürzere Eindosierungszeit sicher möglich, sollte jedoch im Vorfeld im Studienrahmen eruiert werden.

Aus diesem Punkt ergibt sich zwangsweise auch eine relevante Kostenersparnis. Durch die im Schnitt um ca. 5 Tage kürzere Liegedauer kommt es, bei Berechnung der Tageskosten für einen stationären Aufenthalt in NRW von 2022, welche bei 930€ lagen[77], zu einer pro Kopf Ersparnis von ca. 4650€. Habbe et al. haben in ihrer Arbeit einen höheren Tageserlös von 224,99€/Tag errechnet.[55]

5.2 Methodische Überlegung

5.2.1 Studiendesign

Das allgemeine Studiendesign entsprach dem einer retrospektiven Kohortenstudie. Vorteile dieses Designs sind, dass solche Studien Beobachtungen zeigen, die unter realen Bedingungen stattgefunden haben und den klinischen Alltag und natürliche Umstände widerspiegeln ohne experimentelle Manipulation.[91, 138] Weitergehend stellt eine Kohortenstudie eine zeitliche Abfolge und somit mögliche kausale Zusammenhänge dar. Es können auch mehrere Outcomes untersucht werden und es gibt eine gewisse Anpassungsfähigkeit für verschiedene Fragestellungen, da auch Daten über einen langen Zeitraum und eine breite Zahl von Dokumenten ermittelt werden können. Ein großer Vorteil ist auch die Eignung für seltenere Erkrankungen. Wo eine multizentrisch prospektive Studie mit maximalem Aufwand verbunden ist, kann auf diesem Weg mit einfacheren Mitteln ein Effekt untersucht werden. [91, 138]

Nachteile des Designs sind die Anfälligkeit für Confounder, da Unterschiede in den Gruppen nicht vollständig kontrolliert werden können. Confounder sind Störgrößen die sowohl die abhängige als auch die unabhängige Varri-

able beeinflussen können[66, 141]. Hier kommen auch statistische Anpassungen, wie in dieser Arbeit durchgeführt, an ihre Grenzen, da sie ungemessene Faktoren nicht ausreichend beachten.

Ferner besteht das Risiko eines Selektionsbias. Dieser wurde hier weitgehend umgangen, da es einen relativ festen Cut in der Umstellung der perioperativen Medikation gab und ausnahmslos alle in dem Zeitraum operierten Patienten in die Berechnungen mitberücksichtigt wurden. Ein nicht wegzudiskutierender Nachteil ist der Information Bias. Hier kann eine fehlerhafte oder unvollständige Datenerhebung zu Verzerrungen führen. Erschwerend kommt hier eine überwiegend handschriftliche Dokumentation der ausgewerteten Daten hinzu. Für die Auswertung relevante Dokumente wie v.a. die Anästhesieprotokolle erfüllen jedoch eine standardisierte Formvorgabe und wurden regelhaft vollständig und vergleichbar ausgefüllt. Die größte Schwäche dieses Studientyps liegt in der Unmöglichkeit eine Randomisierung durchzuführen, was die Kausalitätsbewertung erschwert und eine Anfälligkeit für diverse Bias birgt.

Zusammengefasst sind Kohortenstudien ein wichtiger Teil epidemiologischer Forschung. Auch wenn die Aussagekraft nicht der einer randomisiert kontrollierten Studie entspricht, kann durch standardisierte Datenerhebung und statistische Methoden zur Reduktion von Bias und Confounding die Aussagekraft verbessert werden. Zudem konnten bereits passiv gesammelte Daten zur Auswertung und Schaffung von weiterer Evidenz im Rahmen der klinischen Therapie gesammelt werden.

5.2.2 Stichprobengröße und statistische Power

Die 49 untersuchten Personen stellen einen kleinen Stichprobenumfang dar. Hier muss beachtet werden, dass es sich bei Patienten mit einem Phäochromozytom um eine seltene Entität handelt und große Stichproben nur im Rahmen einer Multicenter Study aufgebracht werden können. Trotz der aufgrund der Stichprobengröße eingeschränkter Power, kann durch statistische Methoden eine deutliche Verbesserung dieser erreicht werden[7, 34, 64, 111]. Mithilfe von Propensity Score Matching, Inverse Probability of Treatment Weighting und Entropy Balancing wurde in dieser Arbeit versucht die Schwächen des Studiendesign auszugleichen und eine belastbare Aussagekraft zu erreichen.

Durch diese statistische Methodik konnten Verzerrungen durch Unterschiede in den Ausgangcharakteristika minimiert werden. Die Aussagekraft der Analyse wurde erhöht da durch die o.g. Methoden Confounding reduziert wird und systematische Unterschiede der beiden Gruppen ausgeglichen werden.

Trotzdem bleibt die Aussagekraft durch die kleine Stichprobe limitiert. Zur Verbesserung könnten zum einen größere Stichproben analysiert werden, sowie prospektiv Daten erhoben werden, zum anderen aber auch weitere statistische Verfahren angewandt werden, wie z.B. Double-Robust-Methoden[115]. Ein Ziel wäre hier eine multizentrische prospektive randomisierte Kontrollstudie.[22]

5.2.3 Konfundierende Faktoren

In einer retrospektiven Kohortenstudie mit Stichprobengrößen von 23 respektive 26 Patienten pro Gruppe besteht allgemein ein erhöhtes Risiko für Verzerrungen durch konfundierende Faktoren. Potentielle Confounder sind demographische Faktoren (z.B. Alter und Geschlecht), klinische Charakteristika (z.B. Komorbiditäten und Schweregrade der Erkrankung), sozioökonomische Faktoren und behandlungsbezogene Unterschiede (z.B. ärztliche Präferenzen). Zur Minimierung wurden PSM, IPTW und Entropy Balancing angewandt. Diese Verfahren erhöhen die Robustheit der Ergebnisse. Dennoch werden ungemessene Confounder nicht ausreichend berücksichtigt. Auch hier könnte eine Veränderung des Studiendesign hin zu einer prospektiven randomisierten Kontrollstudie mit großer Stichprobengröße, aber auch der Einsatz von anderen Sensitivitätsanalysen eine Verbesserung bringen.[22, 134]

5.3 Vergleich mit der Literatur

Dass Urapidil ein ebenso sicheres Medikament zur perioperativen Blutdruckkontrolle ist, wie Phenoxybenzamin und andere konnte nicht nur in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, sondern wurde bereits in ersten Arbeiten in den 1990er Jahren [116] und auch bis heute wiederholt in kleineren Studien gezeigt[46, 55, 78, 121]. Neben den vielen anderen selektiven Alphablockern, die mittlerweile als sicher und bereits weit etabliert gelten, wie z.B. Doxazosin der sich gegenüber Phenoxybenzamin bereits in einer randomisiert kontrollierten Studie beweisen konnte[16], haben sich auch Calciumantagonisten wie Amlodipin in kleineren randomisierten Studien als effektiv erwiesen[68]. Nun ist die weitere Etablierung von sicheren und für den Patienten mit einem möglichst geringen Eingriff in das subjektive Wohlbefinden einhergehenden Möglichkeiten das Ziel. Hier hat sich Urapidil als wirksames Medikament erwiesen mit einem guten Nebenwirkungsprofil und rascher Möglichkeit der Eindosierung.

Welche Möglichkeit der Blutdruckkontrolle nun die beste ist, bleibt wahrscheinlich auch weiterhin nicht ganz klar. Allerdings deuten die Ergebnisse

darauf hin, dass die Verwendung von Phenoxybenzamin in den meisten Fällen vermieden werden kann, um Patienten nebenwirkungsarm und ebenfalls effektiv zu therapieren und aufgrund kürzerer Vorbehandlungintervalle schneller einer definitiven Therapie zuzuführen.

Ob eventuell sogar ein regelhafter Verzicht auf eine präoperative blutdrucksenkende Therapie möglich ist, wie es bereits in einigen Zentren zumindest teilweise praktiziert wird [51, 52, 137]ist in weiteren Studien zu klären. Aktuell scheint zumindest die Deeskalation in der Aggressivität der Alpha-Blockade zunehmend State of the Art [20, 62, 120], wenngleich weiterhin eine ausgesprochene Heterogenität im Vorgehen verschiedener Kliniken herrscht [12].

5.4 Praktische Relevanz

Eine klinische Anwendung lässt sich problemlos ohne weiteres umsetzen, da es sich um ein breit verfügbares Medikament handelt, welches als Tablette oft in großer Menge bereits im Krankenhaus- und Apothekenfundus vorhanden ist.

Zusätzlich sind die Kosten sehr überschaubar. Eine 100 Tabletten Packung von 90mg Tabletten ist über eine reguläre Apotheke für unter 60€ zu erwerben.[30]

Eine umfangreiche Anpassung der Vorbehandlung zur Umstellung auf die Alpha-Blockade mit Urapidil ist ebenfalls nicht notwendig, bestenfalls sinkt die präoperative Zeit, die Patienten stationär verweilen müssen. Blutdruckkontrollen zum Monitoring der Zielwerte ist unverändert durchführbar und eine lockere Überwachung ist bei deutlich besserem Nebenwirkungsprofil vertretbar.

5.5 Limitationen

Trotz der durchgeführten statistischen Methoden zur Kontrolle von Confoundern und Verbesserung von Bias, ist die statistische Güte nicht entsprechend einer multizentrischen, randomisierten Kontrollstudie und die konfundierenden Faktoren und Bias lassen sich nur bedingt rausrechnen.

Zusätzlich muss der zeitliche Kontext betrachtet werden. In einer retrospektiven Datensammlung sind unabhängig von der gewählten Alpha-Blockierung auch diverse andere, oft nicht messbare Faktoren verändert worden.

Auch die externe Validität ist schwierig zu bewerten, da es sich um eine monozentrische Studie handelt und das vorwiegend mittelhessische Kollektiv sich nicht zwangsweise auf andere Populationen oder Regionen generalisieren lässt.

5.6 Zukunftsperspektiven

Um eine noch aussagekräftigere Einschätzung über die Güte der Blutdruckeinstellung zu treffen bedarf es einer multizentrischen randomisiert kontrollierten Studie mit parallelem Design. Der randomisiert kontrollierte Teil minimiert Bias und ermöglicht eine annähernd kausale Schlussfolgerung. Der multizentrische Ansatz verbessert die Zahl an Rekrutierungen und fördert die Generalisierbarkeit. Die Stichprobengröße sollte ungefähr 300 – 500 Patienten einschließen und es sollte eine ausreichend lange Nachsorge garantiert werden. Hier wäre im Hinblick auf die aktuelle Evidenzlage vor allem ein Vergleich zwischen einer Urapidil retard oral therapierten Gruppe und einer nicht-alpha-blockierten Gruppe interessant.

Ein weiterführender innovativer Ansatz wäre nach ausreichender Schaffung von Evidenzen z.B. auf Basis einer Metaanalyse verschiedener RCTs die personalisierte Therapie. Anhand von präoperativ determinierten Charakteristika werden Empfehlungen für die geeignetste Blutdruckmedikation vorgegeben, um interindividuell die besten Outcomes zu erzielen.

6 Zusammenfassung

6.1 Einleitung und Zielsetzung

Phäochromozytome sind seltene Katecholamin produzierende Tumoren des Nebennierenmarks und führen neben vielen weiteren zu den klassischen Symptomen darunter Kopfschmerzen, Palpitationen und Schweißausbrüchen [37, 81]. Sie sind durch die blutdrucksteigernde Wirkung der Katecholamine eine Ursache für sekundäre Hypertonien und können sich klinisch in Form einer akuten Herzinsuffizienz oder mit einer Tako-Tsubo Kardiomyopathie, aber auch mit Schlaganfällen oder Herzinfarkten präsentieren [10, 94, 119].

Die einzig kurative Therapie eines Phäochromozytoms ist die operative Resektion des Tumors. Präoperativ wird die Prophylaxe von Blutdruckentgleisungen mit verschiedenen Medikamenten empfohlen [20, 40, 120].

Die präoperative α-Blockade bei Phäochromozytomen ist etabliert, die optimale Substanz bleibt umstritten [12]. Untersucht wurde der Vergleich von Urapidil und Phenoxybenzamin hinsichtlich Sicherheit und klinischer Outcomes.

6.2 Methoden

Es handelt sich um eine retrospektive monozentrische Kohortenstudie. Eingeschlossen wurden alle Patienten, die seit 2010 bis zum Juni 2023 im Universitätsklinikum Marburg wegen eines Phäochromozytoms operiert wurden. Ausgewertet wurden alle auffindbaren Dokumente, wie Labore, Kurven, Dokumentationen und v.a. die Narkoseprotokolle.

Es wurden sechsundzwanzig Patienten (N=26) mit Phenoxybenzamin behandelt und dreiundzwanzig Patienten (N=23) mit Urapidil, von denen acht Patienten (N=8) intravenös eintitriert wurden und weitere fünfzehn Patienten (N=15) erhielten Urapidil retard per os als Tabelette in aufsteigender Dosis.

Zur Adjustierung erfolgte neben deskriptiven Verfahren der Einsatz von Propensity-Score-Matching, eine inverse Wahrscheinlichkeitsgewichtung und Entropy Balancing. Primärer Endpunkt: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Sekundäre Endpunkte: stationäre Verweildauer, Hemodynamic Instability Score (HIS/HIS2), maximaler systolischer und diastolischer Blutdruck, niedrigster mittlerer arterieller Druck sowie unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW). Subgruppenanalyse: Urapidil p.o. vs. i.v.

6.3 Ergebnisse

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wie Schlaganfälle, Herzinfarkte oder Todesfälle in beiden Behandlungsgruppen beobachtet wurden.

Die präoperativen Laborwerte wiesen bei beiden Gruppen erhöhte Konzentrationen diagnostischer Katecholamine auf, die deutlich über den Normwerten lagen.

Die Behandlungsgruppen (Phenoxybenzamin und Urapidil) wiesen in den untersuchten Merkmalen ähnliche Ausgangsbedingungen auf. Es gab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter, BMI, Geschlecht, Tumorgröße oder Operationsmethoden.

6.3.1 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die Urapidil-Gruppe zeigte signifikant weniger unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) als die Phenoxybenzamin-Gruppe ($p = 0,02$). Hauptnebenwirkungen in der Phenoxybenzamin-Gruppe waren Schwindel, orthostatische Dysregulation und gastrointestinale Beschwerden.

6.3.2 Signifikante Unterschiede

Stationäre Verweildauer (Liegedauer): Urapidil verkürzte die Verweildauer um median 5 Tage (95 %-KI 2 bis 7; $p < 0,001$); in der PSM-Regression −4,6 Tage (95 %-KI −7,25 bis −1,97; $p = 0,001$).

Maximaler systolischer Blutdruck: Unter Phenoxybenzamin lag der maximale systolische Blutdruck um 20 mmHg niedriger (95 %-KI −35 bis −5; p = 0,005); regressionsbasiert betrug die Differenz in der Vergleichsgruppe +21,8 mmHg (95 %-KI 6,86 bis 36,76; p = 0,005).

6.3.3 Nicht-signifikante Parameter

Für Endpunkte wie HIS, HIS2, niedrigster mittlerer arterieller Druck (MAP) und höchster diastolischer Blutdruck konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden.

6.3.4 Untergruppenanalyse Urapidil (oral vs. intravenös)

Keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Urapidil-Subgruppen für die untersuchten Endpunkte.

6.3.5 Methodische Validität

Das Propensity Score Matching und andere Gewichtungsverfahren verbesserten die Balance der Kovariaten zwischen den Gruppen, eliminierten jedoch nicht alle Unterschiede. Besonders bei Variablen wie Alter und Tumordurchmesser und in der Subgruppenanalyse blieben moderate Ungleichgewichte bestehen.

6.4 Fazit

Diese retrospektive monozentrische Analyse fand keine schweren unerwünschten Ereignisse. Urapidil war mit weniger UAW und kürzerer stationärer Verweildauer assoziiert, Phenoxybenzamin mit niedrigeren systolischen Blutdruckspitzen. HIS/HIS2 und niedrigster MAP unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen. Aufgrund des Studiendesigns bleibt Residual-Confounding möglich; Ergebnisse zeigen Assoziationen und keine Kausalität. Klinisch sollte die Wahl der Prämedikation patienten- und kontextabhängig erfolgen; Urapidil ist aufgrund des Nebenwirkungsprofils und der kürzeren Verweildauer eine plausible Option.

7 Summary

7.1 Introduction and objectives

Pheochromocytomas are rare catecholamine-producing tumors of the adrenal medulla that can present with headaches, palpitations, and sweating, and may cause secondary hypertension. Clinical presentations include acute heart failure, Takotsubo cardiomyopathy, stroke, or myocardial infarction. Surgical resection is the only curative therapy. Preoperative prevention of blood pressure excursions with medication is recommended. Preoperative α-blockade is established, but the optimal agent remains debated. This study compared urapidil with phenoxybenzamine regarding safety and clinical outcomes.

7.2 Methods

Retrospective single-center cohort study at University Hospital Marburg including all patients operated for pheochromocytoma from 2010 through June 2023. Data sources included laboratory results, charts, clinical documentation, and especially anesthesia records.

Twenty-six patients received phenoxybenzamine (N=26) and twenty-three received urapidil (N=23); of the latter, eight were titrated intravenously (N=8) and fifteen received oral extended-release urapidil tablets (N=15).

Adjustment used propensity-score matching, inverse probability weighting, and entropy balancing. Primary endpoint: serious adverse events. Secondary endpoints: length of stay, Hemodynamic Instability Score (HIS/HIS2), maximum systolic and diastolic blood pressure, lowest mean arterial pressure, and adverse drug reactions (ADRs). Subgroup: oral vs. intravenous urapidil.

7.3 Results

No serious adverse events such as stroke, myocardial infarction, or death occurred in either group.

Both groups showed elevated diagnostic catecholamine concentrations preoperatively, clearly above reference ranges.

Baseline characteristics were similar between groups. No significant differences were found for age, BMI, sex, tumor size, or surgical approach.

7.3.1 Adverse drug reactions (ARDs)

ADRs were significantly less frequent with urapidil than with phenoxybenzamine ($p = 0.02$). The main adverse effects in the phenoxybenzamine group were dizziness, orthostatic intolerance, and gastrointestinal symptoms.

7.3.2 Significant differences

Length of stay: Urapidil shortened hospital stay by a median of 5 days (95% CI 2 to 7; $p < 0.001$); regression estimate −4.6 days (95% CI −7.25 to −1.97; $p = 0.001$).

Maximum systolic blood pressure: With phenoxybenzamine, maximum systolic BP was lower by 20 mmHg (95% CI −35 to −5; $p = 0.005$); regression-based difference +21.8 mmHg in the comparator group (95% CI 6.86 to 36.76; $p = 0.005$).

7.3.3 Non-significant parameters

No statistically significant differences were detected for endpoints such as HIS, HIS2, lowest mean arterial pressure (MAP) and highest diastolic blood pressure.

7.3.4 Urapidil subgroup analysis (oral vs. intravenous)

No significant differences between the two Urapidil subgroups for the endpoints studied.

7.3.5 Methodological validity

Propensity score matching and other weighting methods improved the balance of covariates between groups, but did not eliminate all differences. Moderate imbalances remained, particularly for variables such as age and tumor diameter.

7.4 Conclusion

This retrospective single-center analysis found no serious adverse events. Urapidil was associated with fewer ADRs and a shorter hospital stay, whereas phenoxybenzamine was associated with lower systolic bloodpressure peaks. No differences were observed for HIS/HIS2 or lowest MAP. Residual confounding cannot be excluded; results reflect associations rather than causality. Clinically, agent choice should be patient- and context-dependent; given its adverse-event profile and shorter length of stay, urapidil is a plausible option.

8 Literaturverzeichnis

1. Afana M, Panchal RJ, Simon RM et al. (2019) Pheochromocytoma-Induced Takotsubo Cardiomyopathy. Texas Heart Institute journal 46(2): 124–127. doi: 10.14503/THIJ-17-6407

2. Aggeli C, Nixon AM, Parianos C et al. (2017) Surgery for pheochromocytoma: A 20-year experience of a single institution. Hormones (Athens, Greece) 16(4): 388–395. doi: 10.14310/horm.2002.1759

3. Ahn J, Park JY, Kim G et al. (2021) Urinary Free Metanephrines for Diagnosis of Pheochromocytoma and Paraganglioma. Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea) 36(3): 697–701. doi: 10.3803/EnM.2020.925

4. Altman DG (1990) Practical Statistics for Medical Research. Chapman and Hall/CRC

5. Alzahrani AS, Alswailem M, Buffet A et al. (2024) EPAS1-related pheochromocytoma/paraganglioma. Endocrine-related cancer 31(8). doi: 10.1530/ERC-23-0303

6. Athina L. Yoham, Damian Casadesus (2022) Phenoxybenzamine. In: Yoham AL, Casadesus D (eds) StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing

7. Austin PC (2009) Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. Statistics in Medicine 28(25): 3083–3107. doi: 10.1002/sim.3697

8. Austin PC (2011) An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. Multivariate Behavioral Research 46(3): 399–424. doi: 10.1080/00273171.2011.568786

9. Azadeh N, Ramakrishna H, Bhatia NL et al. (2016) Therapeutic goals in patients with pheochromocytoma: a guide to perioperative management. Irish journal of medical science 185(1): 43–49. doi: 10.1007/s11845-015-1383-5

10. Bailly MT, Arnal M, Labidi O et al. (2025) Phéochromocytome révélé par une dissection coronaire spontanée : à propos d'un cas inhabituel (Spontaneous coronary artery dissection associated with pheochromocytoma : A rare case report). Annales de cardiologie et d'angeiologie 74(3): 101896. doi: 10.1016/j.ancard.2025.101896

11. Bakula M, Tomašić L, Kokan I et al. (2024) PHEOCHROMOCYTOMA CRISIS TREATED WITH URAPIDIL: A CASE REPORT. Acta clinica Croatica 63(3-4): 816–821. doi: 10.20471/acc.2024.63.03-04.45

12. Bechmann N, Chiapponi C, Groeben H-T et al. (2025) Preoperative Management of Catecholamine-Producing Pheochromocytomas and Paragangliomas-Results From a DELPHI Process. Journal of the Endocrine Society 9(4): bvaf024. doi: 10.1210/jendso/bvaf024

13. Binder DA (1983) On the Variances of Asymptotically Normal Estimators from Complex Surveys. International Statistical Review / Revue Internationale de Statistique 51(3): 279. doi: 10.2307/1402588

14. Buch J (2010) Urapidil, a dual-acting antihypertensive agent: Current usage considerations. Advances in therapy 27(7): 426–443. doi: 10.1007/s12325-010-0039-0

15. Buitenwerf E, Boekel MF, van der Velde MI et al. (2019) The haemodynamic instability score: Development and internal validation of a new rating method of intra-operative haemodynamic instability. European journal of anaesthesiology 36(4): 290–296. doi: 10.1097/EJA.0000000000000941

16. Buitenwerf E, Osinga TE, Timmers HJLM et al. (2020) Efficacy of α-Blockers on Hemodynamic Control during Pheochromocytoma Resection: A Randomized Controlled Trial. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 105(7). doi: 10.1210/clinem/dgz188

17. Casey R, Griffin TP, Wall D et al. (2017) Screening for phaeochromocytoma and paraganglioma: impact of using supine reference intervals for plasma metanephrines with samples collected from fasted/seated patients. Annals of clinical biochemistry 54(1): 170–173. doi: 10.1177/0004563216646395

18. Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS et al. (2010) The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. Pancreas 39(6): 775–783. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181ebb4f0.

19. Chesnaye NC, Stel VS, Tripepi G et al. (2021) An introduction to inverse probability of treatment weighting in observational research. Clinical Kidney Journal 15(1): 14–20. doi: 10.1093/ckj/sfab158

20. Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (2017) S2k-Leitlinie_Operative-Therapie_Nebennierentumoren_2019-07-abgelaufen 2017: 37–47

21. Choi H, Yim J, Yun J et al. (2025) Plasma-Free Metanephrine and Normetanephrine Quantification for Clinical Applications Validated by Combining Solid-Phase Extraction and HPLC-MS/MS. Molecules (Basel, Switzerland) 30(19). doi: 10.3390/molecules30193847

22. Cohen J (2013) Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. Routledge

23. Cole SR, Hernán MA (2008) Constructing inverse probability weights for marginal structural models. American journal of epidemiology 168(6): 656–664. doi: 10.1093/aje/kwn164

24. Cordeanu E-M, Mirea C, Vix M et al. (2025) Multisystemic Presentation of Von Hippel-Lindau Disease Revealed by Pheochromocytoma and Takotsubo Syndrome. JACC. Case reports: 105849. doi: 10.1016/j.jaccas.2025.105849

25. Daniel Ho, Kosuke Imai, Gary King et al. MatchIt: Nonparametric Preprocessing for Parametric Causal Inference

26. Därr R, Lenders JW, Stange K et al. (2013) Die Diagnose des Phäochromozytoms und Paraganglioms (Diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma: the clonidine suppression test in patients with borderline elevations of plasma free normetanephrine). Deutsche medizinische Wochenschrift (1946) 138(3): 76–81. doi: 10.1055/s-0032-1327395

27. Dooley M, Goa KL (1998) Urapidil. A reappraisal of its use in the management of hypertension. Drugs 56(5): 929–955. doi: 10.2165/00003495-199856050-00016

28. Dr. Daniela Leopoldt (Pharmazeutin) (2018) Phenoxybenzamin. https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Phenoxybenzamin_22021#Nebenwirkungen. Accessed 19 Oct 2022

29. Dubchuk C, Afifi AM, Chawla K et al. (2023) Gender, BMI, Patient Comorbidities, and Hospital Characteristics Influence 30-Day Readmission Following Vertical Sleeve Gastrectomy. Obesity surgery 33(12): 3786–3796. doi: 10.1007/s11695-023-06855-1

30. (2024) Ebrantil 90 mg Retardkapseln 100 St, 100 St online kaufen | DocMorris. https://www.docmorris.de/ebrantil-90-mg-retardkapseln/03208008?search=true&auto-suggest=true&search-query=ebrantil. Accessed 27 Nov 2024

31. Ebrantil® 30 mg/60 mg/90 mg. https://www.rote-liste.de/api/fachinfo/pdf/000694. Accessed 29 Oct 2022

32. Ebrantil® 30 mg/60 mg/90 mg. https://www.fachinfo.de/fi/pdf/000694/ebrantil-30-mg-60-mg-90-mg. Accessed 26 Nov 2024

33. Ebrantil® i.v. 50 mg. https://www.rote-liste.de/api/fachinfo/pdf/001992. Accessed 28 Nov 2022

34. Faber J, Fonseca LM (2014) How sample size influences research outcomes. Dental Press Journal of Orthodontics 19(4): 27–29. doi: 10.1590/2176-9451.19.4.027-029.ebo

35. Falhammar H, Kjellman M, Calissendorff J (2017) Initial clinical presentation and spectrum of pheochromocytoma: a study of 94 cases from a single center. Endocrine Connections 7(1): 186–192. doi: 10.1530/EC-17-0321

36. Farrugia FA, Martikos G, Tzanetis P et al. (2017) Pheochromocytoma, diagnosis and treatment: Review of the literature. Endocrine regulations 51(3): 168–181. doi: 10.1515/enr-2017-0018

37. Farrugia F-A, Charalampopoulos A (2019) Pheochromocytoma. Endocrine regulations 53(3): 191–212. doi: 10.2478/enr-2019-0020

38. Favre L, Forster A, Fathi M et al. (1986) Calcium-channel inhibition in pheochromocytoma. Acta Endocrinologica 113(3): 385–390. doi: 10.1530/acta.0.1130385

39. Feld A, Mintziras I, Wächter S et al. (2025) Short-acting urapidil compared to long-acting phenoxybenzamine in the management of pheochromocytoma. Langenbecks Arch Surg 410(1): 65. doi: 10.1007/s00423-025-03627-6

40. Fishbein L, Del Rivero J, Else T et al. (2021) The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Management of Metastatic and/or Unresectable Pheochromocytoma and Paraganglioma. Pancreas 50(4): 469–493. doi: 10.1097/MPA.0000000000001792

41. Fishbein L, Orlowski R, Cohen D (2013) Pheochromocytoma/Paraganglioma: Review of Perioperative Management of Blood Pressure and Update on Genetic Mutations Associated With Pheochromocytoma. The journal of clinical hypertension 15(6): 428–434. doi: 10.1111/jch.12084

42. Fu S-Q, Wang S-Y, Chen Q et al. (2020) Laparoscopic versus open surgery for pheochromocytoma: a meta-analysis. BMC surgery 20(1): 167. doi: 10.1186/s12893-020-00824-6

43. Garg MK, Kharb S, Brar KS et al. (2011) Medical management of pheochromocytoma: Role of the endocrinologist. Indian journal of endocrinology and metabolism 15 Suppl 4(Suppl4): S329-36. doi: 10.4103/2230-8210.86976

44. GE Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. https://portal.dimdi.de/amispb/doc/2019/04/26/0337975/Oa1a51cc63def4eb985c0dbfc814c266b.pdf. Accessed 26 Nov 2024

45. Gosse P, Tauzin-Fin P, Sesay M-B et al. (2009) Preparation for surgery of phaeochromocytoma by blockade of alpha-adrenergic receptors with urapidil: what dose? Journal of human hypertension 23(9): 605–609. doi: 10.1038/jhh.2008.172

46. Gosse P, Tauzin-Fin P, Sesay M-B et al. (2009) Preparation for surgery of phaeochromocytoma by blockade of alpha-adrenergic receptors with urapidil: what dose? Journal of human hypertension 23(9): 605–609. doi: 10.1038/jhh.2008.172

47. Gregory A, Stapelfeldt WH, Khanna AK et al. (2021) Intraoperative Hypotension Is Associated With Adverse Clinical Outcomes After Noncardiac Surgery. Anesthesia and Analgesia 132(6): 1654–1665. doi: 10.1213/ANE.0000000000005250

48. Greifer N (2016) cobalt: Covariate Balance Tables and Plots. doi: 10.32614/CRAN.package.cobalt

49. Greifer N (2025) Assessing Balance. https://cran.r-project.org/web/packages/MatchIt/vignettes/assessing-balance.html?utm_source=chatgpt.com. Accessed 15 Apr 2025

50. Greifer N (2025) Estimating Effects After Weighting. https://cran.r-project.org/web/packages/WeightIt/vignettes/estimating-effects.html. Accessed 02 Nov 2025

51. Groeben H, Nottebaum BJ, Alesina PF et al. (2017) Perioperative α-receptor blockade in phaeochromocytoma surgery: an observational case series. British journal of anaesthesia 118(2): 182–189. doi: 10.1093/bja/aew392

52. Groeben H, Walz MK, Nottebaum BJ et al. (2020) International multicentre review of perioperative management and outcome for catecholamine-producing tumours. The British journal of surgery 107(2): e170-e178. doi: 10.1002/bjs.11378

53. Grossman.ashley (2022) Phäochromozytom - Endokrine und metabolische Krankheiten - MSD Manual Profi-Ausgabe. https://www.msdmanuals.com/de-de/profi/endokrine-und-metabolische-krankheiten/st%C3%B6rungen-der-nebenniere/ph%C3%A4ochromozytom. Accessed 17 Oct 2022

54. Gruber LM, Jasim S, Ducharme-Smith A et al. (2021) The Role for Metyrosine in the Treatment of Patients With Pheochromocytoma and Paraganglioma. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 106(6): e2393-e2401. doi: 10.1210/clinem/dgab130

55. Habbe N, Ruger F, Bojunga J et al. (2013) Urapidil in the preoperative treatment of pheochromocytomas: a safe and cost-effective method. World journal of surgery 37(5): 1141–1146. doi: 10.1007/s00268-013-1933-9

56. Hainmueller J (2012) Entropy Balancing for Causal Effects: A Multivariate Reweighting Method to Produce Balanced Samples in Observational Studies. Polit. anal. 20(1): 25–46. doi: 10.1093/pan/mpr025

57. Haller K, Trauzeddel RF, Treskatsch S et al. (2023) Risikofaktoren für postoperative Hypoxämie während des Transportes in den Aufwachraum und Einfluss von Transport-Monitoring: Eine retrospektive Propensity-Score-gematchte Datenbankanalyse. Die Anaesthesiologie 72(7): 488–497. doi: 10.1007/s00101-023-01296-y

58. Hallin Thompson L, Makay Ö, Brunaud L et al. (2021) Adrenalectomy for incidental and symptomatic phaeochromocytoma: retrospective multicentre study based on the Eurocrine® database. The British journal of surgery 108(10): 1199–1206. doi: 10.1093/bjs/znab199

59. Harari A, Inabnet WB (2011) Malignant pheochromocytoma: a review. American journal of surgery 201(5): 700–708. doi: 10.1016/j.amjsurg.2010.04.012

60. Ho D, Imai K, King G et al. (2005) MatchIt: Nonparametric Preprocessing for Parametric Causal Inference. doi: 10.32614/CRAN.package.MatchIt

61. Hodges JL, Lehmann EL (1963) Estimates of Location Based on Rank Tests. Ann. Math. Statist. 34(2): 598–611. doi: 10.1214/aoms/1177704172

62. Holscher I, Engelsman AF, Dreijerink KMA et al. (2024) Omitting the Escalating Dosage of Alpha-adrenergic Blockade Before Pheochromocytoma Resection: Implementation of a Treatment Strategy in Discordance With Current Guidelines. Annals of Surgery 280(5): 817–824. doi: 10.1097/SLA.0000000000006493

63. Huang E, Zhang T, Yan X et al. (2025) Takotsubo syndrome as initial presentation of pheochromocytoma in young children: case report and literature review. BMC pediatrics 25(1): 805. doi: 10.1186/s12887-025-06187-2

64. Iacus SM, King G, Porro G (2011) Multivariate Matching Methods That Are Monotonic Imbalance Bounding. Journal of the American Statistical Association 106(493): 345–361. doi: 10.1198/jasa.2011.tm09599

65. Imai K, Ratkovic M (2014) Covariate Balancing Propensity Score. Journal of the Royal Statistical Society Series B: Statistical Methodology 76(1): 243–263. doi: 10.1111/rssb.12027

66. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2024) Confounder | IQWiG.de. https://www.iqwig.de/sonstiges/glossar/confounder.html. Accessed 29 Nov 2024

67. Iseri LT, Henderson HW, Derr JW (1951) Use of adrenolytic drug, regitine, in pheochromocytoma. American Heart Journal 42(1): 129–136. doi: 10.1016/0002-8703(51)90080-4

68. Jaiswal SK, Memon SS, Lila A et al. (2021) Preoperative Amlodipine Is Efficacious in Preventing Intraoperative HDI in Pheochromocytoma: Pilot RCT. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 106(8): e2907-e2918. doi: 10.1210/clinem/dgab231

69. Janina Seiffert (2021) Urapidil. https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Urapidil_753#Nebenwirkungen. Accessed 19 Oct 2022

70. Janina Seiffert (2021) Urapidil. https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Urapidil_753#Wirkmechanismus. Accessed 18 Dec 2021

71. Jaroszewski DE, Tessier DJ, Schlinkert RT et al. (2003) Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. Mayo Clinic proceedings 78(12): 1501–1504. doi: 10.4065/78.12.1501

72. Ji Q, Li F, Zhang X et al. (2022) Effects of pretreatment with terazosin and valsartan on intraoperative haemodynamics in patients with phaeochromocytoma. European journal of hospital pharmacy : science and practice 29(4): 192–197. doi: 10.1136/ejhpharm-2020-002375

73. Jochen Mundschenk (2001) Phäochromozytom. Klinik, Diagnostik und Therapie. Deutsches Ärzteblatt 98(39)

74. Kiernan CM, Du L, Chen X et al. (2014) Predictors of hemodynamic instability during surgery for pheochromocytoma. Annals of surgical oncology 21(12): 3865–3871. doi: 10.1245/s10434-014-3847-7

75. Kimura N, Takekoshi K, Naruse M (2018) Risk Stratification on Pheochromocytoma and Paraganglioma from Laboratory and Clinical Medicine. Journal of clinical medicine 7(9). doi: 10.3390/jcm7090242

76. Kolassa N, Beller KD, Sanders KH (1989) Involvement of brain 5-HT1A receptors in the hypotensive response to urapidil. The American journal of cardiology 64(7): 7D-10D. doi: 10.1016/0002-9149(89)90688-7

77. (2024) Kosten der NRW-Krankenhäuser waren im Jahr 2022 um 4,7 Prozent höher als ein Jahr zuvor. https://www.it.nrw/kosten-der-nrw-krankenhaeuser-im-jahr-2022. Accessed 26 Nov 2024

78. Kumar A, Gupta N, Gupta A (2020) Urapidil in the Preoperative treatment of pheochromocytoma: How safe is it? Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology 36(1): 55–56. doi: 10.4103/joacp.JOACP_328_18

79. Kuss O, Blettner M, Börgermann J (2016) Propensity Score: an Alternative Method of Analyzing Treatment Effects. Deutsches Arzteblatt international 113(35-36): 597–603. doi: 10.3238/arztebl.2016.0597

80. Lenders JWM, Duh Q-Y, Eisenhofer G et al. (2014) Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 99(6): 1915–1942. doi: 10.1210/jc.2014-1498

81. Lenders JWM, Eisenhofer G, Mannelli M et al. (2005) Phaeochromocytoma. The Lancet 366(9486): 665–675. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67139-5

82. Lenders JWM, Kerstens MN, Amar L et al. (2020) Genetics, diagnosis, management and future directions of research of phaeochromocytoma and paraganglioma: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. Journal of hypertension 38(8): 1443–1456. doi: 10.1097/HJH.0000000000002438

83. Li J, Wang Y, Chang X et al. (2020) Laparoscopic adrenalectomy (LA) vs open adrenalectomy (OA) for pheochromocytoma (PHEO): A systematic review and meta-analysis. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology 46(6): 991–998. doi: 10.1016/j.ejso.2020.02.009

84. Louis S, Selma H, Nicolas T (2023) Pheochromocytoma-induced cardiogenic shock. Acta chirurgica Belgica 123(5): 573–576. doi: 10.1080/00015458.2022.2079822

85. Lowndes B, Thiels CA, Habermann EB et al. (2016) Impact of patient factors on operative duration during laparoscopic cholecystectomy: evaluation from the National Surgical Quality Improvement Program database. American journal of surgery 212(2): 289–296. doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.01.024

86. Lumley T (2004) Analysis of Complex Survey Samples. J. Stat. Soft. 9(8). doi: 10.18637/jss.v009.i08

87. Lumley T (2010) Complex Surveys: A Guide to Analysis Using R, 1st edn. John Wiley & Sons Incorporated

88. Martucci VL, Pacak K (2014) Pheochromocytoma and paraganglioma: diagnosis, genetics, management, and treatment. Current problems in cancer 38(1): 7–41. doi: 10.1016/j.currproblcancer.2014.01.001.

89. Megerle F, Fassnacht M (2017) Phäochromozytom richtig erkennen, behandeln und nachsorgen (Pheochromocytoma - Current Recommendations on Diagnostics, Therapy and Follow-up). Deutsche medizinische Wochenschrift (1946) 142(24): 1797–1800. doi: 10.1055/s-0043-112777

90. Miguel A. Hernan, James M. Robins (2024) Causal Inference: What If. https://content.sph.harvard.edu/wwwhsph/sites/1268/2024/01/hernanrobins_WhatIf_2jan24.pdf?utm. Accessed 02 Nov 2025

91. Müllner M (2002) Die Kohortenstudie. In: Müllner M (ed) Erfolgreich wissenschaftlich Arbeiten in der Klinik. Springer Vienna, Vienna, pp 75–79

92. Naranjo J, Dodd S, Martin YN (2017) Perioperative Management of Pheochromocytoma. Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia 31(4): 1427–1439. doi: 10.1053/j.jvca.2017.02.023

93. Naruse M, Satoh F, Tanabe A et al. (2018) Efficacy and safety of metyrosine in pheochromocytoma/paraganglioma: a multi-center trial in Japan. Endocr J 65(3): 359–371. doi: 10.1507/endocrj.EJ17-0276

94. Nazari MA, Hasan R, Haigney M et al. (2023) Catecholamine-induced hypertensive crises: current insights and management. The lancet. Diabetes & endocrinology 11(12): 942–954. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00256-5

95. Neumann HPH, Young WF, Eng C (2019) Pheochromocytoma and Paraganglioma. The New England journal of medicine 381(6): 552–565. doi: 10.1056/NEJMra1806651

96. Nicholson JP, Vaughn ED, Pickering TG et al. (1983) Pheochromocytoma and prazosin. Annals of internal medicine 99(4): 477–479. doi: 10.7326/0003-4819-99-4-477

97. Online GL (2022) Dibenzyran® 10, 10 mg Hartkapseln. https://www.gelbe-liste.de/produkte/Dibenzyran-10-10-mg-Hartkapseln_14320/fachinformation. Accessed 29 Oct 2022

98. Pang Y, Gupta G, Jha A et al. (2019) Nonmosaic somatic HIF2A mutations associated with late onset polycythemia-paraganglioma syndrome: Newly recognized subclass of polycythemia-paraganglioma syndrome. Cancer 125(8): 1258–1266. doi: 10.1002/cncr.31839

99. Patel HV, Srivastava A, Becker MD et al. (2021) From Diagnosis to Therapy-PET Imaging for Pheochromocytomas and Paragangliomas. Current urology reports 22(1): 2. doi: 10.1007/s11934-020-01021-x

100. (1997) Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. Mit 67 Tabellen, 3., neubearb. Aufl. Parey, Berlin

101. (2024) Phenoxybenzamine: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online. https://go.drugbank.com/drugs/DB00925. Accessed 26 Nov 2024

102. Plumb DC (1999) Veterinary drug handbook, 3rd ed. Distributed by Iowa State University Press, Ames

103. Prichard BN, Renondin JC, Tomlinson B (1988) Clinical pharmacology of urapidil. Journal of hypertension. Supplement : official journal of the International Society of Hypertension 6(2): S13-9. doi: Review

104. Prichard BN, Tomlinson B, Renondin JC (1989) Urapidil, a multiple-action alpha-blocking drug. The American journal of cardiology 64(7): 11D-15D. doi: 10.1016/0002-9149(89)90689-9

105. Prys-Roberts C (2000) Phaeochromocytoma--recent progress in its management. British journal of anaesthesia 85(1): 44–57. doi: 10.1093/bja/85.1.44

106. Ramakrishna H (2015) Pheochromocytoma resection: Current concepts in anesthetic management. Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology 31(3): 317–323. doi: 10.4103/0970-9185.161665

107. Rezkallah E, Elsaify A, Hanna R et al. (2023) Correlation between the size of pheochromocytoma and the level of metanephrines. Endocrine regulations 57(1): 183–190. doi: 10.2478/enr-2023-0022

108. ROSENBAUM PR, Rubin DB (1983) The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. Biometrika 70(1): 41–55. doi: 10.1093/biomet/70.1.41

109. Rosenkranz GK (2010) A note on the Hodges-Lehmann estimator. Pharmaceutical statistics 9(2): 162–167. doi: 10.1002/pst.387

110. Rubin DB (1973) Matching to Remove Bias in Observational Studies. Biometrics 29(1): 159. doi: 10.2307/2529684

111. Rubin DB (2001) Using propensity scores to help design observational studies: Application to the tobacco litigation. Health Services and Outcomes Research Methodology 2(3/4): 169–188. doi: 10.1023/A:1020363010465

112. S. Mense (2023) Hämodynamisches Management einer Patientin mit einem Phäochromozytom mittels transpulmonaler Thermodilution – ein Fallbericht. Anästhesiologie und Intensivmedizin(64): 296–302

113. Saavedra T JS, Nati-Castillo HA, Valderrama Cometa LA et al. (2024) Pheochromocytoma: an updated scoping review from clinical presentation to management and treatment. Frontiers in endocrinology 15: 1433582. doi: 10.3389/fendo.2024.1433582

114. Schofer J, Tews A (1985) Der Clonidin-Hemmtest: eine Hilfe in der Diagnostik und postoperativen Therapiekontrolle beim Phäochromozytom (The clonidine inhibition test: an aid in the diagnosis and postoperative therapeutic control in pheochromocytoma). Deutsche medizinische Wochenschrift (1946) 110(37): 1403–1407. doi: 10.1055/s-2008-1069018

115. Seaman SR, Vansteelandt S (2018) Introduction to Double Robust Methods for Incomplete Data. Statistical science : a review journal of the Institute of Mathematical Statistics 33(2): 184–197. doi: 10.1214/18-STS647

116. Steib A, Collin F, Stojeba N et al. (1996) Utilisation de l'urapidil au cours de la chirurgie du phéochromocytome. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 15(2): 142–148. doi: 10.1016/0750-7658(96)85035-0

117. Steinsapir J, Carr AA, Prisant LM et al. (1997) Metyrosine and pheochromocytoma. Archives of internal medicine 157(8): 901–906

118. Stuart EA (2010) Matching methods for causal inference: A review and a look forward. Statistical science : a review journal of the Institute of Mathematical Statistics 25(1): 1–21. doi: 10.1214/09-STS313

119. Szatko A, Glinicki P, Gietka-Czernel M (2023) Pheochromocytoma/paraganglioma-associated cardiomyopathy. Frontiers in endocrinology 14: 1204851. doi: 10.3389/fendo.2023.1204851

120. Tanabe A, Katabami T, Hashimoto S et al. (2025) Japan Endocrine Society Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma 2025. Endocr J. doi: 10.1507/endocrj.EJ25-0165

121. Tauzin-Fin P, Barrucand K, Sesay M et al. (2020) Peri-operative management of pheochromocytoma with intravenous urapidil to prevent hemodynamic instability: A 17-year experience. Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology 36(1): 49–54. doi: 10.4103/joacp.JOACP_71_18

122. Tauzin-Fin P, Sesay M, Gosse P et al. (2004) Effects of perioperative alpha1 block on haemodynamic control during laparoscopic surgery for phaeochromocytoma. British journal of anaesthesia 92(4): 512–517. doi: 10.1093/bja/aeh083

123. Temple WJ, Voitk AJ, Thomson AE et al. (1977) Phenoxybenzamine blockade in surgery of pheochromocytoma. Journal of Surgical Research 22(1): 59–64. doi: 10.1016/0022-4804(77)90125-1

124. Thekekara J, Gunasekharan A, Kwon Y et al. (2020) Catecholamine-induced cardiomyopathy and multiple organ failure in pheochromocytoma. Journal of community hospital internal medicine perspectives 10(5): 480–482. doi: 10.1080/20009666.2020.1796277

125. Thomas Lumley, Peter Gao, Ben Schneider survey: Analysis of Complex Survey Samples. https://cran.r-project.org/web/packages/survey/survey.pdf. Accessed 02 Nov 2025

126. Thomas Lumley, Peter Gao, Ben Schneider survey: Analysis of Complex Survey Samples. https://cran.r-project.org/web/packages/survey/survey.pdf. Accessed 25 Nov 2024

127. Thompson LDR (2002) Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. The American journal of surgical pathology 26(5): 551–566. doi: 10.1097/00000478-200205000-00002

128. Tsiomidou S, Pamporaki C, Geroula A et al. (2022) Clonidine suppression test for a reliable diagnosis of pheochromocytoma: When to use. Clinical endocrinology 97(5): 541–550. doi: 10.1111/cen.14724

129. Tsirlin A, Oo Y, Sharma R et al. (2014) Pheochromocytoma: a review. Maturitas 77(3): 229–238. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.12.009

130. (2025) t-Test, Chi-Quadrat, ANOVA, Regression, Korrelation. https://datatab.de/tutorial/t-test?utm_source=chatgpt.com. Accessed 15 Apr 2025

131. (2024) Urapidil: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online. https://go.drugbank.com/drugs/DB12661. Accessed 26 Nov 2024

132. van der Zee PA, Boer A de (2014) Pheochromocytoma: a review on preoperative treatment with phenoxybenzamine or doxazosin. The Netherlands journal of medicine 72(4): 190–201

133. van Zwieten PA (1989) Pharmacologic profile of urapidil. The American journal of cardiology 64(7): 1D-6D. doi: 10.1016/0002-9149(89)90687-5

134. VanderWeele TJ, Ding P (2017) Sensitivity Analysis in Observational Research: Introducing the E-Value. Annals of internal medicine 167(4): 268–274. doi: 10.7326/M16-2607

135. Vindenes T, Crump N, Casenas R et al. (2013) Pheochromocytoma causing cardiomyopathy, ischemic stroke and acute arterial thrombosis: a case report and review of the literature. Connecticut medicine 77(2): 95–98. doi: Case

136. W. M. Manger, R. W. Gifford, Jr. (2002) Pheochromocytoma. How to Diagnose, How to Treat. The journal of clinical hypertension(4): 62–72

137. Wang J, Liu Q, Jiang S et al. (2023) Preoperative α-blockade versus no blockade for pheochromocytoma-paraganglioma patients undergoing surgery: a systematic review and updated meta-analysis. International journal of surgery (London, England) 109(5): 1470–1480. doi: 10.1097/JS9.0000000000000390

138. Wikipedia (2023) Kohortenstudie. https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Kohortenstudie&oldid=239401830. Accessed 26 Nov 2024

139. Wikipedia (2024) Hodges–Lehmann estimator. https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Hodges–Lehmann_estimator&oldid=1220830154. Accessed 25 Nov 2024

140. Wikipedia (2024) Inzidentalom. https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Inzidentalom&oldid=249556401. Accessed 26 Nov 2024

141. Wikipedia (2024) Störfaktor. https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Störfaktor&oldid=249703751. Accessed 29 Nov 2024

142. Wilcoxon F (1945) Individual Comparisons by Ranking Methods. Biometrics Bulletin 1(6): 80. doi: 10.2307/3001968

143. Yip L, Duh Q-Y, Wachtel H et al. (2022) American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Adrenalectomy: Executive Summary. JAMA surgery 157(10): 870–877. doi: 10.1001/jamasurg.2022.3544

144. Zhang Z, Kim HJ, Lonjon G et al. (2019) Balance diagnostics after propensity score matching. Annals of Translational Medicine 7(1). doi: 10.21037/atm.2018.12.10

145. Zhao Q, Percival D (2017) Entropy Balancing is Doubly Robust. Journal of Causal Inference 5(1). doi: 10.1515/jci-2016-0010

9 Anhang

9.1 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrenden waren in Marburg: Adamciewicz; Adeberg; Aksoy; Almohammad; Bartsch; Bauer; Bauer; Bauer; Becker; Becker; Becker; Becker; Benescu; Besgen; Bette; Birk; Bogdan; Brehm; Brückner; Burchert; Cetin; Chatzis; Chung; Czubayko; Decruppe; Denkert; Dielmann; Feuser; Fritz; Fritz; Fuchs-Winkelmann; Gaik; Gazy; Geisel; Geraedts; Görg; Gress; Gress; Grgic; Günther; Gurschi; Hartwig; Hertl; Hey; Hildebrandt; Hoch; Höbenreich; Holzer; Homberg; Hoyer; Huber; Irqsusi; Janzen; Jerrentrup; Josephs; Kalder; Kanngießer; Kernbach-Wighton; Kinscherf; Kircher; Kirschbaum; Kluge; Knipper; Kruse; Lill; Limame; Lohoff; Lüsebrink; Luster; Mahnken; Maier; Mand; Mand; Marcus; Maurer; Milani; Moll; Mühlenbein; Müller; Müller; Nenadic; Neubauer; Neumüller; Nimsky; Nolte; Oberwinkler; Oliver; Pagenstecher; Paul; Pedrosa; Pfützner; Pöttgen; Pojskic; Preisig-Müller; Quint; Rastan; Rastan; Renz; Richter; Rode; Roelcke; Rost; Ruchholtz; Rust; Sahmland; Schieffer; Schmeck; Schmidt; Schmitz; Schröder; Schu; Schütz; Schulze; Schumacher; Seifart; Seitz; Sekundo; Sevcic; Stahl; Steiniger; Stiewe; Stuck; Thieme; Timmermann; Vogelmeier; Volberg; Vorwerk; Wagner; Weihe; Westermann;Wilhelm; Worzfeld; Wrocklage; Wulf

9.2 Danksagung

Für Betreuung und fachliche Begleitung danke ich Frau Prof. Katharina Holzer, FEBS (Leiterin endokrine Chirurgie der Klinik für Visceral- Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Marburg). Für die Unterstützung beim Zugang zur Datenerhebung, und die Organisation danke ich den Mitarbeitenden der Sekretariate der Klinik für Viszeral-Thorax- und Gefäßchirurgie sowie den Mitarbeitern des Klinikarchivs. PD Dr. Hans-Helge Müller (Institut für medizinische Bioinformatik und Biostatistik der Philipps-Universität Marburg) danke ich für die methodische Beratung und die statistische Unterstützung. Meiner Familie danke ich für Rückhalt während der Bearbeitung.

Für eine stilistische Überarbeigung und Strukturvorschläge kam ChatGPT (OpenAI) punktuell zum Einsatz. Datenaufbereitung, statistische Analysen und inhaltliche Interpretationen erfolgten stets unabhängig. Es wurden keine vertraulichen Informationen verarbeitet. Sämtliche fachliche Aussagen und Bewertungen stammen von mir.