

Anaesthesiologie 2022 · 71:852–857  
<https://doi.org/10.1007/s00101-022-01175-y>  
 Eingegangen: 20. März 2022  
 Überarbeitet: 14. Juni 2022  
 Angenommen: 21. Juni 2022  
 Online publiziert: 18. Juli 2022  
 © Der/die Autor(en) 2022



# Thrombotischer Verschluss der extrakorporalen Zirkulation während hepatischer Chemosaturation trotz zielgerechter Antikoagulation

## Ein Fallbericht

M. Kuhner<sup>1</sup> · B. Tan<sup>1</sup> · M. O. Fiedler<sup>1</sup> · O. Biecker<sup>2</sup> · B. Klein<sup>2</sup> · D. H. Chang<sup>3</sup> · M. A. Weigand<sup>1</sup> · M. Dietrich<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; <sup>2</sup> Abteilung für Kardiotechnik, Klinik für Herzchirurgie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; <sup>3</sup> Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

### Zusammenfassung

Die perkutane hepatische Chemosaturation ist eine Behandlungsoption bei nichtresektablen primären oder sekundären Lebertumoren. Dabei wird der Bereich der Lebervenenmündung der Vena cava inferior (VCI) mittels 2 Ballons von der Zirkulation isoliert, sodass die systemische Verteilung des über die Leberarterie applizierten Chemotherapeutikums Melphalan verhindert wird. Nach Passage der Leber und venöser Drainage aus der retrohepatischen VCI durchläuft das chemosaturierte Blut 2 parallel geschaltete extrakorporale Filter. Anschließend wird das gereinigte Blut jugulär rückgeführt. Das Verfahren geht oft mit einer ausgeprägten hämodynamischen Instabilität einher, deren Ursache nicht abschließend geklärt ist. Zusätzlich stellt das Gerinnungsmanagement eine Herausforderung dar. Die Autoren berichten von einem Fall, bei dem sich trotz ausreichender „activated clotting time“ (ACT) ein Thrombus im rückführenden Schenkel der extrakorporalen Zirkulation bildete. Gezielte Problemsuche und -lösung waren parallel zur hämodynamischen Stabilisierung und interdisziplinären Zusammenarbeit notwendig, um die Intervention erfolgreich durchzuführen und der Patientin eine sichere Therapie zukommen zu lassen.

### Schlüsselwörter

Komplikationsmanagement · Gerinnung · Hämodynamik · Chemoperfusion · Melphalan

### Einleitung

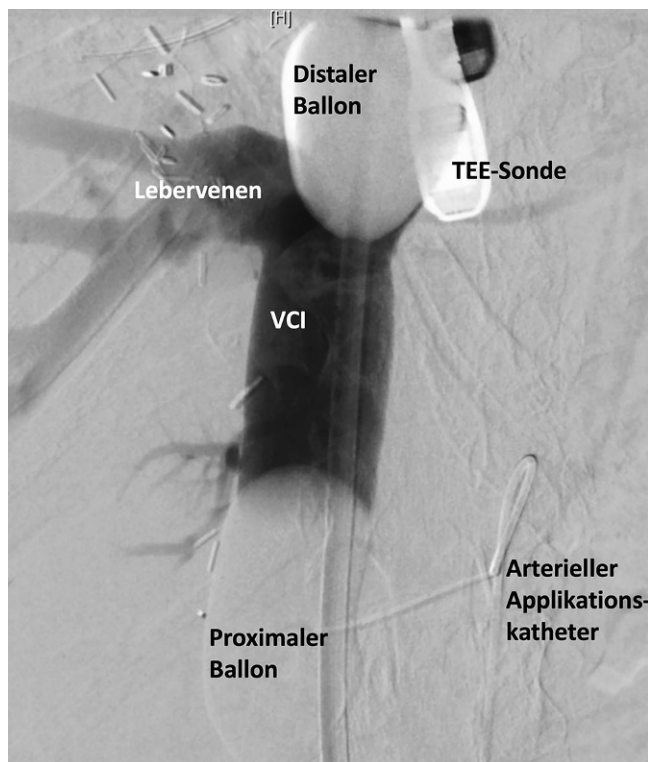
Fernmetastasen sind eine häufige Diagnose bei Aderhautmelanomen und werden in der Literatur mit bis zu 50% beschrieben. Die Lokalisation ist meist hepatisch, was für die Patienten oft prognoseentscheidend ist [2, 5, 7, 10, 13]. Mit der hepatischen Melphalanchemosaturierung existiert ein vergleichsweise neues Verfahren zur selektiven Hochdosistherapie von Lebertumoren, das in spezialisierten Zentren durchgeführt werden kann [1, 4, 6, 9]. Um die systemi-

sche Wirkung des über die Leberarterie applizierten Chemotherapeutikums Melphalan zu vermeiden, wird die Vena cava inferior (VCI) im Bereich der Lebervenenmündung mittels eines Doppelballonkatheters isoliert. Das dort über diesen Katheter drainierte, chemosaturierte Blut wird mittels diesem speziellen CHEMOSAT®-Katheter- und CHEMOSAT®-Filtersystems (Fa. Delcath Systems, Inc. New York, NY, USA) vom systemischen Kreislauf separiert ([3]; **Abb. 1**). Vor dem eigentlichen Eingriff erfolgen eine diagnostische Angiographie



QR-Code scannen & Beitrag online lesen





**Abb. 2** ◀ Kavogramm mit Kontrastmittel als digitale Substraktionsangiographie (DSA) mit geblocktem Doppelballonkatheter in situ, VCI Vena cava inferior, TEE transösophageale Echokardiographie

untersucht. Weitere Komplikationen betrafen v. a. Blutungen im Bereich der Gefäßzugänge mit häufig leichten, teilweise jedoch auch schwereren Verläufen mit Notwendigkeit der Reintubation und angiographischer Reintervention. Ein Anstieg der Transaminasen sowie Blutbildveränderungen wie Thrombozytopenie, Anämie und Neutropenie werden als häufige, teils transiente, oft jedoch auch transfusionspflichtige, laborchemische postinterventionelle Veränderungen beschrieben [7–9, 14]. Ein thrombotischer Verschluss ist eine gefürchtete Komplikation an der EKZ und wurde bereits in einer prospektiven Phase-II-Studie beschrieben [12]. Unserer Kenntnis nach existieren bisher jedoch noch keine publizierten detaillierten Fallberichte über eine periinterventionelle Koagelbildung in einem CHEMOSAT®-System trotz ACT-gesteuerter vermeintlich suffizienter Antikoagulation.

### Fallbericht

Wir berichten von einer 68-jährigen Patientin mit hepatisch metastasiertem Aderhautmelanom, die sich zur elektiven Durchführung der zweiten hepatischen Chemosaturation vorstellte. Die erste Che-

mosaturation war 6 Wochen zuvor durch unser anästhesiologisches und radiologisches Team komplikationslos durchgeführt worden.

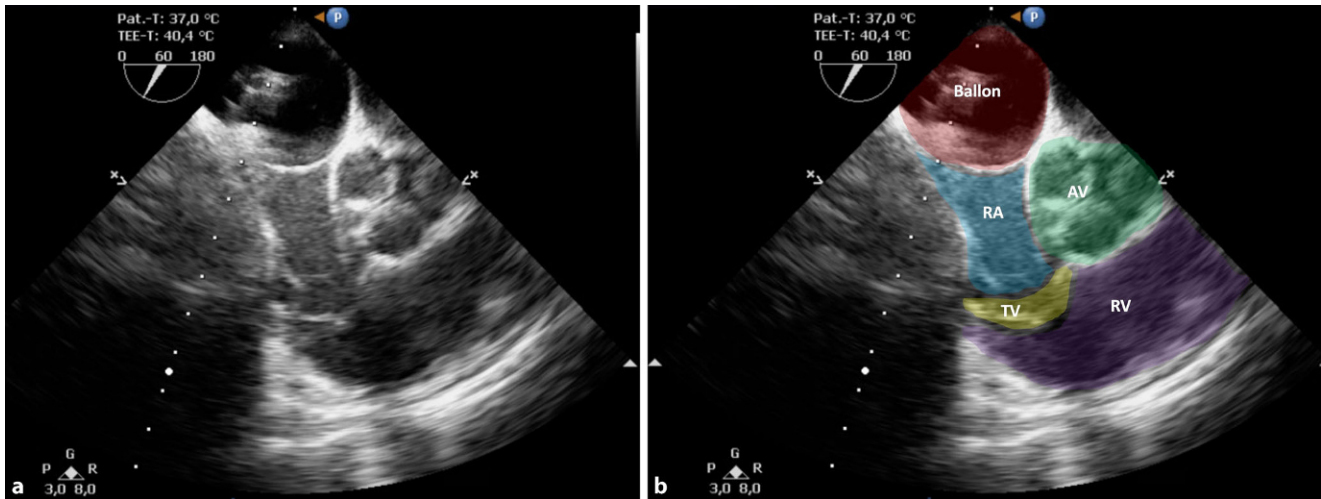
Die Vorbereitung der Patientin verlief ereignislos. Mit Ausnahme von mehreren vorbeschriebenen Leberteilresektionen bei multipler hepatischer Metastasierung des Aderhautmelanoms sowie metastasensuspikten, jedoch größenkonstanten ossären Läsionen im Lendenwirbelkörper 3 und dem Beckenkamm bestanden keine signifikanten Vorerkrankungen. Insbesondere lagen keine kardiopulmonalen oder hämostaseologischen Begleiterkrankungen vor. Das Ausgangslabor war bis auf eine Hyperfibrinogenämie (6,54 g/l) und einer milden Thrombozytose (509/nl) unauffällig. Insbesondere die Antithrombin-III-Aktivität lag mit 108,5% im Normbereich.

Am Interventionstag erfolgte die problemlose Narkoseeinleitung mittels Sufentanil, Propofol und Rocuronium. Die Aufrechterhaltung wurde mit Remifentanil und Sevofluran durchgeführt. Die Ausstattung der Patientin umfasste neben der Intubationsnarkose und den interventionsbedingt notwendigen Kathetern eine invasive Druckmessung über die A. radi-

alis, einen zentralen Venenkatheter sowie die transösophageale Echokardiographie (TEE). Ein persistierendes Foramen ovale (PFO) wurde bereits im Rahmen der ersten Chemosaturation mittels TEE ausgeschlossen. Neben der Möglichkeit zum PFO-Ausschluss wird die TEE zur sicheren Platzierung des Doppelballonkatheters in ausreichender Entfernung zur Trikuspidalklappe verwendet (Abb. 3). Zudem kann sie zur Steuerung der hämodynamischen Therapie während Phasen ausgeprägter hämodynamischer Instabilität hilfreich sein.

Die Ausgangs-ACT (i-STAT Alinity Analyzer; Fa. Abbott Point of Care Diagnostics, Princeton, NY, USA) wurde mit 117 s bestimmt. Nach Gabe von 30.000 I.E. (440 I.E./kgKG) unfraktioniertem Heparin (UFH) i.v. lag diese mit 370 s noch unterhalb des Zielwertes von mindestens 400 s, sodass weitere 10.000 I.E. UFH (ca. 150 I.E./kgKG) appliziert wurden. Hierunter stieg die ACT auf 560 s an, sodass die Voraussetzungen für die EKZ gegeben waren. Diese wurde mit der Biomedicus Bio-Console 560 Centrifugal Pump (Fa. Medtronic, Minneapolis, MN, USA) durchgeführt. Das Priming war zuvor durch die Kollegen der Kardiotechnik mit Sterofundin ISO, 150 ml 5%iger Humanalbuminlösung sowie 5000 I.E. UFH durchgeführt worden.

Vor hepatischer Applikation des Melphalans wurden die beiden Ballons in der inferioren V. cava geblockt. Durch den reduzierten venösen Rückstrom kam es zu der erwarteten hämodynamischen Beeinträchtigung der Patientin. Echokardiographisch zeigte sich eine hyperdynamie biventrikuläre Pumpfunktion mit reduzierter ventrikulärer Füllung. Es zeigten sich keine Zeichen der Rechtsherzbelastung. Die Hämodynamik wurde differenziert mit kristalloidem Flüssigkeitsersatz und Vasopressoren behandelt. Primärer Vasopressor war Noradrenalin, welches zu diesem Zeitpunkt von 0,05 µg/kgKG und min bis auf 0,7 µg/kgKG und min gesteigert werden musste. Zusätzlich musste Vasopressin mit 0,03 I.E./min etabliert werden. Eine derartige hämodynamische Instabilität war für uns zu diesem frühen Zeitpunkt ungewöhnlich, da der Blutfluss der EKZ aktuell noch über den Bypass an den beiden Filtern vorbeigeführt wurde, die im Regelfall für den wesentlichen



**Abb. 3** ▲ Transösophageale Echokardiographie. **a** Natives Bild, **b** mit Beschriftung von distalem Ballon, rechtem Atrium (RA), Trikuspidalklappe (TV), rechtem Ventrikel (RV) und Aortenklappe (AV)

Anteil der hämodynamischen Instabilität verantwortlich gemacht und daher erst aufgeschaltet werden, wenn das Melphalan applikationsbereit ist. Eine weitere Auffälligkeit war ein nach kurzer Zeit hoher rückführender Druck bei gleichzeitig beinahe sistiertem Fluss der EKZ. Der hierdurch fehlende venöse Rückstrom war eine mögliche Erklärung für die ausgeprägte hämodynamische Reaktion. Die Auffälligkeiten von Hämodynamik und EKZ wurden umgehend im Team kommuniziert. So wurde der Entschluss gefasst, das Melphalan zunächst nicht zu applizieren und eine strukturierte Fehlersuche durchzuführen. Nach Verabreichung der Melphalanhochdosis kann das Verfahren erst nach einer 30-minütigen Auswaschphase über die Chemofilter unterbrochen werden, da andernfalls eine toxische Menge Melphalan in die systemische Zirkulation gelangen würde. Da die EKZ und somit auch die Chemofilter zu diesem Zeitpunkt jedoch nicht funktionsfähig waren, hätte eine Melphalanapplikation möglicherweise schwerwiegende Folgen. Der initiale Verdacht, einer Fehllage der rückführenden Schleuse, konnte durch die kontrastmittelgestützte röntgenologische Lagekontrolle sicher ausgeschlossen werden. Es zeigte sich nach Diskonexion des rückführenden Schenkels von der Schleuse kein suffizienter Fluss, sodass das Problem auf den rückführenden Teil der EKZ distal der Pumpe eingegrenzt wurde. Um Zeit zur Identifizierung des Problems zu gewinnen,

wurden die kavalen Ballons entblockt. Hierunter konnte die Noradrenalinosis reduziert und Vasopressin ausgeschlichen werden. Es bestand jedoch weiterhin ein Noradrenalinbedarf von 0,17 µg/kgKG und min. Währenddessen konnte durch den Kollegen der Kardiotechnik durch gezielte Suche ein Thrombus im arteriellen Filter des rückführenden Schenkels festgestellt werden. Dieser konnte zügig durch einen baugleichen Filter ersetzt werden, sodass ein kompletter Wechsel der EKZ und erneutes Priming, mit entsprechendem erheblichem Zeitverlust, vermieden werden konnten. Eine in der Zwischenzeit bestimmte ACT zeigte 460 s und lag somit noch im Zielbereich. Veranlasst durch die klinisch beobachtete Thrombenbildung wurden dennoch weitere 10.000 I.E. (ca. 150 I.E./kgKG) UFH verabreicht, mit dem Ziel, eine erhöhte ACT > 500 s zu erreichen. Diese lag nach dem Bolus bei 568 s. Nach Rekonexion der EKZ und erneutem Blocken der beiden Ballons konnte nun ein suffizienter Fluss von 0,5 l/min mit akzeptablem Druck von 90 mm Hg im rückführenden Schenkel erreicht werden. Somit konnten die beiden Chemofilter zugeschaltet werden. Hierunter zeigte sich ein erneut deutlich ansteigender Katecholaminbedarf mit Dosierungen von Noradrenalin bis 1,2 µg/kgKG und min und Vasopressin bis 0,06 IU/min. Unter dieser Therapie zeigte sich eine stabilisierte Hämodynamik für die restliche Intervention. Mit einem

weiteren UFH-Bolus von 10.000 I.E. (ca. 150 I.E./kgKG) blieb die ACT weiterhin im Zielbereich, und es zeigten sich keine weiteren thrombotischen Ereignisse, sodass die Chemosaturation erfolgreich durchgeführt werden konnte. Mit dem Ende der extrakorporalen Filtration und dem Entlocken des Doppelballonkatheters konnte die katecholaminerge Unterstützung erwartungsgemäß deutlich reduziert und zur unmittelbar postinterventionellen Extubation komplett beendet werden. Nach Beendigung der EKZ wurde die Heparinwirkung mittels 22.000 I.E. Protamin (ca. 325 I.E./kgKG, entsprechend ca. 35 % der kumulativen UFH-Dosis) aufgehoben, wodurch sich eine postinterventionelle ACT von 133 s ergab. Gesamtbilanz bis zu diesem Zeitpunkt waren eine Einfuhr von 6000 ml Kristalloiden, 200 ml 20%iger Humanalbuminlösung (HA), 150 ml 5%iger HA durch das Priming der EKZ sowie 300 ml Erythrozytenkonzentrat (EK). Durch Punktion, Diskonexionen, Spülen und Systemteilwechsel ergaben sich ein Blutverlust von ca. 500 ml sowie eine Ausscheidung von 750 ml Urin über 6 h. Ein Transfusionsbedarf zeigt sich nach Erfahrung der Autoren hier nicht regelhaft. In diesem Fall zeigte sich durch den genannten Blutverlust sowie durch Dilution allerdings ein Hb-Abfall bis 6,8 g/dl, wodurch die Indikation zur EK-Transfusion gestellt wurde. Die Patientin konnte unmittelbar postinterventionell wach, spontan atmend, kardiozirkulatorisch stabil und ohne er-

kennbares neurologisches Defizit auf der Intensivstation übergeben werden.

### Diskussion

Thrombotische Ereignisse sind bedrohliche Komplikationen extrakorporaler Verfahren. Zwar war in diesem Fall nicht die Kreislauf- und/oder Lungenfunktion, wie beim „extracorporeal life support“ (ECLS) oder der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO), von der EKZ abhängig; nichtsdestotrotz ergaben sich aus der Komplikation eine erhebliche hämodynamische Problematik und Bedrohung der Patientin. Außerdem musste der Abbruch des Verfahrens in Betracht gezogen werden. Wäre die Komplikation nach Gabe des Melphalans aufgetreten, hätte dies möglicherweise lebensbedrohliche Folgen durch die systemische Applikation und Toxizität des hochdosierten Chemotherapeutikums gehabt. Die interdisziplinäre Diskussion im Rahmen der Komplikation wurde hier lösungsorientiert geführt, um das Problem zu identifizieren. Nachdem dies erfolgt war, stellte sich die Frage, ob die EKZ ausreichend zeitnah wieder suffizient reetabliert werden konnte und die Verzögerung für die Patientin bei bestehender ausgeprägter hämodynamischer Instabilität sowie die zu erwartende weitere Destabilisierung durch das Aufschalten der Chemofilter medizinisch vertreten werden konnten. Es musste in Betracht gezogen werden, dass weitere thrombotische Ereignisse mit oben beschriebenen katastrophalen Folgen möglich gewesen wären. Als sich abzeichnete, dass die EKZ zeitnah reetabliert werden konnte und der Patientenzustand auf oben genanntem Niveau stabil blieb, fiel die interdisziplinäre Entscheidung, das Verfahren unter höheren ACT-Zielwerten von 500 s und engmaschiger Kontrolle alle 15–20 min fortzuführen. Die genaue Ursache der Thrombose konnte letztlich nicht sicher identifiziert werden. Ausgeschlossen werden konnten Fehlmessungen der ACT, z. B. durch Abnahme aus dem Heparinlumen, sowie geknickte Leitungen, die durch eine Stase die Gerinnung auslösen könnten. Auch eine verlängerte Zeit vom Einbringen des Doppelballonkatheters bis zum Start der EKZ kann durch Stase und Gerinnungsaktivierung durch Fremdoberflächenkontakt ei-

ne mögliche Quelle von Thromben sein. Dies führte in der Folge des beschriebenen Falls zur Änderung des Arbeitsablaufs, so dass fortan der Doppelballonkatheter bereits an die EKZ konnektiert und retrograd „geprimt“ eingeführt wird, um die Zeit bis zum Start der EKZ zu minimieren. Die vorbestehende Hyperfibrinogenämie und milde Thrombozytose könnten ebenfalls zur Thrombusformation beigetragen haben und könnten für zukünftige Prozeduren eine großzügigere Antikoagulation mit höherem ACT-Ziel erwägen lassen.

#### Fazit für die Praxis

**Die Chemosaturation ist eine auch aus anästhesiologischer Sicht herausfordernde Intervention mit dem Fokus auf:**

- differenzierter hämodynamischer Stabilisierung,
- sorgfältiger Balance pro-/antikoagulatorischer Maßnahmen.

**Die sichere Durchführung erfordert neben anästhesiologischen Kenntnissen und Fertigkeiten auch detailliertes Wissen über die Intervention an sich sowie eine lösungs- und patientenorientierte Zusammenarbeit im multiprofessionellen Team.**

#### Korrespondenzadresse



#### Dr. med. M. Kuhner, DESAIC

Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 420, 69120 Heidelberg, Deutschland  
manuel.kuhner@med.uni-heidelberg.de

**Funding.** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

#### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** M. Kuhner, B. Tan, M. Fiedler, O. Biecker, B. Klein, D.H. Chang, M.A. Weigand und M. Dietrich geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

#### Literatur

1. Bruning R, Tiede M, Schneider M et al (2020) Unresectable hepatic metastasis of uveal melanoma: hepatic chemosaturation with high-dose melphalan-long-term overall survival negatively correlates with tumor burden. *Radiol Res Pract* 2020:5672048. <https://doi.org/10.1155/2020/5672048>
2. Carvajal RD, Schwartz GK, Tezel T et al (2017) Metastatic disease from uveal melanoma: treatment options and future prospects. *Br J Ophthalmol* 101:38–44
3. Delcath Systems Inc. (2021) Chemosat Hepatisches Applikationssystem Für Melphalan-Hydrochlorid zur Injektion – Gebrauchsanweisung
4. Dewald CLA, Warnke MM, Bruning R et al (2021) Percutaneous hepatic perfusion (PHP) with melphalan in liver-dominant metastatic uveal melanoma: the German experience. *Cancers (Basel)*. <https://doi.org/10.3390/cancers14010118>
5. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ et al (2005) Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: collaborative ocular melanoma study group report no. 26. *Arch Ophthalmol* 123:1639–1643
6. Ferrucci PF, Cocorocchio E, Bonomo G et al (2021) A new option for the treatment of Intrahepatic cholangiocarcinoma: percutaneous hepatic perfusion with CHEMOSAT delivery system. *Cells*. <https://doi.org/10.3390/cells10010070>
7. Forster MR, Rashid OM, Perez MC et al (2014) Chemosaturation with percutaneous hepatic perfusion for unresectable metastatic melanoma or sarcoma to the liver: a single institution experience. *J Surg Oncol* 109:434–439

8. Glazer ES, Zager JS (2017) Chemosaturation with percutaneous hepatic perfusion in unresectable hepatic metastases. *Cancer Control* 24:96–101
9. Hughes MS, Zager J, Faries M et al (2016) Results of a randomized controlled multicenter phase III trial of percutaneous hepatic perfusion compared with best available care for patients with melanoma liver metastases. *Ann Surg Oncol* 23:1309–1319
10. Kastelan S, Mrazovac Zimac D, Ivankovic M et al (2022) Liver metastasis in uveal melanoma—treatment options and clinical outcome. *Front Biosci* 27:72
11. Mcewan PE, Bailey L, Trost D et al (2018) Percutaneous hepatic perfusion with filtered melphalan for localized treatment of metastatic hepatic disease: a risk assessment. *Int J Toxicol* 37:434–447
12. Meijer TS, Burgmans MC, Fiocco M et al (2019) Safety of percutaneous hepatic perfusion with melphalan in patients with unresectable liver metastases from ocular melanoma using the Delcath systems' second-generation Hemofiltration system: a prospective non-randomized phase II trial. *Cardiovasc Intervent Radiol* 42:841–852
13. Rossi E, Croce M, Reggiani F et al (2021) Uveal melanoma metastasis. *Cancers (Basel)*. <https://doi.org/10.3390/cancers13225684>
14. Struck MF, Kliem P, Ebel S et al (2021) Percutaneous hepatic melphalan perfusion: single center experience of procedural characteristics, hemodynamic response, complications, and postoperative recovery. *PLoS ONE* 16:e254817
15. Vogel A, Gupta S, Zeile M et al (2017) Chemosaturation percutaneous hepatic perfusion: a systematic review. *Adv Ther* 33:2122–2138

## Thrombotic occlusion of the extracorporeal circulation during hepatic chemosaturation despite targeted anticoagulation. A case report

Percutaneous hepatic chemosaturation is a treatment option for unresectable primary or secondary liver tumors. In this procedure the part of the inferior vena cava (VCI) that collects blood from the hepatic veins is isolated using a double balloon catheter. Like this, systemic distribution of the chemotherapeutic agent melphalan which is administered via the hepatic artery can be prevented. After passage through the liver and drainage from the retrohepatic VCI, the chemosaturated blood passes through two extracorporeal filters. Subsequently, the filtered blood is returned via the jugular vein. The procedure is often accompanied by severe hemodynamic instability, the cause of which is still not completely understood. In addition, coagulation management of extracorporeal circulation is often challenging. The authors report a case in which a thrombus formed in the returning leg of the extracorporeal circulation despite sufficient activated clotting time (ACT). Targeted problem search and resolution were necessary simultaneously to hemodynamic stabilization and interdisciplinary collaboration to successfully perform the intervention and provide the patient with safe treatment.

### Keywords

Complication management · Coagulation · Hemodynamic · Chemoperfusion · Melphalan