

Diplomarbeit

Hämatothorax bei PatientInnen mit medikamentös induzierter Gerinnungsstörung

eingereicht von

Timo Erkens

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Chirurgie
Abteilung für Thorax- und hyperbare Chirurgie**

unter der Anleitung von

Univ. Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Freyja-Maria Smolle-Jüttner

und Zweitbetreuung von

Dr.ⁱⁿ med. univ. Melanie Fediuk

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 01.12.2021

Timo Erkens eh.

Danksagungen

Zuerst möchte ich mich bei meiner Hauptbetreuerin Frau Univ. Prof. Dr. Smolle-Jüttner für das spannende Thema, für die gute Betreuung, für den wertvollen Rat, Ihr Engagement und die freundliche Zusammenarbeit bedanken. Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Univ. Prof. Dr. Smolle für die schnelle Hilfe bei speziellen Statistikfragen.

Besonderer Dank gilt auch meinen Eltern, Großeltern, Bruder, Freunden und Freundin ohne deren herzliche Unterstützung dieses Studium in dem Maße nicht möglich gewesen wäre, sowie allen StudienkollegInnen für die herausragende Studienzeit in Graz - ich hoffe wir können diese bei gemeinsamen Besuchen noch oft wieder aufleben lassen.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	I
Danksagungen	II
Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungen und deren Erklärung	VIII
Abbildungsverzeichnis	X
Tabellenverzeichnis	XII
Zusammenfassung	XIII
Abstract	XV
1 Einleitung	1
1.1 Hämatothorax	1
1.1.1 Überblick	1
1.1.1.1 Definition.....	1
1.1.1.2 Ätiologie / Pathogenese	1
1.1.1.3 Klinik und Diagnostik.....	3
1.1.1.4 Komplikationen und Therapie	5
1.1.2 Invasive Therapien	6
1.1.2.1 Empfehlungen bei antithrombotischer Medikation	6
1.1.2.2 Übersicht: Therapie-Algorithmus.....	6
1.1.2.3 Thoraxdrainage.....	8
1.1.2.4 Operative Ausräumung, Dekortikation, Adhäsiolyse, Blutstillung.....	10
1.1.2.5 Thorakozentese	11
1.1.2.6 Konservative Therapie	11
1.1.3 Weitere Therapiestrategien	12
1.1.3.1 Intrapleurale fibrinolytische Therapie.....	12
1.1.3.2 Lavage.....	13
1.1.3.3 Epinephrin intrapleural	13
1.1.3.4 Fixierung von Rippenfrakturen	13
1.1.4 Zusammenfassung	14
1.2 Anatomie und Physiologie	14
1.2.1 Einteilung der Brusthöhle und Physiologie der Atmung.....	14
1.3 Hämostase und Hämostasestörungen	15
1.3.1 Physiologische Blutstillung und Blutgerinnung	15
1.3.1.1 Primäre Hämostase - zelluläre Blutstillung.....	15
1.3.1.2 Mechanische Blutstillung.....	16

1.3.1.3	Sekundäre Hämostase - plasmatische Gerinnungskaskade	16
1.3.2	Hämostasesstörungen durch Antithrombotika	16
1.3.2.1	Aspirin®=Thrombo ASS®=Acetylsalicylsäure (ASS).....	16
1.3.2.2	ADP-Rezeptor Antagonisten	17
1.3.2.3	Cumarin-Derivate = Vitamin-K-Antagonisten.....	17
1.3.2.4	Direkte/Neue orale Antikoagulantien (DOAKs).....	18
1.3.2.5	Niedermolekulare Heparine	19
1.3.3	Laborwerte	20
1.3.3.1	International Normalized Ratio (INR).....	20
1.3.3.2	Aktivierete Partielle Thromboplastinzeit (aPTT)	21
2	Material und Methoden	22
2.1	Zielsetzung.....	22
2.2	Datenerhebung	22
2.2.1	Ethik	22
2.2.2	Methodik der Datenerhebung	22
2.3	Datenauswertung	23
3	Ergebnisse.....	26
3.1	Antithrombotika.....	26
3.1.1	Antithrombotische Dauermedikation und Aktivität	26
3.1.2	AT Medikamentengruppen	26
3.1.3	AT Medikamente	27
3.1.4	Thromboseprophylaxe: Lovenox vs. Fragmin	27
3.1.4.1	Lovenox vs. Fragmin: Dosierungen.....	28
3.2	Entstehung des Hämatothorax.....	29
3.2.1	HT-Ursache	29
3.2.1.1	HT-Ursache, genauer	29
3.2.2	Rippenfrakturen und andere traumatische Verletzungen	30
3.2.2.1	Nummer der frakturierten Rippe.....	31
3.2.3	Lokalisation des Hämatothorax.....	32
3.3	Zeitlicher Therapieverlauf	32
3.3.1	Krankenhaustage	32
3.3.1.1	KH-Tage	32
3.3.1.2	KH-Tage [gruppiert nach Dauer-AT]	33
3.3.1.3	KH-Tage [gruppiert nach Medikamentengruppen].....	34
3.3.1.4	KH-Tage [gruppiert nach Medikament].....	35
3.3.1.5	KH-Tage [gruppiert nach Lovenox vs. Fragmin]	35
3.3.1.6	Kaplan-Meier-Kurven	36

3.3.2	Saugdrainagetage	38
3.3.2.1	TSD-Tage	38
3.3.2.2	TSD-Tage [gruppiert nach Dauer-AT]	39
3.3.2.3	TSD-Tage [gruppiert nach Medikamentengruppen].....	40
3.3.2.4	TSD-Tage [gruppiert nach Medikamenten]	40
3.3.2.5	TSD-Tage [gruppiert nach Lovenox vs. Fragmin].....	41
3.3.2.6	Kaplan-Meier-Kurven	41
3.3.3	Dauer vom Pausieren der AT bis zur TSD-Anlage.....	43
3.3.4	Dauer von der HT-Ursache bis zur TSD-Anlage	44
3.4	Therapieverlauf.....	45
3.4.1	Invasive Therapien	45
3.4.1.1	Thoraxsaugdrainage	45
3.4.1.2	Erneute TSD-Anlage.....	46
3.4.1.3	Invasivster Eingriff im Verlauf.....	46
3.4.1.4	Aktive Hämatomausräumung	48
3.4.1.5	Dekortikation, Adhäsiolyse	48
3.4.1.6	Jet-Lavage	48
3.4.1.7	Resektion.....	48
3.4.1.8	Empyem	48
3.4.1.9	Packing.....	48
3.4.1.10	Clipping/Ligatur	48
3.4.1.11	Bei OP maximal evakuierte Blutmenge	49
3.4.1.12	Bei OP evakuierte Blutmenge [gruppiert nach Dauer-AT]	49
3.4.1.13	Bei OP evakuierte Blutmenge [gruppiert n. Medikamentengruppen]	49
3.4.1.14	Dauer von komplizierter OP bis TSD-ex [gruppiert nach Jet-Lavage].....	50
3.4.2	Erythrozytenkonzentrate.....	51
3.4.3	Hämoglobinabfall im Verlauf < 9 g/dl	51
3.4.4	Maximaler ASA-Score	52
3.4.5	Intensivbehandlung (ICU)	53
3.4.6	Zwischenzeitliche Entlassung und Wiederaufnahme	53
3.4.7	Outcome.....	54
3.4.7.1	Entlassungsart	54
3.4.7.2	Ausgang des Hämatothorax - Ende der ambulanten Kontrollen	55
3.4.7.3	Resterguss im abschließenden Thoraxröntgen	55
3.4.7.4	Persistierende Beschwerden bei der letzten ambulanten Kontrolle	56
3.4.7.5	Thrombembolische Ereignisse	56
3.5	Demografische Merkmale	57

3.5.1	Alter	57
3.5.2	Geschlecht	57
3.5.3	BMI	58
3.6	Verlauf der Blutwerte	59
3.6.1	Hämoglobin	59
3.6.1.1	Hb-Verlauf [gruppiert nach Medikamentengruppen]	61
3.6.1.2	Hb-Verlauf [gruppiert nach Lovenox vs. Fragmin]	62
3.6.2	Thrombozyten	63
3.6.3	CRP	64
3.6.4	INR nach Absetzen von Cumarinen	65
3.6.5	aPTT nach Absetzen von Cumarinen	66
4	Diskussion	68
4.1	Zusammenfassung wesentlicher Ergebnisse	68
4.1.1	Antithrombotika	68
4.1.1.1	Dauer-AT-Nein/Ja	68
4.1.1.2	PLT-.....	69
4.1.1.3	Cumarine	69
4.1.1.4	DOAKs.....	70
4.1.1.5	Thromboseprophylaxe - Lovenox vs. Fragmin	71
4.1.1.6	Fazit: Antithrombotika	71
4.1.2	Verlauf von Blutwerten.....	73
4.1.3	HT-Ursachen, Frakturen, Alter, Geschlecht	75
4.1.4	Invasive Therapien	76
4.1.5	Fazit: Hämatothorax	77
4.2	Kritische Reflexion der Studie.....	78
4.2.1	Datenaquise	78
4.2.2	Zufälligkeit und Repräsentativität der Stichprobe	78
4.2.3	Homogenität der Stichprobe	79
4.2.4	Aussagekraft der Ergebnisse.....	79
4.2.5	Fazit der Diplomarbeit	80
4.3	Zusammenfassung weiterer Forschungsfragen	81
5	Literaturverzeichnis	82
6	Anhang.....	89
6.1	Definitionen der Variablen	89
6.2	Statistik-Tabellen.....	90
6.2.1	Krankenhaustage	91

6.2.2	Saugdrainagetage	93
6.2.3	Zusammenhänge mit Antithrombotika	95
6.2.4	Sonstige	97
6.2.5	Blutwerte	99

Abkürzungen und deren Erklärung

Abkürzung	Erklärung
A.	Arteria
ADP	Adenosindiphosphat
Anti-Xa	Anti-(Gerinnungs)Faktor Xa-Aktivität
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASS	Acetylsalicylsäure
AT Dauer-AT	antithrombotische Dauertherapie ("Antithrombotika-Therapie") mit Cumarinen, Thrombozytenaggregationshemmern, direkten oralen Antikoagulantien, therapeutische Heparinen etc.
AT-III	Antithrombin / Gerinnungsfaktor III
ATs	Antithrombotika
BGA	Blutgasanalyse
COX-1	Cyclooxygenase-1
CT	Computertomographie
d	Tag
DOAKs	Direkte Orale Antikoagulantien
EAST	The Eastern Association for the Surgery of Trauma
EKs	Erythrozytenkonzentrate
Fr	Einheit french = Charrière
GT	Gerinnungstherapie
h	Stunde/n
Hb	Hämoglobin
HT / HTs	Hämatothorax / Hämatothoraces
i.v.	intravenös
ICR	Intercostalraum
ICU	Intensive Care Unit = Intensivstation
IE	Internationale Einheit
INR	International Normalized Ratio
J	Jahre
KH	Krankenhaus
KH-Tage	Krankenhaustage
KrCl	Kreatinin-Clearance
LKH	Landeskrankenhaus
NMH	niedermolekulare Heparine
∅	keine/e, nicht (je nach Kontext)
∅AT	keine antithrombotische Dauertherapie
OP	Operation
PAE	Pulmonalarterienembolie
PLT	platelets = Thrombozyten
PLT-	Thrombozytenaggregationshemmer
post-OP	postoperativ
R-HT	Retentions-Hämatothorax
Rr.	Rami
sec.	Sekunden
Sono	Sonografie
stationäre ThP St-ThP	stationäre Thromboseprophylaxe mit Lovenox (Enoxaparin) oder Fragmin (Dalteparin)
Std.	Stunden
Tab.Anh.	Tabelle im Anhang
TASS	Thrombo ASS
TB-IIa	Thrombin / Gerinnungsfaktor IIa
TPA	tissue plasminogen activator
TPZ	Thromboplastinzeit

TSD	Thoraxsaugdrainage / Saugdrainage
TSD-ex	Thoraxsaugdrainagen-Entfernung
TSD-Tage	Saugdrainagetage
TVT	tiefe Venenthrombose
u.a.	unter anderem
UFH	unfraktionierte Heparine
uvm.	und viele/s mehr
V.	Vena
v.a.	vor allem
V.a.	Verdacht auf
VATS	videoassistierte thorakoskopische Chirurgie
Vit.-K	Vitamin K
vs.	versus
Xa	Gerinnungsfaktor Xa
X-Thx	X-ray Thorax = Thoraxröntgen
ZVK	zentralvenöser Katheter

Abkürzungen und Symbole der Statistik und Tabellen im Anhang

Abkürzung / Symbol	Erklärung
95% KI	95% Konfidenzintervall
↑	Verlängerung der Testvariable
↓	Verkürzung der Testvariable
asympt.	asymptotisch
CoxR	Cox-Regression (univariat)
HR	Hazard Ratio
HR _{Entlassung} / HR _{Entl.}	Hazard Ratio für das Ereignis: Krankenhaus-Entlassung
HR _{TSDex}	Hazard Ratio für das Ereignis: Saugdrainage-Entfernung
MWU-Test	Mann-Whitney-U-Test
N	Stichprobengröße, Anzahl
ØVG	keine Varianzgleichheit
p	Signifikanzwert / p-Wert
p (2s)	p-Wert für eine zweiseitige Testung
p _{chi²}	p-Wert eines Chi²-Tests nach Pearson (alle Zelhäufigkeiten ≥5)
p _{Fisher}	p-Wert eines Chi²-Tests nach Fisher (Zelhäufigkeiten <5)
p _{cox}	p-Wert einer univariaten Cox-Regression
phi	Effektstärke phi
p _{MWU}	p-Wert eines Mann-Whitney-U-Tests
p _{spear}	p-Wert einer Spearman-Korrelations-Analyse
p _t	p-Wert eines t-Tests
p _{t-Welch} / p _{t-W}	p-Wert eines Welch t-Tests
p _{wilcoxon}	p-Wert eines Wilcoxon-Vorzeichenrangtests
rho	Spearman's Rho
SpM ρ	Spearman's Rho
Std.-Abw. / SD	Standardabweichung
T:	t-Test
tT	t-Test
tT-Welch	Welch t-Test
✖	Levene-Test: keine Varianzgleichheit Chi²-Test: Nein, Zelhäufigkeiten <5
✓	Levene-Test: Varianzgleichheit Chi²-Test: Ja, alle Zelhäufigkeiten ≥5
W:	Welch t-Test
Zellfarbe gelb	p-Wert zwischen 0,05-0,1
Zellfarbe grün	p-Wert < 0,05 = signifikant

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Therapie-Algorithmus.....	7
Abb. 2 Kreisdiagramm: Antithrombotische Dauermedikation und Aktivität (z.B. pausiert).....	26
Abb. 3 Kreisdiagramm: AT Medikamentengruppen	26
Abb. 4 Kreisdiagramm: AT Medikamente.....	27
Abb. 5 Kreisdiagramm: Stationäre Thromboseprophylaxe: Lovenox vs. Fragmin	27
Abb. 6 Histogramm: Dosierungen von Fragmin und Lovenox in Anti-Xa-IE	28
Abb. 7 Histogramm: Dosierungen von Fragmin und Lovenox pro kg Körpergewicht (IE/kg)	28
Abb. 8 Kreisdiagramm: HT-Ursachen	29
Abb. 9 Kreisdiagramm: HT-Ursachen, genauer	29
Abb. 10 Kreisdiagramm: Frakturen und Verletzungen	30
Abb. 11 Histogramm: Nummer der frakturierten Rippe(n)	31
Abb. 12 Kreisdiagramm: Lokalisation des Hämatothorax	32
Abb. 13 Histogramm: Krankenhaustage	32
Abb. 14 Boxplot: Krankenhaustage	32
Abb. 15 Histogramm: Krankenhaustage [gruppiert nach Dauer-AT]	33
Abb. 16 Boxplot: Krankenhaustage [gruppiert nach Dauer-AT]	33
Abb. 17 : Krankenhaustage [gruppiert nach Medikamentengruppen].....	34
Abb. 18 : Krankenhaustage [gruppiert nach Medikamentengruppen].....	34
Abb. 19 Boxplot: Krankenhaustage [gruppiert nach Medikament].....	35
Abb. 20 Gestapeltes Histogramm: Krankenhaustage [gruppiert nach Lovenox vs. Fragmin]	35
Abb. 21 Boxplot: Krankenhaustage [gruppiert nach Lovenox vs. Fragmin].....	35
Abb. 22 Kaplan-Meier-Kurve: Krankenhaustage [gruppiert nach Medikamentengruppen]	36
Abb. 23 Kaplan-Meier-Kurve: Krankenhaustage [gruppiert nach Lovenox vs. Fragmin].....	36
Abb. 24 Histogramm: Saugdrainagetage	38
Abb. 25 Boxplot: Saugdrainagetage.....	38
Abb. 26 Histogramm: Saugdrainagetage [gruppiert nach Dauer-AT].....	39
Abb. 27 Boxplot: Saugdrainagetage [gruppiert nach Dauer-AT].....	39
Abb. 28 Gestapeltes Histogramm: Saugdrainagetage [gruppiert nach Medikamentengruppen]	40
Abb. 29 Boxplot: Saugdrainagetage [gruppiert nach Medikamentengruppen]	40
Abb. 30 Boxplot: Saugdrainagetage [Gruppiert nach Medikament].....	40
Abb. 31 Gestapeltes Histogramm: Saugdrainagetage [gruppiert nach Lovenox vs. Fragmin].....	41
Abb. 32 Boxplot: Saugdrainagetage [gruppiert nach Lovenox vs. Fragmin]	41
Abb. 33 Kaplan-Meier-Kurve: Saugdrainagetage [gruppiert nach Medikamentengruppen]	41
Abb. 34 Saugdrainagetage [gruppiert nach Lovenox vs. Fragmin]	42
Abb. 35 Boxplot: Dauer vom Pausieren der AT bis zur TSD-Anlage [gruppiert nach Medikamentengruppen]	43
Abb. 36 Streudiagramm: Dauer vom Pausieren der AT bis zur TSD-Anlage -, Saugdrainagetage	44

Abb. 37 Kreisdiagramm: Saugdrainagetherapie im Verlauf.....	45
Abb. 38 Kreisdiagramm: Erneute TSD-Anlage	46
Abb. 39 Kreisdiagramm: Invasivste Therapie im Verlauf.....	46
Abb. 40 Maximal evakuierte Blutmenge bei OP (ml).....	49
Abb. 41 Maximal evakuierte Blutmenge bei OP (ml) [gruppiert nach GT]	49
Abb. 42 Maximal evakuierte Blutmenge bei OP (ml) [gruppiert nach Medikamentengruppen].....	49
Abb. 43 Boxplot: Dauer von komplizierter OP (VATS/Thorakotomie) bis zur TSD-Entfernung [gruppiert nach Jet-Lavage bei OP - Nein vs. Ja]	50
Abb. 44 Kreisdiagramm: Notwendigkeit von Bluttransfusionen	51
Abb. 45 Kreisdiagramm: Hämoglobinabfall <9 g/dl im Verlauf	51
Abb. 46 Kreisdiagramm: ASA-Score.....	52
Abb. 47 Kreisdiagramm: Intensivbehandlung	53
Abb. 48 Kreisdiagramm: Wiederaufnahme	53
Abb. 49 Kreisdiagramm: Entlassungsart	54
Abb. 50 Kreisdiagramm: Ende des Hämatothorax	55
Abb. 51 Kreisdiagramm: Resterguss im abschließenden radiologischen Befund	55
Abb. 52 Histogramm: Alter [gruppiert nach GT]	57
Abb. 53 Boxplot: Alter [gruppiert nach GT]	57
Abb. 54 Kreisdiagramm: Geschlecht.....	57
Abb. 55 Histogramm: BMI	58
Abb. 56 Boxplot: BMI.....	58
Abb. 57 Histogramm: Hämoglobin: Anzahl der Werte pro Tag.....	59
Abb. 58 Boxplot: Hämoglobin: Verlauf der Werte	59
Abb. 59 Liniendiagramm: Hämoglobin: Verlauf der Mittelwerte.....	59
Abb. 60 Histogramm: Hämoglobin: Anzahl der Werte pro Tag [gruppiert nach Medikamentengruppen].....	61
Abb. 61 Liniendiagramm: Hämoglobin: Verlauf der Mittelwerte [gruppiert nach Medikamentengruppen] ..	61
Abb. 62 Histogramm: Hämoglobin: Anzahl der Werte pro Tag [gruppiert nach Lovenox vs. Fragmin]	62
Abb. 63 Liniendiagramm: Hämoglobin: Verlauf der Mittelwerte [gruppiert nach Lovenox vs. Fragmin]	62
Abb. 64 Histogramm: Thrombozyten: Anzahl der Werte pro Tag	63
Abb. 65 Liniendiagramm: Thrombozyten: Verlauf der Mittelwerte	63
Abb. 66 Histogramm: CRP: Anzahl der Werte pro Tag	64
Abb. 67 Liniendiagramm: CRP: Verlauf der Mittelwerte	64
Abb. 68 Histogramm: INR: Anzahl der Werte pro Tag.....	65
Abb. 69 Boxplot: INR: Verlauf der Werte	65
Abb. 70 Liniendiagramm: INR: Verlauf der Mittelwerte.....	65
Abb. 71 Histogramm: aPTT: Anzahl der Werte pro Tag	66
Abb. 72 Boxplot: aPTT: Verlauf der Werte.....	66
Abb. 73 Liniendiagramm: aPTT: Verlauf der Mittelwerte.....	67

Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Zusammenfassung wesentlicher Ergebnisse	68
--	----

Tabellen im Anhang (Tab.Anh.)

Tab.Anh. 1 Definitionen der Variablen	90
Tab.Anh. 2 Cox-Regression, univariat: Einflussfaktoren auf die KH-Tage	91
Tab.Anh. 3 t-Test: Krankenhaustage - Gruppenunterschiede verschiedener Antithrombotika	92
Tab.Anh. 4 Spearman-Korrelation: Krankenhaustage - Korrelation mit anderen metrischen Variablen	92
Tab.Anh. 5 Cox-Regression, univariat: Einflussfaktoren auf die TSD-Tage	93
Tab.Anh. 6 t-Test: Saugdrainagetage - Gruppenunterschiede verschiedener Antithrombotika	94
Tab.Anh. 7 Spearman-Korrelation: Saugdrainagetage - Korrelation mit anderen metrischen Variablen	94
Tab.Anh. 8 Chi ² -Test: Zusammenhänge zwischen kategorialen Variablen und den verschiedenen Antithrombotika (1/3)	95
Tab.Anh. 9 Chi ² -Test: Zusammenhänge mit den Antithrombotika (2/3)	96
Tab.Anh. 10 Chi ² -Test: Zusammenhänge mit den Antithrombotika (3/3)	96
Tab.Anh. 11 t-Test: stetige demografischen Variablen - Unterschiede bei verschiedenen Antithrombotika ..	97
Tab.Anh. 12 Mann-Whitney-U-Test: maximal evakuierte Blutmenge bei OP - Unterschiede bei verschiedenen Antithrombotika	97
Tab.Anh. 13 Chi ² -Test: Zusammenhang mit einer Wiederaufnahme	97
Tab.Anh. 14 multivariate Cox-Regressionen: Einflussfaktoren auf die KH-Tage und TSD-Tage	98
Tab.Anh. 15 t-Test für verbundenen Stichproben: HB; PLT; CRP - Unterschiede zwischen verschiedenen Tagen	99
Tab.Anh. 16 Mann-Whitney-U-Test: Hb-Wert an verschiedenen Tagen [gruppiert nach Cumarine vs. ØAT].	99
Tab.Anh. 17 Mann-Whitney-U-Test: Hb-Wert an verschiedenen Tagen: [gruppiert nach PLT- vs. ØAT]	100
Tab.Anh. 18 Mann-Whitney-U-Test: Hb-Wert an verschiedenen Tagen [gruppiert nach Lovenox vs. Fragmin]	100
Tab.Anh. 19 Wilcoxon-Vorzeichenrangtest an verschiedenen Tagen: INR - Unterschiede zum mittleren Normwert 1 [gefiltet nach Cumarin-Therapie].....	101
Tab.Anh. 20 Wilcoxon-Vorzeichenrangtest an verschiedenen Tagen: aPTT - Unterschiede zum mittleren Normwert 31sec. [gefiltet nach Cumarin-Therapie]	101

Zusammenfassung

Hintergrund. Eine antithrombotische Therapie (AT) mit Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern wird heutzutage verbreitet angewandt (bei Arrhythmien, nach Stentimplantationen, thrombembolischen Ereignissen etc.). Aus dieser medikamentösen Störung der Hämostase können einige Komplikationen resultieren und insbesondere bei Akutoperationen und Traumen drohen erhöhte Blutverluste.

Beim Hämatothorax (HT) können ebenfalls enorme Blutverluste und kritische Verläufe auftreten. Auch nach dem Überstehen der Akutsituation können sich weitere Komplikationen durch unvollständig entleerte Blutreste ergeben (Blutkoagel, pleurale Adhäsionen und Verschwartungen, Empyeme). Bisher wurde erst wenig untersucht, welchen Einfluss dabei eine AT auf die Entstehung, den Verlauf, die Therapien und das Outcome von Hämatothoraces hat. Ziel dieser Studie war es, darüber neue Erkenntnisse zu gewinnen.

Material und Methoden. In diese retrospektive Studie wurden 104 PatientInnen inkludiert, die zwischen 01/2009 bis 12/2017 wegen eines HT am LKH-Univ. Klinikum Graz behandelt wurden. Die PatientInnen hatten folgende Dauermedikationen: direkte orale Antikoagulantien (DOAKs, N=6), Cumarine (N=16), Thrombozytenaggregationshemmer (PLT-, N=20); die Medikation wurde meist schnell pausiert. Es erfolgte ein Vergleich mit PatientInnen ohne antithrombotische Dauermedikation (N=61).

Während des stationären Aufenthaltes erfolgte eine Thromboseprophylaxe mit Fragmin (Dalteparin, N=25) und Lovenox (Enoxaparin, N=76), es erfolgte ein Vergleich der beiden Medikamente untereinander.

Folgende Variablen wurden zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs analysiert: Krankenhaustage (KH-Tage), Thoraxdrainagetage (TSD-Tage), Gabe von Erythrozytenkonzentraten (EKs), Hämoglobinabfall <9 g/dl ($Hb < 9$), Intensivbehandlung (ICU), invasive Therapien und Blutwerte.

Ergebnisse. In einer Cox-Regression ergab eine Therapie mit DOAKs eine signifikante Verkürzung der KH-Tage ($p=0,031$) und TSD-Tage ($p=0,006$). Eine Therapie mit Cumarinen ergab eine signifikante Verlängerung der KH-Tage ($p=0,035$), hingegen keinen signifikanten Einfluss auf die TSD-Tage; es ergaben sich (Wilcoxon-Vorzeichenrangtest) bis eine Woche nach dem Pausieren signifikante Unterschiede zum mittleren INR-Normwert 1,0 (International Normalized Ratio). Eine Therapie mit PLT- zeigte keine signifikanten Einflüsse auf die KH-Tage und TSD-Tage. Eine Therapie mit Dalteparin zeigte eine signifikante Verlängerung der KH-Tage ($p=0,009$) und TSD-Tage ($p=0,025$), verglichen mit Enoxaparin. Zusammenhänge (Chi-Quadrat-Test) zwischen Antithrombotika und einer Gabe von EKs, $Hb < 9$ und ICU-Aufenthalten wurden nicht gefunden;

nur bei Dalteparin ergab sich ein signifikanter Zusammenhang mit einem Hb<9 (p=0,011) sowie in Blutbildanalysen (Mann-Whitney-U-Test) an einigen Tagen signifikant niedrigere Hb-Werte gegenüber Enoxaparin.

Die durchschnittlichen(\pm SD) KH-Tage aller PatientInnen waren 13,4 \pm 7,9d, die durchschnittlichen TSD-Tage 8,4 \pm 4,9d. Viele Personen waren im höheren Alter (62,8 \pm 17,8J) und männlich (74%). Neben schweren Traumen genügten oft (50%) bereits Stürze als Auslöser des HT.

Auch gab es einige Hinweise für komplizierte Verläufe: VATS/Thorakotomie (33%), ICU-Aufenthalt (64%), EKs (16%), Hb<9 (28%), Empyem (6%). In Blutbildanalysen (gepaarter t-Test) zeigte sich zudem nach einer TSD-Anlage=TSD-Tag0 bis zum TSD-Tag3 ein signifikanter Hb-Abfall um durchschnittlich -1,7 g/dl (p<0,001) und CRP-Anstieg um durchschnittlich +90 mg/l (p<0,001). Ein Patient (unter Marcumar-Therapie) verstarb im Krankenhaus am HT und weiteren Komorbiditäten, die HT-Ursache war eine ZVK-Anlage.

Schlussfolgerung. Bereits leichte Unfälle und Traumen können zu starken Einblutungen in die Pleurahöhle führen, teilweise auch erst mit einigen Tagen Verzögerung. Zudem waren häufig komplexe thoraxchirurgische Eingriffe erforderlich und in der Literaturrecherche zeigten sich noch einige Unklarheiten bezüglich der besten Therapie. Eine weitere Optimierung dieser ist nötig, um Sekundäreingriffe zu reduzieren.

Obwohl auch bei einer AT meist innerhalb weniger Tage nach dem Pausieren der Medikation die Anlage einer Thoraxdrainage erfolgte, wurden insgesamt nur wenige verschlechternde Auswirkungen auf den HT-Verlauf gefunden. Eine Therapie mit DOAKs und PLT- zeigte kaum negative Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf. Bei Cumarinen ergab sich zumindest eine Verlängerung der KH-Tage und spät normalisierende Gerinnungswerte, weshalb insbesondere bei invasiven Eingriffen größere Vorsicht gilt. Die statistischen Ergebnisse liefern Hinweise dafür, dass bei einem HT eine Thromboseprophylaxe mit Enoxaparin besser sein könnte als mit Dalteparin, da die TSD-Tage (=Blutungsdauer) kürzer und Hb-Abfälle weniger stark waren.

Aufgrund einiger Limitationen sind jedoch für aussagekräftigere Ergebnisse und Empfehlungen weitere Studien mit höherer Fallzahl nötig. Weiterhin bestehende Ergebnisse könnten Medikamentenunterschiede zwischen Dalteparin und Enoxaparin bestätigen und dadurch HT-Verläufe sowie andere postoperative Verläufe verbessern.

Abstract

Background. Antithrombotic therapy (AT) with anticoagulants or platelet aggregation inhibitors is widely used today (for arrhythmias, after stent implantation, thromboembolic events, etc.). This drug-induced coagulopathy can result in some complications and especially in acute surgery and trauma, there is a risk of increased blood loss.

In case of hemothorax (HT), enormous blood loss and critical courses can also occur. Even after surviving an emergency situation, further complications may result from incompletely drained blood residues such as blood clots, pleural adhesions and fibrosis, empyema. Up to now, only little research has been done on the influence of AT on the development, course, therapies and outcome of hemothoraces. The aim of this study was to gain new knowledge about this.

Material and Methods. This retrospective study included 104 patients treated for HT at the University Medical Center Graz between 01/2009 and 12/2017. The patients had the following long-term medications: direct oral anticoagulants (DOACs, N=6), coumarins (N=16), antiplatelet drugs (PLT-, N=20); the medication was mostly paused rapidly. A comparison was made with patients without long-term antithrombotic medication (N=61). During the hospital stay, 25 persons received thromboprophylaxis with Fragmin (dalteparin) and 76 with Lovenox (enoxaparin), the two drugs were compared with each other.

Following variables were analyzed to evaluate disease course: hospital days (Hsp-days), chest tube days (ChT-days), erythrocyte concentrates (ECs), hemoglobin drop <9 g/dl ($Hb < 9$), intensive care unit stay (ICU), invasive therapies and blood values.

Results. In a Cox regression, therapy with DOACs resulted in a significant reduction of Hsp-days ($p=0.031$) and ChT-days ($p=0.006$). Therapy with coumarins resulted in significant prolongation of Hsp-days ($p=0.035$), but no significant effect on ChT-days; in a Wilcoxon signed rank test there were significant differences from the INR (international normalized ratio) standard value 1,0 up until one week after pausing medication. Therapy with PLT- resulted in no significant effects on Hsp-days and ChT-days. Therapy with dalteparin resulted in a significant prolongation of Hsp-days ($p=0.009$) and ChT-days ($p=0.025$), compared to enoxaparin. Significant correlations (chi-square test) between antithrombotics and an administration of ECs, $Hb < 9$ and ICU stays could not be found except for dalteparin; here a significant correlation with an $Hb < 9$ ($p=0.011$) were found, furthermore an analysis (Wilcoxon rank sum test) of the hemoglobin course showed significantly lower Hb values on many days compared to enoxaparin.

Mean(\pm SD) Hsp-days of all patients were 13.4 ± 7.9 d, and mean ChT-days were 8.4 ± 4.9 d. Many persons were of older age (62.8 ± 17.8 y) and male (74%). Besides severe trauma, HT was often already caused by falls (50%). There were also some signs of complicated courses: VATS/thoracotomy (33%), ICU stay (64%), ECs (16%), Hb<9 (28%), empyema (6%). Blood count analyses (paired t-Test) also showed a significant Hb decrease by an average of -1.7 g/dl ($p<0.001$) and C-reactive protein increase by an average of $+90$ mg/l ($p<0.001$) after the chest tube placement (ChT-day0) up to ChT-day3. One patient (on Marcumar therapy) died of HT and other comorbidities, the HT cause was the placement of a central venous catheter.

Conclusion. Even minor accidents and trauma can lead to severe bleeding into the pleural cavity, sometimes with a delay of several days. Furthermore, complex thoracic surgical procedures were often required and the literature review still revealed some questions regarding the best therapy for HT, so further optimization is needed to reduce secondary operations.

Overall, only few worsening effects of antithrombotic long-term medication on the course of HT were found, and this despite the fact that the majority of AT patients also received chest drainage within a few days after pausing medication. Therapy with DOACs and PLT- showed little adverse effects on disease course. Coumarins showed at least a prolongation of Hsp-days and late normalizing coagulation values, therefore greater caution is needed, especially with invasive therapies.

The statistical results suggest that in HT, thromboprophylaxis with enoxaparin may be better than with dalteparin, because ChT-days (= bleeding duration) were shorter and Hb drops were less severe.

Because of some limitations, further studies with a higher number of cases are required for more valid results and recommendations. Persisting results may confirm drug differences between dalteparin and enoxaparin, thereby improving HT courses and other post-operative courses.

1 Einleitung

1.1 Hämatothorax

1.1.1 Überblick

1.1.1.1 Definition

Hämatothorax. Beim Hämatothorax (HT) handelt es sich um eine Blutansammlung in der Pleurahöhle. (1)

Um einen HT von anderen Pleuraergüssen zu unterscheiden, kann der Hämatokrit des Punktats analysiert werden. Liegt dieser per Definition über 50% des Hämatokrit des Blutes liegt ein HT vor. Jedoch ist diese Analyse klinisch nicht immer realisierbar, da sich die Werte im Verlauf verändern, einige PatientInnen notfallmäßig punktiert und einige erst verspätet aufgenommen oder mittels Thoraxdrainage behandelt werden. (2,3)

Retentions-Hämatothorax. Kommt es zu einer unvollständigen Ausräumung oder körpereigenen Resorption des HT, können sich Formationen (Blutkoagel, Verschwartungen, Adhäsionen) oder auch Empyeme bilden, die häufig weitere Operationen erforderlich machen (3,4). In englischsprachiger Literatur wird in diesem Zusammenhang häufig der Begriff „retained hemothorax“ verwendet, dieser stellt einen guten zusammenfassenden Oberbegriff für alle resultierenden Krankheitsbilder dar. In Anlehnung daran wird in dieser Arbeit der Begriff „Retentions-Hämatothorax“ (R-HT) verwendet.

1.1.1.2 Ätiologie / Pathogenese

Blutungsquellen sind vor allem Verletzungen der Thoraxwand (A./V. intercostalis, A./V. mammaria interna), großer Gefäße (Aorta, A./V. subclavia), mediastinaler Strukturen, der Lungen, aber auch des Abdomens und Diaphragma (4,5). Häufig sind Rippenfrakturen an der Entstehung der Blutung beteiligt, aber auch Frakturen des Sternums oder der Wirbelkörper sind möglich (1,6,7).

Die häufigsten Ursachen für signifikante Blutungen durch Brustwandverletzungen sind Verletzungen der Interkostalgefäße oder der A. mammaria interna. (3)

Denn die A. mammaria interna entspringt beidseits aus der A. subclavia und verläuft im Thorax nur 1-2cm neben dem Brustbein dicht an den Rippenknorpeln anliegend nach kaudal, sie hat somit eine enge knöcherne Beziehung. Ebenso wie die Interkostalgefäße, die unmittelbar am Rand der Rippen entlangziehen (Aa. intercostales posteriores am Un-

terrand; Aa. intercostales anteriores am Ober- und Unterrand). Aus diesem Grund können bei knöchernen Verletzungen diese Gefäße leicht mitverletzt werden. (8,9)

Weitere in der Literatur als Blutungsquelle beschriebenen Blutgefäße umfassen: Aorta und Aortenabgänge, Lungenarterien und -venen, Vena cava (superior und inferior) und ihre Zuläufe, V. azygos, Herzverletzungen uvm. (3)

Die **Auslöser** dieser Blutung sind dabei ebenso vielfältig. Sie reichen von traumatischen Verletzungen über iatrogene Auslöser (Operationen, Punktionen, Biopsien) bis hin zu idiopathischen Verletzungen, wobei der Großteil der Hämatothoraces traumatisch bedingt ist. (4,5)

Ad traumatische Verletzungen. Folgende Zahlen und Fakten verdeutlichen die Bedeutung von Thoraxtraumen und -verletzungen in der Notfallmedizin und Traumatologie:

- Bei ca. 15% aller Unfallverletzungen bestehen Thoraxverletzungen, bei Polytraumen kommen Thoraxverletzungen noch häufiger vor (75% der Polytraumen). (10)
- Bei 90% der Thoraxverletzungen handelt es sich um ein geschlossenes Thoraxtrauma. Dies bedeutet, dass es rein inspektorisch unsichtbar sein kann, umso wichtiger ist daher der Stellenwert einer zielgerichteten körperlichen Untersuchung. (10)
- Die Letalität eines schweren Thoraxtraumas liegt bei ca. 5%. (11)
- In einer retrospektiven Studie von Sirmali et al. (7) traten bei 39% der Thoraxtraumen Rippenfrakturen auf. Die Mortalität bei traumatischen Rippenfrakturen betrug 6%; in 27% der Fälle entwickelte sich bei Rippenfrakturen ein HT, in 72% der Fälle ein Hämato- oder Pneumothorax. Je höher die Anzahl frakturierter Rippen war, desto höher war auch die Mortalitäts- und Morbiditätsrate. (7)
- Bei $\frac{1}{3}$ der an einem Polytrauma verstorbenen PatientInnen ist das Thoraxtrauma die Todesursache. (11)
- Die Art der Verletzung ist dabei vielfältig: Verkehrsunfälle, Stürze aus großer Höhe, Tritte, Schläge, Messerstiche, Schussverletzungen etc. (10)
- Es sind bei einem HT erhebliche Blutverluste bis zu mehreren Litern möglich und dies auch schon bei Frakturen einzelner Rippen (12), bedingt vor allem durch Verletzungen der Interkostalararterien oder A. mammaria interna (5).
- Thoraxverletzungen (Hämatothorax, Spannungspneumothorax) spielen in der Golden Hour nach Unfällen eine wesentliche Rolle für das Outcome. (Golden Hour: Zeitspanne von bis zu wenigen Stunden nach einem Unfall, in der das Überleben nur durch eine adäquate und rasche Diagnostik und Therapie gesichert werden kann). (12)

Ad iatrogen. Iatrogene Auslöser für Blutungen sind vor allem Operationen im Thorax, die Anlage eines zentralen Venenkatheters (insbesondere bei Punktion der V. subclavia) sowie die Anlage eines Thoraxdrains (Verletzungen von Interkostalgefäßen oder Lungengewebe) oder bereits Pleurapunktionen (4,10,13). Die Inzidenz für die Entstehung eines HT oder Pneumothorax bei einer ZVK- oder Thoraxdrain-Anlage lag in einem Review von Ruesch et al. (13) bei etwa 1%. Die Inzidenz bei einer Pleurapunktion betrug in einigen Quellen auch bereits 0,1-0,4% ((14,15)) zitiert nach Zeiler et al. (4)).

Ad idiopathisch. Die Hauptgründe für einen spontanen HT sind Antithrombotika, neoplastische Prozesse (Gefäßinvasionen, Rupturen des Tumors), vaskuläre Ereignisse (Aortendissektion; Aneurysmaruptur der Aorta, A. mammaria interna, Interkostalarterien), pulmonale Adhäsionen, sowie im Rahmen von spontanen Pneumothoraces (2,4,16). Darüber hinaus werden zahlreiche weitere Ursachen beschrieben wie z.B. Endometriose, eine extramedulläre Hämatopoese, Exostosen der Rippen und viele mehr (2).

Bei vielen Gerinnungshemmern lassen sich Case Reports über das Auftreten eines (spontanen) Hämatothorax finden:

- Heparin ((10,11) zitiert nach (4));
- Enoxaparin (19);
- Warfarin (20,21);
- Rivaroxaban (22,23);
- Apixaban (24);
- Dabigatran (25).

Allein die hohe Anzahl an Fallberichten verdeutlicht die Bedeutung einer antithrombotischen Therapie in Zusammenhang mit dem Entstehen und dem Verlauf von Hämatothoraces.

1.1.1.3 Klinik und Diagnostik

Bereits eine gezielte Anamnese und körperliche Untersuchung lässt den Verdacht auf einen HT erhärten: Traumahergang, Leitsymptom Thoraxschmerz, Atemnot, Zeichen der Zentralisation (Tachykardie, Hypotonie, Blässe), Prellmarken am Thorax, abgeschwächtes Atemgeräusch, verminderte O₂-Sättigung, Hämoglobinabfall, hämorrhagischer Schock etc. (1,11)

Da Thoraxtraumen meist stumpf und geschlossen sind, ist ein Abtasten des Thorax umso wichtiger: Stufenbildungen, instabile Rippen, Schaukelatmung, Krepitationen, Weichteilemphyseme uvm. (10,26)

Ein Röntgenbild mit einer Transparenzminderung auf der betroffenen Seite sowie eine Sonografie können wegweisend sein (1). Bei schweren traumatischen Verletzungen oder unklarer Blutungsursache liefert eine CT (\pm Kontrastmittel; \pm Angiografie) genauere Informationen zur Blutungsquelle, zu verletzten Gefäßen und/oder Organen des Thorax (10,11). Mögliche Organverletzungen umfassen: Lungenkontusion, -lazeration, -ruptur; Tracheobronchialruptur; Aortenruptur; Contusio cordis, Herzruptur; Zwerchfellruptur (26).

Insbesondere bei tiefen Rippenfrakturen (Rippe 9-12) sollte auch an eine Sonografie abdominaler Organe gedacht werden, da es durch Frakturstücke der Rippen zu Verletzungen von Leber und Milz kommen kann. (11)

Vor- und Nachteile. Eine CT-Untersuchung bietet die sicherste Möglichkeit für das Erkennen eines HT und erhält v.a. bei schweren Traumen, unklaren Blutungen und bei V.a. Begleitverletzungen einen großen Stellenwert (4,10). Auch bei kleineren Ergüssen bietet sie noch eine hohe Trefferquote, diese können ggf. im Röntgen oder einer Sonografie übersehen werden (4). Ebenfalls ist sie gut geeignet zur Diagnostik eines Retentions-HT (koaguliertes Blut, Verschwartungen, Empyeme etc.), um das Ausmaß einschätzen und eine OP planen zu können (16). Jedoch ist sie ungeeignet für engmaschige Verlaufskontrollen, denn eine Thorax-CT hat eine ca. 100-mal höhere effektive Strahlendosis als ein konventionelles Thorax-Röntgenbild (27).

Ein **Thoraxröntgen** bietet eines der ersten Bildgebungen bei einem akuten Trauma (3). Es verschafft schnell einen guten Überblick über Pleuraergüsse, Pneumo- und Hämatothoraces, Frakturen, Pumonien, Tubuslagen etc. (28,29). Laut einigen Quellen birgt es jedoch Unsicherheiten bezüglich der diagnostizierbaren Flüssigkeitsmenge, denn besonders bei einer Aufnahme im Liegen (wie es bei schwer traumatisierten immer der Fall ist) können bis zu 1000ml übersehen werden (3,4). Auch bei einer Aufnahme im Stehen können laut verschiedenen Quellen mindestens 175-500ml Pleuraerguss notwendig sein, um einen Hämatothorax erkennen zu können (3-5).

Eine **Sonografie** bietet hingegen bereits ab 100ml eine sichere Diagnostik, laut einem Literatur-Review von Soni et al. (30) mit einer Sensitivität von bis zu 100%. Sogar Flüssigkeitsmengen von 20ml können erkannt werden (30,31). Zudem lässt sich die Sonografie im Verlauf auch engmaschig und beliebig oft wiederholen, ist schnell, kostengünstig und strahlungslos; die Limitationen liegen in Schallauslöschungen durch Luft (z.B. Pneumothoraces, Emphyseme) sowie in der Erfahrung des Untersuchers (32).

Auch bietet eine Pleurasonographie laut einer Dissertation (33) eine gute Möglichkeit das Volumen des Ergusses abzuschätzen. Anhand der sonographischen Flüssigkeitssichel (in 30° Oberkörperhochlagerung im 6. ICR geschallt) könne die Ergussmenge gut abgeschätzt werden. So entspräche ein Dicke von 1cm in etwa einem geschätzten Volu-

men von $130\pm 40\text{ml}$; $1,5\text{cm}\rightarrow 200\pm 60\text{ml}$; $2\text{cm}\rightarrow 270\pm 90\text{ml}$; $3\text{cm}\rightarrow 400\pm 130\text{ml}$; $4\text{cm}\rightarrow 530\pm 170\text{ml}$; sowie viele weitere Werte in einer übersichtlichen Tabelle der Dissertation. (33)

Alles in allem bietet ein Thoraxröntgen zusammen mit einer Sonografie und vor allem in Zusammenschau mit der klinischen Untersuchung und Anamnese somit eine wesentliche Erst- und Verlaufsdiagnostik.

1.1.1.4 Komplikationen und Therapie

Ähnlich wie beim Pneumothorax durch Luft können beim Hämatothorax durch enorme Blutansammlungen in der Pleurahöhle starke kardiorespiratorische Beeinträchtigungen auftreten durch eine Kompression thorakaler Organe. Erschwerend kommt hinzu, dass zusätzlich erhebliche Blutverluste (bis zu 4000ml pro Pleurahöhle) möglich sind, die sich hämodynamisch bemerkbar und Bluttransfusionen notwendig machen können. (1,10,11,26)

Neben den kardiorespiratorischen Komplikationen sind zusätzlich ausgeprägte Verletzungen von thorakalen (Herz, Aorta, Lungen) aber auch extrathorakalen Organen (v.a. Leber und Milz) möglich. Hervorgerufen durch die unmittelbare Krafteinwirkung des Traumas, scharfkantige Rippenfragmente oder eine iatrogene Fehlpunktion (Thorakozenese, Thoraxdrainage, ZVK). (10,11,26)

Auch nach erfolgreichem Überstehen der Akutsituation bieten in der Pleurahöhle verbleibende Blutreste Spielraum für weitere Komplikationen. Das Blut kann koagulieren, Verschwartungen und Adhäsionen mit der Lunge bilden (wodurch diese gefesselt wird), es bietet einen Nährboden für Keime (Empyem, Superinfektion) und kann daher auch im Verlauf noch besondere Operationen erforderlich machen. Im Zusammenhang mit einem HT angewandte Eingriffe sind unter anderem: Thoraxdrainage, (Jet-)Lavage, Hämatomausräumung, Dekortikation, Adhäsioolyse, Resektionen der Lunge, Packing, Clipping/Ligatur stark blutender Gefäße; Zugangswege sind dabei: tube thoracostomy (TSD-Anlage), VATS, Minithorakotomie und Thorakotomie. (1,3,4,10)

Das Risiko für die Entstehung eines Retentions-HT belief sich in zwei Literatur-Reviews auf etwa 5-30% bzw. 10-20% der Fälle (3,4). Das Risiko für die Entstehung eines Empyems auf dem Boden eines HT belief sich auf ca. 5%, sowie das Risiko für die Entstehung von Pleuraschwarten auf ca. 1% der Fälle (3). In einer prospektiven Beobachtungsstudie zeigte sich bei einem bereits vorliegenden R-HT in 27% der Fälle die Entstehung eines Empyems, sowie in 20% der Fälle die Entstehung einer Pneumonie (34).

Mögliche Gründe für die Entstehung eines R-HT sind die verspätete TSD-Anlage, so dass sich bereits Formationen bilden konnten, eine unvollständige Resorption sowie eine

unvollständige Entleerung durch z.B. Fehlpositionierungen, Abknicken oder Verstopfen des Drains. (4,26)

Auch durch die eingeschränkte Atemmobilität (aufgrund von: Schmerzen; erhöhten intrapleuralen Drücken; Pleuraergüssen; verminderter Vitalkapazität und Verschiebungen anderer Lungenvolumina; Bettlägerigkeit; Intubationen) können Pneumonien oder zumindest Mukostasen begünstigt werden (5,10,35). Dies kann gerade in einer hämodynamisch kritischen Situation eine zusätzliche Belastung darstellen.

1.1.2 Invasive Therapien

1.1.2.1 Empfehlungen bei antithrombotischer Medikation

Obwohl eine TSD-Therapie nicht kontraindiziert ist, sollte diese dennoch mit großer Vorsicht angewendet werden, da durch das Operationstrauma zusätzlich erhöhte Blutverluste möglich sind. Vor der tube thoracostomy sollte, wenn möglich, eine antithrombotische Therapie (AT) pausiert und die Normalisierung der Blutgerinnung abgewartet werden, ggf. kann eine Transfusion von Blutprodukten erforderlich werden und die Normalisierung der Blutwerte beschleunigen. (3)

Nach der OP könne laut Mancini et al (3) die AT, wenn unbedingt notwendig, innerhalb von 8-12 Std. wieder aufgenommen werden, sofern es die Verfassung des/der PatientenIn erlaubt.

Es fehlen jedoch (soweit bekannt) konkrete Studien darüber, in welchem Ausmaß sich eine Antithrombotika-Therapie überhaupt auf den HT-Verlauf auswirkt.

1.1.2.2 Übersicht: Therapie-Algorithmus

Der nachfolgende Algorithmus soll einen Überblick über die Therapieentscheidungen bei einem Hämatothorax verschaffen, auch wenn dies immer individuell getroffen werden muss und es viele weitere Einflussfaktoren gibt (z.B. Blutverdünnung, Hb-Wert, Entzündungsparameter, Vitalparameter, Hämodynamik etc.).

Es wurde die Darstellung aus dem Review von Boersma et al. (16) verwendet und in einer eigenen Darstellung umstrukturiert und um Zahlen und Erkenntnissen aus anderen Studien erweitert, die in den folgenden Abschnitten noch besprochen werden.

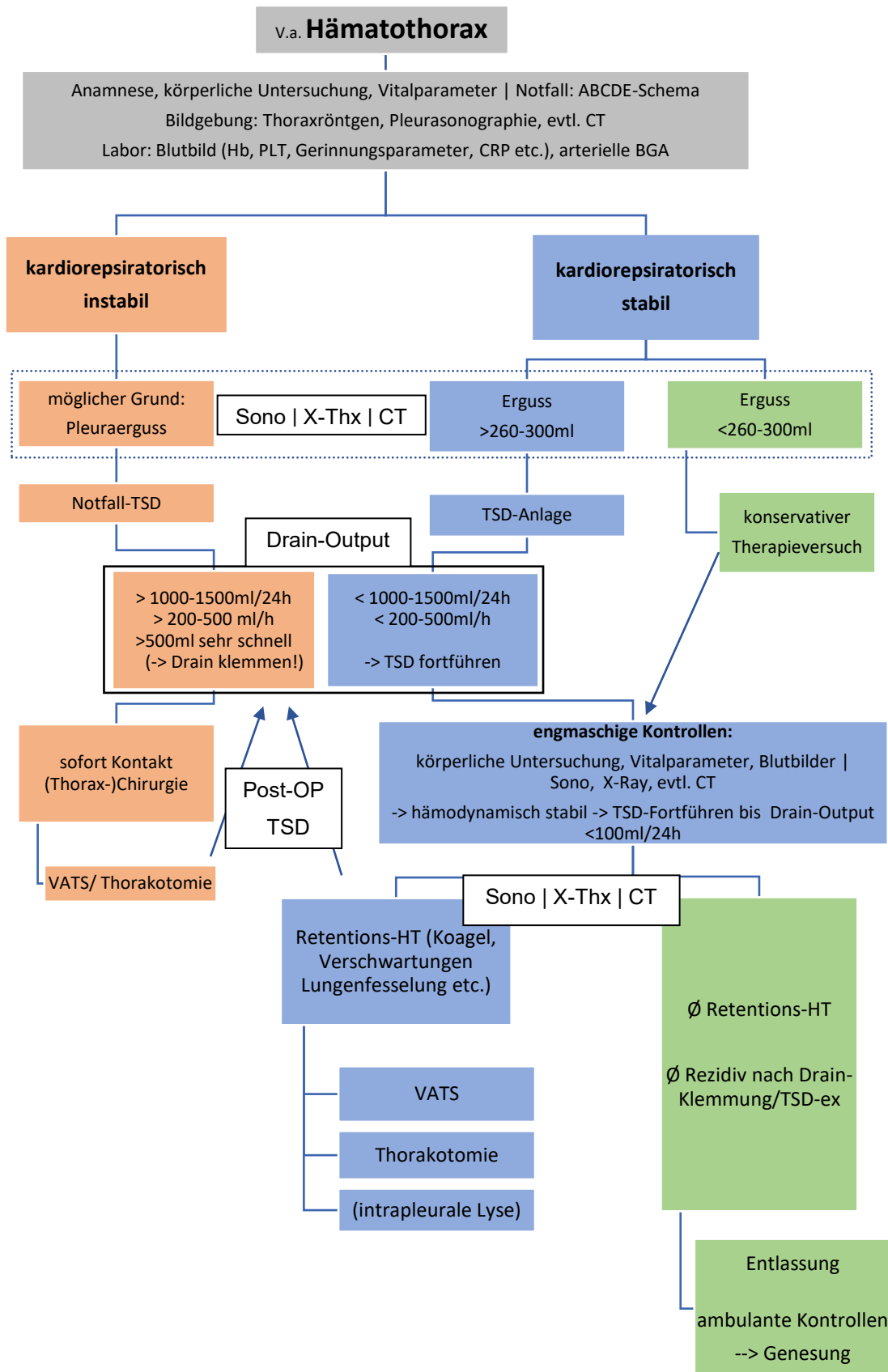


Abb. 1 Therapie-Algorithmus
Darstellung von Boersma et al. (16) ergänzt mit Informationen aus folgenden Quellen:(3–5,26,36)

1.1.2.3 Thoraxdrainage

Viele Thoraxtraumen lassen sich durch eine gekonnt angelegte Drainage suffizient therapieren (26). Erfolgt früh die Anlage einer adäquaten Thoraxdrainage, so ist das Risiko für weitere chirurgische Eingriffe (VATS/Thorakotomie) aufgrund eines Retentions-HT relativ gering (10-15%) (4).

Draingröße und Anlagewinkel. Die optimale Drainagedicke wird in verschiedenen Quellen kontrovers diskutiert. Einige Studien lassen vermuten, dass kleine Drainagegrößen (14 Fr) ähnlich effektiv wie größere (28 Fr) sind, wobei die kleineren subjektiv als angenehmer und weniger schmerzhaft empfunden wurden (4,5,37,38). In einer großen prospektiven Studie ($N_{\text{gesamt}}=407$) wurde die Anwendung eines ZVKs als Thoraxdrainage bei einem traumatischen HT mit einem üblichen Drain verglichen. Es zeigte sich beim ZVK ein geringerer Analgetikabedarf, niedrigere Wundinfektionsrate bei gleichbleibender Erfolgsrate und Komplikationsrate (39).

Auf Grundlage einer durchgeführten Meta-Analyse empfehlen Patel et al. (Eastern Association for the Surgery of Trauma - EAST) (40) ebenfalls bei traumatischen HTs die Anwendung von kleinkalibrigen Pigtail-Kathetern.

Jedoch hängt der Erfolg stark von der Viskosität des Blutes ab, denn wird der Drain zu klein und zu weich gewählt, kann koaguliertes Blut diesen verstopfen oder er kann abknicken, was eine unvollständige Entleerung des HT zur Folge hätte. (4,26,41)

Am sichersten ist es daher den Drain weitlumig (ca. 9 mm), wandstabil und mehrfach gelocht zu wählen, um eine vollständige Entleerung zu gewährleisten und Sekundäreingriffe (Hämatomausräumungen, Dekortikationen etc.) zu vermeiden (26). Bei frischen und wenig viskösen Ergüssen könnten jedoch auch, wie sich aus den genannten Studien ergibt, kleinkalibrige Katheter eine gute Alternative darstellen.

In einer retrospektiven Studie von Hernandez et al. (42) zeigte sich, dass ein flacherer Winkel bei der Drain-Anlage ($<45^\circ$) mit einer niedrigeren Komplikationsrate einherging gegenüber einem größeren Winkel ($>45^\circ$).

Drainage-Sog. Der optimale Drainage-Sog wird in der Literatur häufig mit einem Sog von -20-40 cmH₂O empfohlen (4,43). Eine Meta-Analyse zeigte, dass ein Sog (gegenüber einem Wasserschloss) assoziiert war mit einer kürzeren Saugdrainagetherapie, einem kürzerem Krankenhausaufenthalt und einem geringeren Risiko für ein Luftleck; Auswirkungen auf die Entstehung von R-HTs konnten hingegen nicht gefunden werden (44).

Auch wurde in zwei Studien untersucht, ob ein Absaugen von Ergussresten mittels eines gesonderten Absaugkatheters vor der eigentlichen Drain-Anlage den Verlauf verbessert. In der einen Studie konnten Vorteile bezüglich einer Verkürzung der Drainagedauer

sowie einer Reduktion von Empyemen und zusätzlichen Drainagen gefunden werden, jedoch war der Stichprobenumfang ($N_{\text{abgesaugt}}=10$) sehr klein (45). Die andere Studie ($N_{\text{abgesaugt}}=99$, $N_{\text{kontrolle}}=100$) zeigte hingegen keine Auswirkungen eines präventiven Absaugens auf die Krankenhausaufenthaltsdauer sowie auf die Entstehung von R-HTs oder Empyemen, jedoch eine Reduktion von Rezidiv-Pneumothoraces (46).

In diesen Bereichen sind noch weitere Studien nötig. Durch ein Absaugen oder spezielle Drainage-Söge ließe sich ggf. ohne viel Mehraufwand der Krankheitsverlauf verbessern.

Komplikationen. Eine Fehlpositionierung ist eine der häufigsten schweren Komplikationen einer Thoraxdrainage. Folgen können Lungenverletzungen, Superinfektionen oder starke Blutungen durch verletzte Interkostalgefäße oder Lungenanteile sein. (4)

Eine Fehlanlage kann vor allem im Rahmen einer Notfallanlage oder aber bei unerfahrenen ÄrztenInnen auftreten. Auch stellt die Verwendung von starren und spitzen Troikarts ein besonderes Risiko dar, weshalb die Pleura - sofern möglich - digital durchbohrt werden sollte. (4,26)

Auch sollte bedacht werden, dass (insbesondere auf der rechten Seite bedingt durch die Leber) die Zwerchfellkuppeln und damit die Grenze zum Abdomen sehr hoch reichen können (im Liegen bis etwa zur Mamillenhöhe). Dadurch sind bei einer zu tiefen (kaudalen) Anlage auch abdominale Verletzungen möglich. Daher empfiehlt es sich die Drainage zwischen der vorderen und mittleren Axillarlinie auf Höhe der Mamille (4-5 ICR) zu legen, was in etwa der Mitte des an den Thorax angelegten Oberarmes entspricht. (11,26,47)

In der vorderen Axillarlinie befinden sich die Pleuragrenzen auf Höhe der 8. Rippe und somit einige cm von der Inzision entfernt. Die Lungengrenzen können sich jedoch in Atemruhelage in der vorderen Axillarlinie bis zur 7. Rippe erstrecken, weshalb die Drainage mit größter Vorsicht in einem flachen Winkel vorgeschoben werden sollte, um Lungenverletzungen zu vermeiden. (42,47)

Eine weitere Erklärung für diese Punktionsstelle liefert die Anatomie der Gefäße. Während ihres Verlaufs befindet sich die A./V. intercostalis posterior unterhalb der Rippe im Sulcus costae. Diese Leitungsbahnen werden dadurch von der Rippe nach kranial und lateral geschützt, jedoch verstreicht dieser Schutzwall nach ventral immer mehr. Die Rr. intercostales anteriores versorgen die vordere Brustwand. Jeder ICR wird dabei meist aus 2 Ästen versorgt, von denen einer am unteren Rand der oberen und der andere am oberen Rand der unteren Rippe verläuft. Die Rami anastomosieren mit den von dorsal kommenden Aa. intercostales posteriores und deren Rr. collaterales, sodass wiederum bei zu ventralen Punktionsstellen das Risiko für Gefäßverletzungen steigt, da diese vermehrt den ICR durchqueren. (8,9,48)

Daher ist bei einer Punktion im 4/5 ICR zwischen der mittleren und vorderen Axillarlinie das Risiko Leitungsbahnen, Lungengewebe oder das Abdomen zu treffen relativ gering.

1.1.2.4 Operative Ausräumung, Dekortikation, Adhäsiolyse, Blutstillung

Kann der HT durch eine Thoraxdrainage nicht suffizient therapiert werden (verbleibende koagulierte Blutreste, persistierende Blutung, Verschwartungen etc.) können weitere operative Maßnahmen erforderlich werden. (4)

Video-Assisted Thoracic Surgery (VATS). In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass sich eine frühe Anwendung einer VATS bei einem Retentions-Hämatothorax positiv auf den Krankheitsverlauf auswirkt: kürzere Drainagedauer, kürzerer Krankenhausaufenthalt, niedrigeres Risiko für eine Thorakotomie (49–51). Sobald es die klinische Verfassung des/der PatientenIn erlaubt, sollte der R-HT laut einigen Quellen daher frühzeitig mittels VATS oder Thorakotomie ausgeräumt werden, wobei die VATS mit weniger postoperativen Komplikationen und einem kürzeren Krankenhausaufenthalt einherging (3).

Auf Grundlage einer durchgeführten Meta-Analyse empfehlen Patel et al. (EAST) (40) bei traumatischen R-HTs ebenfalls die Anwendung einer frühen VATS (≤ 4 Tage).

Eine pathophysiologische Erklärung für den Vorteil einer frühzeitigen Ausräumung liefern Boersma et al. (16) in ihrer Publikation. Denn aus den in der Pleurahöhle verbleibenden Blutresten können sich durch die rege Bewegung (Atmung, Herzschlag) im Thorax Fibringerinnsel bilden, die sich an den Pleurablättern anlagern und somit die Lungen fesseln können. Bis etwa zum 7. Tag sind diese entstandenen Pseudomembranen noch sehr dünn und locker. Ab dann kommt es jedoch zu einer angioblastischen und fibroblastischen Proliferation, was zu einer zunehmenden Organisation, Verdickung und Verklebung mit dem umliegenden Gewebe führt. (16)

Wahrscheinlich zeigt sich deshalb die frühzeitige Anwendung einer VATS als vorteilhaft, da diese Formations-Kaskade frühzeitig unterbrochen wird.

Thorakotomie. Die Thorakotomie findet vor allem Anwendung bei zusätzlichen Verletzungen thorakaler Organe, starken unstillbaren Blutungen, hämodynamisch instabile PatientInnen, starken Blutverlusten oder perforierenden/offenen Verletzungen. (4)

Besonders bei einer raschen Blutentleerung von 200-500ml über 2-4 Std. oder einem Blutverlust von 1000-1500ml innerhalb von 24 Std. ist eine Thorakotomie mit der Behandlung der Blutungsursache anzuraten (4,5). Bei hämodynamisch stabilen PatientInnen kann eine VATS in Erwägung gezogen werden (16).

Entleert sich über den Drain das Blut sehr schnell (z.B. im Strahl), so ist dieser spätestens nach 500ml zu klemmen, Volumen zu substituieren und der/die PatientIn unmittelbar einer (thorax)chirurgischen Abteilung zuzuführen. (26)

Des Weiteren findet die Thorakotomie Anwendung bei großen Mengen koagulierten Blutes, bei Schwartenbildungen, bei großen Empyemen und mittels VATS nicht durchführbaren Eingriffen / schwer erreichbaren Lokalisationen. (4)

1.1.2.5 Thorakozentese

Eine Thorakozentese ist als definitive Therapie obsolet, denn wiederholte Punktionen erhöhen die Gefahr von Superinfektionen und entleeren die Pleurahöhle nur unvollständig. Sinnvoll kann sie jedoch zur Diagnostik bei atraumatischen Hämatothoraces und unklaren Pleuraergüssen sein. (3,4,26)

1.1.2.6 Konservative Therapie

Die Entscheidung zwischen einer konservativen vs. invasiven Therapie wird in vielen Quellen kontrovers diskutiert.

Laut zwei Literatur-Reviews kann bei nur kleinen Ergussmengen (<300ml) eine konservative Therapie in Erwägung gezogen werden. In jedem Fall sind dann engmaschige klinische (kardiorespiratorische Evaluation) und radiologische Kontrollen nötig sowie ein Schmerzmanagement. (4,5)

Wobei Mengen bis zu 260-300ml noch ein niedriges Risiko für die Notwendigkeit einer invasiven Therapie aufweisen, so ist dieses Risiko bei Ergussmengen über 260-300ml deutlich erhöht (4,5). Laut einem Literatur-Review von Zeiler et al. (4) zeigten sich bei Ergussmengen von 260-300ml in 72-92% ein spontanes Auflösen des Ergusses, ohne dass weitere invasive Eingriffe notwendig wurden. In zwei Studien zeigte sich bei Ergussmengen >1,5cm (in einer CT) ein 4-fach höheres Risiko für die Notwendigkeit von invasiven Eingriffen gegenüber PatientInnen mit einem Erguss <1,5 cm (52,53), was in etwa Ergussmengen von 200 ± 60 ml entspricht (33).

Zwar werden kleine Blutmengen (v.a. wenn unter 300ml) innerhalb weniger Wochen spontan resorbiert, jedoch bieten verbleibende Blutreste auch immer die Gefahr zu koagulieren, Adhäsionen, Verschwartungen und Empyeme zu bilden, die weitere Operationen erforderlich machen (4). Außerdem kommt es aufgrund des körpereigenen Versuchs den HT aufzulösen (Lyse) im Pleuraerguss zu einer erhöhten Proteinkonzentration und damit zu einem erhöhten osmotischen Druckgradienten zwischen der Pleurahöhle und dem umliegenden Gewebe und Gefäßen, was wiederum zu einer erhöhten Transsudation des

umliegenden Gewebes führt (3). Dadurch kann selbst ein zunächst kleiner Erguss im Verlauf auf große Mengen anschwellen und symptomatisch werden (3).

In den „Practice Management Guidelines“ (Journal of Trauma and Acute Care Surgery) wird von Mowery et al. (54) empfohlen jeden Hämatothorax, unabhängig der Größe mittels Thoraxdrainage zu evakuieren.

Eine größere retrospektive Kohortenstudie ($N_{\text{TSD}}=491$ vs. $N_{\text{konservativ}}=258$) von Wells et al. (55) zeigte hingegen einige signifikante Vorteile einer konservativen Therapie gegenüber einer invasiven, insbesondere bei kleineren Ergüssen. Es zeigte sich keine Erhöhung der Mortalität, jedoch eine Verkürzung der Krankenhausaufenthaltsdauer und eine Reduktion des Auftretens von Empyemen (diese traten bei einer konservativen Therapie überhaupt nicht auf). (55)

Letztendlich gibt es in der gefundenen Literatur viele verschiedene Empfehlungen und unterschiedliche Ergebnisse, sodass an dieser Stelle weitere Studien mit höherer Evidenz und Stichprobenumfang notwendig sind, um die Therapieentscheidung zur invasiven Therapie zu optimieren.

1.1.3 Weitere Therapiestrategien

1.1.3.1 Intrapleurale fibrinolytische Therapie

Bei einer inadäquaten Thoraxdrainagetherapie (Retentions-HT) besteht als weitere Therapiestrategie neben der operativen Ausräumung die Möglichkeit einer Applikation von Fibrinolytika in den Pleuraspalt. So können z.B. Strepto-, Urokinase oder TPA (tissue plasminogen activator) intrapleural appliziert werden. (3,36)

In der Literatur wird dies jedoch kontrovers diskutiert. Eine ältere Studie zeigte bei einer täglichen intrapleuralen Applikation über 2-15 Tage eine 92%ige Erfolgsrate im Sinne einer Auflösung koagulierter Blutreste und Vermeidung weiterer Operationen (36). Jedoch war häufig ein langer Krankenhausaufenthalt mit täglichen Applikationen erforderlich, weshalb die Therapie als Standardmaßnahme laut Mancini et al. (3) ungeeignet sei. Außerdem besteht selbst bei sterilem Arbeiten ein erhöhtes Risiko von Superinfektionen durch das Einspülen von Mikroorganismen.

Eine aktuelle Meta-Analyse zeigte ebenfalls, dass sich durch eine intrapleurale Lyse in 83-87% der Fälle eine weitere Operation vermeiden ließ. Ebenfalls zeigte sich ein langer Krankenhausaufenthalt mit im Durchschnitt 15 Tagen. (56)

Auf Grundlage einer durchgeführten Meta-Analyse empfehlen Patel et al. (EAST) (40) bei traumatischen R-HTs die Anwendung einer VATS anstelle einer fibrinolytischen Therapie.

Schlussendlich kann eine intrapleurale Lyse insbesondere an Krankenhäusern ohne thoraxchirurgische Fachabteilungen von Nutzen sein und die Quote an invasiven Ausräumungen reduzieren. Für definitive Therapieempfehlungen sind weitere klinische Studien mit der statistischen Aufarbeitung von Vor- und Nachteilen nötig, ebenso wie Studien über die zu verwendenden Medikamente und Dosierungen. (4,56)

Aus der Literatur ergeben sich jedoch eher Empfehlungen eine frühzeitige VATS, wenn möglich, einer Lyse vorzuziehen (40).

1.1.3.2 Lavage

In einer größeren prospektiven Studie (N=296, Evidenz-Level III) von Kugler et al. (57) wurden die Effekte einer ausgiebigen Spülung (1l warme 0,9%ige Kochsalzlösung) bei einer TSD-Anlage (tube thoracostomy) auf den Verlauf untersucht. Es erfolgte der Vergleich mit einer Kontroll-Gruppe, bei der keine Spülung erfolgte. Die 60 PatientInnen, die eine Lavage bei der Drain-Anlage erhielten, zeigten eine signifikant niedrigere Rate an Sekundäreingriffen gegenüber der Gruppe ohne Lavage, mit 6% gegenüber 22% [p<0,001]. Signifikante Auswirkungen auf die Krankenhausdauer oder TSD-Dauer konnten hingegen nicht gefunden werden. (57)

Insbesondere bei einer erschwerten intrathorakalen Sicht durch Hämatome und Blutkoagel kann eine pulsatile Jet-Lavage eine geeignete Option darstellen, um einen Retentions-HT oder ein Empyem gründlich und dennoch sicher und gewebeschonend auszuräumen, zu säubern und Adhäsionen zu lösen. (58)

Schlussendlich könnte eine Lavage eine gute und unkomplizierte Therapiestrategie darstellen, um den Verlauf zu verbessern.

1.1.3.3 Epinephrin intrapleural

Es gibt Case Reports darüber, dass bei tumorbedingten massiven Hämatothoraces intrapleural transfundiertes Epinephrin eine Kontrolle der Blutung verschaffen konnte. Insbesondere bei multimorbiden, nicht OP-tauglichen PatientInnen mit persistierenden Blutungen, könnte diese Therapie eine effektive Therapiestrategie darstellen. (59)

1.1.3.4 Fixierung von Rippenfrakturen

Da Rippenfrakturen neben akut auftretenden HTs auch ein Großteil der verzögert auftretenden HTs verursachen, wird in einigen Quellen die frühzeitige chirurgische Fixierung frakturierter Rippen diskutiert. (4)

In einer Studie konnte eine Reduktion von Empyemen und Retentions-HTs gefunden werden, wenn eine operative Fixierung der Frakturen erfolgte (60). In einer Meta-Analyse

zeigten sich bei instabilen Thoraxfrakturen, die operativ fixiert wurden, mehrere positive Auswirkungen: Senkung der Mortalität, Reduktion von Pneumonien, kürzere Beatmungsdauer, KH-Dauer und ICU-Dauer (61).

Jedoch waren die Datenqualität und Stichprobengrößen in vielen Quellen schwach, so dass weitere Studien notwendig sind, um statistisch sicher belegte Aussagen über die Vor- und Nachteile (insbesondere auch im Kontext mit einem HT) treffen zu können. (4,61)

Ohnehin wäre es eine Übertherapie jede Fraktur operativ zu fixieren, jedoch liefern diese Studien Hinweise darauf, dass sich insbesondere bei Grenzscheidungen, protraumierten Verläufen und anhaltenden Blutungen die Fixierung positiv auswirken könnte.

1.1.4 Zusammenfassung

Ein Großteil der HTs geht mit Rippenfrakturen einher, dabei sollte bedacht werden, dass dieser auch erst mit einigen Tagen Verzögerung auftreten kann, weshalb auch zunächst asymptomatische Frakturen nicht unterschätzt werden sollten. (4)

Die meisten PatientInnen, die schnell eine adäquate Therapie bekommen, haben ein gutes Outcome; in den meisten Fällen genügt dazu eine Thoraxsaugdrainage. (3,4,26)

Die größten Komplikationen sind der Akutfall mit enormen Blutverlusten und das Koagulieren von nicht mittels TSD evakuierbaren Blutresten (Retentions-HT), die weitere Komplikationen (Adhäsionen, Verschwartungen, Empyeme) und Operationen (VATS, Thorakotomie) zur Folge haben können. (3,4)

Weitere Informationen über das Krankheitsbild Hämatothorax sind unter anderem in den folgenden aktuellen Literatur-Reviews zu finden: (3–5).

1.2 Anatomie und Physiologie

1.2.1 Einteilung der Brusthöhle und Physiologie der Atmung

Die Brusthöhle wird kaudal vom Zwerchfell, medial vom Mediastinum und seitlich/kranial von knöchernen Strukturen (12 Rippenpaare, Wirbelsäule, Sternum) und Bändern begrenzt. In den daraus entstehenden zwei Pleurahöhlen liegen die Lungen eingebettet. Die Lungen und die Pleurahöhle bildenden Strukturen sind mit einem elastischen Bindegewebe, der Pleura, überzogen. (62)

Diese zwei Blätter (Pleura visceralis und parietalis) dienen zusammen mit der Pleuraflüssigkeit (nur 5-10ml) als Gleitlager bei der Atemexkursion. Physiologisch werden durch einen permanenten Unterdruck im Pleuraspalt die zwei Blätter eng aneinander gesaugt,

wodurch sich eine Volumenvergrößerung des Thorax unmittelbar auf die Lungen überträgt. Der Unterdruck beträgt in Atemruhelage ca. $-5 \text{ cmH}_2\text{O}$ (im vgl. zum atmosphärischen Druck) und erreicht am Ende der Inspiration sein negatives Maximum. Auch bei der Expiration bleibt stets ein negativer Pleuradruck bestehen, denn ein positiver intrapleuraler Druck würde durch die elastischen Rückstellkräfte der Lunge zu einem Kollabieren dieser führen, da das Kräftegleichgewicht (Zugkraft der Thoraxwand nach „außen“ vs. Eigenelastizität der Lunge nach „innen“) nicht mehr gegeben wäre. (62)

Diesen Unterdruck im Pleuraspalt gilt es daher auch bei einer Thoraxdrainagetherapie zumindest zu halten.

Die Pleurahöhlen können somit beim Kollabieren/Verdrängen der Lungen zu zwei großen Hohlräumen mit mehreren Litern Fassungsvermögen werden. Zudem herrscht ein ständiger und wechselnder Unterdruck und rege Bewegung am Thorax bei jedem Atemzyklus und es gelingt nur schwer (operativ) eine mechanische Kompression der Gefäße. Allein durch diese Tatsachen lassen sich rasche Blutverluste und protrahierte Verläufe erklären. (12,62)

1.3 Hämostase und Hämostasestörungen

1.3.1 Physiologische Blutstillung und Blutgerinnung

1.3.1.1 Primäre Hämostase - zelluläre Blutstillung

Nach einer Gefäßverletzung kommt es in einem ersten Schritt zum Anheften von Thrombozyten an die nun freilegenden Strukturen (subendotheliale Kollagenfasern), dies geschieht unter Hilfe weiterer Faktoren (u.a. Von-Willebrand-Faktor). Es kommt im weiteren Verlauf zu einer Ausschüttung der Inhaltsstoffe der Thrombozytengranula (Lockstoffe, formverändernde Stoffe, „Klebstoffe“, Wachstumsfaktoren etc.). Die Folge ist eine Aktivierung weiterer Thrombozyten und Aggregation untereinander, wodurch ein zunächst noch instabiler weißer Plättchenthrombus entsteht, der einen ersten Wundverschluss darstellt. (63)

Folgende Stoffe spielen bei der Aktivierung der PLT eine Rolle, indem sie an Rezeptoren an der Oberfläche der PLT binden: Thrombin, Serotonin, ADP, Thromboxan. Sie alle führen schlussendlich zu einer Aktivierung des GPIIb/IIIa-Rezeptors, dessen Aktivität eine Schlüsselrolle in der Aktivierung von Thrombozyten einnimmt, da er bei Aktivierung die Fähigkeit besitzt, Fibrinogen zu binden und somit Quervernetzungen zwischen den PLT entstehen können, wobei das Fibrinogen als Verbindungsseil fungiert. (64,65)

Bei einer Thrombozytopenie von unter 50.000/ μ l sind Störungen der primären Blutstillung zu erwarten. (63)

1.3.1.2 Mechanische Blutstillung

Die aktivierten PLT setzen zusätzlich weitere Kommunikationsstoffe frei (ADP, Serotonin, Katecholamine), wodurch es zu einer Vasokonstriktion der verletzten Gefäße kommt, die jedoch vor allem bei einer glatten Durchtrennung wirkt und bei tangentialen Verletzungen weniger ausgeprägt ist. (63)

Da mittelstarke und kleine venöse Gefäße eine dünnere Schicht an glatten Muskelzellen als vergleichbare Arterien besitzen, können sie sich weniger stark kontrahieren als die Arterien, wodurch es zu einer geringeren mechanischen Blutstillung kommt. Eine Arteriole kann sich hingegen so stark kontrahieren, dass es zu einem kompletten Verschluss des Gefäßes kommt. Einen Vorteil von venösen Blutungen gegenüber arteriellen besteht hingegen in einem geringeren Blutdruck und damit geringerer Fließgeschwindigkeit von Blutungen. (66)

1.3.1.3 Sekundäre Hämostase - plasmatische Gerinnungskaskade

Die Blutgerinnung dient zur Stabilisierung des bereits entstandenen instabilen Thrombozytenthrombus, durch ein Einflechten von Fibrinfäden und Einlagerung von Erythrozyten (roter Thrombus). (63)

Die Bildung des Fibrinnetzes geschieht dabei in einer Kaskade von gegenseitiger Aktivierung aufeinander abgestimmter Gerinnungsfaktoren mit dem gemeinsamen Ziel Faktor X zu aktivieren. Dieser spielt eine Schlüsselrolle in der Bildung des Fibrinnetzes, denn er aktiviert Prothrombin zu Thrombin (Faktor IIa), welches wiederum selber und unter Zuhilfenahme von Faktor XIII aus Fibrinogen und Fibrinmonomeren ein Fibrinnetz herstellt (Fibrinthrombus). Wodurch die Hämostase abgeschlossen und ein stabiler Gefäßverschluss gegeben ist. (63)

1.3.2 Hämostasestörungen durch Antithrombotika

In den nachfolgenden Abschnitten, werden die in dieser Arbeit vorkommenden Antithrombotika und Laborwerte besprochen.

1.3.2.1 Aspirin®=Thrombo ASS®=Acetylsalicylsäure (ASS)

ASS führt zu einer Verminderung der Reaktionsfähigkeit der Thrombozyten (PLT) und damit auch Thrombusbildung. Dies geschieht über eine irreversible Hemmung des En-

zyms COX-1 in den Thrombozyten. Dieses Enzym ist notwendig, um aus Arachidonsäure (Abspaltung aus Phospholipiden) Thromboxan zu metabolisieren, welches wiederum einen starken Vasokonstriktor und Aktivator von PLT darstellt. Unterbleibt dieser Reaktions-schritt in den PLT, wird dadurch deren Aktivität und Aggregationsbereitschaft und schlussendlich die Thrombusbildung herabgesetzt. (63)

Dieser Effekt bleibt für die restliche Lebenszeit der PLT bestehen und wird erst durch die Neubildung wieder nach und nach kompensiert (Lebensdauer: 8-11d). (64,65)

1.3.2.2 ADP-Rezeptor Antagonisten

Plavix®=Clopidogrel. Die Wirkung beruht auf einer irreversiblen Bindung des ADP-Rezeptors auf der Oberfläche der PLT. Dieser Rezeptor stellt bei einer Aktivierung durch ADP einen weiteren Mechanismus der Thrombozytenaktivierung dar. Bei einer Blockierung wird dadurch die Aktivität und Aggregationsfähigkeit der Thrombozyten herabgesetzt und die Rekrutierung der PLT kann nur noch über andere Regelmechanismen stattfinden.(64)

Wie auch beim ASS ist diese Blockierung irreversibel, d.h. für die restliche Lebenszeit der PLT. In einer Kombination mit ASS addieren sich die beiden Wirkungen. (64)

1.3.2.3 Cumarin-Derivate = Vitamin-K-Antagonisten

Marcumar®=Phenprocoumon | Sintrom®=Acenocoumarol. Die Wirkung beruht auf einer Hemmung der Vitamin-K-Regeneration. Dieses Vitamin dient in der Leber als Co-faktor beim letzten Schritt der Synthese einiger Gerinnungsfaktoren (II=Prothrombin, VII, IX, X) und Proteine (C, S), indem es dabei selber oxidiert (Vit.-K-Epoxid). Die Cumarin-Derivate hemmen ein Enzym, welches Vit.-K-Epoxid wieder in die reduzierte und damit brauchbare Form überführt. Es kommt daher zu einem Mangel der benötigten Form des Vit.-K und als Resultat zu einer Reduktion der genannten Gerinnungsfaktoren und damit zu einer herabgesetzten Blutgerinnung. (64,65)

Sowohl der Eintritt der Wirkung als auch die Normalisierung der Gerinnungswerte nach Absetzen nimmt einige Tage in Anspruch, da nicht die Gerinnungsfaktoren direkt, sondern nur deren Produktion beeinflusst wird. Aus diesem Grund kommt häufig eine Bridging mit niedermolekularen Heparinen in den ersten 4-6 Tagen zum Einsatz. Nach dem Absetzen der Therapie kann es 7-10 Tage (teils auch länger) dauern, bis sich die Gerinnungsparameter wieder normalisieren. (64,65,67)

Bei einer Überdosierung von Cumarinen oder starken Blutungen kann die Gabe von Vit.-K sinnvoll sein, da dadurch die Synthese der Gerinnungsfaktoren schneller aktiviert

wird. Jedoch vergehen dennoch einige Tage, bis die fehlenden Gerinnungsfaktoren nachsynthetisiert wurden. (65)

In einer retrospektiven Studie von Polito et al. (68) wurden die Auswirkungen einer Vit.-K-Applikation auf die Warfarin-Elimination, welche anhand der INR gemessen wurde, untersucht. Es zeigte sich nach einer Vit.-K-Applikation bereits nach kurzer Zeit eine Verringerung der INR, bei höheren Dosen und i.v.-Applikation fiel die INR schneller, ein Vergleich mit PatientInnen ohne Vit.-K Applikation ist allerdings nicht angegeben. Jedoch konnten nach 24h und nach 48h nur wenig vollständige Eliminationen, was als INR < 1,5 definiert wurde, gefunden werden (15% nach 24h, 42% nach 48h), sodass dennoch einige Tage bis zur Normalisierung notwendig waren. (68)

Jedoch birgt die Vit.-K-Therapie auch einen Nachteil, denn aufgrund der unterschiedlichen Bildungsgeschwindigkeiten der einzelnen Gerinnungsfaktoren und Proteine kommt es zunächst zu einem hyperkoagulablen Zustand mit einer erhöhten Thrombemboliegefahr (hervorgerufen durch Protein C). Daher sollte, sofern möglich, das natürliche Abklingen der Cumarin-Wirkung abgewartet werden. (64,65)

Bei lebensbedrohlichen Blutungen kann eine Transfusion von Frischplasma oder i.v.-Applikation von Gerinnungsfaktoren (Prothrombinkomplex-Präparat PPSB = II, VII, X, IX) zu einer raschen Beendigung der Cumarin-Wirkung führen. (64)

Da viele Faktoren die Konzentration und damit Wirksamkeit von Cumarin-Derivaten beeinflussen (Ernährung, Galle, Absorption und Bildung im Darm, Vit.-K-Gehalt der Leber etc.) muss die Gerinnung immer individuell eingestellt und anhand der INR kontrolliert werden, diese sollte zwischen 2-3 (maximal 3,5) liegen. (65)

1.3.2.4 Direkte/Neue orale Antikoagulantien (DOAKs)

Xarelto®=Rivaroxaban. Die gerinnungshemmende Wirkung beruht auf einer direkten Hemmung des Faktors Xa, wodurch eine Schlüsselreaktion in der Gerinnungskaskade unterbunden wird. (64)

Pradaxa®=Dabigatran. Dieses Medikament greift einen Reaktionsschritt in der Gerinnungskaskade weiter ein, denn es hemmt direkt Thrombin, wodurch es wiederum zu einer verminderten Bildung eines Fibrinnetzes kommt. (64)

Ein Vorteil der DOAKs gegenüber den Cumarinen besteht darin, dass sie reversibel an die Faktoren binden und somit beim Absetzen schnell wieder eliminiert werden (Halbwertszeit: 12-13h), wodurch auch ein Bridging mit Heparin beim Einleiten der Antikoagulation unnötig wird. Des Weiteren zeigte sich in einigen klinischen Studien eine bessere Wirksamkeit im Sinne einer Verhinderung von thrombembolischen Ereignissen

gegenüber Cumarinen. Auch das Blutungsrisiko war verringert oder zumindest gleich hoch wie bei Cumarinen. Weitere Vorteile sind weniger Medikamenten- und Nahrungsmittelinteraktionen sowie die einfachere Dosierung, die nicht regelmäßig an die INR angepasst werden muss. (64,65)

Jedoch gibt es bis auf für Pradaxa (Antidot: Idarucizumab) kein Antidot und keine gute Möglichkeit zur laborchemischen Überwachung der Gerinnung. Es zeigt sich lediglich bei Pradaxa eine moderate Verlängerung der aPTT sowie eine starke Verlängerung der Thrombinzeit, bei Xarelto hingegen nur eine sehr geringe Verlängerung der aPTT. (64,65)

1.3.2.5 Niedermolekulare Heparine

Lovenox®=Enoxaparin | Fragmin®=Dalteparin. Die Wirkung beruht vor allem auf einer gesteigerten Aktivierung des körpereigenen Gerinnungshemmers Antithrombin (AT-III). Dieses Protein bindet dadurch vermehrt an den Faktor Xa und hemmt diesen, wodurch einer der Schlüsselschritte in der Gerinnungskaskade ausgeschaltet und somit die Blutgerinnung vermindert wird. (65)

Gegenüber unfraktionierten Heparinen (UFH) zeichnen sich die niedermolekularen (NMH) durch ein besseres Nebenwirkungsprofil aus, insbesondere in Bezug auf Blutungen. Wie auch UFH lassen sich NMH mittels Protamin (Protaminhydrochlorid) antagonisieren, auch wenn die Neutralisation bei NMH weniger zuverlässig ist. Anhand der aPTT lässt sich die Wirkung von UFH kontrollieren (angestrebter Zielwert: 1,8-2,5-fache der Norm), bei NMH ist diese Kontrolle ungeeignet und nicht erforderlich. (64)

In vielen pro- und retrospektiven Studien sowie einer Metaanalyse konnten keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit und den Nebenwirkungen (wie z.B. postoperativen Nachblutungen) zwischen Lovenox und Fragmin gefunden werden. (69–73)

Wohl aber gibt es pharmakodynamische und -kinetische Unterschiede. Bei den NMH handelt es sich um Abspaltungen der langkettigen Moleküle unfraktionierter Heparine (Molekulargewicht: 12-15 kDa). Aufgrund unterschiedlicher Fraktionsmethoden bei der Herstellung der verschiedenen Medikamente entstehen Gemische mit vielen unterschiedlich langen Bruchstücken. Lovenox weist dabei sehr kleine Fragmente auf (Molekulargewicht: 3,5-5,5 kDa), Fragmin hingegen deutlich längere (5,6-6,4 kDa). Allein dadurch lassen sich leicht unterschiedliche Medikamenteneigenschaften logisch erklären. (74,75)

Die Wirkung von Heparinen ist auf zwei wesentliche Effekte zurückzuführen: 1. Anlagerung an AT-III, wodurch dessen hemmende Wirkung auf Faktor Xa verstärkt wird; 2. Anlagerung an AT-III und Thrombin (TB-IIa), wodurch TB-IIa gehemmt wird - da beide Gerinnungsfaktoren gleichzeitig gebunden werden müssen, sind hierfür langkettige Moleküle erforderlich (>5,4 kDa). Dadurch resultieren aus kleineren Moleküllängen geringere

Hemmwirkungen auf TB-IIa und folglich größere Anti-Xa/IIa-Verhältnisse (Lovenox:3,3-5,3; Fragmin:1,9-3,2). Daher geben auch die klinisch bestimmbaren Anti-Xa-Spiegel die Wirksamkeit der NMH nicht zur Gänze wieder und lassen keine direkten Schlüsse auf das Blutungsrisiko zu, jedoch können zumindest Medikamenten-Kumulationen gut erkannt werden. (74,75)

Da NMH vor allem renal ausgeschieden werden, wirken sich unterschiedliche Molekülgrößen auch auf die Elimination der Medikamente aus, wobei kleinere Moleküle (wie in Lovenox) schlechter renal eliminiert werden als größere (wie in Fragmin). Deshalb wird eine stärkere Kumulation von Lovenox bei Niereninsuffizienzen gegenüber Fragmin ebenfalls logisch erklärbar. (74,75)

Auch konnte in mehreren Studien eine Kumulation von Lovenox bei Niereninsuffizienzen nachgewiesen werden (76–78), wobei die Kumulation vor allem bei einer Kreatinin-Clearance (KrCl) ≤ 30 ml/min auftrat und bei milden oder moderaten Niereninsuffizienzen (KrCl > 30 ml/min) deutlich geringer ausgeprägt war, weshalb meist eine Dosisanpassung an den Anti-Xa-Spiegel erst bei einer KrCl ≤ 30 ml/min empfohlen wurde (76,77), gleiches empfiehlt der Hersteller in den Fachinformationen (79). Bei Fragmin zeigte sich in mehreren Studien keine Kumulationen bei Niereninsuffizienzen, weshalb meist keine Dosisanpassung empfohlen wurde (76,80,81), auch in den Fachinformationen gibt es keine klaren Hinweise dafür (82); eine neue Studie ergab nun jedoch zumindest eine Erhöhung der Blutungsneigung bei einer Niereninsuffizienz und Fragmin-Gabe (83), sodass alle Eigenschaften des Medikaments noch nicht zur Gänze erfasst sind.

Darüber hinaus gibt es viele unbekannte Unterscheide, sodass die NMH bei genauem betrachten keineswegs alle gleich sind - wenn auch alle zugelassenen NMH gut wirksame und relativ sichere Antikoagulantien darstellen. (74,75)

Weitere interessante Einblicke in Unterschiede zwischen den NMH bieten folgende Quellen: (74,75).

1.3.3 Laborwerte

1.3.3.1 International Normalized Ratio (INR)

Die INR ist eine Standardisierung der Thromboplastinzeit (TPZ) zur besseren Vergleichbarkeit auch zwischen unterschiedlichen Laboren. (84)

Mittels TPZ lässt sich der exogene Aktivierungsweg des Faktors X sowie die gemeinsame Endstrecke zur Fibrinbildung bestimmen. Es lässt sich dadurch indirekt die Aktivität folgender Gerinnungsfaktoren beurteilen: VII, X, V, II und Fibrinogen. Damit ist sie besonders geeignet zur Überprüfung der Blutgerinnung bei Cumarin-PatientInnen. (84)

Referenzbereich: 0,85-1,15. (84)

1.3.3.2 Aktivierte Partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

Mittels der aPTT lässt sich vor allem die Aktivität des intrinsischen Wegs sowie der gemeinsamen Endstrecke bestimmen. Es lassen sich indirekt Rückschlüsse auf die Aktivität aller Gerinnungsfaktoren schließen, bis auf Faktor VII. (84)

Jedoch beeinflussen die Faktoren unterschiedlich stark die aPTT und in einer anderen Gewichtung als bei der TPZ. Außerdem fließen sehr viele Faktoren gleichzeitig in diesen Wert ein, weshalb ein Mangel einzelner Faktoren durch ein Überwiegen der anderen Faktoren maskiert werden kann. (84)

Referenzbereich: 26-36 Sekunden. (84)

2 Material und Methoden

2.1 Zielsetzung

Da eine Literaturrecherche unzureichende Antworten auf die Fragestellung dieser Diplomarbeit lieferte, erfolgte eine retrospektive Studie, um neue Antworten in diesem bisher wenig erforschten Thema zu erhalten.

Die zentrale Forschungsfrage bestand darin, statistisch zu untersuchen, ob Hämatothorax-PatientInnen, die eine antithrombotische Dauermedikation erhalten, längere, komplikationsreichere und schwerere Verläufe haben als jene, die keine Antithrombotika einnehmen.

Außerdem sollten neue Erkenntnisse über das Krankheitsbild Hämatothorax, den Ursachen, Therapien und Outcome sowie über prognostisch günstige oder ungünstige Faktoren gewonnen werden. Diese Informationen könnten helfen, das Management und Outcome dieser PatientInnen zu optimieren.

2.2 Datenerhebung

2.2.1 Ethik

Nach einem positiven Votum der Ethikkommission (EK-Nr.: 30-255 ex 17/18) erfolgte der Beginn der Datenerhebung. Dabei wurden geeignete Fälle aus dem Krankenhausinformationssystem MEDOCS in eine SPSS-Tabelle übertragen und pseudonymisiert, sodass keine Rückschlüsse auf die PatientInnen mehr möglich sind.

2.2.2 Methodik der Datenerhebung

Herangezogen wurden zunächst alle PatientInnen, die zwischen 01/2009 bis 12/2017 wegen eines Hämatothorax an der klinischen Abteilung für Thorax- und Hyperbare Chirurgie des LKH Graz behandelt wurden, daraus entstand ein möglicher Pool von 488 PatientInnen. Ausgeschlossen wurden dabei PatientInnen aufgrund folgender Kriterien und Überlegungen:

- Vorbehandlung in einem anderen Krankenhaus mit unzureichender Dokumentation über den Verlauf, denn dadurch entstanden Informationslücken bezüglich Therapien, Einnahme von Antithrombotika, Laborwerten, Operationen etc.
- Transfer vom LKH Graz in ein anderes Krankenhaus bei noch nicht abgeschlossener stationärer Therapie, denn der weitere Verlauf war dadurch nicht mehr eruiert

(z.B. ob weitere Therapien erforderlich wurden, ob ein Rezidiv aufgetreten ist, wie lange der/die PatientIn saugdrainagepflichtig war etc.).

- Die überwiegende Anzahl der Fälle, bei denen ein HT nur als Nebendiagnose auftrat, denn die Dokumentation bezüglich des HT war häufig unzureichend, außerdem waren wesentliche Parameter wie die Krankenhausdauer häufig nicht mehr anwendbar, da die PatientInnen bis zur Genesung der Hauptdiagnose stationär verblieben und rückblickend nicht abschätzbar war, wann die Genesung des Hämatothorax eintrat.
- Bluterkrankungen und erbliche Gerinnungsstörungen wie z.B. Hämophilie A oder B, denn in diesen Fällen ist die Wirkung einer Antithrombotika-Therapie nicht mehr abgrenzbar, da durch die Erkrankung per se erheblich Einflüsse auf die Blutgerinnung entstehen können.

Letztendlich hatten 104 Fälle einen guten Informationsgehalt und wurden in diese Studie aufgenommen.

2.3 Datenauswertung

Unter Berücksichtigung der für die jeweiligen Variablen infrage kommenden statistischen Tests erfolgte die Prüfung auf signifikante Einflüsse, Unterschiede und Zusammenhänge mit den Statistikprogrammen STATA und SPSS. Dabei kamen je nach Skalenniveau und Art der Verteilung folgende Testverfahren zum Einsatz: deskriptive Methoden; Cox-Regression; Kaplan-Meier-Kurven; t-Test; Chi²-Test; Spearman-Korrelation; Mann-Whitney-U-Test; Wilcoxon-Vorzeichenrangtest.

Getestet wurde stets zweiseitig auf das Signifikanzniveau $p < 0,05$. Bei Tests auf Zusammenhänge, Einflüsse und Gruppenunterschiede zwischen verschiedenen Antithrombotika und anderen Variablen bestand die Vergleichsgruppe aus PatientInnen ohne jegliche antithrombotische Dauermedikation (ØAT).

Da einige PatientInnen ($N=21$ von $N_{\text{gesamt}}=104$) zwischenzeitlich entlassen wurden, konnte nicht die Gesamtkrankenhausdauer (erster Tag der Aufnahme bis letzte KH-Entlassung) als Hauptzielgröße herangezogen werden, da sich dies verfälschend auf die KH-Dauer auswirkt und ein verzerrter Eindruck über die Schwere der Verläufe entstehen würde. Aufgrund einer zu kleinen Stichprobengröße konnten diese PatientInnen auch nicht aus der Studie ausgeschlossen werden, außerdem lassen sich auch gerade aus Rezidiven und Wiederaufnahmen neue Erkenntnisse über den Verlauf und Komplikationen ableiten. Um diese Fälle also dennoch verwenden zu können, wurden die Krankenhaustage und Saugdrainagetage berechnet, also Tage an denen ein/e PatientIn wirklich

stationär im Krankenhaus war oder mittels TSD therapiert wurde. Diese spiegeln sehr gut wider an wie vielen Tagen der HT so ernst war, dass eine stationäre oder TSD-Therapie notwendig wurde.

Auch wenn die Fälle mit einer zwischenzeitlichen Entlassung herausgefiltert wurden, unterschieden sich die Ergebnisse der statistischen Tests nur gering, sodass die KH-Tage und TSD-Tage ein geeignetes Mittel darstellen, um den zeitlichen Krankheitsverlauf abzubilden und dennoch einen ausreichend großen Stichprobenumfang zu erhalten.

Ad Cox-Regression. Es wurden univariate Einflüsse verschiedener Variablen auf die Krankenhaustage sowie auf die Saugdrainagetage getestet. Aufgrund zu vieler Einflussfaktoren und zu kleiner Fallzahlen konnte keine aussagekräftige multivariate Cox-Regression (gemeinsame Testung mehrerer Einflussfaktoren) durchgeführt werden.

Interpretation der Hazard Ratio. Die Hazard Ratio (HR) muss in diesem Modell umgekehrt als normalerweise üblich interpretiert werden. Denn das Ereignis ist definiert als: „stationäre Genesung (=KH-Entlassung)“ bzw. „TSD-Entfernung“. Daher ist das frühe Eintreten des Ereignisses positiv zu werten. Eine $HR > 1$ bedeutet somit eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Eintreten des Ereignisses (KH-Entlassung bzw. TSD-Entfernung) gegenüber der Referenzgruppe. Sie deutet also darauf hin, dass der untersuchte Prädiktor einen verkürzenden Einfluss auf die KH-Dauer bzw. TSD-Dauer hat - gegenüber der Referenzgruppe. Eine $HR < 1$ bedeutet umgekehrt eine niedrigere Wahrscheinlichkeit für das Eintreten des Ereignisses (KH-Entlassung bzw. TSD-Entfernung) gegenüber der Referenzgruppe, was wiederum einem verlängernden Einfluss auf die KH-Tage bzw. TSD-Tage entspricht. (85)

Ad t-Test. Mittels deskriptiver Statistik, Histogrammen und Q-Q-Plots wurde die Verteilung der Daten analysiert. Auch wenn sich in einigen Fällen in statistischen Tests (Shapiro-Wilk-Test) keine Normalverteilung zeigte, so bestand diese zumindest grob augenscheinlich im Q-Q-Plot und/oder Histogramm bei einer Therapie mit: DOAKs, PLT-, Curmarinen. Die Vergleichsgruppe ØAT zeigte nur eine sehr grobe Normalverteilung, ebenso wie eine Therapie mit Lovenox oder Fragmin. Laut einigen Quellen ist jedoch berichtet, dass der t-Test auch bei nicht normalverteilten Daten ein gutes Testverfahren darstellt ((86–89), zitiert nach (90)). Daher kam es auch bei einem negativen Test auf Normalverteilung zur Anwendung des t-Tests. Sofern nicht zumindest grob augenscheinlich die Normalverteilung in beiden Vergleichsgruppen gegeben war, erfolgte der Mann-Whitney-U-Test.

Zusätzlich zum t-Test erfolgte der Levene-Test (Test auf Varianzhomogenität der Vergleichsgruppen) und Welch-Test (t-Test für fehlende Varianzhomogenität). Laut verschie-

denen Quellen sollte bei fehlender Varianzhomogenität der Welch t-Test interpretiert werden. ((86), zitiert nach (90))

Nach diesen Empfehlungen erfolgte die Interpretation der Ergebnisse, auch wenn insbesondere bei sehr knappen Entscheidungen bezüglich der Varianzhomogenität beide Tests eine gewisse Aussagekraft besitzen. In den meisten Fällen fielen sie jedoch ohnehin ähnlich aus.

Die abhängigen Variablen „Krankenhaustage“ und „Saugdrainagetage“ wurden somit mittels mehrerer statistischer Tests (Cox-Regression und t-Test) auf signifikante Einflüsse von Antithrombotika überprüft.

Ad Spearman-Korrelation. Korrelationen von metrisch skalierten Variablen mit den Krankenhaustagen und Saugdrainagetagen wurden mittels Spearman-Korrelations-Analyse überprüft.

Ad Chi²-Test. Mit diesem Test wurden die verschiedenen Antithrombotika auf Zusammenhänge mit anderen Variablen geprüft. Von SPSS erfolgte die Ausgabe des Chi²-Tests nach Pearson und der exakte Test nach Fisher, sowie eine Angabe darüber, ob alle in der Kreuztabelle zu erwartenden Zellhäufigkeiten größer gleich 5 sind. Ist dies nicht der Fall, sollte laut verschiedenen Quellen der exakte Test nach Fisher interpretiert werden (90,91). Nach dieser Empfehlung erfolgte die Interpretation der Ergebnisse. Ebenso gilt, dass gerade bei Grenzscheidungen beide Tests eine gewisse Aussagekraft besitzen.

Ad Mann-Whitney-U-Test und Wilcoxon-Vorzeichenrangtest. Diese Testverfahren kamen vor allem bei der Analyse der Blutwerte zum Einsatz. Denn es handelte sich um z.T. sehr kleine Stichprobengrößen mit keiner eindeutigen Normalverteilung. Sofern der Stichprobenumfang größer war und eine Normalverteilung angenommen werden konnte, kam der **t-Test für verbundene Stichproben** zum Einsatz.

Es erfolgte der Export des SPSS-Outputs in eine Excel-Datei und anschließend eine Umstrukturierung, eine Begrenzung auf die wesentlichen Ergebnisse und eine anschauliche Darstellung in Tabellen. Grafiken wurden ebenfalls mittels SPSS und Excel erstellt.

Im Anhang ab Seite 91 befinden sich Tabellen mit Zusammenfassungen der wichtigsten statistischen Tests, sodass sich rasch ein Überblick über die wesentlichen Ergebnisse verschaffen lässt. Zur besseren Übersicht werden in den folgenden Abschnitten nur die wesentlichen Zahlen genannt, exaktere Ergebnisse sowie weitere untersuchte Variablen sind im Anhang aufgelistet. Zum besseren Verständnis befinden sich im Anhang auf S. 89f. zudem Definitionen der in den Teststatistiken untersuchten Variablen.

3 Ergebnisse

3.1 Antithrombotika

3.1.1 Antithrombotische Dauermedikation und Aktivität

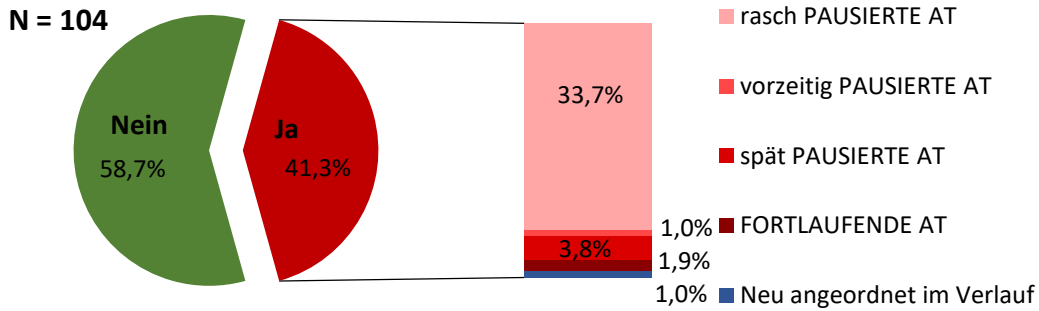


Abb. 2 Kreisdiagramm: Antithrombotische Dauermedikation und Aktivität (z.B. pausiert)

Bei 61 PatientInnen bestand keine antithrombotische Dauermedikation (\emptyset AT), bei 43 bestand eine Antithrombotika-Therapie (AT). In der statistischen Analyse wurde diese Variable als „Dauer-AT“ bezeichnet (s. Variablen-Definitionen S.89; Statistik-Tabellen im Anhang S. 90 ff.).

Bei dem Großteil der Fälle (N=35) erfolgte das Pausieren der AT rasch nach stationärer Aufnahme (innerhalb von 0-2 Tagen, Median: 0d). In 4 Fällen erfolgte das Pausieren verspätet (innerhalb von 11-26d, Median: 17,5d). Und bei 2 Fällen wurde die AT fortlaufend weitergegeben.

3.1.2 AT Medikamentengruppen

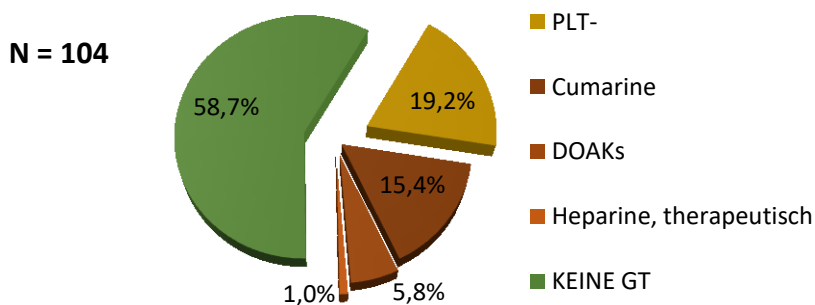


Abb. 3 Kreisdiagramm: AT Medikamentengruppen

Werden die Antithrombotika in Medikamentengruppen unterteilt, zeigt sich, dass in 16 Fällen Cumarine, in 6 Fällen direkte orale Antikoagulantien (DOAKs) und in 20 Fällen Thrombozytenaggregationshemmer (PLT-) verabreicht wurden. Von den 20 PLT- erhielten 3 Personen eine duale Plättchenhemmung.

3.1.3 AT Medikamente

N = 104

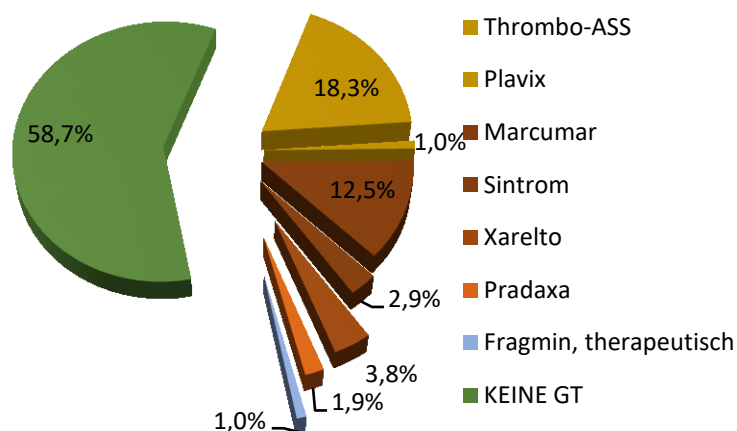


Abb. 4 Kreisdiagramm: AT Medikamente

Eine weitere Aufspaltung der Medikamente zeigte, dass in 19 Fällen Thrombo ASS (TASS) verabreicht wurde, d.h. fast alle PatientInnen mit einer Thrombozytenaggregationshemmung erhielten TASS. In 13 Fällen bestand die Cumarin-Therapie aus dem Medikament Marcumar. Alle anderen Medikamente sind für eine weitere statistische Analyse zu gering vertreten und werden daher gruppiert analysiert

3.1.4 Thromboseprophylaxe: Lovenox vs. Fragmin

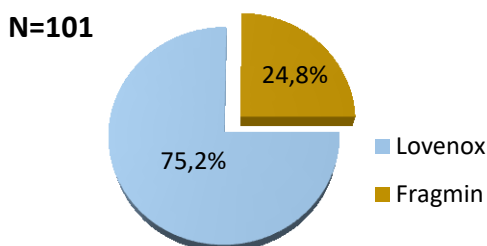


Abb. 5 Kreisdiagramm: Stationäre Thromboseprophylaxe: Lovenox vs. Fragmin

25 Personen erhielten im stationären Verlauf eine Thromboseprophylaxe (stationäre ThP / St-ThP) mit Fragmin (Dalteparin), 76 Personen mit Lovenox (Enoxaparin). Vereinzelt (in 7 Fällen) erfolgte nach wenigen Tagen eine Umstellung der Medikation, in solchen Fällen wurden die PatientInnen dem Medikament zugeordnet, mit dem sie den Großteil der Zeit therapiert wurden.

Test auf signifikante Zusammenhänge mit anderen ATs. In einem **Chi²-Test** zeigte sich **kein signifikanter** Zusammenhang zwischen einer Therapie mit DOAKs, PLT-, Cumarinen, Marcumar und einer stationären Thromboseprophylaxe (St-ThP) mittels Lovenox oder Fragmin. (Genauere Zahlen: Tab.Anh. 8, Tab.Anh. 9, Tab.Anh. 10)

3.1.4.1 Lovenox vs. Fragmin: Dosierungen

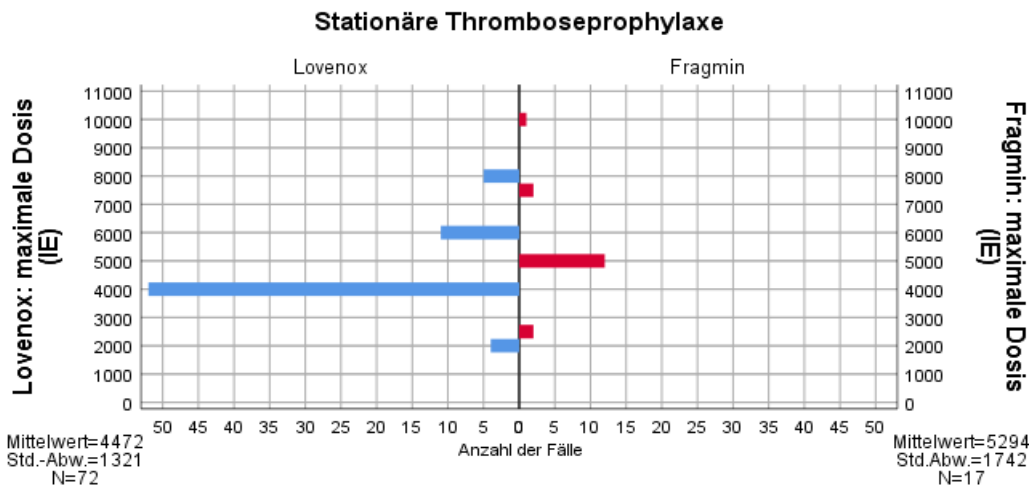


Abb. 6 Histogramm: Dosierungen von Fragmin und Lovenox in Anti-Xa-IE

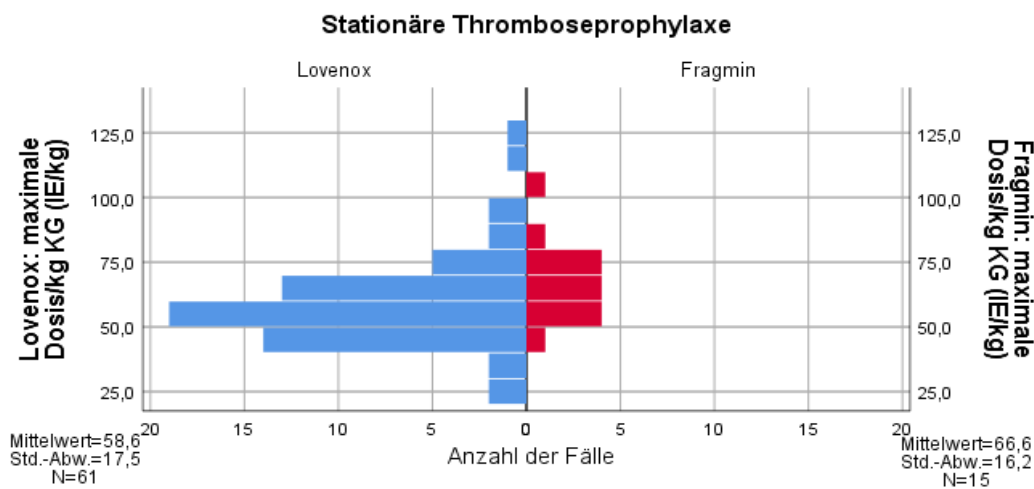


Abb. 7 Histogramm: Dosierungen von Fragmin und Lovenox pro kg Körpergewicht (IE/kg)

Es wurde die im Verlauf maximal verabreichte tägliche Dosis von Fragmin und Lovenox erhoben. Anschließend die Dosis von Lovenox in Anti-Xa-Aktivität umgerechnet (z.B. 20mg=2000 Anti-Xa-IE (75)).

In den Grafiken ist zu erkennen, dass die tägliche Dosis von Lovenox im Durchschnitt niedriger war als von Fragmin (4500 IE vs. 5300 IE) und dies auch, wenn die Dosis pro kg Körpergewicht betrachtet wird (59 IE/kg vs. 67 IE/kg).

3.2 Entstehung des Hämatothorax

3.2.1 HT-Ursache

N = 103

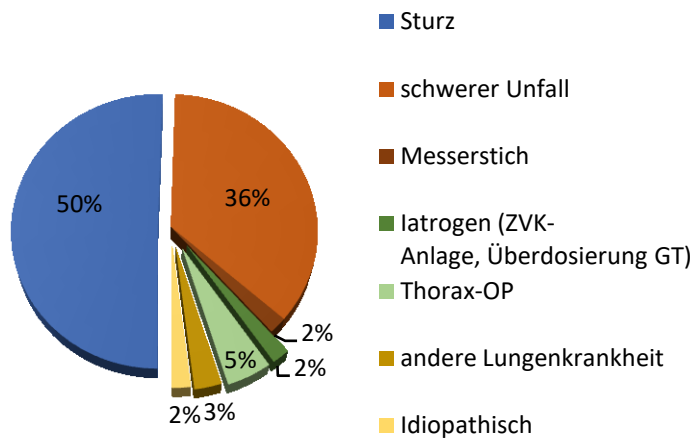


Abb. 8 Kreisdiagramm: HT-Ursachen

Die häufigsten Ursachen für einen Hämatothorax waren Stürze und schwere Unfälle.

In einem Fall war die Ursache eine Überdosierung von TASS und Plavix kombiniert mit einem Hustenanfall. Bei einem Patienten kam es nach einer ZVK-Anlage zu einem HT mit einer daraus folgenden Superinfektion und dem Tod aufgrund des Hämatothorax und vieler Komorbiditäten (Marcumar-Patient).

3.2.1.1 HT-Ursache, genauer

N=79

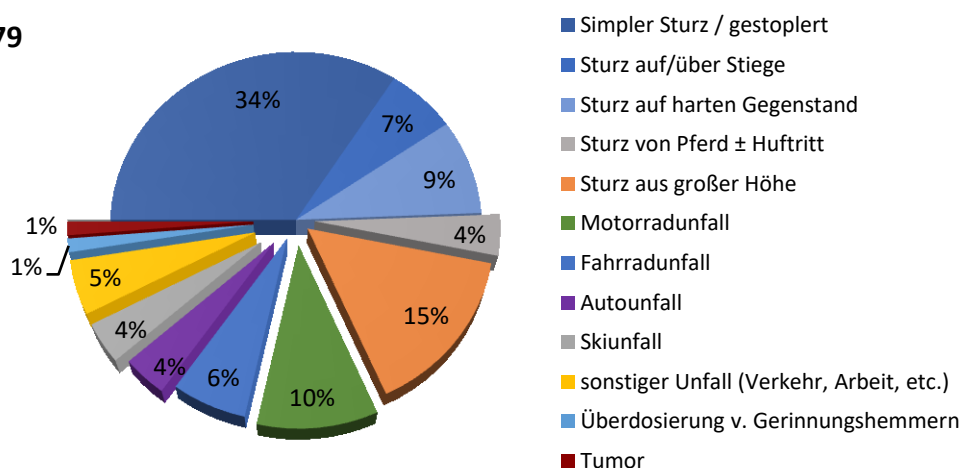


Abb. 9 Kreisdiagramm: HT-Ursachen, genauer

Bei 79 PatientInnen ließen sich noch genauere Ursachen erheben. Es zeigten sich vielfältige Ursachen als Auslöser eines HT. In ca. $\frac{1}{3}$ der dokumentierten Fälle genügte bereits ein einfacher Sturz aus dem Stand, um einen HT auszulösen. Auch waren Verkehrsunfälle mit ca. $\frac{1}{5}$ der Fälle häufig vertreten.

Test auf signifikante Zusammenhänge mit einer AT. Es erfolgte ein Umcodieren in die dichotome Variable: „HT-Ursache-Sturz/schwerer Unfall“. Die Stürze wurden den Unfällen gegenübergestellt.

In einem **Chi²-Test** nach Pearson zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen verschiedenen ATs und der HT-Ursache „Sturz“ vs. „schwerer Unfall“. Unter einer Medikation mit DOAKs, PLT-, Cumarinen und Marcumar war signifikant häufiger ein Sturz der Auslöser des HT als in der Vergleichsgruppe ØAT [je nach Medikament: $p_{\text{chi}^2}=0,000-0,018$]. (Genaue Zahlen: Tab.Anh. 8, Tab.Anh. 9, Tab.Anh. 10)

3.2.2 Rippenfrakturen und andere traumatische Verletzungen

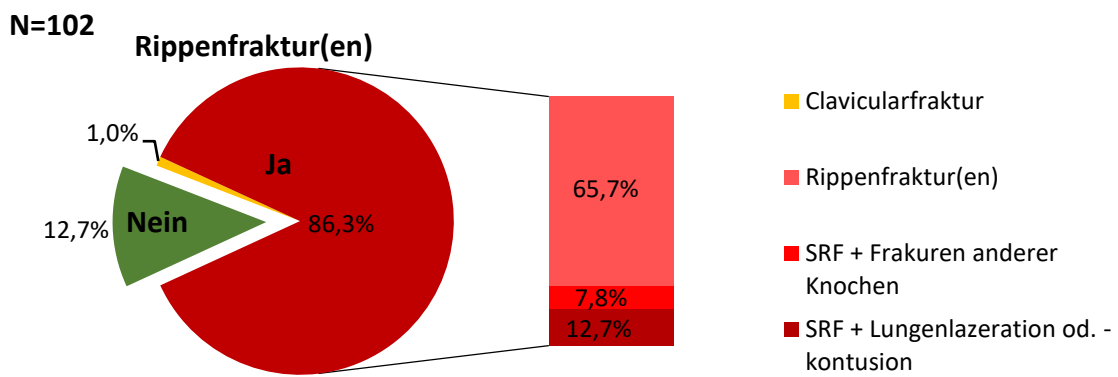


Abb. 10 Kreisdiagramm: Frakturen und Verletzungen

In fast 90% der Fälle trat ein HT assoziiert mit Rippenfrakturen auf. In ca. 10% der Fälle waren keine Rippenfrakturen dokumentiert. Bei 13 PatientInnen wurden zudem Lungenverletzungen wie Kontusionen, aber auch Lazerationen gefunden.

Test auf signifikante Zusammenhänge mit einer AT. Es erfolgte ein Umcodieren in die dichotome Variable: „KompliziertesTrauma-Nein/Ja“. Ein „Ja“ erhielten Personen mit zusätzlichen Frakturen anderer Knochen oder Lungenverletzungen, ein „Nein“ Personen mit nur Rippenfrakturen oder ohne Frakturen.

Es erfolgte ein **Chi²-Test** zwischen der Variable „KompliziertesTrauma-Nein/Ja“ und den verschiedenen ATs (Variable „Dauer-AT“ = Alle ATs zusammen), DOAKs, PLT-, Cumarine, Marcumar). Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Antithrombotika-Therapie und der Variable KompliziertesTrauma [$p_{\text{chi}^2}<0,001$]. Bei einer AT lagen relativ betrachtet seltener komplizierte Traumen vor (1 von 42) gegenüber der Vergleichsgruppe ØAT (21 von 60). D.h. es genügten bereits isolierte Rippenfrakturen oder keine Frakturen, um den HT auszulösen. (Genaue Zahlen: Tab.Anh. 8, Tab.Anh. 9, Tab.Anh. 10)

3.2.2.1 Nummer der frakturierten Rippe

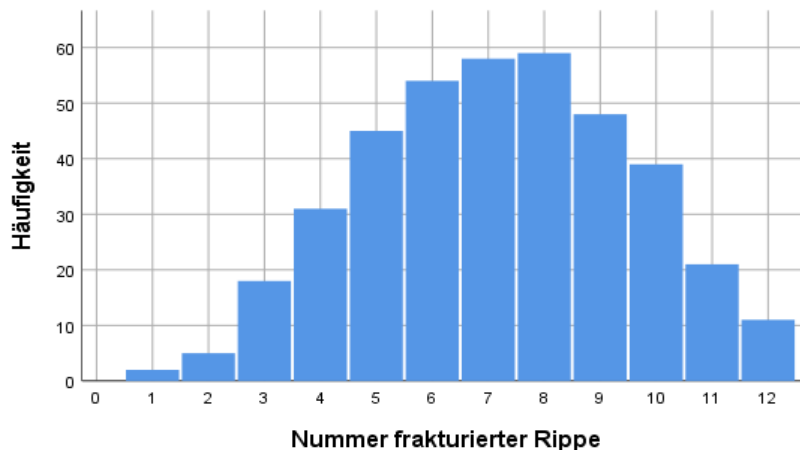


Abb. 11 Histogramm: Nummer der frakturierten Rippe(n)

Im Histogramm ist dargestellt, wie häufig die jeweiligen Rippen im Gesamtkollektiv frakturiert waren. Es lässt sich erkennen, dass die 8. Rippe am häufigsten gebrochen war. Alle Frakturen der Rippen 1 und 2 wurden durch schwere Unfälle verursacht, sowie $\frac{2}{3}$ der Frakturen der Rippe 3. Im Durchschnitt (SD) waren 4,9 ($\pm 2,3$) Rippen frakturiert.

Vor allem die Rippen 6-8 scheinen weniger stabil zu sein bzw. bei Stürzen und anderen Traumen am meisten Krafteinwirkung durch direkten Anprall zu erfahren. Dies deckt sich mit Zahlen aus der Literatur, wo angegeben ist, dass meistens die Rippen 4-9 betroffen sind (11).

Bei den Rippen 1-3 scheinen höhere Kräfte notwendig zu sein. Auch dies deckt sich mit Zahlen aus der Literatur und ist durch eine geschütztere Lage durch den Schultergürtel zu begründen (10).

Test auf signifikante Auswirkungen der Rippen-Nr. auf den Verlauf. Es konnte in einer groben Überprüfung kein signifikanter Hinweis dafür gefunden werden, dass sich eine Fraktur an einer bestimmten Stelle (bspw. eher obere Rippen oder untere Rippen des Thorax) negativ oder positiv auf den Verlauf und Outcome auswirkt. Nicht untersucht wurden jedoch Erkrankungen und Verletzungen außerhalb des Thorax durch die Frakturstücke (z.B. Leber- oder Milzverletzungen).

In einer univariaten **Cox-Regression (CoxR)** zeigte die Anzahl der frakturierten Rippen keinen signifikanten Einfluss auf die KH-Tage und TSD-Tage. (Genaue Zahlen: Tab.Anh. 2, Tab.Anh. 5)

3.2.3 Lokalisation des Hämatothorax

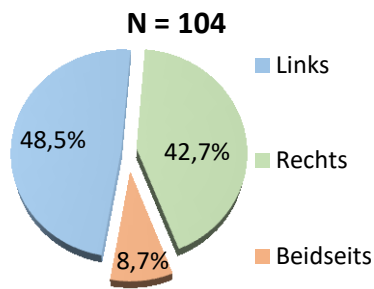


Abb. 12 Kreisdiagramm: Lokalisation des Hämatothorax

Die Lokalisation ist annähernd rechts und links gleich verteilt. In 9 Fällen trat der HT beidseitig auf.

3.3 Zeitlicher Therapieverlauf

3.3.1 Krankenhaustage

3.3.1.1 KH-Tage

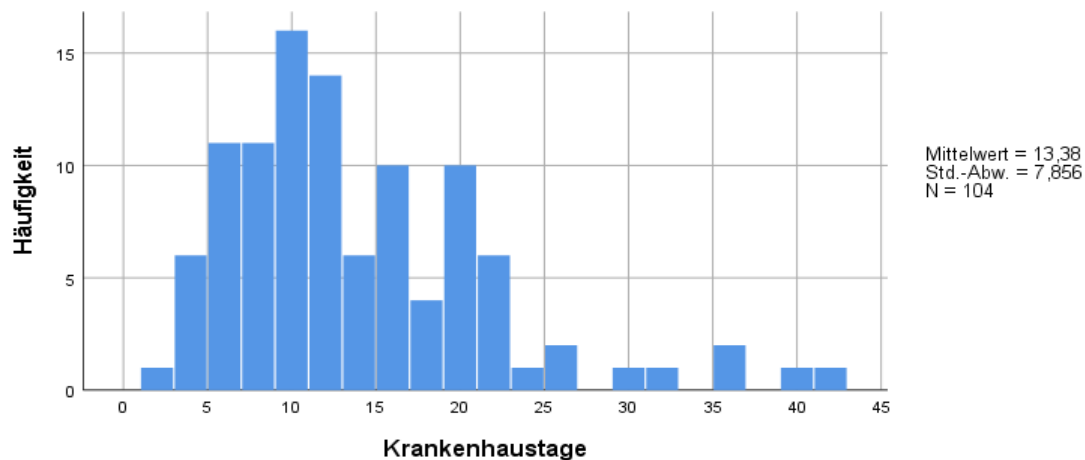


Abb. 13 Histogramm: Krankenhaustage

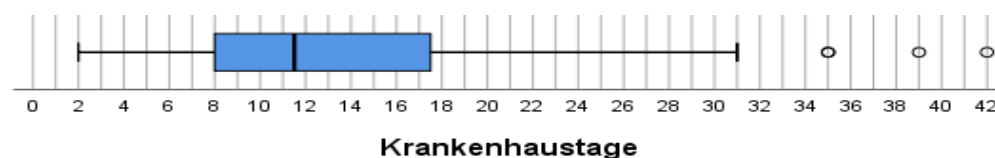


Abb. 14 Boxplot: Krankenhaustage

50% aller PatientInnen haben eine stationäre Aufenthaltsdauer zwischen 8 bis 17,5 Tage. In nur 25% der Fälle trat eine längere Aufenthaltsdauer als 2,5 Wochen auf, mit 3 Ausreißern im hohen Bereich jenseits der 30 Tage. Der Median (11,5d) und der Mittelwert (13,5d) liegen nah beieinander.

3.3.1.2 KH-Tage [gruppiert nach Dauer-AT]

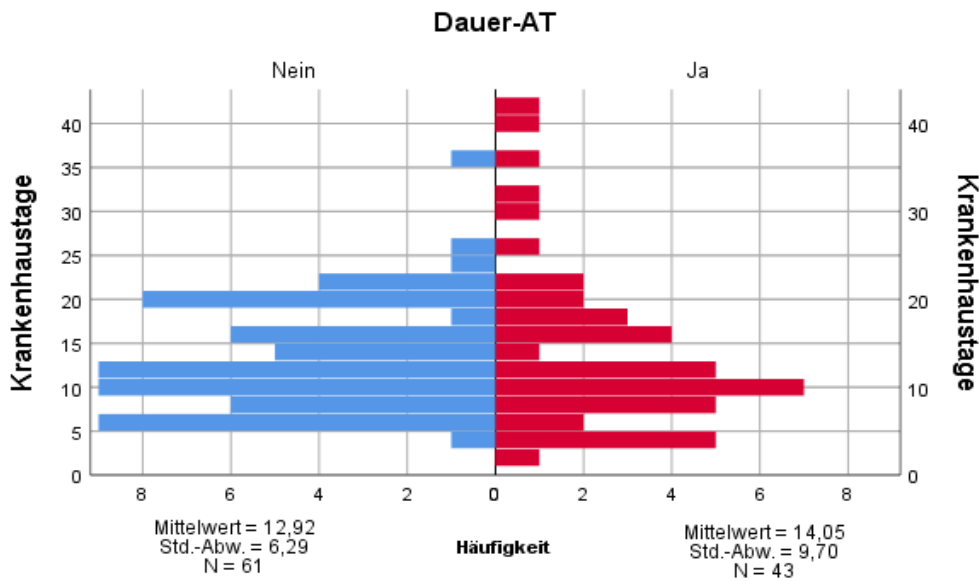


Abb. 15 Histogramm: Krankenhaustage [gruppiert nach Dauer-AT]

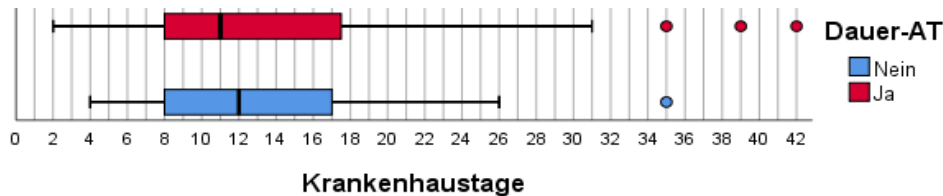


Abb. 16 Boxplot: Krankenhaustage [gruppiert nach Dauer-AT]

Werden die Krankenhaustage von PatientInnen ohne einer antithrombotischen Dauermedikation mit denen von PatientInnen mit einer AT (Variable „Dauer-AT“ = Alle ATs zusammen) verglichen, zeigen sich folgende Ergebnisse:

In dem gruppierten Histogramm und dem Boxplot lässt sich kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen erkennen. Bei beiden Gruppen liegt der Median zwischen 11-12 und der Quartilsabstand (=50% der Fälle) zwischen 8-17,5 Tage.

Test auf Signifikanz der Unterschiede. In einem *t-Test* zeigten sich keine signifikanten Mittelwertunterschiede in den KH-Tagen zwischen PatientInnen mit einer AT gegenüber PatientInnen ØAT, ebenso konnte in einer univariaten **Cox-Regression** (CoxR) eine AT nicht als signifikanter Einflussfaktor auf die KH-Tage identifiziert werden. (Genauere Zahlen: Tab.Anh. 2, Tab.Anh. 3)

3.3.1.3 KH-Tage [gruppiert nach Medikamentengruppen]

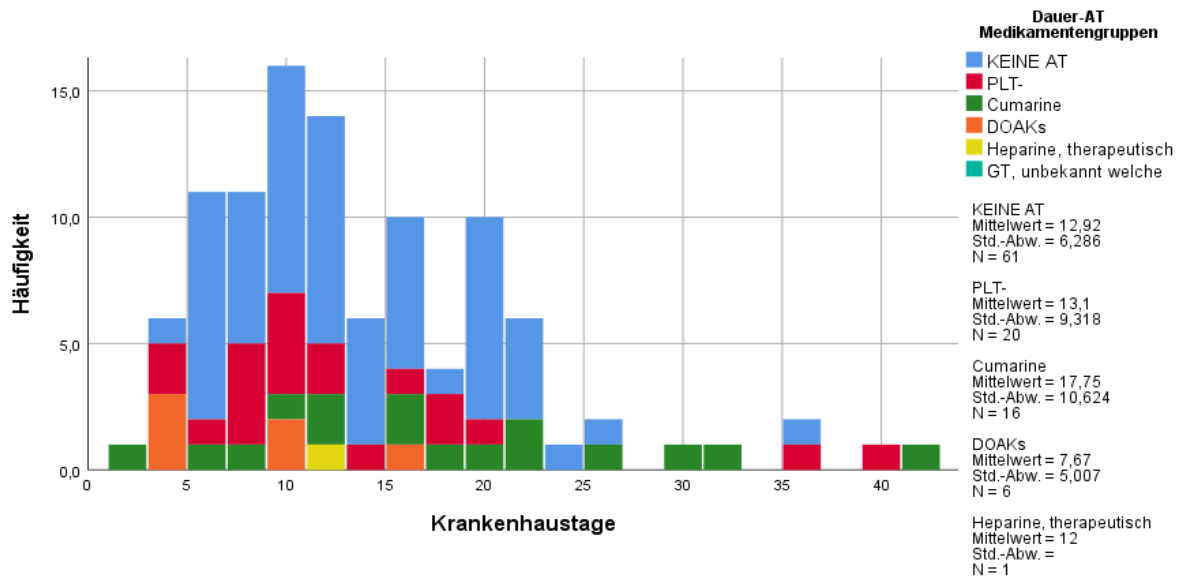


Abb. 17 : Krankenhaustage [gruppiert nach Medikamentengruppen]

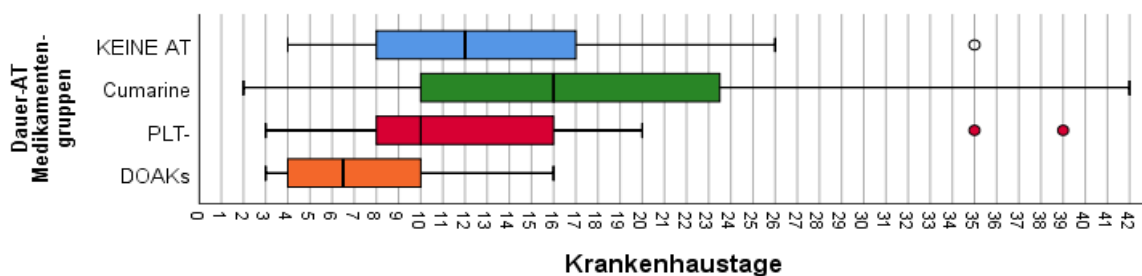


Abb. 18 : Krankenhaustage [gruppiert nach Medikamentengruppen]

Werden die Antithrombotika weiter in Medikamentengruppen unterteilt, zeigen sich folgende Ergebnisse:

Im Histogramm lassen sich Mittelwertunterschiede zwischen den Vergleichsgruppen erkennen. Insbesondere bei einer Cumarin-Therapie ergibt sich ein um ca. 5d erhöhter Mittelwert gegenüber der Vergleichsgruppe ØAT. Bei einer DOAKs-Therapie zeigt sich hingegen ein 5d niedrigerer Mittelwert gegenüber der Vergleichsgruppe ØAT. Bei einer Therapie mit PLT- sind nur geringe Unterschiede zu erkennen.

Im Boxplot zeigen sich ebenfalls deutliche Unterschiede zwischen dem Median und dem Quartilsabstand einer Cumarin-Therapie gegenüber dem Vergleichskollektiv ØAT (16d vs. 12d). Auch bei einer DOAKs-Therapie zeigen sich deutliche Unterschiede gegenüber der Vergleichsgruppe ØAT (6,5d vs. 12d).

3.3.1.4 KH-Tage [gruppiert nach Medikament]

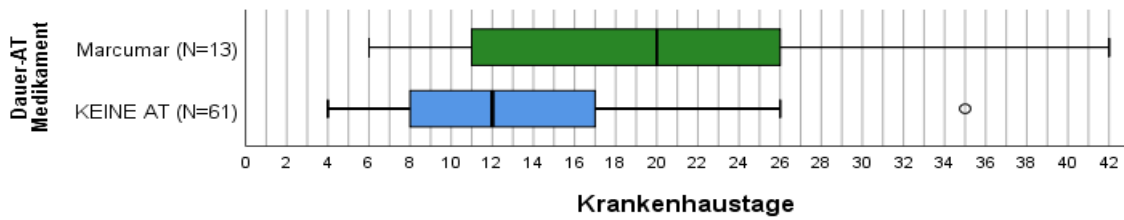


Abb. 19 Boxplot: Krankenhaustage [gruppiert nach Medikament]

Werden die Medikamentengruppen weiter in genaue Medikamente unterteilt, so werden die Unterschiede noch deutlicher. Der Median der Marcumar-Gruppe ist um 8 Tage höher als der der Vergleichsgruppe ØAT (12d). Der Mittelwert (SD) beträgt in der Marcumar-Gruppe 20d ($\pm 10,23$).

Da von den 20 PLT- in 19 Fällen TASS (in 3 Fällen als duale Therapie) verabreicht wurde, unterschieden sich der Mittelwert und Median bei einer TASS-Therapie nur marginal von Abb. 18 und kommen daher in Abb. 19 nicht erneut zur Darstellung (Median bei TASS-Therapie: 10 d; Mittelwert: 13,16 d, SD $\pm 9,57$).

Bereits nach der Analyse der Verteilung der Daten in den jeweiligen Gruppen lassen sich Unterschiede bezüglich der Krankenhaustage vermuten, sowohl im Boxplot mit den unterschiedlichen Medianen, Quartilsabständen und Maxima, als auch im Histogramm in Form von unterschiedlichen Mittelwerten.

3.3.1.5 KH-Tage [gruppiert nach Lovenox vs. Fragmin]

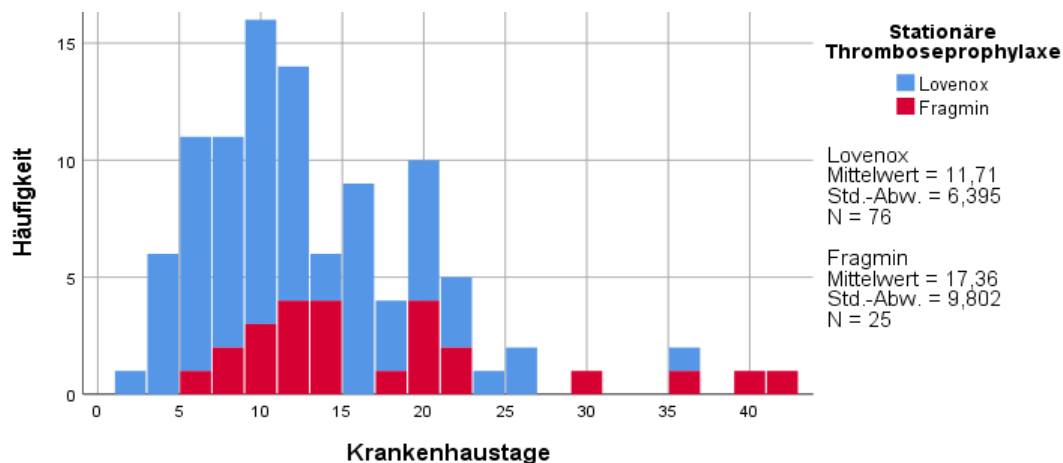


Abb. 20 Gestapeltes Histogramm: Krankenhaustage [gruppiert nach Lovenox vs. Fragmin]

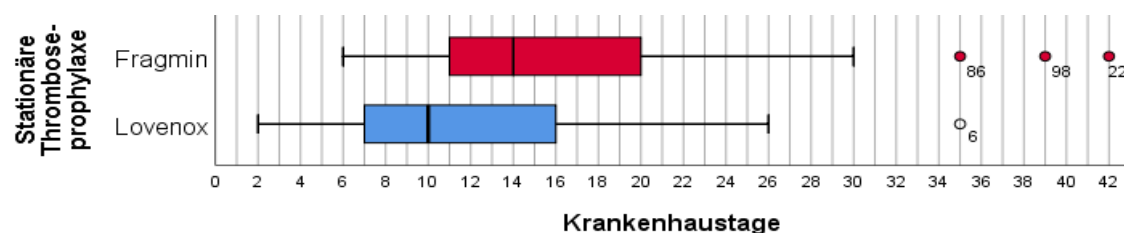


Abb. 21 Boxplot: Krankenhaustage [gruppiert nach Lovenox vs. Fragmin]

Im Histogramm zeigt sich eine Erhöhung der durchschnittlichen KH-Tage bei einer Fragmin-Therapie gegenüber einer Lovenox-Therapie (17,3d vs. 11,7d).

Auch in einem Boxplot-Diagramm lassen sich Unterschiede in den Medianen zwischen einer Fragmin- und einer Lovenox-Therapie erkennen (14d vs. 10d). Ebenso zeigen sich bei einer Fragmin-Therapie höhere Maximalwerte.

3.3.1.6 Kaplan-Meier-Kurven

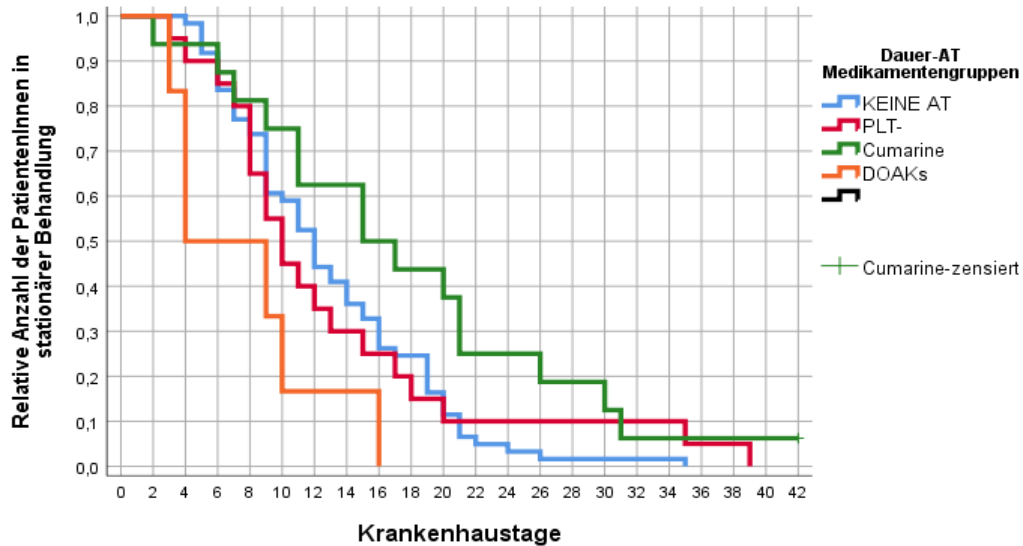


Abb. 22 Kaplan-Meier-Kurve: Krankenhaustage [gruppiert nach Medikamentengruppen]

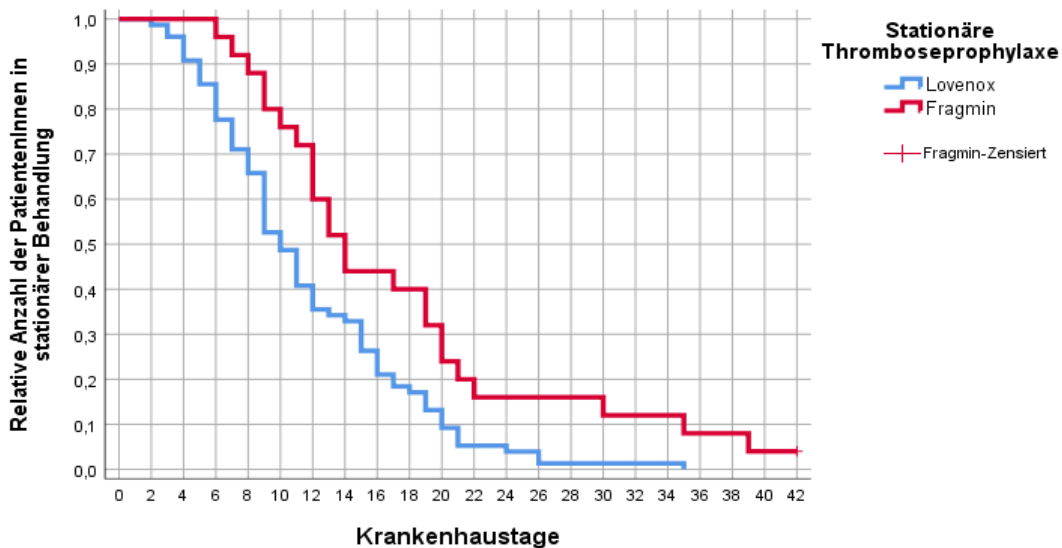


Abb. 23 Kaplan-Meier-Kurve: Krankenhaustage [gruppiert nach Lovenox vs. Fragmin]

Auch Anhand von Kaplan-Meier-Kurven lässt sich der Unterschied in den Krankenhaustagen zwischen den Vergleichsgruppen illustrieren. Das Ereignis ist definiert als „stationäre Genesung (=KH-Entlassung)“ und somit ein frühes Eintreten anders als normalerweise üblich positiv zu werten. Ein Patient geht zensiert in die Berechnung ein, da er während des stationären Aufenthaltes verstarb und somit die Genesung nicht eingetreten war.

Es lässt sich ein längerer stationärer Aufenthalt in der Cumarin-Gruppe gegenüber der Vergleichsgruppe ØAT erkennen. Die KH-Tage der DOAKs-Gruppe sind hingegen verkürzt. Bei einer (PLT-)Therapie lassen sich keine wesentliche Unterschiede erkennen.

Bei einer Therapie mit Fragmin lässt sich ein längerer stationärer Verlauf gegenüber einer Lovenox-Therapie erkennen.

Test auf Signifikanz der Unterscheide

In einer univariaten Cox-Regression (CoxR) und einem t-Test zeigten sich signifikante Auswirkungen einiger Antithrombotika auf die Krankenhaustage. Als Vergleichsgruppe und Referenzkategorie dienten PatientInnen ohne eine antithrombotische Dauermedikation (ØAT). (Genaue Zahlen: Tab.Anh. 2, Tab.Anh. 3)

DOAK-Therapie:

- Der **t-Test** zeigte einen fast signifikanten Mittelwertunterschied in den KH-Tagen der DOAK-Gruppe gegenüber der ØAT-Gruppe, wobei die KH-Tage der DOAK-Gruppe durchschnittlich 5,3 Tage kürzer waren [$p_{tT}=0,052$].
- In einer **CoxR** konnte eine DOAK-Therapie als statistisch signifikanter Einflussfaktor für eine Verkürzung der KH-Tage identifiziert werden [$p_{cox}=0,031$ | $HR_{Entlassung}=2,56$].

Therapie mit PLT-:

- Sowohl in der **CoxR** als auch im **t-Test** zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse.

Cumarin-Therapie:

- Im Levene-Test zeigte sich eindeutig keine Varianzgleichheit (ØVG), weshalb der Welch **t-Test** ($tT\text{-Welch}$) interpretiert werden sollte (90), in diesem zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den KH-Tagen. Bestünde Varianzgleichheit, würde sich im t-Test ein signifikanter Unterschied in den KH-Tagen zwischen der Cumarin-Gruppe und der ØAT-Gruppe zeigen, wobei die KH-Tage der Cumarin-Gruppe durchschnittlich 4,8 Tage länger wären [$p_{tT}=0,022$ | $p_{tT\text{-Welch}}=0,099$].
- In einer **CoxR** konnte eine Cumarin-Therapie als statistisch signifikanter Einflussfaktor für eine Verlängerung der KH-Tage identifiziert werden [$p_{cox}=0,035$ | $HR_{Entl.}=0,53$].

Marcumar-Therapie:

- Wird nur das Medikament Marcumar gesondert betrachtet, werden die Ergebnisse noch deutlicher.

- Der Welch **t-Test** (Levene-Test: ØVG) zeigte einen signifikanten Unterschied in den KH-Tagen der Marcumar-Gruppe gegenüber der ØAT-Gruppe, wobei die KH-Tage der Marcumar-Gruppe durchschnittlich 7,1 Tage länger waren [$p_{tT-Welch}=0,031$ | $p_{tT}=0,002$].
- In einer **CoxR** konnte eine Marcumar-Therapie als statistisch signifikanter Einflussfaktor für eine Verlängerung der KH-Tage identifiziert werden [$p_{cox}=0,011$ | $HR_{Entl.}=0,44$].

Stationäre ThP - Lovenox vs. Fragmin:

- Der Welch **t-Test** (Levene-Test: ØVG) zeigte einen signifikanten Unterschied in den KH-Tagen der Fragmin-Gruppe gegenüber der Lovenox-Gruppe, wobei die KH-Tage der Fragmin-Gruppe durchschnittlich 5,6 Tage länger waren [$p_{tT-Welch}=0,011$ | $p_{tT}=0,001$].
- In einer **CoxR** konnte eine Fragmin-Therapie als statistisch signifikanter Einflussfaktor für eine Verlängerung der KH-Tage identifiziert werden [$p_{cox}= 0,009$ | $HR_{Entl.}=0,53$].

3.3.2 Saugdrainagetage

3.3.2.1 TSD-Tage

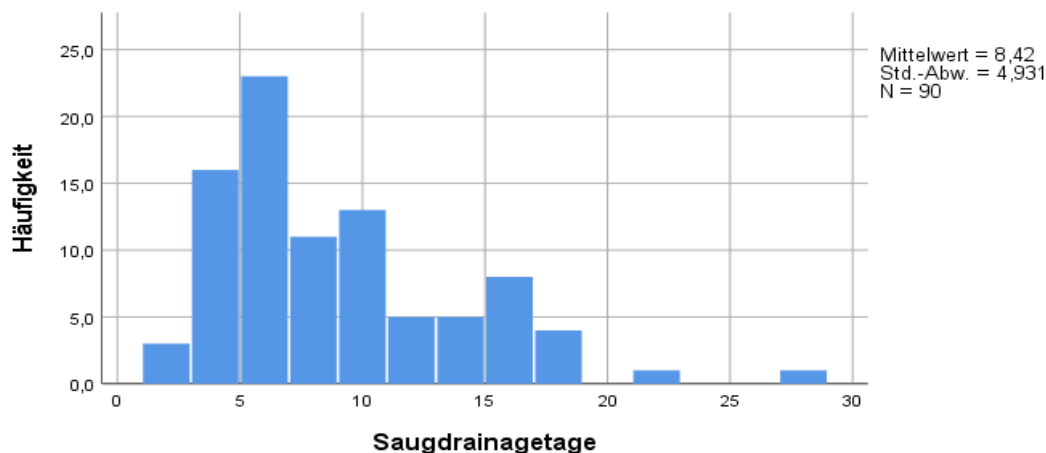


Abb. 24 Histogramm: Saugdrainagetage

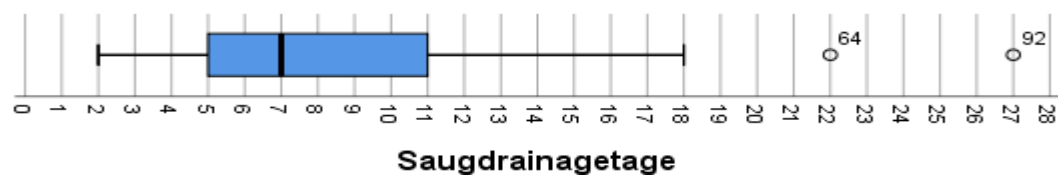


Abb. 25 Boxplot: Saugdrainagetage

Im Histogramm zeigt sich eine mittlere Saugdrainagedauer von 8,4 Tagen, der Median liegt bei 7 Tagen. 50% aller PatientInnen haben eine TSD-Dauer zwischen 5-11 Tage

(Quartilsabstand). Es gibt 2 extreme Ausreißer mit einer Dauer jenseits der 3 Wochen. Die TSD-Tage liefern Hinweise auf die Dauer der thorakalen Blutung.

3.3.2.2 TSD-Tage [gruppiert nach Dauer-AT]

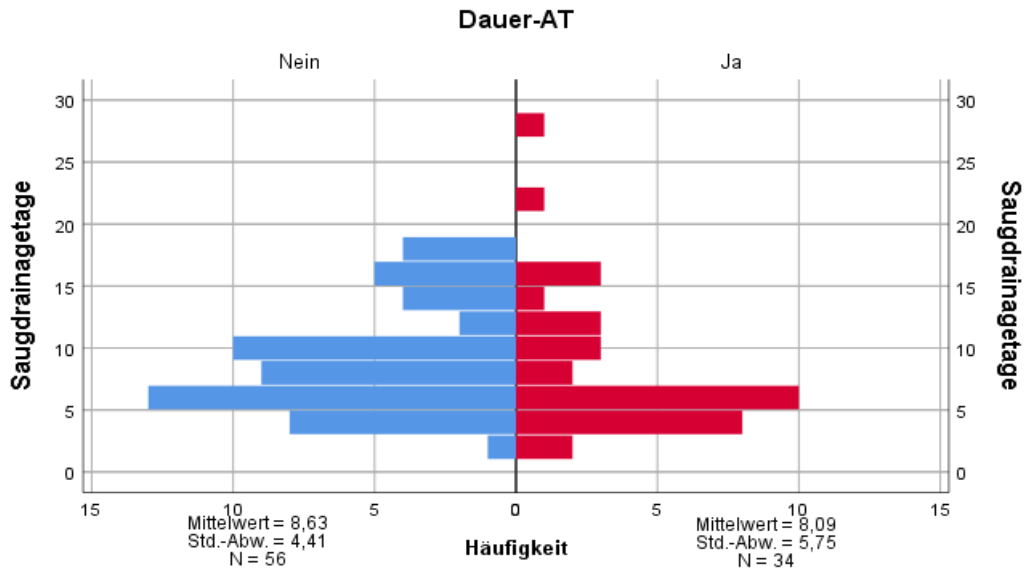


Abb. 26 Histogramm: Saugdrainagetage [gruppiert nach Dauer-AT]

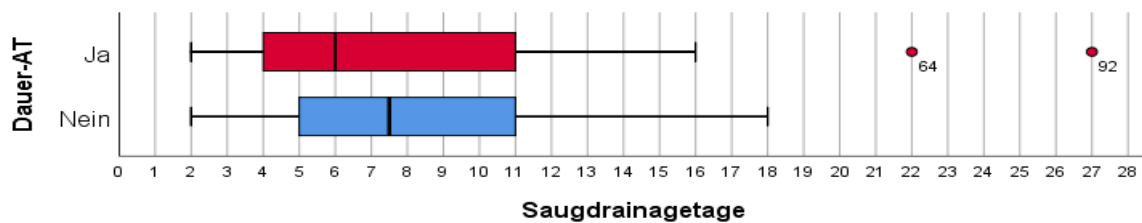


Abb. 27 Boxplot: Saugdrainagetage [gruppiert nach Dauer-AT]

Eine Gruppierung der Daten zeigt zunächst keine wesentlichen Unterschiede in der Verteilung, den Mittelwerten und den Medianen zwischen PatientInnen mit einer AT gegenüber der Vergleichsgruppe ØAT.

Test auf Signifikanz der Unterschiede. Eine *CoxR* und ein *t-Test* zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in den TSD-Tagen, wenn alle ATs zusammen in einer Gruppe betrachtet werden (Variable: „Dauer-AT“).

(Genaue Zahlen: Tab.Anh. 5, Tab.Anh. 6)

3.3.2.3 TSD-Tage [gruppiert nach Medikamentengruppen]

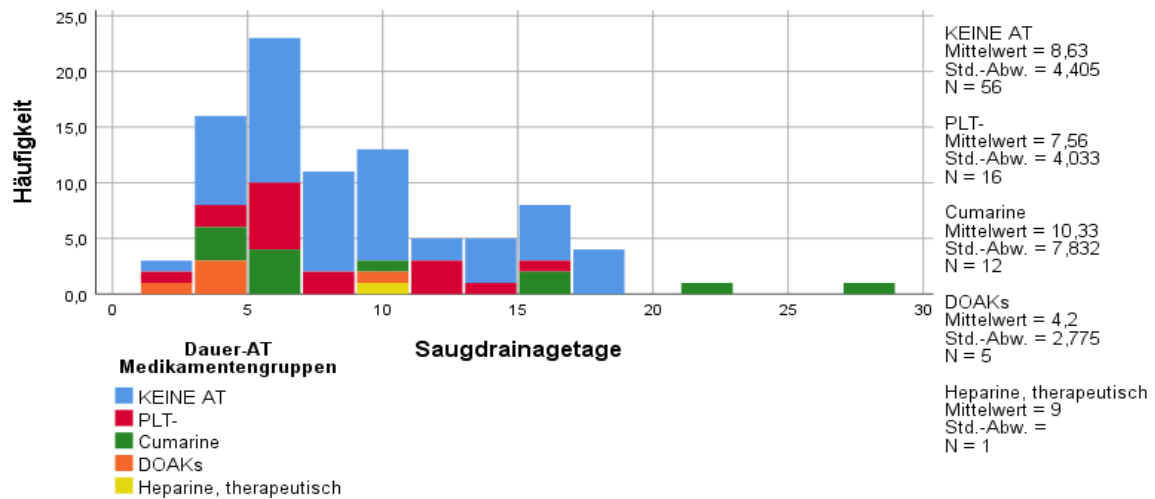


Abb. 28 Gestapeltes Histogramm: Saugdrainagetage [gruppiert nach Medikamentengruppen]

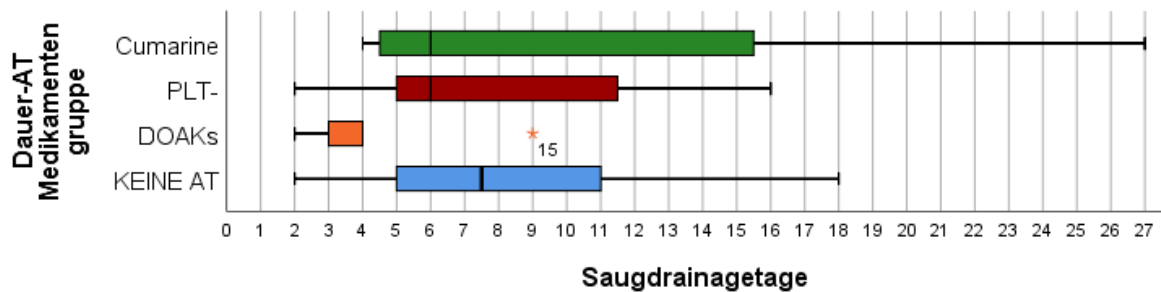


Abb. 29 Boxplot: Saugdrainagetage [gruppiert nach Medikamentengruppen]

Werden die Daten weiter in Medikamentengruppen und Medikament unterteilt, so lassen sich noch immer keine wesentlichen Unterschiede im Mittelwert und Median erahnen. Bis auf die DOAK-Gruppe mit einem deutlich niedrigerem Median und Mittelwert (4 d), jedoch ist der Stichprobenumfang in dieser Gruppe nur 5 und damit sehr gering.

3.3.2.4 TSD-Tage [gruppiert nach Medikamenten]

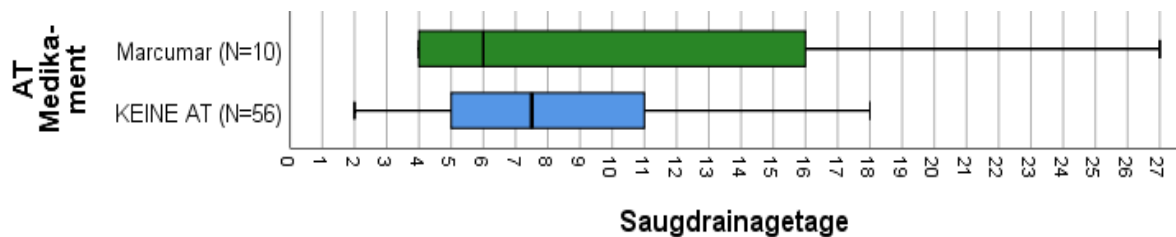


Abb. 30 Boxplot: Saugdrainagetage [Gruppiert nach Medikament]

Der Median (6 d) und Mittelwert (10,3 d, SD $\pm 8,4$) der Marcumar-Gruppe und der ØAT-Gruppe unterscheiden sich nur gering. Jedoch reicht der Quartilsabstand deutlich weiter in den hohen Bereich, d.h. dass es in dieser Gruppe prozentual mehr Fälle gab mit einer langen Saugdrainagedauer. Denn es lagen bei:

- ØAT 50% der Fälle zwischen 5-11 d,
- Marcumar-Therapie: 50% der Fälle zwischen 4-16 d.

3.3.2.5 TSD-Tage [gruppiert nach Lovenox vs. Fragmin]

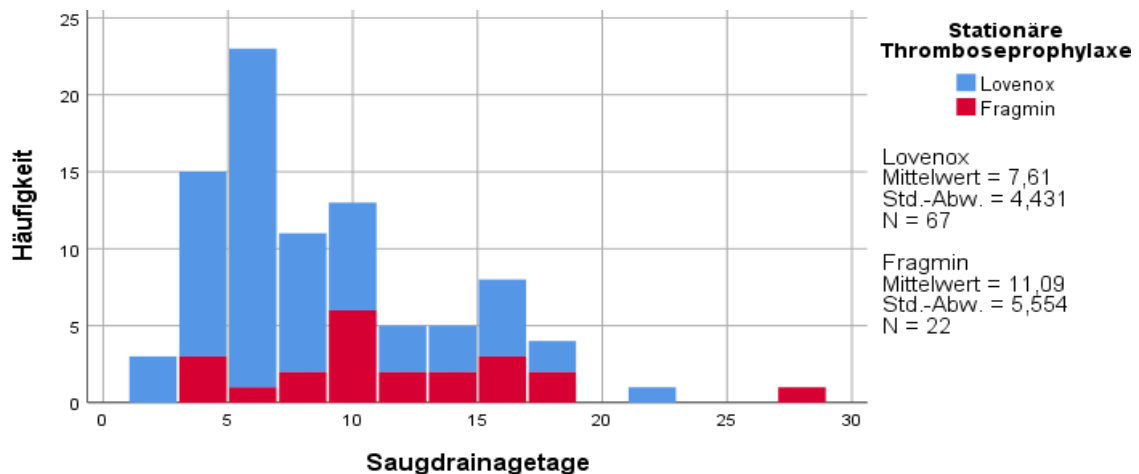


Abb. 31 Gestapeltes Histogramm: Saugdrainagetage [gruppiert nach Lovenox vs. Fragmin]

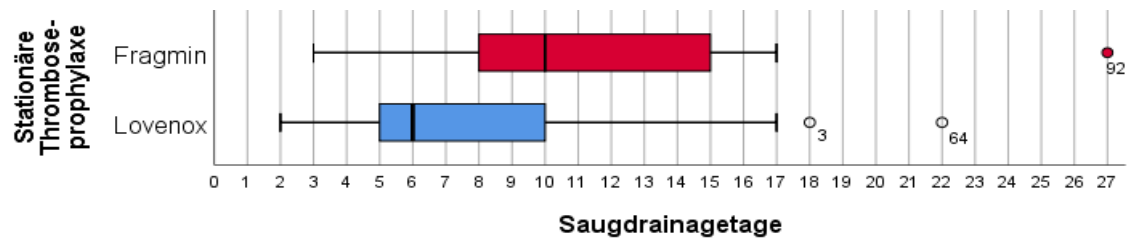


Abb. 32 Boxplot: Saugdrainagetage [gruppiert nach Lovenox vs. Fragmin]

Werden die Saugdrainagetage nach stationärer Thromboseprophylaxe (St-ThP) gruppiert betrachtet, so zeigt sich bei einer Therapie mit Fragmin ein 3,5d höherer Mittelwert gegenüber einer Therapie mit Lovenox. Auch der Median ist 4d höher.

3.3.2.6 Kaplan-Meier-Kurven

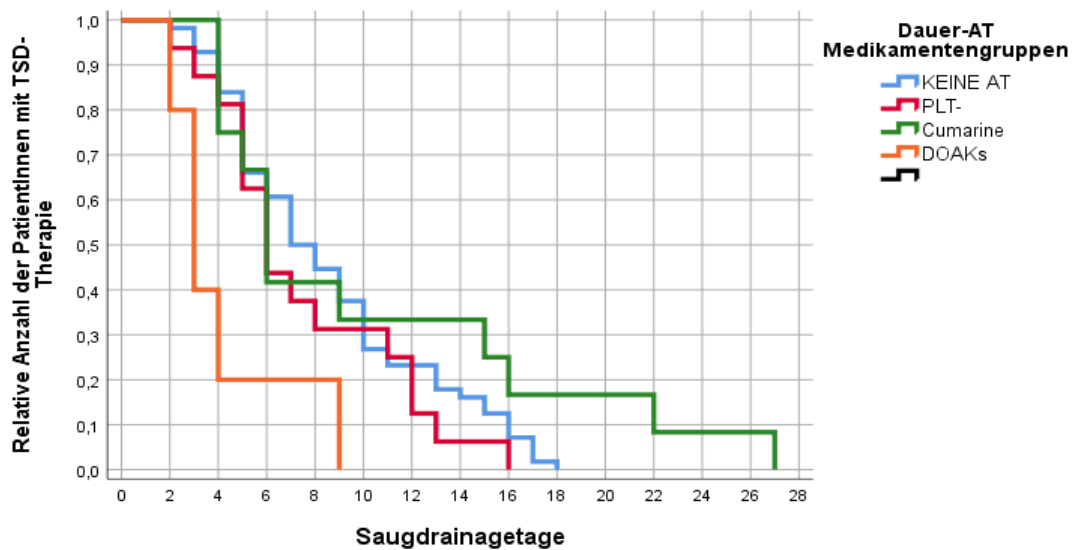


Abb. 33 Kaplan-Meier-Kurve: Saugdrainagetage [gruppiert nach Medikamentengruppen]

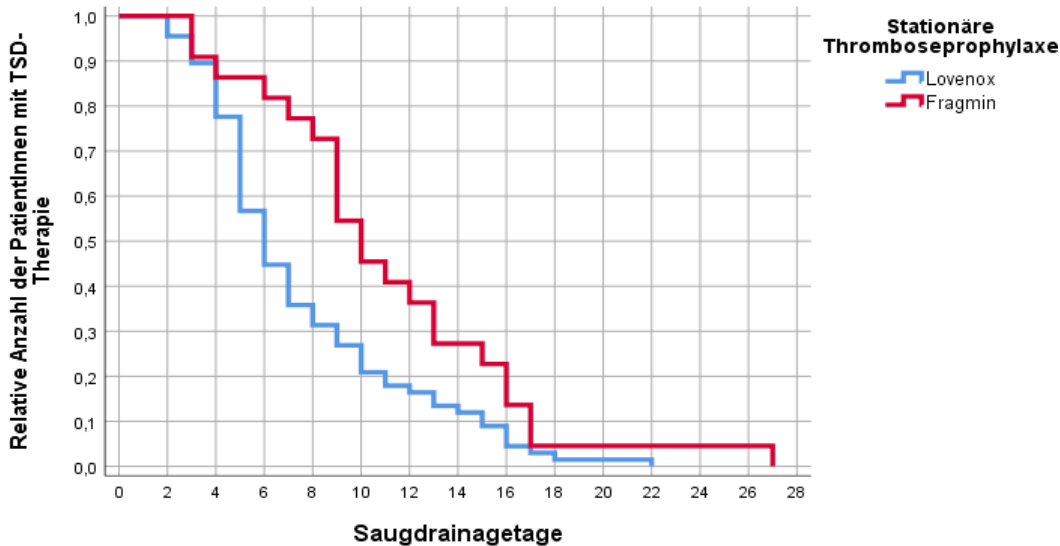


Abb. 34 Saugdrainagetage [gruppiert nach Lovenox vs. Fragmin]

Auch Anhand von Kaplan-Meier-Kurven lässt sich der Unterschied in den Saugdrainagetagen zwischen den Vergleichsgruppen illustrieren. Das Ereignis ist definiert als „TSD-Entfernung“ und somit ein frühes Eintreten anders als normalerweise üblich positiv zu werten.

Die TSD-Tage der DOAKs-Gruppe sind gegenüber der Vergleichsgruppe ØAT verkürzt. Bei einer (PLT-)Therapie und einer Cumarin-Therapie lassen sich keine wesentlichen Unterschiede erkennen.

Bei einer Therapie mit Fragmin lässt sich eine längere TSD-Therapie gegenüber einer Lovenox-Therapie erkennen.

Test auf Signifikanz der Unterschiede

In einer univariaten Cox-Regression (CoxR) und einem t-Test zeigten sich signifikante Auswirkungen einiger Antithrombotika auf die Saugdrainagetage. Als Vergleichsgruppe und Referenzkategorie dienten PatientInnen ohne antithrombotische Dauermedikation (ØAT). (Genauere Zahlen: Tab.Anh. 5, Tab.Anh. 6)

DOAK-Therapie:

- Der **t-Test** zeigte einen signifikanten Mittelwertunterschied in den TSD-Tagen der DOAK-Gruppe gegenüber der ØAT-Gruppe, wobei die TSD-Tage der DOAK-Gruppe durchschnittlich 4,4 Tage kürzer waren [$p_{tT}=0,032$].
- In einer **CoxR** konnte eine DOAK-Therapie als statistisch signifikanter Einflussfaktor für eine Verkürzung der TSD-Tage identifiziert werden [$p_{cox}=0,006$ | $HR_{TSD-ex}=3,80$].

St-ThP- Lovenox vs. Fragmin:

- Der **t-Test** zeigte einen signifikanten Unterschied in den TSD-Tagen der Fragmin-Gruppe gegenüber der Lovenox-Gruppe, wobei die TSD-Tage der Fragmin-Gruppe durchschnittlich 3,5 Tage länger waren [$p_{tT}=0,004$].
- In einer **CoxR** konnte eine Fragmin-Therapie als statistisch signifikanter Einflussfaktor für eine Verlängerung der TSD-Tage identifiziert werden [$p_{cox}=0,025$ | $HR_{TSD-ex}=0,57$].

PLT- | Cumarine | Marcumar:

- Bei einer Therapie mit PLT-, Cumarinen und Marcumar ergaben sich im **t-Test** keine signifikanten Unterschiede in den TSD-Tagen.
- Ebenso konnten in einer **CoxR** keines der Antithrombotika als signifikanter Einflussfaktor für die TSD-Dauer identifiziert werden.

3.3.3 Dauer vom Pausieren der AT bis zur TSD-Anlage

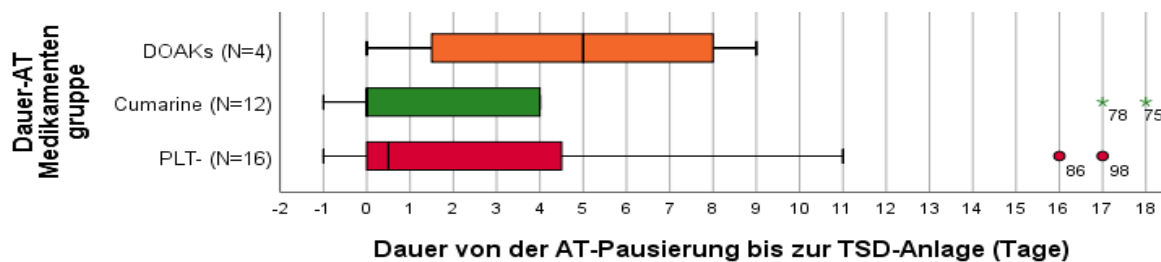


Abb. 35 Boxplot: Dauer vom Pausieren der AT bis zur TSD-Anlage [gruppiert nach Medikamentengruppen] Nicht abgebildet ist ein Ausreißer in der Cumarin-Gruppe mit einer TSD-Anlage 23 Tage vor dem Pausieren der AT.

Sofern das genaue Datum der TSD-Anlage und dem Pausieren der AT erhoben werden konnte, wurde daraus die Dauer bis zur TSD-Anlage errechnet. Diese Informationen fehlten bei 4 (PLT-)-PatientInnen, bei 4 Cumarin- und bei 2 DOAK-PatientInnen.

PLT- und Cumarine. In dem Boxplot Diagramm ist zu erkennen, dass in vielen Fällen trotz einer AT die TSD-Anlage früh erfolgte. So bekamen 75% der PatientInnen mit einer PLT-Hemmer- oder Cumarin-Therapie innerhalb von ca. 4,5 Tagen einen Thoraxdrain angelegt. In 50% der Fälle (Median) erfolgte die TSD-Anlage noch am Tag 0 des Pausierens, d.h. es wurde keine Normalisierung der Gerinnungswerte abgewartet. 25% der PatientInnen mit einer (PLT-)-Therapie sowie 50% der mit einer Cumarin-Therapie bekamen eine TSD gelegt, obwohl sie an diesem Tag noch ihre Gerinnungsmedikation eingenommen hatten (Tag -1).

DOAKs. Anhand der Verteilung im Boxplot-Diagramm ist zu erkennen, dass bei DOAKs-PatientInnen mehr Tage bis zur TSD-Anlage vergingen, jedoch ist die Stichprobengröße mit $N_{DOAKs}=4$ sehr klein und damit wenig repräsentativ.

3.3.4 Dauer von der HT-Ursache bis zur TSD-Anlage

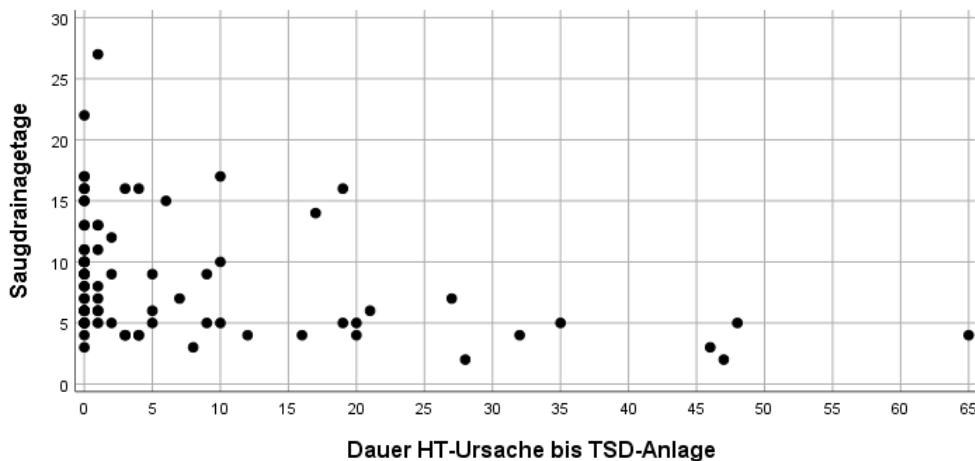


Abb. 36 Streudiagramm: Dauer vom Pausieren der AT bis zur TSD-Anlage -. Saugdrainagetage

Sofern das genaue Datum über den Tag der HT-Ursache und der erstmaligen TSD-Anlage erhoben werden konnte, wurde daraus errechnet, wie viele Tage von der Ursache bis zur TSD-Anlage vergingen.

Auf der x-Achse ist aufgetragen wie viele Tage nach der HT-Ursache die Anlage einer TSD erfolgte. Auf der y-Achse sind die TSD-Tage aufgetragen. Anhand des Streudiagramms ist bereits eine schwache negative Korrelation zu erahnen, denn je später die Anlage der TSD erfolgte, desto kürzer waren die darauffolgenden TSD-Tage.

Test auf Signifikanz des Zusammenhangs. Verschiedene statistische Tests zeigten, dass die bereits vermuteten Zusammenhänge signifikant waren. (Genauere Zahlen: Tab.Anh. 5, Tab.Anh. 7)

- In einer **Spearman-Korrelations-Analyse** zeigte sich eine hochsignifikante mittelstarke negative Korrelation zwischen der Dauer bis zur TSD-Anlage und den darauffolgenden TSD-Tagen [$p_{\text{spear}} < 0,001$, $\rho = -0,39$].
- Auch in einer **CoxR** zeigte sich die Dauer bis zur TSD-Anlage als hochsignifikanter Einflussfaktor für eine Verkürzung der TSD-Tage [$p_{\text{cox}} < 0,001$, $HR_{\text{TSD-ex}} = 1,04$].

3.4 Therapieverlauf

3.4.1 Invasive Therapien

3.4.1.1 Thoraxsaugdrainage

N=104

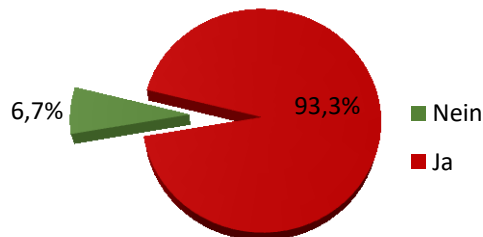


Abb. 37 Kreisdiagramm: Saugdrainagetherapie im Verlauf

Bei nur 7 von 104 PatientInnen war eine rein konservative Therapie erfolgreich. 97 PatientInnen hingegen benötigten im Verlauf eine Saugdrainagetherapie. 11 PatientInnen wurden zunächst konservativ behandelt, mussten jedoch im Verlauf erneut aufgenommen und invasiv behandelt werden. (Siehe dazu auch Absatz 3.4.6).

Test auf signifikante Auswirkungen einer konservativen Therapie auf eine Wiederaufnahme

In einem **Chi²-Test** wurden die beiden folgenden dichotomen Variablen getestet: Erster Aufenthalt invasiv -Nein/Ja vs. Wiederaufnahme-Nein/Ja.

Zunächst wurde betrachtet, ob PatientInnen bei ihrem ersten Aufenthalt invasiv oder konservativ therapiert wurden. Bei PatientInnen die durchgehend stationär behandelt wurden und keine zwischenzeitliche Entlassung erfolgte, wurde dies als erster Aufenthalt definiert. Bei PatientInnen, die eine Wiederaufnahme verzeichneten, wurde betrachtet, ob diese beim ersten Aufenthalt konservativ oder invasiv therapiert wurden.

Es zeigten sich in einem Chi²-Test signifikante Zusammenhänge zwischen einer konservativen Therapie und einer Wiederaufnahme (WA). Denn von PatientInnen, die zunächst konservativ therapiert wurden (N=18), mussten 11 wieder aufgenommen werden. Von den PatientInnen, die direkt invasiv therapiert wurden (N=85), mussten nur 10 wieder aufgenommen werden. Relativ betrachtet mussten mehr als die Hälfte der zunächst konservativ therapierten wieder aufgenommen werden. Bei einer rasch erfolgten invasiven Therapie hingegen nur etwa 10%. [$p_{\text{chi}^2} < 0,001$]. (Genaue Zahlen: Tab.Anh. 8, Tab.Anh. 9, Tab.Anh. 10)

Daraus ergibt sich die Frage, wie erfolgsversprechend eine konservative Therapie überhaupt ist. Schwächen der Auswertung sind jedoch, dass die Ergussmengen nicht betrachtet wurden, bei der es zu einer konservativen Therapie kam.

3.4.1.2 Erneute TSD-Anlage

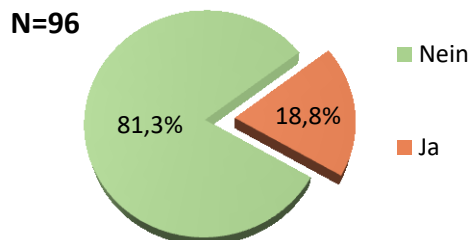


Abb. 38 Kreisdiagramm: Erneute TSD-Anlage

Bei fast $\frac{1}{5}$ der Fälle war nach einer TSD-Entfernung im Verlauf eine erneute Anlage der TSD erforderlich, da der HT noch nicht vollständig austerapiert war oder es zu einem Rezidiv kam. In sehr vielen Fällen wurde die TSD somit entweder zu früh entfernt oder es kam spontan zu einem Rezidiv/Progredienz des HT.

Test auf signifikante Zusammenhänge mit einer AT. Ein **Chi²-Test** ergab **keinen signifikanten Zusammenhang** zwischen einer Therapie mit den verschiedenen ATs oder St-ThP (Lovenox/Fragmin) und der Notwendigkeit einer erneuten TSD-Anlage.

(Genaue Zahlen: Tab.Anh. 8, Tab.Anh. 9, Tab.Anh. 10)

3.4.1.3 Invasivster Eingriff im Verlauf

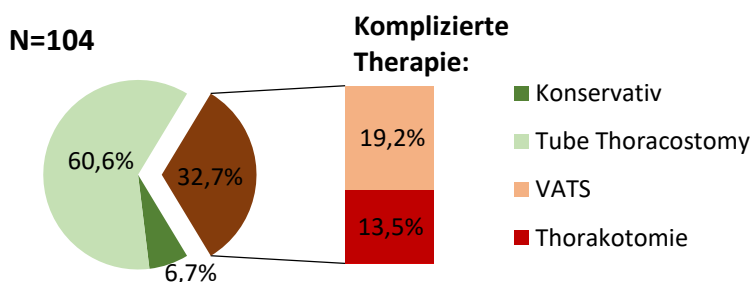


Abb. 39 Kreisdiagramm: Invasivste Therapie im Verlauf

In ca. $\frac{2}{3}$ der Fälle war eine unkomplizierte Therapie (konservativ oder komplikationslose TSD-Therapie) möglich. In $\frac{1}{3}$ der Fälle war ein komplizierter Eingriff über VATS oder Tho-

rakotomie (Dekortikation, Adhäsilyse, aktive Hämatomausräumung, Jet-Lavage, Emphyemsäuberung etc.) meist aufgrund eines Retentions-Hämatothorax erforderlich.

Für weitere statistische Analysen erfolgte ein Umcodieren in dichotome Variablen:

- Komplizierte TSD-Therapie: Nein (konservativ und unkomplizierte TSD-Therapie) vs. Ja (VATS/Thorakotomie)

Es wurde genauer betrachtet, ob die Therapie direkt zu Beginn der TSD-Anlage oder erst später im TSD-Verlauf erfolgte, um Vorteile/Nachteile einer frühen/späten VATS/Thorakotomie erkennen zu können:

- Komplizierte TSD-Anlage: Nein vs. Ja (VATS/Thorakotomie bei der erstmaligen TSD-Anlage)
- Komplizierter TSD-Verlauf: Nein vs. Ja (VATS/Thorakotomie während des TSD-Verlaufs)

Test auf signifikante Auswirkungen der Therapien auf den Verlauf und Zusammenhänge mit den ATs

*In einer **CoxR** zeigte die Anwendung einer VATS/Thorakotomie bereits bei der TSD-Anlage einen signifikanten verkürzenden Einfluss auf die TSD-Tage [$p_{\text{cox}}=0,009$ | $HR_{\text{TSDex}}=2,25$]. (Tab.Anh. 5)*

*Erfolgte die VATS/Thorakotomie erst später im TSD-Verlauf, so zeigte sich in einer **CoxR** ein signifikanter verlängernder Einfluss auf die TSD-Tage und KH-Tage [TSD-Tage: $p_{\text{cox}}=0,006$ | $HR_{\text{TSDex}}=0,45$; KH-Tage: $p_{\text{cox}}=0,007$ | $HR_{\text{Entl.}}=0,49$]. (Tab.Anh. 2, Tab.Anh. 5)*

*In einem **Chi²-Test** konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den verschiedenen ATs oder St-ThP und der Notwendigkeit einer VATS/Thorakotomie gefunden werden. (Tab.Anh. 8, Tab.Anh. 9, Tab.Anh. 10)*

Nachfolgend ist aufgelistet (Abs. 3.4.1.4 bis 3.4.1.10), welche Eingriffe bei der VATS/Thorakotomie genau erfolgten. Bei manchen PatientInnen kam es zur Anwendung mehrerer dieser Methoden.

Eine durchgeführte Hämatomausräumung, Dekortikation oder Adhäsilyse liefert Hinweise darauf, dass die TSD-Therapie oder körpereigene Resorption des HT nicht suffizient verlief und operativ eingegriffen werden musste und es somit zur Bildung eines Retentions-HT kam. Dies traf bei 13,6-22,1% der dokumentierten Fälle zu und deckt sich mit Zahlen aus der Literatur (s. Abs. 1.1.1.4), wo ebenfalls das Risiko für die Entstehung eines R-HT mit 5-30% beziffert ist (3,4).

3.4.1.4 Aktive Hämatomausräumung

Bei 23 von 104 Fällen (22,1%) erfolgte über eine VATS/Thorakotomie die aktive Ausräumung des HT.

3.4.1.5 Dekortikation, Adhäsioolyse

Bei 14 von 103 Fällen (13,6%) wurde eine Dekortikation oder Adhäsioolyse notwendig, da sich bereits Verwachsungen gebildet hatten. Bei 5 von 103 Fällen (4,9%) bestanden Vorstufen wie kleine Adhäsionen oder Fibrinbeläge, die noch unkompliziert gelöst/gesäubert werden konnten.

3.4.1.6 Jet-Lavage

Bei 14 von 102 Fällen (13,7%) kam es zur Anwendung einer Jet-Lavage. Jedoch ist die Dunkelziffer aufgrund nicht eindeutiger Dokumentation in den OP-Berichten hoch.

3.4.1.7 Resektion

Bei 4 von 103 Fällen (3,9%) wurde eine Resektion von Lungenanteilen notwendig.

3.4.1.8 Empyem

Bei 6 von 101 Fällen (5,9%) entwickelte sich eine HT-Infektion/Empyem die/das operativ saniert werden musste.

3.4.1.9 Packing

Bei 2 von 101 Fällen (2%) wurde ein Packing zur Blutstillung notwendig. Ein Patient verstarb trotzdem an den Folgen der unstillbaren Blutung (Marcumar-Patient).

3.4.1.10 Clipping/Ligatur

Bei 4 von 103 Fällen (3,9%) bestand eine akute (sickernde bis spritzende) Blutung eines Gefäßes (1x A. mammaria; 1x A. und V. mammaria; 1x A. intercostalis; 1x Lungengefäß), die gezielt mittels Ligatur/Clipping gestillt wurde.

3.4.1.11 Bei OP maximal evakuierte Blutmenge

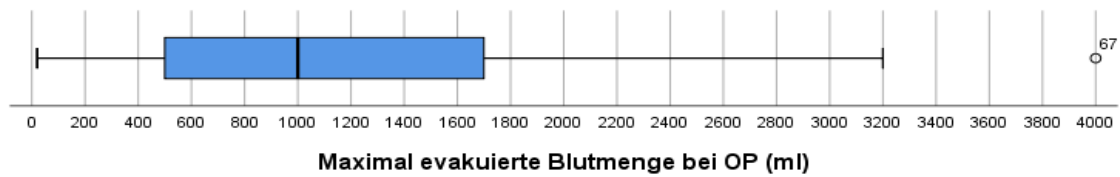


Abb. 40 Maximal evakuierte Blutmenge bei OP (ml)

Bei einigen Patienten (N=59) war eine exakte Menge der bei einer Operation (TSD-Anlage, VATS, Thorakotomie) ausgeräumten Blutmenge angegeben.

In einem Boxplot zeigt sich eine große Streubreite der Werte. Es gab OP's, in denen es nur zu einer Entleerung weniger Milliliter eines blutigen Ergusses kam, jedoch auch welche mit einer Entleerung von 4000ml. Der Median liegt bei 1000ml, bei 50% der PatientInnen entleerten sich zwischen 500-1700ml.

Insgesamt sind also bei einem Hämatothorax große Blutverluste möglich mit starken kardiorespiratorischen Einschränkungen. Fraglich ist jedoch, wie groß der Anteil des Blutes an der Ergussflüssigkeit war und wie viel durch Transsudation zustande kam.

3.4.1.12 Bei OP evakuierte Blutmenge [gruppiert nach Dauer-AT]

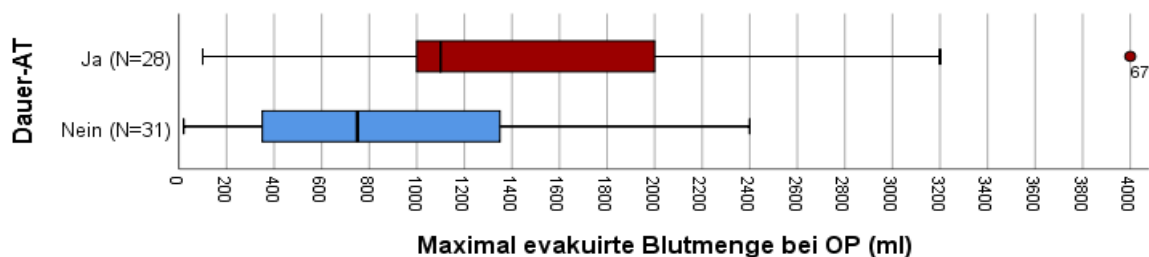


Abb. 41 Maximal evakuierte Blutmenge bei OP (ml) [gruppiert nach GT]

Es lässt sich im Boxplot ein Unterschied in der evakuierten Blutmenge zwischen einer AT und der Vergleichsgruppe ØAT erahnen. Der Median war bei einer AT um knapp 500ml erhöht gegenüber der Vergleichsgruppe ØAT (Median: 1100 ml vs. 750ml).

3.4.1.13 Bei OP evakuierte Blutmenge [gruppiert nach Medikamentengruppen]

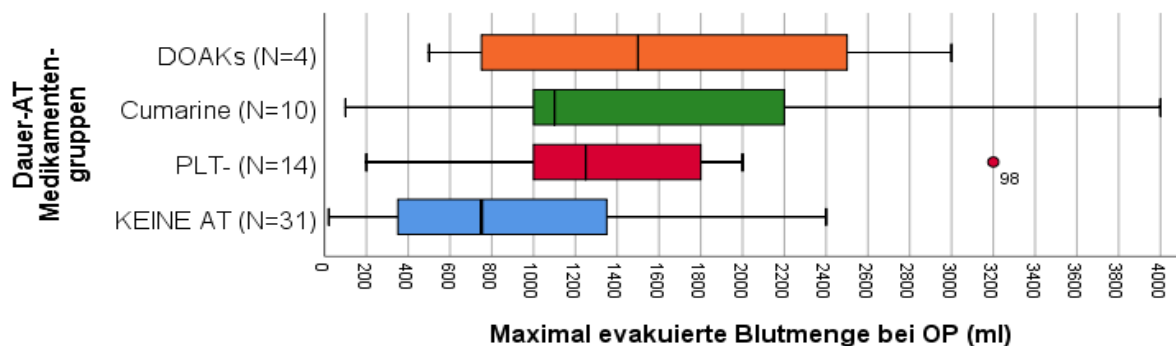


Abb. 42 Maximal evakuierte Blutmenge bei OP (ml) [gruppiert nach Medikamentengruppen]

Wird die evakuierte Blutmenge weiter in die einzelnen Medikamentengruppen gruppiert, so scheint es, dass sich bei einer AT mehr Blut entleerte/ausgeräumt wurde, d.h. auch mehr in die Pleurahöhle eingeblutet war (Mediane: DOAKs 1500ml; Cumarine 1100ml; (PLT-) 1250ml; ØAT 750ml).

Test auf Signifikanz der Unterschiede. Bei einigen ATs ergaben sich in einem **Mann-Whitney-U-Test** (MWU-Test) signifikante Unterschiede bezüglich der evakuierten Blutmenge. Als Vergleichsgruppe dienten PatientInnen ohne eine antithrombotische Dauermedikation (ØAT). (Genaue Zahlen: Tab.Anh. 12)

- **Dauer-AT:** Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der evakuierten Blutmenge zwischen PatientInnen mit einer AT gegenüber der Vergleichsgruppe ØAT, wobei die mittlere Rangsumme bei einer AT höher war [$p_{MWU}=0,016$].
- **DOAKs:** Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der evakuierten Blutmenge gegenüber der Vergleichsgruppe.
- **PLT-:** Es zeigte sich ein knapp nicht signifikanter Unterschied der evakuierten Blutmenge zwischen PatientInnen mit einer (PLT-)-Therapie gegenüber der Vergleichsgruppe ØAT, wobei die mittlere Rangsumme bei einer (PLT-)-Therapie höher war [$p_{MWU}=0,053$].
- **Cumarine:** Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der evakuierten Blutmenge gegenüber der Vergleichsgruppe.
- **St-ThP - Lovenox/Fragmin:** Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der evakuierten Blutmenge zwischen der Lovenox- und der Fragmin-Gruppe.

3.4.1.14 Dauer von komplizierter OP bis TSD-ex [gruppiert nach Jet-Lavage]

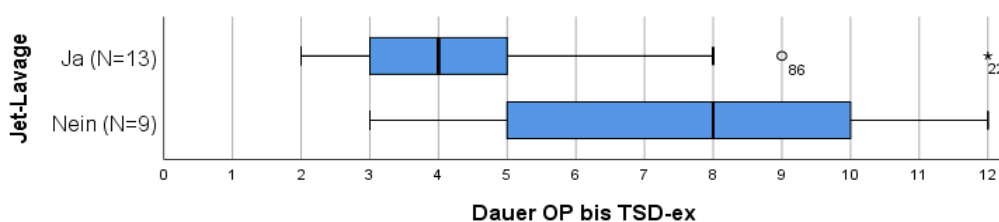


Abb. 43 Boxplot: Dauer von komplizierter OP (VATS/Thorakotomie) bis zur TSD-Entfernung [gruppiert nach Jet-Lavage bei OP - Nein vs. Ja]

Für das Diagramm und die Analyse wurden nur Fälle mit einer VATS/Thorakotomie herangezogen und jene mit einer konservativen Behandlung oder unkomplizierten TSD-Therapie herausgefiltert. Kam es bei der OP zum Einsatz einer Jet-Lavage, war die Saugdrainagedauer danach niedriger als nach VATS/Thorakotomien, wo diese nicht angewandt wurde, mit einem Median von 4d gegenüber 8d. Auch der Mittelwert war niedriger, mit 5d gegenüber 7,7d.

Test auf Signifikanz der Unterschiede. Ein **MWU-Test** zeigte keine signifikanten Unterschiede in den postoperativen TSD-Tagen der Jet-Lavage-Gruppe und jener Gruppe ohne. Jedoch war zumindest ein Trend erkennbar mit $p_{MWU}=0,080$ und einer niedrigeren mittleren Rangsumme bei einer Jet-Lavage (Rangsumme: 9,5 vs. 14,4).

3.4.2 Erythrozytenkonzentrate

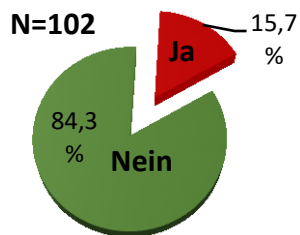


Abb. 44 Kreisdiagramm: Notwendigkeit von Bluttransfusionen

Bei 16 Personen wurde im Verlauf der Einsatz von EKs (\pm Antihämorrhagika) erforderlich. In 10 Fällen genügte die einmalige Transfusion von EKs, in 3 Fällen erfolgte dies mehrfach. In 3 Fällen wurden EKs und Antihämorrhagika verabreicht. Aufgrund unzureichender Dokumentation gibt es wahrscheinlich eine hohe Dunkelziffer.

Test auf signifikante Zusammenhänge mit einer AT. In einem **Chi²-Test** zeigte sich bei keiner der ATs oder St-ThP signifikante Zusammenhänge mit dem Einsatz von EKs. Untersucht wurden die Variablen: Dauer-AT, DOAKs, PLT-, Cumarine, Marcumar und LovenoX/Fragmin. (Genaue Zahlen: Tab.Anh. 8, Tab.Anh. 9, Tab.Anh. 10)

3.4.3 Hämoglobinabfall im Verlauf < 9 g/dl

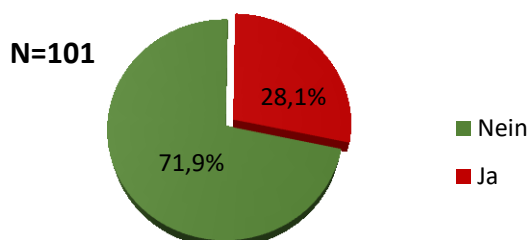


Abb. 45 Kreisdiagramm: Hämoglobinabfall <9 g/dl im Verlauf

Bei ca. ¼ der PatientInnen zeigte sich während des stationären Aufenthaltes ein Hämoglobinabfall unter 9 g/dl. Beinahe alle (81 von 101 Personen) unterschritten den unteren Normwert 13 g/dl.

In Zusammenschau mit der Notwendigkeit von EKs zeigen diese Tatsachen, dass es zu starken Blutverlusten und damit schweren Verläufen durch den HT kommen kann.

Test auf signifikante Zusammenhänge mit einer AT. In einem **Chi²-Test** zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen verschiedenen ATs und einem Hb-Abfall unter 9 g/dl. Untersucht wurden die Variablen: Dauer-AT, DOAKs, PLT-, Cumarine, Marcumar.

Wohl aber zeigte sich in einem **Chi²-Test** ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Therapie mit Fragmin und einem Hb<9(g/dl) gegenüber einer Therapie mit Lovenox, denn prozentual gab es in der Fragmin-Gruppe mehr Fälle mit einem Hb<9 als in der Lovenox-Gruppe [$p_{\text{chi}^2}=0,011$]. (Genauere Zahlen: Tab.Anh. 8, Tab.Anh. 9, Tab.Anh. 10)

3.4.4 Maximaler ASA-Score

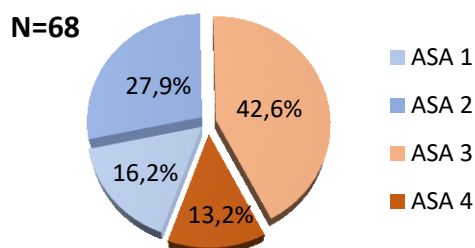


Abb. 46 Kreisdiagramm: ASA-Score

Im Kreisdiagramm ist dargestellt, wie viele PatientInnen welchen maximalen ASA-Score im Verlauf erhalten haben. Mehr als die Hälfte der dokumentierten Fälle erhielt dabei einen ASA-Score von 3 oder höher.

Test auf signifikante Zusammenhänge mit einer AT. In einem **Chi²-Test** zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen allen ATs und einem höheren ASA-Score, denn alle ATs wiesen prozentual häufiger einen höheren ASA-Score auf als jene PatientInnen ØAT. Untersucht wurden die Variablen: Dauer-AT, DOAKs, PLT-, Cumarine, Marcumar [$p_{\text{chi}^2}=0,000-0,005$].

Eine Therapie mit Lovenox oder Fragmin ergab hingegen in einem **Chi²-Test** keine signifikanten Zusammenhänge mit dem ASA-Score.

(Genauere Zahlen: Tab.Anh. 8, Tab.Anh. 9, Tab.Anh. 10)

3.4.5 Intensivbehandlung (ICU)

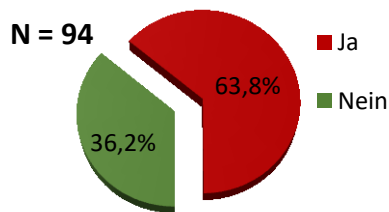


Abb. 47 Kreisdiagramm: Intensivbehandlung

In 60 Fällen war im stationären Verlauf eine intensivmedizinische Behandlung erforderlich. Häufig erfolgte diese postoperativ zur Observanz für einige Tage.

Test auf signifikante Zusammenhänge mit einer AT. In einem **Chi²-Test** zeigte sich ein **signifikanter** Zusammenhang zwischen einer Therapie mit DOAKs und keiner Intensivbehandlung, denn es gab in der DOAKs-Gruppe prozentual weniger Intensivbehandlungen als in der Vergleichsgruppe ØAT. Jedoch war die Stichprobengröße der DOAKs-Gruppe sehr klein ($N_{DOAK}=5$), weshalb der **exakte Test nach Fisher** herangezogen werden sollte (90,91), hier zeigten sich **knapp keine signifikanten** Ergebnisse. [$p_{\text{Chi}^2}=0,036$ | $p_{\text{Fisher}}=0,056$].

Bei allen anderen ATs und St-ThP zeigte sich im **Chi²-Test** **kein signifikanter** Zusammenhang mit einer Intensivbehandlung. Untersucht wurden die Variablen: Dauer-AT, PLT-, Cumarine, Marcumar, Lovenox/Fragmin.

(Genaue Zahlen: Tab.Anh. 8, Tab.Anh. 9, Tab.Anh. 10)

In Zusammenschau der Ergebnisse aus dem Einsatz von EKs, dem Hb-Abfall unter 9 g/dl, dem ASA-Score, der Notwendigkeit einer Intensivbehandlung und der evakuierten Blutmenge zeigt sich, dass bei der Erkrankung HT häufig komplizierte und kritische Verläufe auftraten. Es ließen sich jedoch nur wenige Zusammenhänge mit Antithrombotika finden.

3.4.6 Zwischenzeitliche Entlassung und Wiederaufnahme

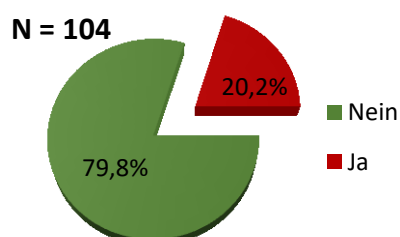


Abb. 48 Kreisdiagramm: Wiederaufnahme

23 von 104 PatientInnen wurden nicht die ganze Zeit über am LKH Graz stationär therapiert, sondern zwischenzeitlich entlassen, da zunächst keine weitere stationäre Therapie notwendig war. In den darauffolgenden Tagen kam es jedoch zu einer Progredienz/ Rezidiv des HT, sodass eine erneute stationäre Aufnahme erforderlich wurde.

Test auf signifikante Zusammenhänge mit einer AT. In einem **Chi²-Test** zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen einer Wiederaufnahme und den verschiedenen ATs oder St-ThP. Getestet wurden die Variablen: Dauer-AT, DOAKs, PLT-, Cumarine, Marcumar, Lovenox/Fragmin. (Genaue Zahlen: Tab.Anh. 8, Tab.Anh. 9, Tab.Anh. 10)

3.4.7 Outcome

3.4.7.1 Entlassungsart

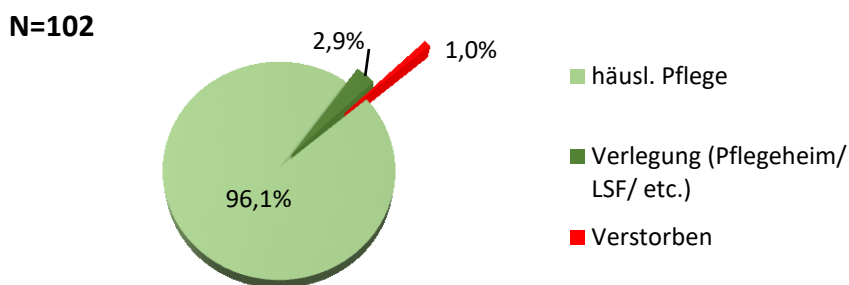


Abb. 49 Kreisdiagramm: Entlassungsart

Am Ende der stationären Behandlung wurden 98 PatientInnen in die häusliche Pflege entlassen und 3 in andere medizinische Einrichtungen verlegt (wegen anderer Indikationen als HT). Ein Patient (unter Marcumar-Therapie) verstarb nach einem mehrwöchigen stationären Verlauf, vielen operativen Eingriffen sowie einer intraoperativen erfolgreichen Reanimation an den unstillbaren Blutungen des infizierten Hämatothorax sowie weiteren Komorbiditäten (v.a. Nierenversagen) im Krankenhaus - die HT-Ursache war eine Fehlpunktion bei einer ZVK-Anlage.

3.4.7.2 Ausgang des Hämatothorax - Ende der ambulanten Kontrollen

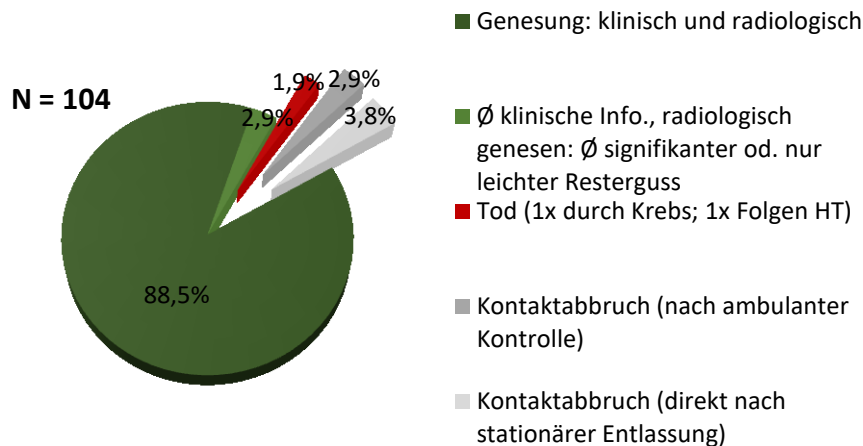


Abb. 50 Kreisdiagramm: Ende des Hämatothorax

Bei 99 PatientInnen erfolgte zumindest eine ambulante Kontrolle nach der stationären Entlassung, bei der kein therapiebedürftiges Rezidiv auffällig wurde. Die stationäre Entlassung markiert daher in 99 Fällen den tatsächlichen Endpunkt der Erkrankung und stationären Behandlung.

In nur 4 Fällen erfolgte keine weitere ambulante Kontrolle am LKH Graz, jedoch ist es sehr unwahrscheinlich, dass selbst wenn ein Rezidiv der Erkrankung erfolgte, kein Kontakt zum LKH Graz aufgenommen wurde. 95 PatientInnen waren bei der letzten Kontrolle bezüglich des Hämatothorax genesen. Ein Patient erlag im Krankenhaus den Folgen des Hämatothorax und weiterer Komorbiditäten. Ein Patient verstarb nach stationärer Entlassung (=Genesung des HT) an den Folgen eines Pleuramesothelioms.

3.4.7.3 Resterguss im abschließenden Thoraxröntgen

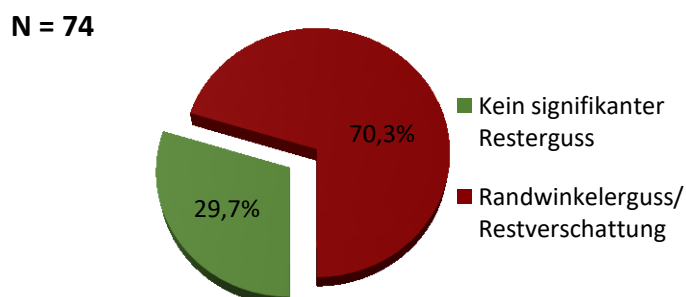


Abb. 51 Kreisdiagramm: Resterguss im abschließenden radiologischen Befund

Wie in dem vorherigen Absatz besprochen, waren fast alle PatientInnen am Ende der ambulanten Kontrolle genesen, mit nur geringen Restbeschwerden. Aber betrachtet man das abschließende Thoraxröntgen genauer hinsichtlich der verbliebenden Ergussflüssigkeit, so zeigt sich bei 50 PatientInnen noch immer ein Randwinkelerguss oder Resterguss und das, obwohl häufig mehrere Wochen vergangen waren. Dies wiederum zeigt, dass die vollständige Resorption nur sehr langsam abläuft.

Test auf signifikante Zusammenhänge mit einer AT. In einem **Chi²-Test** zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen einem Resterguss und den ATs oder St-ThP. Getestet wurden die Variablen: Dauer-AT, DOAKs, PLT-, Cumarine, Marcumar, Lovenox/Fragmin. (Genauere Zahlen: Tab.Anh. 8, Tab.Anh. 9, Tab.Anh. 10)

3.4.7.4 Persistierende Beschwerden bei der letzten ambulanten Kontrolle

15 von 101 PatientInnen klagten bei der letzten Kontrolle noch über Restbeschwerden, bei ansonsten Genesung des Hämatothorax. Dabei handelte es sich um 14 (Interkostal-) Neuralgien und um eine persistierende Plexusparese.

Wobei die Dunkelziffer aufgrund fehlender Dokumentation oder Anamnese in den ambulanten Befunden sehr hoch sein dürfte. Da es sich um 13,8% der Fälle handelt, bei der auch nach z.T. mehrwöchiger ambulanter Kontrolle eine Interkostalneuralgie verblieb, ist ein frühzeitiges Schmerzmanagement von Beginn an besonders wichtig.

3.4.7.5 Thrombembolische Ereignisse

Bei einer Patientin (pausierte AT mit TASS) entstand 6 Monate nach stationärer Entlassung eine PAE. Bei einem Patienten (zuvor ØAT) kam es während der stationären Hämatothorax-Behandlung zu einer TVT und PAE, welche mit Lovenox und neu angeordneten Marcumar therapiert wurde.

Während des stationären Verlaufs der restlichen 102 PatientInnen und den darauffolgenden ambulanten Kontrollen, die sich z.T. über mehrere Wochen erstreckten, war bei keinem weiteren Fall ein thrombembolisches Ereignis dokumentiert.

Insgesamt kam es also trotz Pausierens der antithrombotischen Dauermedikation zu keinem thrombembolischen Ereignis, denn ein kausaler Zusammenhang bei einem Auftreten 6 Monate nach kurzzeitigem Pausieren einer TASS-Therapie ist unwahrscheinlich. Unklar bleibt jedoch, ob weitere PatientInnen davon betroffen waren und diesbezüglich in einem anderen Krankenhaus behandelt wurden.

3.5 Demografische Merkmale

3.5.1 Alter

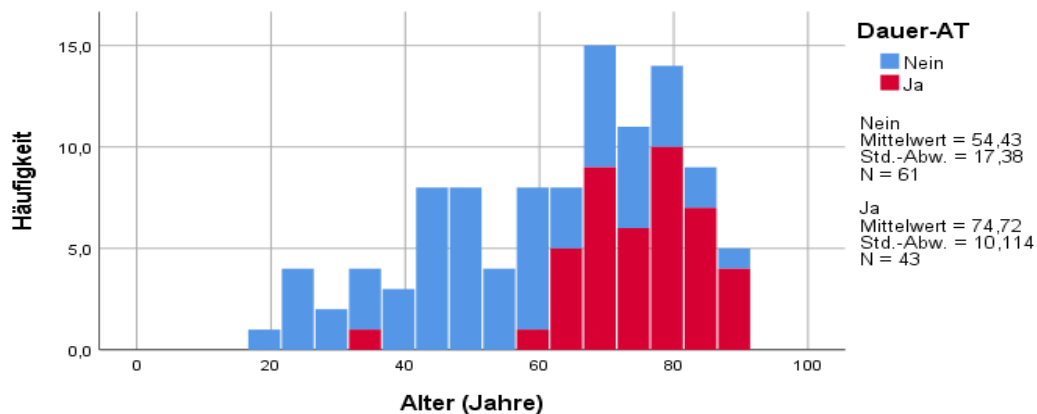


Abb. 52 Histogramm: Alter [gruppiert nach GT]

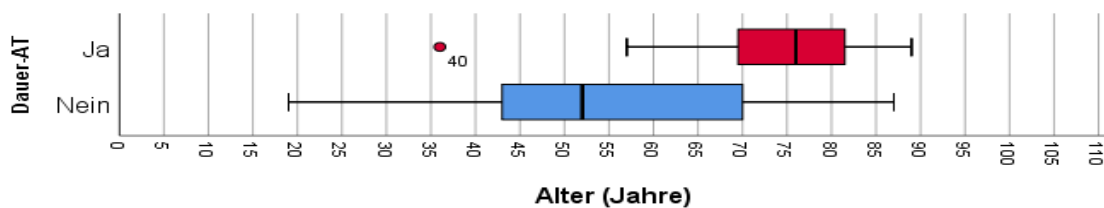


Abb. 53 Boxplot: Alter [gruppiert nach GT]

Wird das Alter gruppiert nach Dauer-AT betrachtet, lässt sich am Median und Mittelwert erkennen, dass PatientInnen mit einer antithrombotischen Dauertherapie im Durchschnitt 20 Jahre älter waren als jene ohne Therapie.

Wird das Alter ohne Gruppierung betrachtet, so ergibt sich ein Mittelwert (SD) von 62,8 Jahre ($\pm 17,8$ J) und ein Median von 69 J (1.Quartil: 50 J; 3.Quartil: 77 J).

Test auf Signifikanz der Unterschiede. In einem **t-Test** zeigte sich ein **hochsignifikant** höheres Alter bei allen ATs gegenüber PatientInnen \emptyset AT, im Durchschnitt war dieses zwischen 17 bis 27 Jahre höher. Untersucht wurden die Variablen: Dauer-AT, DOAKs, PLT-, Cumarine, Marcumar. [bei allen ATs: $p_{IT} < 0,001$]. (Genauere Zahlen: Tab.Anh. 11)

3.5.2 Geschlecht

N = 104

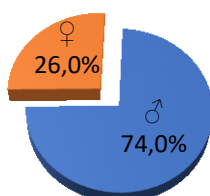


Abb. 54 Kreisdiagramm: Geschlecht

Von den 104 in die Studie aufgenommen Personen waren 27 weiblich und 77 männlich.

Test auf signifikante Zusammenhänge mit einer AT. Es zeigten sich in einem **Chi²-Test** keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Geschlecht und den ATs oder einer St-ThP (Lovenox vs. Fragmin).

(Genaue Zahlen: Tab.Anh. 8, Tab.Anh. 9, Tab.Anh. 10)

3.5.3 BMI

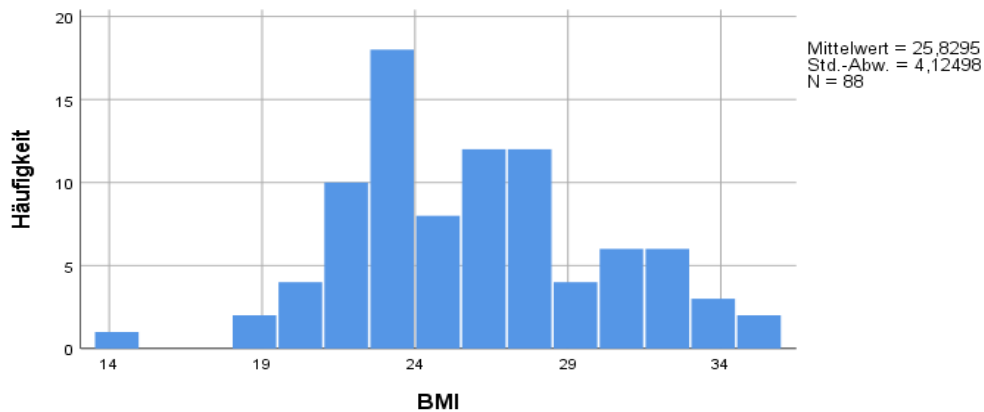


Abb. 55 Histogramm: BMI

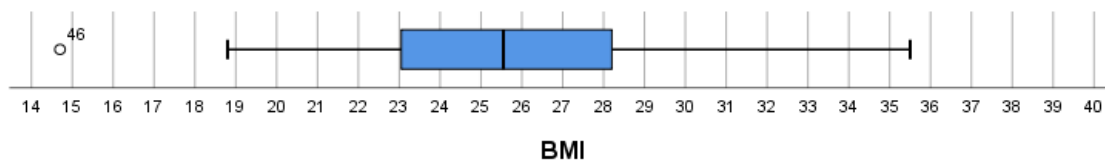


Abb. 56 Boxplot: BMI

In 88 von insgesamt 104 Fällen konnte der BMI erhoben werden. Der Mittelwert lag bei ca. 26kg/m² und der Median bei 25,5 kg/m² und somit im hochnormalen/präadipösen Bereich.

Test auf signifikante Unterschiede bei einer AT. Es zeigten sich in einem **t-Test** keine signifikanten Unterschiede im BMI zwischen verschiedenen ATs gegenüber der Vergleichsgruppe ØAT. Getestet wurden: Dauer-AT, DOAKs, PLT-, Cumarine, Marcumar.
(Genaue Zahlen: Tab.Anh. 11)

3.6 Verlauf der Blutwerte

3.6.1 Hämoglobin

Anzahl vorhandener Werte

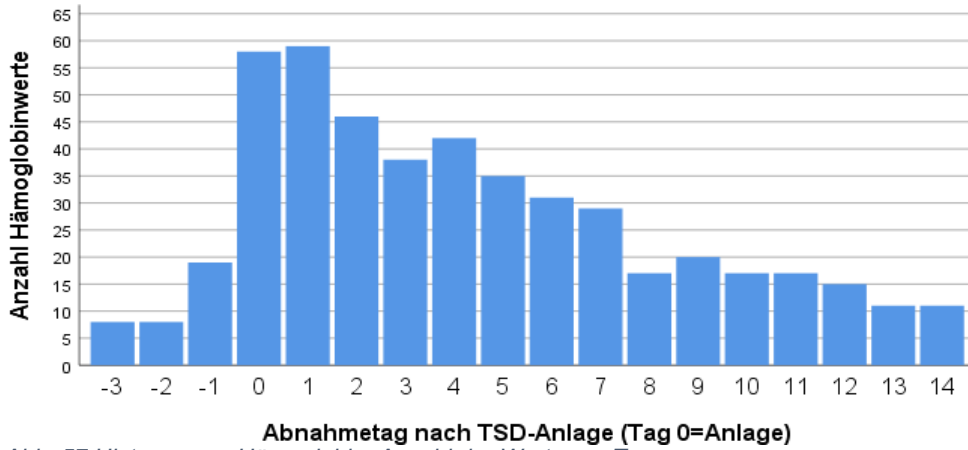


Abb. 57 Histogramm: Hämoglobin: Anzahl der Werte pro Tag

Verlauf der Werte

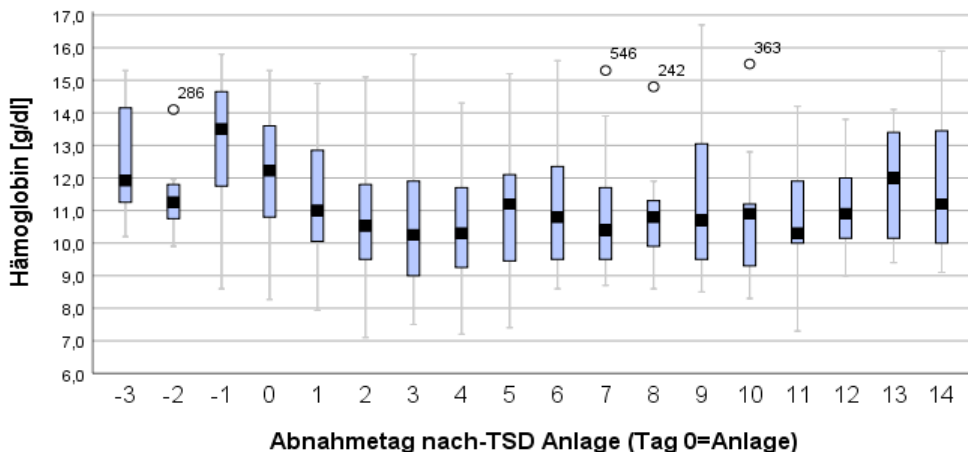


Abb. 58 Boxplot: Hämoglobin: Verlauf der Werte

Verlauf des Mittelwertes

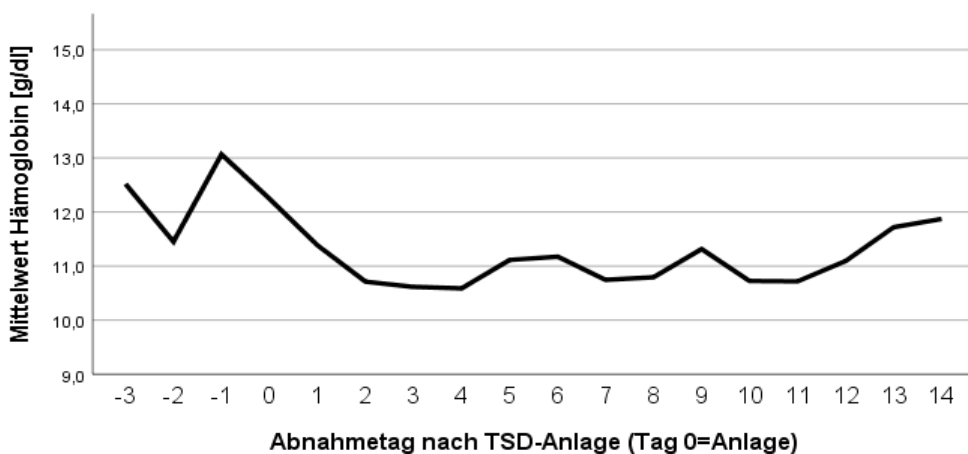


Abb. 59 Liniendiagramm: Hämoglobin: Verlauf der Mittelwerte

In den Diagrammen ist der Verlauf des Hb-Wertes über die Zeit dargestellt. Alle Fälle mit einem vorhandenen Wert an dem jeweiligen Tag gehen in die Darstellung ein. Bei PatientInnen mit mehreren Blutbildern an einem Tag wurde der Mittelwert daraus gebildet. Als Tag 0 und Referenzpunkt wurde der Tag der TSD-Anlage gewählt. Denn durch das Operationstrauma, Manipulation am Gewebe und den Sog des Drains sind höhere Blutverluste möglich, sodass es wenig zielführend wäre, den Referenzpunkt auf den Tag der KH-Aufnahme zu legen, da sich alleine die TSD-Therapie stark auf die Blutwerte auswirken und diese verfälschen könnte.

In Abb. 57 ist zu erkennen, wie viele PatientInnen mit Blutwerten es täglich gab. In Abb. 58 sind Boxplots über die Zeit dargestellt, woraus sich Minimal-, Maximalwerte, Median etc. an dem jeweiligen Tag ablesen lassen. Den Tag 0 markiert dabei den Tag der TSD-Anlage.

Im Liniendiagramm und Boxplot lässt sich ein Hb-Abfall bis zum Tag 3-4 erkennen, von dem an der Mittelwert stagniert. Im Boxplot zeigt sich ebenfalls wieder ein Anstieg der Minimal-Werte, sowie des Medians ab Tag 4.

Unklar ist jedoch, wie stark die Auswirkungen von Bluttransfusionen auf diesen Verlauf waren. An einigen Stellen wären die Hb-Werte noch weitaus niedriger gewesen.

Da zu wenige Blutwerte von rein konservativ therapierten PatientInnen vorhanden waren, lässt sich nicht vergleichen, ob der Hb-Abfall bis TSD-Tag 3 der Saugdrainage geschuldet ist oder ob es auch bei konservativer Therapie zu diesem Verlauf gekommen wäre. Außerdem ist fraglich, ob die Hb-Werte bei einer TSD-Therapie stärker oder weniger stark abfallen und sich später oder früher wieder erholen.

Die konkreten Auswirkungen einer TSD-Therapie auf die Blutwerte könnten ggf. in weiterführenden Studien erforscht werden; eventuell zeigen sich bestimmte Drainage-Söge als Vorteilhaft.

Test auf Signifikanz der Veränderungen. In einem **t-Test** für verbundene Stichproben zeigten sich signifikante Mittelwertunterschiede des Hämoglobins zwischen TSD-Tag 0 und Tag 3, es kam also bis zum Tag 3 zu einem signifikanten Hb-Abfall, im Durchschnitt um $-1,7 \text{ g/dl}$ [$p_{0,3} < 0,001$]. Zumindest bis zum Tag 7 erfolgte daraufhin kein signifikanter Hb-Anstieg [$p_{3,7} = 0,599$]. (Genaue Zahlen: Tab.Anh. 15)

3.6.1.1 Hb-Verlauf [gruppiert nach Medikamentengruppen]

Anzahl vorhandener Werte

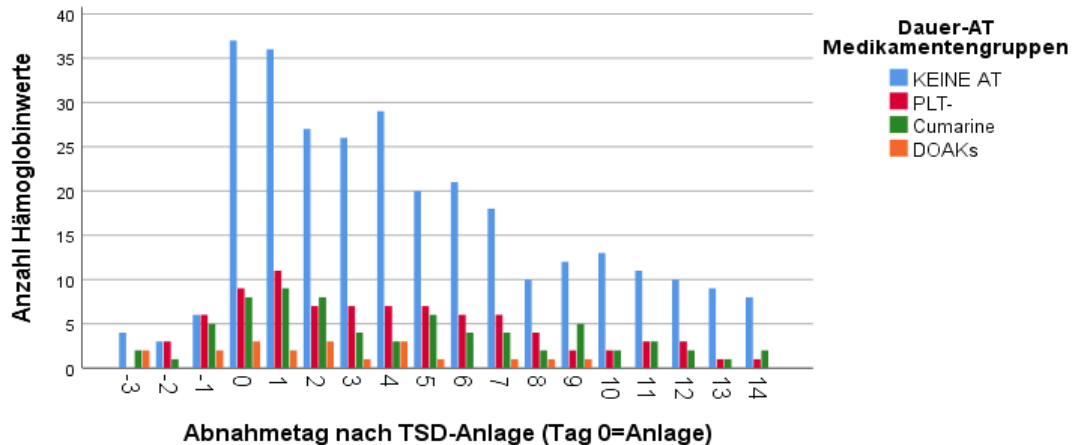


Abb. 60 Histogramm: Hämoglobin: Anzahl der Werte pro Tag [gruppiert nach Medikamentengruppen]

Verlauf des Mittelwertes

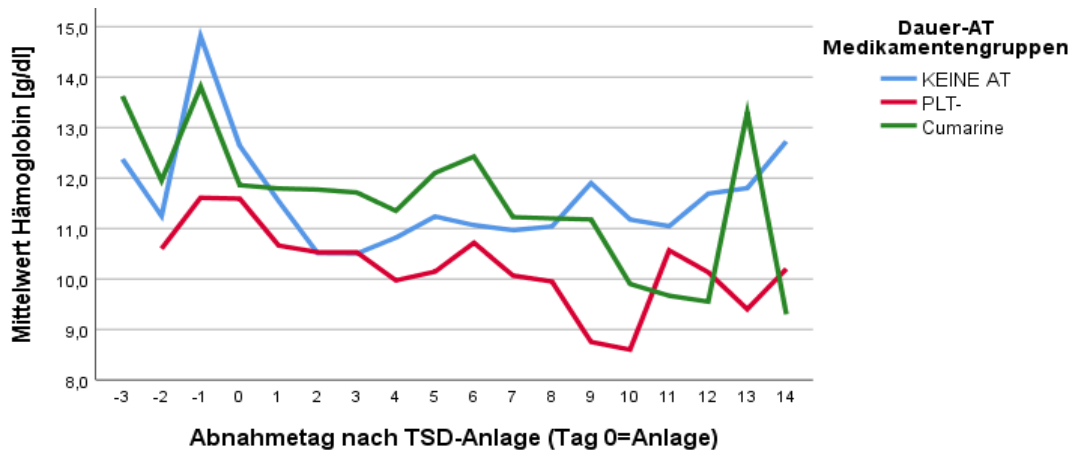


Abb. 61 Liniendiagramm: Hämoglobin: Verlauf der Mittelwerte [gruppiert nach Medikamentengruppen]

Gruppiert man die Abb. 59 weiter nach Antithrombotika, so zeigt sich, dass bei Cumarin-PatientInnen der Hb zwar langsamer, aber dafür länger abfällt. Wie in Abb. 60 zu erkennen, gibt es nach einer Woche nur noch sehr wenige Blutbilder pro Tag, die in diese Darstellung einfließen. Dadurch ist nach einer Woche der weitere Verlauf nur noch unzureichend zu beurteilen.

Bei einer Therapie mit PLT- zeigt sich die ganze Zeit über ein niedrigerer Hb-Mittelwert gegenüber der Vergleichsgruppe ØAT.

Test auf Signifikanz der Unterschiede. Aufgrund einer sehr kleinen Stichprobengröße an einigen Tagen wurde der **MWU-Test** gewählt. Es wurde mit diesem Test für TSD-Tag 0-14 überprüft, ob es signifikante Unterschiede im Hb-Wert zwischen Cumarinen oder PLT- gegenüber der Vergleichsgruppe ØAT gab.

(Genaue Zahlen: Tab.Anh. 16, Tab.Anh. 17)

- **Cumarine:** Bis Tag 10 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Hb-Werten gegenüber Fällen ØAT. Erst ab Tag 11 zeigten sich vereinzelt fast signifikante Ergebnisse, jedoch besteht die Stichprobengröße dann nur noch aus 2-3 Werten. [Exakte Signifikanz: $p_{\text{Tag}11}=0,060$; $p_{\text{Tag}12}=0,061$; $p_{\text{Tag}14}=0,044$].
- **PLT-:** Am Tag 9 und Tag 10 zeigten sich signifikante Unterschiede im Hb-Wert gegenüber Fällen ØAT, jedoch mit einer sehr kleinen Stichprobengröße ($N_{\text{PLT}}=2$). An den übrigen Tagen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. [Exakte Signifikanz: $p_{\text{Tag}9}=0,022$; $p_{\text{Tag}10}=0,019$].

3.6.1.2 Hb-Verlauf [gruppiert nach Lovenox vs. Fragmin]

Anzahl vorhandener Werte

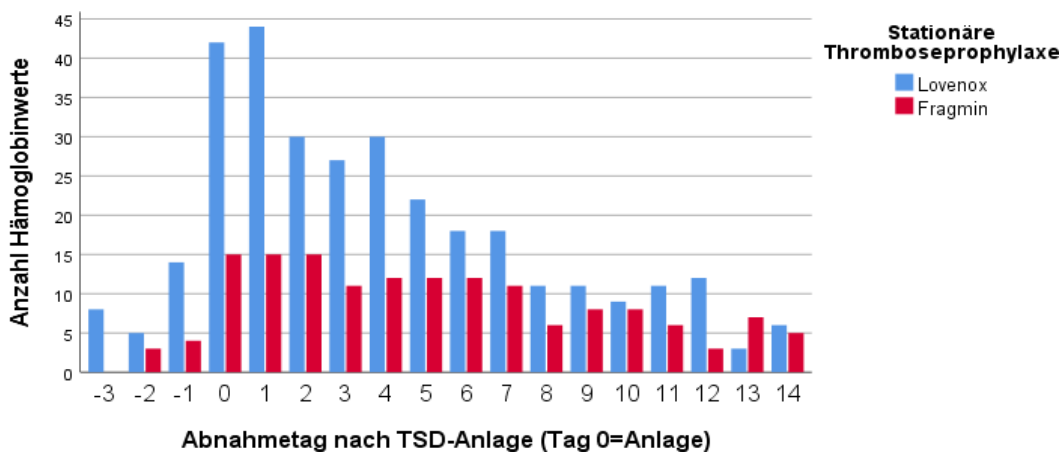


Abb. 62 Histogramm: Hämoglobin: Anzahl der Werte pro Tag [gruppiert nach Lovenox vs. Fragmin]

Verlauf des Mittelwertes

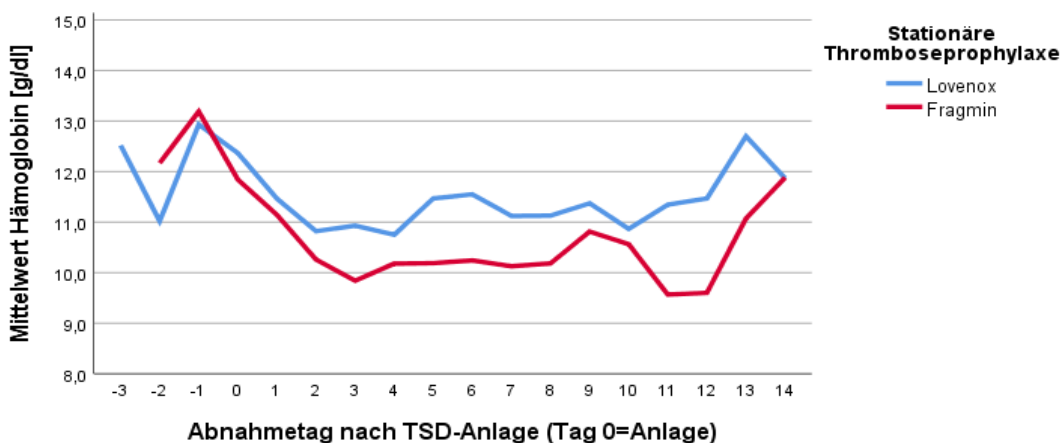


Abb. 63 Liniendiagramm: Hämoglobin: Verlauf der Mittelwerte [gruppiert nach Lovenox vs. Fragmin]

In Abb. 63 zeigt sich in der Fragmin-Gruppe ein niedrigerer Abfall des Hb-Mittelwertes gegenüber einer Lovenox-Therapie. Im Durchschnitt war dieser bei einer Fragmin-Therapie ab TSD-Tag 3 1g/dl geringer. Von TSD-Tag 3 an scheinen die Mittelwerte für einige Tage zu stagnieren.

Test auf Signifikanz der Unterschiede. In einem **MWU-Test** zeigten sich an einigen Tagen signifikante Unterschiede im Hb-Wert zwischen Lovenox und Fragmin. Am Tag 3,5 und 6 zeigte sich ein fast signifikanter Unterschied der Hb-Werte, mit einer niedrigeren Rangsumme in der Fragmin-Gruppe gegenüber der Lovenox-Gruppe. Am Tag 7, 11 und 12 zeigte sich ein signifikanter Unterschied, mit einer niedrigeren Rangsumme der Fragmin-Gruppe gegenüber der Lovenox-Gruppe. Jedoch fiel die Stichprobengröße gegen Ende stark ab bis auf $N_{\text{Fragmin}}=3$. [Exakte Signifikanz: $p_{\text{Tag}3,5,6}=0,052-0,068$; $p_{\text{Tag}7,11,12}=0,027-0,048$]. (Genaue Zahlen: Tab.Anh. 18)

3.6.2 Thrombozyten

Anzahl vorhandener Werte

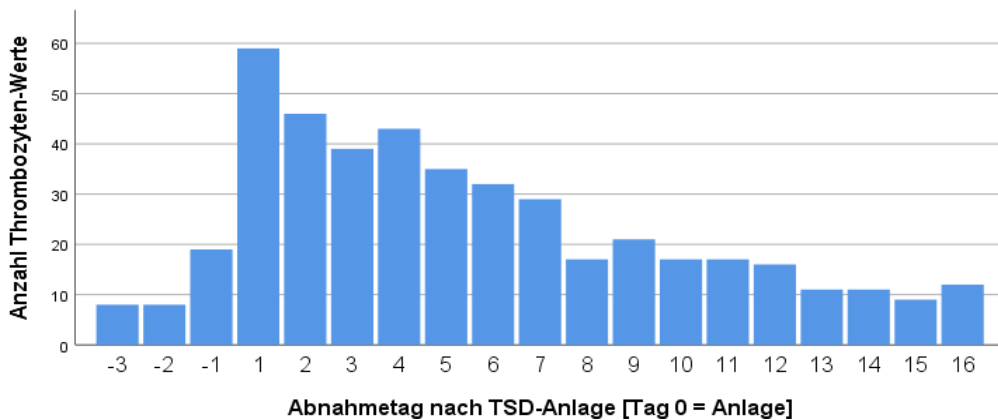


Abb. 64 Histogramm: Thrombozyten: Anzahl der Werte pro Tag

Verlauf des Mittelwertes

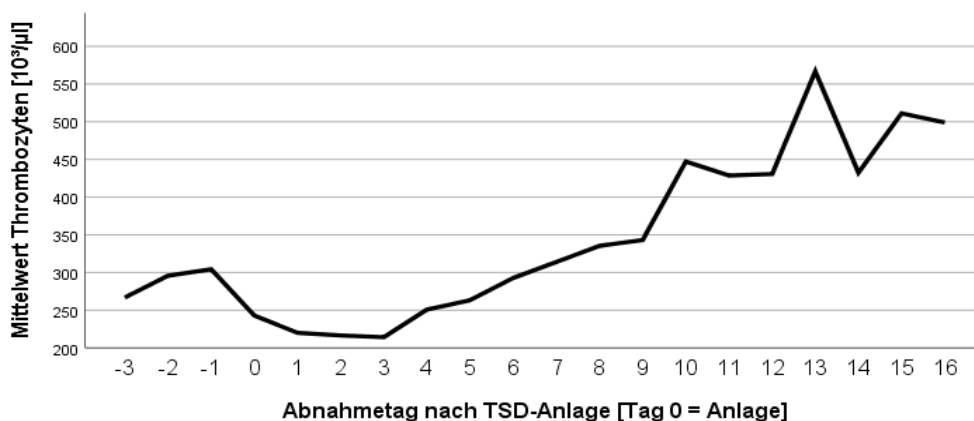


Abb. 65 Liniendiagramm: Thrombozyten: Verlauf der Mittelwerte

Wie auch beim Hb-Wert zeigt sich bei den Thrombozyten ebenfalls ein Abfall des Mittelwertes bis zum Tag 3 nach TSD-Anlage. Ab Tag 3 kam es wieder zu einem raschen und kontinuierlichen Anstieg der Thrombozytenzahl.

Wurde der PLT-Verlauf wieder nach den einzelnen Antithrombotika gruppiert betrachtet, ließen sich keine wesentliche Unterschiede in den Verläufen erkennen.

Test auf Signifikanz der Veränderungen. In einem **t-Test** für verbundene Stichproben zeigte sich ein signifikanter PLT-Abfall zwischen TSD-Tag 0 und Tag 3, im Durchschnitt um $-30 (10^3/\mu\text{l})$ [$p_{0,3}=0,010$].

Zwischen Tag 3 und Tag 7 kam es wiederum zu einem signifikanten Anstieg der PLT, im Durchschnitt um $+90 (10^3/\mu\text{l})$ [$p_{3,7}=0,001$]. (Genaue Zahlen: Tab.Anh. 15)

3.6.3 CRP

Anzahl vorhandener Werte

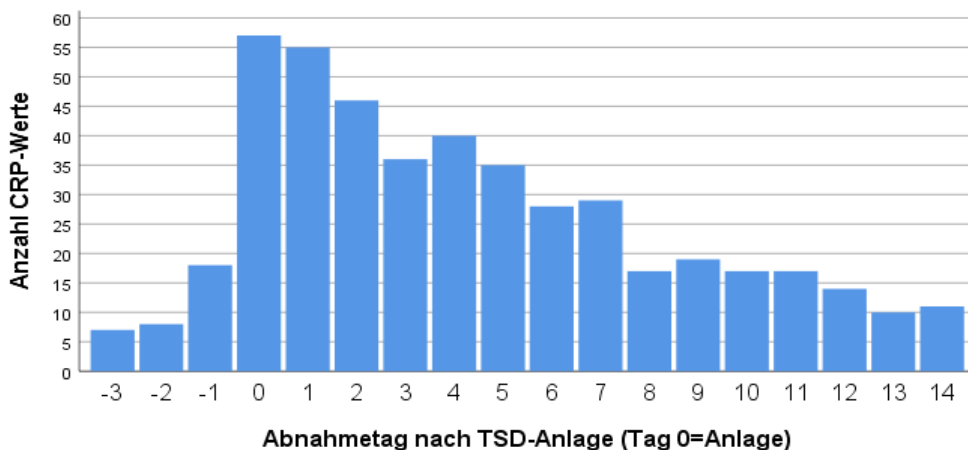


Abb. 66 Histogramm: CRP: Anzahl der Werte pro Tag

Verlauf des Mittelwertes

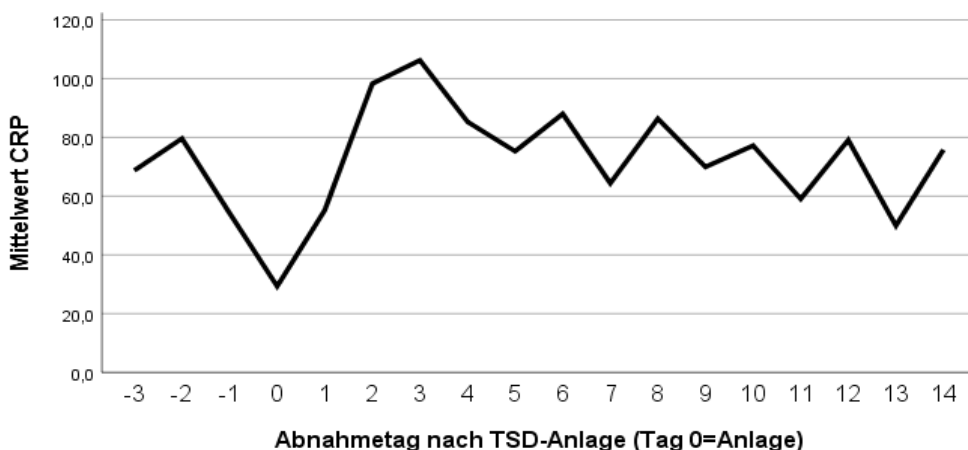


Abb. 67 Liniendiagramm: CRP: Verlauf der Mittelwerte

Es zeigte sich ein steiler Anstieg des CRP-Mittelwertes bis zum Tag 3 nach TSD-Anlage. Von Tag 3 an fiel der CRP-Mittelwert wieder langsam ab.

Nicht analysiert wurde jedoch ob und wann eine Gabe von Antibiotika erfolgte. Dadurch bleibt fraglich, ob es von alleine ab dem TSD-Tag 3 zu einer Stagnation und langsamen Fallen der CRP-Werte kam oder ob dies der Wirkung der Antibiotika zu verdanken war.

Test auf Signifikanz der Veränderungen. In einem **t-Test** für verbundene Stichproben zeigte sich ein **signifikanter CRP-Anstieg** zwischen TSD-Tag 0 und Tag 3, im Durchschnitt um +90 (mg/l) [$p_{0,3} < 0,001$]. Zwischen Tag 3 und Tag 7 kam es wiederum zu einem **signifikanten Abfall** der Werte, im Durchschnitt um -95 (mg/l). [$p_{3,7} < 0,001$]. (Genauere Zahlen: Tab.Anh. 15)

3.6.4 INR nach Absetzen von Cumarinen

Anzahl der Werte

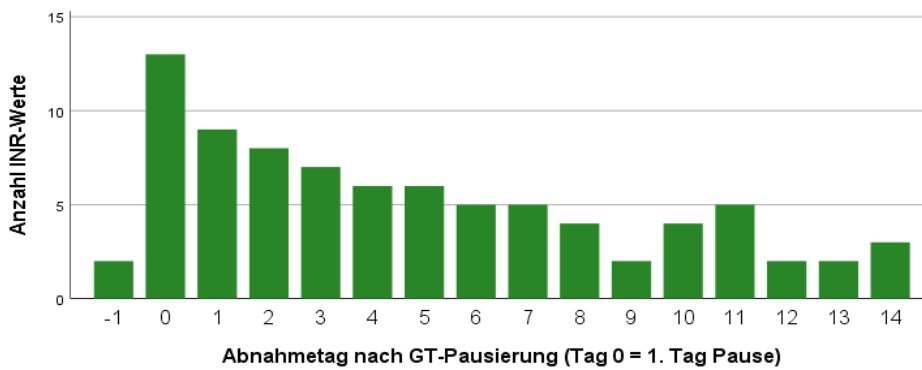


Abb. 68 Histogramm: INR: Anzahl der Werte pro Tag

Verlauf der Werte

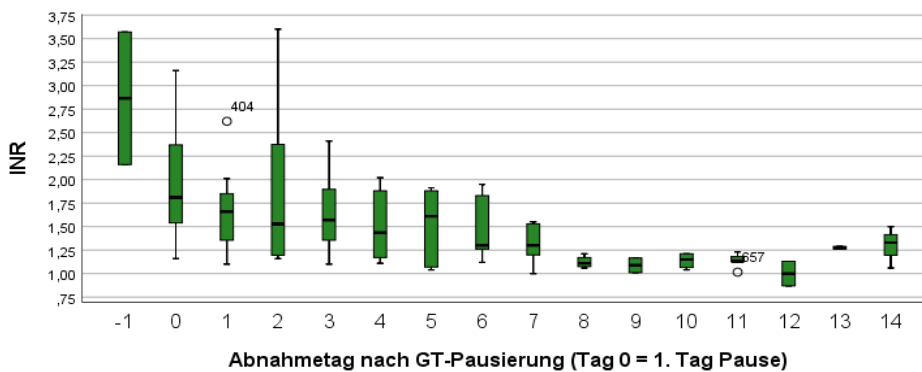


Abb. 69 Boxplot: INR: Verlauf der Werte

Verlauf des Mittelwertes

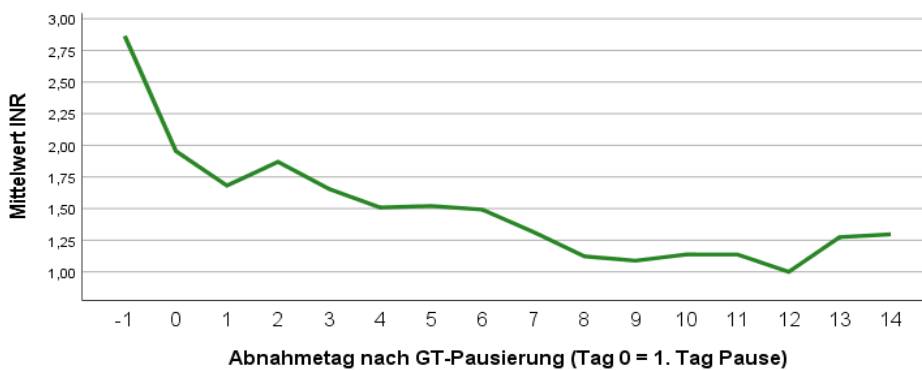


Abb. 70 Liniendiagramm: INR: Verlauf der Mittelwerte

Wird der Verlauf der INR-Werte bei Cumarin-PatientInnen über die Zeit betrachtet, so lässt sich erkennen, dass der Mittelwert und Median erst nach einer Woche nach Absetzen wieder Normwerte (0,85-1,15) erreichten. Auch nach 2 Wochen lagen der Mittelwert und Median, sowie Maximalwerte an einigen Tagen noch leicht über der Norm. Jedoch reduzierte sich die Anzahl der Blutabnahmen nach einer Woche immer mehr, sodass der weitere Verlauf des Mittelwertes und Medians nur eingeschränkt beurteilt werden kann.

Test auf Signifikanz der Unterschiede. In einem **Wilcoxon-Vorzeichenrangtest** wurde für die Tage 0-14 geprüft, ob es signifikante Unterschiede zwischen den INR-Werten und dem mittleren Normwert 1 gab. (Genauere Zahlen: Tab.Anh. 19)

Bis einschließlich Tag 6 nach dem Pausieren von Cumarinen zeigten sich noch signifikante Unterschiede zwischen dem Median der INR-Werte und dem INR-Normwert.

An Tag 7-10 konnte an einigen Tagen knapp nicht signifikante Ergebnisse gefunden werden, sowie am Tag 11 noch ein signifikanter Unterschied. Jedoch sank der Stichprobenumfang an einigen Tagen stark ab ($N_{\text{Cumarine}}=2$), sodass der weitere Verlauf nach etwa einer Woche nicht mehr sicher beurteilt werden kann. [$p_{0-6}=0,001-0,043$; $p_{7-10}=0,066-0,068$; $p_{11}=0,042$;].

3.6.5 aPTT nach Absetzen von Cumarinen

Anzahl der Werte

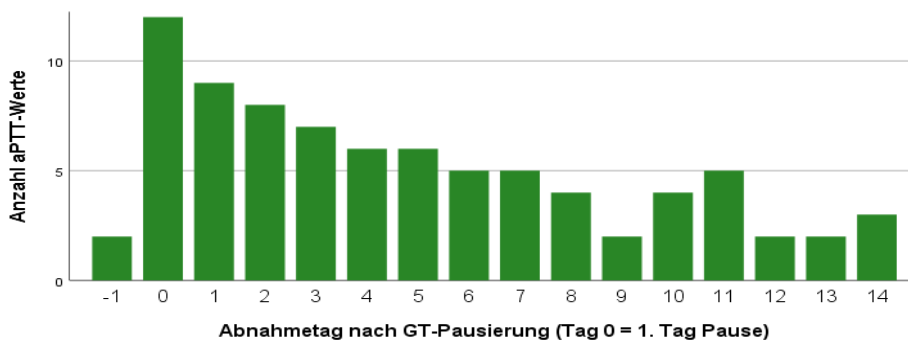


Abb. 71 Histogramm: aPTT: Anzahl der Werte pro Tag

Verlauf des Mittelwertes

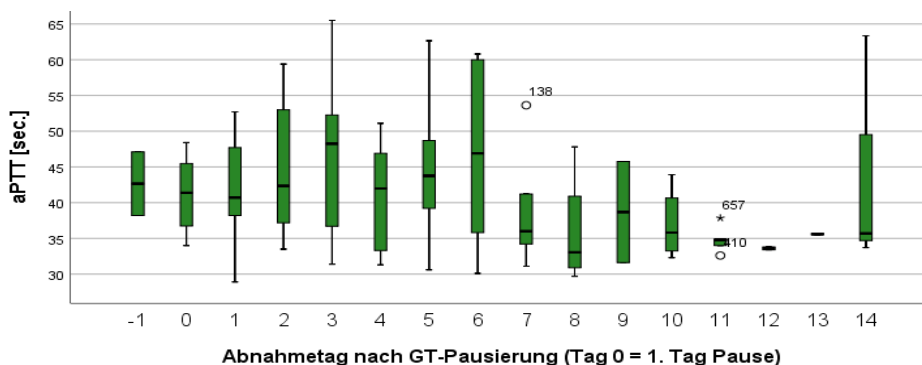


Abb. 72 Boxplot: aPTT: Verlauf der Werte

Verlauf des Mittelwertes

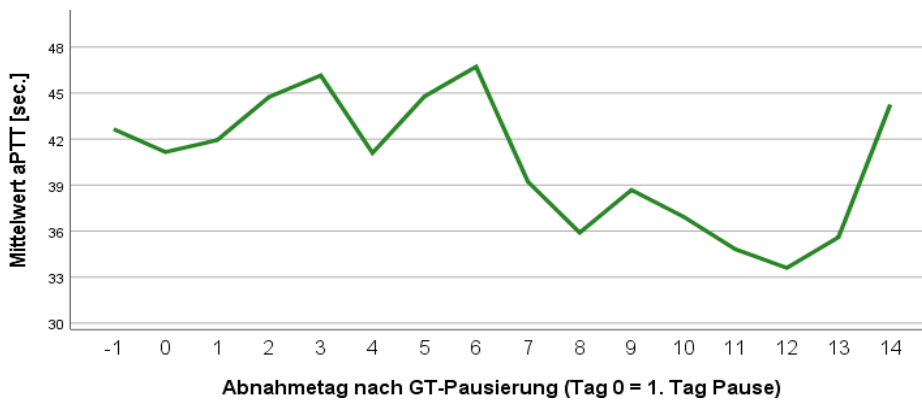


Abb. 73 Liniendiagramm: aPTT: Verlauf der Mittelwerte

Wie bei den INR-Werten, zeigte sich erst nach etwa einer Woche eine Normalisierung der aPTT-Werte im Bereich von oberen Normwerten. Ebenfalls wiesen auch noch nach ca. zwei Wochen vereinzelte Fälle Werte über der Norm (26-36 sec.) auf.

Test auf Signifikanz der Unterschiede. In einem **Wilcoxon-Vorzeichenrangtest** wurde für die Tage 0-14 geprüft, ob es signifikante Unterschiede zwischen den aPTT-Werten und dem mittleren Normwert 31 (sec.) gab. (Genauere Zahlen: Tab.Anh. 20)

Bis einschließlich Tag 7 nach dem Pausieren von Cumarinen zeigten sich noch signifikante Unterschiede zwischen dem Median der aPTT-Werte und dem aPTT-Normwert.

Am Tag 11 zeigte sich ebenfalls noch ein signifikanter Unterschied. Jedoch sank der Stichprobenumfang an einigen Tagen stark ab ($N_{\text{Cumarine}}=2$), sodass der weitere Verlauf nach etwa einer Woche nicht mehr sicher beurteilt werden kann. [$p_{0-7}=0,002-0,046$; $p_{11}=0,043$].

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung wesentlicher Ergebnisse

In den nachfolgenden Abschnitten werden die zentralen Ergebnisse nochmals zusammenfassend besprochen und z.T. mit der gefundenen internationalen Literatur verglichen. Weitere Ergebnisse sowie konkrete Zahlen (p-Wert, HR, Mittelwerte, 95% KI, N etc.) sind in übersichtlichen Tabellen im Anhang und in dem Abschnitt 3 (Ergebnisse) dargestellt.

4.1.1 Antithrombotika

Es konnte anhand der deskriptiven Statistik und verschiedener statistischer Testverfahren signifikante Einflüsse einiger Antithrombotika auf Verlaufsp Parameter gefunden wurden.

Die nachfolgende Tabelle gibt einen groben Überblick über die wichtigsten Ergebnisse:

Auswirkungen einer GT mit: → auf die folgenden Variablen ↓	DOAKs (vs. ØGT)	PLT- (vs. ØGT)	Cumarine (vs. ØGT)	Fragmin (vs. Lovenox)
Krankenhaustage	+	0	-	-
Saugdrainagetage	+	0	0	-
ASA-Score	-	-	-	0
Komplizierte OP's	0	0	0	0
Intensivaufenthalt	+*	0	0	0
EK's	0	0	0	-*
Hb < 9 (g/dl)	0	0	0	-
Evakuierte Blutmenge	0	-*	0	0
Hb-Verlauf	x	-***	0	-

Legende:	
+	Signifikante <u>verbessernde</u> Auswirkungen auf die untersuchte Variable
-	Signifikante <u>verschlechternde</u> Auswirkungen auf die untersuchte Variable
0	<u>Keine</u> signifikanten Auswirkungen auf die untersuchte Variable
x	Nicht anwendbar, da N zu klein
*	Knapp nicht signifikant
**	Augenscheinlich schlechter, in statistischen Tests kaum signifikante Auswirkungen
Komplizierte OP:	Hämatomausräumung, Dekortikation, Adhäsiolyse, etc. über VATS/Thorakotomie

Tab. 1 Zusammenfassung wesentlicher Ergebnisse

4.1.1.1 Dauer-AT-Nein/Ja

Wurden alle ATs in einer Gruppe zusammen betrachtet und mit dem Vergleichskollektiv ØAT verglichen, zeigten sich keine signifikanten Einflüsse auf den Verlauf.

KH-Tage | TSD-Tage. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den KH-Tagen und TSD-Tagen gegenüber PatientInnen ØAT.

Hb | EK | OP | ICU | evakuierte Blutmenge. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer AT und einem niedrigen Hb-Verlauf, einem Hb-Abrutschen unter 9 g/dl, dem Einsatz von EKs und der Notwendigkeit spezieller Operationen (VATS/Thorakotomie) gefunden werden. Ebenso ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der bei einer OP (TSD-Anlage, VATS, Thorakotomie) evakuierten Blutmenge.

4.1.1.2 PLT-

Es zeigten sich rein statistisch kaum Hinweise dafür, dass eine Dauermedikation mittels PLT- den Verlauf eines HT signifikant verschlechtert - gegenüber dem Vergleichskollektiv ØAT. Von den 20 (PLT-)-PatientInnen erhielten 19 TASS (in 3 Fällen als duale Plättchenhemmung), sodass die Ergebnisse v.a. durch eine TASS-Therapie zustande kamen.

KH-Tage | TSD-Tage. Es trat weder eine signifikante Verlängerung der KH-Tage, noch eine signifikante Verlängerung der TSD-Tage auf.

Hb | EK | OP | ICU | evakuierte Blutmenge. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang mit einer Intensivbehandlung, einem niedrigen Hb-Abfall, dem Einsatz von EKs oder der Notwendigkeit von speziellen Operationen (VATS/Thorakotomie) gefunden werden.

Einzig im Verlauf der Hb-Werte ließ sich nach ein paar Tagen ein niedrigerer Hb-Abfall erahnen. Ein statistischer Test auf Unterschiede gegenüber der Vergleichsgruppe ØAT fiel an fast allen Tagen nicht signifikant aus.

Es ergaben sich knapp nicht signifikante Unterschiede der bei einer OP evakuierten Blutmenge [$p_{\text{MWU}}=0,053$].

4.1.1.3 Cumarine

Es konnten signifikante Auswirkungen auf eine Verschlechterung des Verlaufs gefunden werden - verglichen mit dem Vergleichskollektiv ØAT. Ein Patient ist an der unstillbaren Blutung durch den Hämatothorax und weiteren Komorbiditäten im Krankenhaus verstorben.

KH-Tage | TSD-Tage. Es trat eine signifikante Verlängerung der KH-Tage auf - gegenüber der Vergleichsgruppe ØAT [$p_{\text{cox}}=0,035$].

Wurden nur PatientInnen mit einer Marcumar-Therapie betrachtet, wurden die Ergebnisse noch deutlicher [$p_{\text{cox}}=0,011$ | $p_{\text{TT-W}}=0,031$].

Signifikante Auswirkungen einer Cumarin-Therapie auf die TSD-Tage konnten hingegen nicht gefunden werden.

Hb | EK | OP | ICU | evakuierte Blutmenge. Es konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen einer Cumarin-Therapie und dem Einsatz von EKs, der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung oder komplizierten operativen Eingriffen (VATS/Thorakotomie) gefunden werden.

Es konnte in Blutanalysen gezeigt werden, dass insbesondere der INR-Wert und der aPTT-Wert bis zu eine Woche benötigte, um sich nach Absetzen wieder zu normalisieren, denn es blieben bis dahin signifikante Unterschiede zum mittleren Normwert bestehen.

Trotzdem konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Cumarin-Therapie und dem kritischen Abrutschen des Hb's in einen Bereich von unter 9 (g/dl) gefunden werden. Auch war der Hb-Verlauf über die Zeit ähnlich wie in der Vergleichsgruppe ØAT, ohne wesentliche signifikante Unterschiede. Die bei einer OP evakuierte Blutmenge unterschied sich nicht signifikant von der Vergleichsgruppe ØAT.

4.1.1.4 DOAKs

Es wurden signifikante Einflüsse auf eine Verbesserung des Verlaufs gefunden - gegenüber der Vergleichsgruppe ØAT.

KH-Tage | TSD-Tage. Sowohl die KH-Tage, als auch die TSD-Tage waren gegenüber der Vergleichsgruppe signifikant vermindert [KH-Tage: $p_{\text{cox}}=0,031$; $p_{\text{TT}}=0,052$ | TSD-Tage: $p_{\text{cox}}=0,006$; $p_{\text{TT}}=0,032$].

Die Stichprobengröße war allerdings mit nur 6 PatientInnen sehr klein und es erscheint unwahrscheinlich, dass DOAKs außerhalb der Stichprobe tatsächlich eine Verbesserung des Verlaufs gegenüber jenen Personen ohne antithrombotische Dauermedikation verschaffen. Jedoch konnte in dieser Studie rein statistisch kein Anhalt dafür gefunden werden, dass diese Medikamentengruppe den Verlauf verschlechtert.

Hb | EK | OP | ICU | evakuierte Blutmenge. Ebenfalls konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer DOAKs-Therapie und der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung, der Gabe von EKs, einem kritischen Abrutschen der Hb-Werte unter 9 g/dl oder der Notwendigkeit komplizierter Operationen (VATS/Thorakotomie) gefunden

werden. Auch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der bei einer OP evakuierten Blutmenge gegenüber dem Vergleichskollektiv.

4.1.1.5 Thromboseprophylaxe - Lovenox vs. Fragmin

Es konnten signifikante Einflüsse auf eine Verschlechterung des Verlaufs gefunden werden bei einer Therapie mit Fragmin gegenüber einer Lovenox-Therapie.

KH-Tage | TSD-Tage. Die KH-Tage waren bei einer Therapie mit Fragmin gegenüber der Vergleichsgruppe (Lovenox) signifikant erhöht [$p_{\text{cox}}=0,009$ | $p_{\text{IT-W}}=0,011$].

Die TSD-Tage waren bei einer Therapie mit Fragmin gegenüber der Vergleichsgruppe (Lovenox) ebenfalls signifikant erhöht [$p_{\text{cox}}=0,025$ | $p_{\text{IT}}=0,004$].

Hb | EK | OP | ICU | evakuierte Blutmenge. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Therapie mit Fragmin und einem Hb-Abfall unter 9 g/dl gefunden werden - verglichen mit der Lovenox-Gruppe [$p_{\text{chi}^2}=0,011$]. Es wurde ein knapp nicht signifikanter Zusammenhang zwischen einer Fragmin-Therapie und der Anwendung von EKs gefunden [$p_{\text{chi}^2}=0,055$; $p_{\text{Fisher}}=0,066$].

Hingegen konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Fragmin-Therapie und der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung und der Notwendigkeit komplizierter Operationen (VATS/Thorakotomie) gefunden werden.

Ebenfalls zeigte sich kein Unterschied der bei einer OP evakuierten Blutmenge zwischen Fragmin und Lovenox.

Der Verlauf der Hb-Werte zeigte jedoch an 3 von 14 Tagen signifikant niedrigere Hb-Werte gegenüber der Lovenox-Gruppe und an 3 von 14 Tagen nur knapp nicht signifikante Unterschiede [TSD-Tag 3/5/6: $p_{\text{MWU}}=0,051-0,066$ | TSD-Tag 7/11/12: $p_{\text{MWU}}=0,027-0,046$].

4.1.1.6 Fazit: Antithrombotika

DOAKs | PLT- | Cumarine. Auch PatientInnen mit einer antithrombotischen Dauermedikation erhielten meist innerhalb weniger Tage nach dem Pausieren der AT eine Thoraxdrainage angelegt und das, obwohl die Auswirkungen der AT meist noch nicht abgeklungen waren. Dennoch konnten rein statistisch sehr wenig negative Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf durch eine antithrombotische Dauermedikation gefunden werden - gegenüber dem Vergleichskollektiv ØAT.

Dies könnte darauf hindeuten, dass eine sicher angelegte TSD selbst bei einer AT und frühen Anlage nur wenige Komplikationen hat. Aufgrund eines zu kleinen Stichprobenumfangs in den einzelnen Medikamentengruppen lassen sich jedoch keine konkreten Thera-

pieempfehlungen treffen. Hinweise gibt es jedoch dafür, dass eine Therapie mit DOAKs und PLT- bereits nach wenigen Tagen ein geringes Risiko von erhöhten Blutverlusten aufweist. Bei Cumarin-PatientInnen konnte hingegen eine Verlängerung des Verlaufs gefunden werden, sowie eindeutig erst spät normalisierende Gerinnungswerte, weshalb es in diesen Fällen wahrscheinlich sicherer ist - wenn möglich - einige Tage bis zu invasiven Eingriffen abzuwarten.

Trotz einiger Limitationen (s. Abs. 4.2) sind die längeren Verläufe von Cumarin-PatientInnen plausibel und gut erklärbar durch erst spät normalisierende Gerinnungswerte. Auch die geringen negativen Auswirkungen von DOAKs sind plausibel, da diese Medikamente eine kurze Halbwertszeit (12-13h) aufweisen und die gerinnungshemmende Wirkung daher rasch nachlässt. Bei PLT- konnten ebenfalls kaum Auswirkungen auf den Verlauf gefunden werden und dies obwohl die Wirkung sehr lange anhält; jedoch sind die Dosierungen relativ gering und es wird nur die zelluläre Blutstillung gehemmt, was die Ergebnisse erklären könnte. ((63–65,67); s. Abs. 1.3.2.1, Abs. 1.3.2.3, Abs. 1.3.2.4)

Lovenox | Fragmin. Es zeigten sich mehrere Hinweise darauf, dass eine stationäre Thromboseprophylaxe mit Fragmin (Dalteparin) mehr Komplikationen und einen schlechteren Verlauf aufweist gegenüber einer Lovenox-Therapie (Enoxaparin). In der Literatur konnten keine wesentlichen Unterschiede bezüglich Wirksamkeit (Thrombosereduktion) und Nebenwirkungen (Nachblutungsrisiko) gefunden werden, die diese Ergebnisse erklären. Wohl aber gibt es einige bekannte pharmakokinetische/-dynamische sowie noch viele unbekannte Unterschiede zwischen diesen Medikamenten, z.B. zeigte eine neuere Studie eine Erhöhung der Blutungsneigung bei einer Fragmin-Therapie unter Niereninsuffizienz (83). ((69–75); s. Abs. 1.3.2.5)

Gründe für die Ergebnisse in dieser Diplomarbeit lassen sich daher nur mutmaßen:

- Möglicherweise entstand ein Bias durch eine gezielte Auswahl der Medikamente/Dosierungen, wie z.B. die bevorzugte Gabe von Fragmin bei Niereninsuffizienzen oder die Dosisanpassung von Lovenox bei Niereninsuffizienzen; eventuell erklärt dies auch niedrigere IE-Mittelwerte von Lovenox gegenüber Fragmin (s. Abs. 3.1.4.1).
- Eine weitere Möglichkeit wären die schlichtweg anderen Dosierungen und engeren Dosisintervalle der Fertigspritzen (Lovenox: 2000/ 4000/ 6000/ 8000 IE vs. Fragmin: 2500/ 5000/ 7500 IE) und damit eine andere (bessere?) Adaption der Dosis an das Körpergewicht. (79,82)
- Auch kommen generell unterschiedliche Medikamenteneigenschaften als Erklärung infrage ((74,75); s. Abs. 1.3.2.5):

- ein anderes Anti-Xa/IIa-Verhältnis und damit eine stark unterschiedliche Thrombinhemmung (IIa) bei gleichem Anti-Xa-Spiegel;
- eine unterschiedliche renale Elimination bei Niereninsuffizienzen und damit Kumulations-Effekte - man bedenke zudem das hohe Durchschnittsalter (63 J, SD \pm 18) der PatientInnen in dieser Studie und die damit ohnehin eingeschränkte Nierenleistung;
- Bioverfügbarkeit;
- Dosierungsregime etc.

Ob die Ergebnisse auf bestehende Unterschiede zwischen den Medikamenten zurückzuführen, nur zufällig oder aufgrund eines Bias entstanden sind, muss in aussagekräftigeren Studien mit höherem Stichprobenumfang, Datenqualität und ggf. Evidenz geprüft werden. Ein weiterhin bestehender Unterschied zwischen diesen Medikamenten könnte eine fächerübergreifende klinische Relevanz haben und den HT-Verlauf sowie den postoperativen Verlauf vieler PatientInnen verbessern.

4.1.2 Verlauf von Blutwerten

Hämoglobin. Nach einer TSD-Anlage (TSD-Tag 0) kam es zu einem signifikanten Hb-Abfall bis zum TSD-Tag 3, im Durchschnitt um $-1,7$ g/dl [$p_{TT} < 0,001$]; von da an schienen sich die Werte wieder zu stabilisieren. Insbesondere bei niedrigen Hb-Werten sollten daher frühzeitig EKs vorbereitet werden, da ein weiterer Hb-Abfall in den nächsten Tagen zu erwarten ist.

Da jedoch ein Großteil der PatientInnen (97 von 104) eine TSD erhielt, konnte der Hb-Verlauf bei einer rein konservativen Therapie nicht analysiert werden, da zu wenig Blutwerte vorhanden waren. D.h. ob der Tag 3 nach einem Trauma ebenfalls bezüglich des Hb's der kritischste Tag war, ob es auch von da an zu einer Stabilisierung der Werte kam und ob sich die Anlage einer TSD eher positiv oder negativ auf den Hb-Verlauf auswirkt. Häufig bleibt jedoch ohnehin keine Wahlmöglichkeit aufgrund von kardiorespiratorischen Einschränkungen durch den Pleuraerguss.

An dieser Stelle wären weitere Analysen von konservativ therapierten PatientInnen bezüglich des Verlaufs der Blutwerte denkbar. Möglicherweise ließen sich neue Erkenntnisse über die TSD-Therapie anhand der Verläufe von Blutwerten gewinnen. Auch könnten die Auswirkungen verschiedener Drainage-Söge anhand von Blutbildern und des Drain-Outputs untersucht werden.

Obwohl auch der Großteil der PatientInnen mit einer AT innerhalb weniger Tage nach Pausieren der AT eine TSD bekam und somit z.T. noch unter den Auswirkungen der AT

stand, zeigten sich kaum signifikante Unterschiede in den Hb-Verläufen gegenüber der Vergleichsgruppe ØAT.

Thrombozyten. Wie auch bei dem Hb-Verlauf kam es bis zum TSD-Tag 3 zu einem Abfall der Thrombozyten, im Durchschnitt um $-30 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ [$p_{\text{IT}}=0,010$]. Ab Tag 3 kam es wieder zu einem raschen und kontinuierlichen Anstieg.

Fraglich bleibt jedoch ebenfalls, ob die TSD auf diesen Verlauf positive oder negative Einflüsse hat, da konservativ therapierte PatientInnen mit zu geringer Fallzahl vertreten waren.

CRP. Nach einer TSD-Anlage kam es bis zum TSD-Tag 3 zu einem signifikanten schnellen CRP-Anstieg, im Durchschnitt um $+91,4 \text{ mg/dl}$ [$p_{\text{IT}}<0,001$]. Von da an fielen die CRP-Werte wieder langsam ab.

Dies könnte darauf hindeuten, dass der Anstieg der Entzündungsparameter vor allem auf das Operationstrauma zurückzuführen ist und Antiinfektiva dementsprechend zurückhaltender verabreicht werden könnten. Nicht analysiert wurden jedoch die Gaben von Antibiotika und deren Auswirkungen auf den CRP-Verlauf.

INR. Anhand der Analyse der INR-Werte bei Cumarin-PatientInnen konnte gezeigt werden, dass die INR bis zu einer Woche benötigte, um sich wieder zu normalisieren. Bis zu einer Woche nach Pausieren der Cumarin-Therapie bestanden signifikante Unterschiede zum mittleren INR-Normwert 1 [Pausierungstag 0-6: $p_{\text{wilcoxon}}=0,001-0,043$]. Dies deckt sich mit Daten aus der Literatur, wo ebenfalls beschrieben ist, dass bei einer Antikoagulation mit Cumarinen, die Gerinnungswerte nach Absetzen 7-10 Tage (teils auch länger) benötigen, um sich wieder zu normalisieren (67).

Jedoch fiel die Anzahl der Blutabnahmen bei zunehmender Aufenthaltsdauer immer weiter ab, weshalb die Ergebnisse nach einer Woche wenig aussagekräftig sind. Außerdem wurden Bluttransfusionen, sowie Applikationen von Antihämorrhagika oder Vit.-K nicht berücksichtigt.

aPTT. Auch die aPTT benötigte nach Pausieren der Cumarin-Therapie etwa eine Woche, um sich wieder zu normalisieren. Bis 7 Tage nach Pausieren der Therapie bestanden signifikante Unterschiede zu dem mittleren Normwert 31 sec [Pausierungstag 0-7: $p_{\text{wilcoxon}}=0,002-0,043$].

4.1.3 HT-Ursachen, Frakturen, Alter, Geschlecht

HT-Ursache. In dieser Studie waren bei PatientInnen mit einer antithrombotischen Dauermedikation die häufigsten Ursachen für die HTs einfache Stürze (88,9%=32 von 36), wohingegen bei ØAT die häufigsten Auslöser schwere Traumen waren (62,3%=33/53). Jedoch hatten AT-PatientInnen auch ein höheres Durchschnittsalter (Mittelwert: 75J (AT) vs. 54J (ØAT)), wodurch unklar bleibt, ob häufigere Stürze im hohen Alter und bereits Frakturen bei nur leichtem Trauma (durch eine niedrigere Knochendichte im Alter (92)) diese Ergebnisse verursachten oder die antithrombotische Therapie das Risiko für eine HT-Entstehung erhöhte.

Es handelt sich um eine in der Literatur bisher wenig beschriebene Erkenntnis, dass Hämatothoraces häufig bereits durch einfache Stürze entstehen können. Umso wichtiger ist daher eine genaue körperliche Untersuchung und frühzeitige weiterführende Diagnostik bei entsprechender Anamnese, insbesondere da der HT auch erst mit einigen Tagen Verzögerung symptomatisch werden kann (4).

Frakturen. In dieser Studie gingen 90% der Hämatothoraces mit Rippenfrakturen einher. Dies deckt sich in etwa mit Informationen aus der Literatur, wo beschrieben ist, dass ein Großteil der HTs auf traumatische Thoraxverletzungen zurückzuführen ist sowie aus Rippenfrakturen häufig HTs resultieren (4,5,7). Dabei zeigte die Schwere des Traumas und die Anzahl der Frakturen keinen signifikanten Einfluss auf den Verlauf, dieses Ergebnis unterscheidet sich von einer anderen Studie von Sirmali et al. (7), in der eine signifikante Verschlechterung des Verlaufs auftrat, je mehr Rippen frakturiert waren (s. Abs. 1.1.1.2). Es erscheint jedoch plausibel, dass, wenn mehr Rippen frakturiert sind, mehr Gewebe verletzt, die Blutung stärker und daher der Verlauf protrahiert ist. Außerdem deutet es auf ein stärkeres Trauma hin.

Geschlecht. 75% der in dieser Studie an einem HT erkrankten Personen waren männlich ($N_m=77$), 25% ($N_w=27$) weiblich. Dies deckt sich ungefähr mit der Geschlechterverteilung in zwei anderen Studien, in denen zwischen 60,4-79,6% männlichen Geschlechts und 20,4-39,6% weiblich waren (7,57). Es ist daher wahrscheinlich, dass es sich beim HT um eine Erkrankung mit einer höheren Inzidenz in der männlichen Bevölkerung handelt.

Alter. Das Durchschnittsalter der an einem HT erkrankten PatientInnen in dieser Studie war 62,8 Jahre (SD $\pm 17,8$). Das Durchschnittsalter in zwei anderen Studien betrug 40-43 Jahre (7,57), und war somit in dieser Studie mit knapp 63 Jahren deutlich höher. Es konnten jedoch keine signifikanten Hinweise dafür gefunden werden, dass ein höheres Alter die KH-Tage oder aber auch TSD-Tage verlängerte.

Viele der betagteren PatientInnen wiesen als HT-Ursache einfache Stürze auf. Dies sollte in besonderem Maße beachtet werden, ebenso wie bei einem Sturz im Alter häufig direkt an eine Schenkelhalsfraktur gedacht wird, sollte auch unmittelbar einmal der Thorax untersucht werden.

4.1.4 Invasive Therapien

Antithrombotika. Es konnten keine signifikanten Einflüsse und Zusammenhänge zwischen verschiedenen ATs und einem komplizierten operativen Eingriff (VATS /Thorakotomie) gefunden werden.

Dauer von der HT-Ursache bis zur TSD-Anlage.

Es zeigte sich eine Korrelation zwischen der Dauer bis zur TSD-Anlage und der Saugdrainagedauer mit einem negativen Spearman's Rho und mittelstarker Effektstärke [$p_{\text{spear}} < 0,001$; $\text{Rho} = -0,39$]. Dies bedeutet je mehr Zeit bis zur TSD-Anlage verging, desto kürzer war die darauffolgende TSD-Zeit.

Es erscheint plausibel, dass wenn eine TSD-Anlage erst verspätet erfolgt, die darauffolgende TSD-Tage kürzer sind, da die körpereigene Blutgerinnung bereits greifen konnte. Wobei ein zu langes Abwarten bei unvollständiger Resorption des Ergusses immer die Gefahr von weiteren operativen Eingriffen birgt. Ob eine spätere TSD-Anlage das Risiko für eine VATS/Thorakotomie erhöht, konnte in dieser Studie aufgrund unzureichender Dokumentation nicht aussagekräftig untersucht werden.

Jet-Lavage. Es zeigte sich zumindest ein Trend [$p_{\text{MWU}} = 0,080$] dafür, dass eine Jet-Lavage mit einer geringeren postoperativen Saugdrainagedauer einherging. Jedoch sind in diesem Bereich weitere Studien notwendig für aussagekräftigere Ergebnisse. In der Literatur sind zumindest vorteilhafte Auswirkungen einer ausgiebigen Spülung beschrieben (s. Abs. 1.1.3.2).

Konservativer Therapieversuch. In dieser Studie wurde bei 60% (11 von 18) der zunächst konservativ therapierten PatientInnen eine Wiederaufnahme und eine invasive Therapie erforderlich. Dadurch stellt sich die Frage, wie erfolgsversprechend eine konservative Therapie überhaupt ist. Nicht betrachtet wurde jedoch die radiologisch diagnostizierte Ergussmenge und ab wie viel Milliliter eine konservative Therapie erfolgte. Unklar ist außerdem inwiefern das Ergebnis außerhalb der Stichprobe Gültigkeit besitzt. Denn durch die Tatsache, dass viele PatientInnen an das LKH Graz überwiesen wurden, entstanden mehr Fälle, die nicht rein konservativ therapiert werden konnten.

In der Literatur (s. Abs. 1.1.2.6) werden sowohl Vor- und Nachteile einer konservativen Therapie diskutiert, mit kontroversen Empfehlungen und nur wenigen Studien.

Die Schwierigkeit besteht sicherlich darin, die richtige Balance zu finden zwischen einerseits der Vermeidung von invasiven Therapien, die immer auch mit Risiken einhergehen; andererseits aber auch die Entstehung eines Retentions-HT zu vermeiden, der weitere Komplikationen und Operationen zur Folge haben kann.

An dieser Stelle wären weitere Studien denkbar, die untersuchen, ob, wann (Ergussmenge) und wie oft eine konservative Therapie überhaupt zu einem Therapieerfolg führt und wie oft weitere komplizierte Eingriffe wie VATS/Thorakotomien durchgeführt werden müssen.

Fazit: invasive Therapien. Abschließend gibt es noch viele offene Fragen und wenig statistisch gesicherte Antworten bezüglich der optimalen Therapie. Diese betreffen vor allem: Therapieentscheidung konservativ vs. invasiv; optimaler Zeitpunkt der TSD-Anlage (insbesondere bei Antithrombotika-Therapien); optimaler Zeitpunkt einer VATS/Thorakotomie; Vermeidung eines Retentions-HT; Vor- und Nachteile einer intrapleurale fibrinolytischen Therapie; Wirksamkeit von frühzeitig angelegten kleinen Kathetern als Thoro-drain (z.B. Pigtail-Katheter, ZVK); Notwendigkeit/Dauer einer postoperativen antibiotischen Infektionsprophylaxe uvm.

Die evidenzbasierte Optimierung der Therapie hätte eine große Relevanz, denn allein auf der Thoraxchirurgie des LKH Graz wurde in den vergangenen Jahren im Durchschnitt pro Woche etwa ein/e PatientIn wegen eines Hämatothorax stationär behandelt, häufig mit Verläufen über mehrere Wochen.

4.1.5 Fazit: Hämatothorax

Auch wenn der Großteil der Hämatothoraces komplikationslos mittels TSD oder konservativ therapiert werden konnte, ergaben sich dennoch auch schwere und komplikationsreiche Verläufe. Viele PatientInnen (33%=34 von 104) dieser Studie mussten mittels VATS oder Thorakotomie behandelt werden. Bei 16% (=16/102) der Personen war die Gabe von EKs dokumentiert, 64% (=60/94) wurden intensivmedizinisch behandelt und 28% (=28/101) zeigten niedrige Hb-Abfälle <9 g/dl sowie erheblichen pleurale Einblutungen/Pleuraergüsse bis zu mehreren Litern (Median: 1000ml, N=59). Auch traten in einigen Fällen HT-Infektionen oder Empyeme (6%=6/101) auf. 1 Patient (Marcumar-Therapie) von 104 verstarb an den Folgen des infizierten HT und weiteren Komorbiditäten (Nierenversagen) - die HT-Ursache war eine Fehlpunktion bei der Anlage eines ZVK.

Insgesamt ergaben sich lange stationäre Verläufe (Mittelwert: 13,4d; N=104), lange Saugdrainagezeiten (Mittelwert: 8,4d; N=90) sowie in einigen Fällen Wiederaufnahmen (20%=23/104) oder erneute TSD-Anlagen (19%=18/96). Daher waren selbst bei einem komplikationsarmen Verlauf die Belastungen für die PatientInnen groß mit z.T. mehreren Wochen absoluter/relativer Bettruhe, Sekundäreingriffen, vielen radiologischen und ambulanten Kontrollen, Atembeschwerden, Schmerzen, persistierenden Neuralgien (14%=14/101) uvm.

Keineswegs sollte dieses Krankheitsbild daher unterschätzt und beim geringsten Verdacht eine frühzeitige Diagnostik und geeignete Therapie eingeleitet werden, um den PatientInnen einen komplikationsarmen Verlauf zu gewährleisten.

Zwischen PatientInnen mit einer antithrombotischen Dauertherapie und jenen ohne konnten hingegen nur wenige Unterschiede gefunden werden. Eine Therapie mit PLT- und DOAKs scheint nach einem raschen Pausieren nur geringe Auswirkungen auf den Verlauf zu haben, eine Dauertherapie mit Cumarinen oder eine Thromboseprophylaxe mit Fragmin zeigte hingegen negative Einflüsse.

4.2 Kritische Reflexion der Studie

4.2.1 Datenaquise

Ein wesentliches Problem der Datenerhebung war häufig die unvollständige oder nicht eindeutige Dokumentation. Dies führte zum Ausschluss vieler Fälle und unterschiedlichen Stichprobengrößen in den analysierten Variablen.

Aufgrund eines zu kleinen Stichprobenumfangs mussten daher auch PatientInnen herangezogen werden, die in einem anderen Krankenhaus vorbehandelt oder zwischenzeitlich aus der stationären Therapie entlassen wurden, sowie auch jene PatientInnen mit vielen Komorbiditäten. Allein durch die Vorbehandlung in einem anderen Krankenhaus können sich z.B. andere Therapien und Therapieabfolgen ergeben. Außerdem könnten PatientInnen mit einer zwischenzeitlichen Entlassung und Wiederaufnahme allein durch diesen Aspekt längere Krankenhaustage gehabt haben, da in der Therapie ein Stück weit von Vorne begonnen werden musste.

4.2.2 Zufälligkeit und Repräsentativität der Stichprobe

In die Studie inkludiert wurden alle Fälle, die einen für die nachfolgende statistische Analyse guten Informationsgehalt hatten (sichere Dokumentation der Haupt- und wesentlicher Nebenzielgrößen). Jedoch ist fraglich inwiefern dieser Informationsgehalt zufällig verteilt

ist, da die PatientInnen gewissermaßen darüber ausgewählt wurden. Eine rein zufällige Auswahl war aufgrund zu kleiner Fallzahlen nicht möglich.

Ein weiterer Faktor der von Beginn an zu einer verzerrten Stichprobe geführt haben könnte, wodurch diese nur eingeschränkt das Krankheitsbild Hämatothorax in der Grundgesamtheit repräsentiert, ist das monozentrische Studiendesign. Denn beim LKH Graz handelt es sich in vielen Bereichen um ein hochspezialisiertes Zentrum; dies müsste dazu führen, dass per se mehr komplexe und nicht konservativ therapierbare Fälle an das LKH transferiert und behandelt werden, als es in peripheren Krankenhäusern der Fall wäre.

Bezüglich der Gabe von Fragmin und Lovenox ist ein Bias durch eine gezielte Auswahl des Medikaments oder Dosisanpassungen nicht auszuschließen, was die Ergebnisse erheblich beeinflusst haben könnte (s. Abs. 4.1.1.6).

4.2.3 Homogenität der Stichprobe

Wie häufig in der Medizin, fallen verschiedenste Faktoren zusammen, die letztendlich in der Zusammenschau zu einem bestimmten Krankheitsbild führen und dessen Verlauf beeinflussen können, um nur die einfachsten Beispiele zu nennen: Alter, BMI, Geschlecht, Risikofaktoren (Rauchen, Diabetes), Komorbiditäten (Lungenkarzinom, Herzinfarkt, Lebererkrankungen), Komedikationen (mit Auswirkungen auf die Hämostase), Art des Traumas, Schwere der Verletzung, Wiederaufnahme, Vorbehandlung im anderen Krankenhaus uvm.

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns und zu kleiner Fallzahlen mussten auch Fälle mit verschiedensten Alter, Risikofaktoren, Vorerkrankungen, Therapien etc. in die Studie aufgenommen werden, sodass ein sehr „buntes“ PatientInnen-Kollektiv entstand. Zum Beispiel konnte beim Alter eine ungleiche Verteilung in den Vergleichsgruppen AT und ØAT gefunden werden. Zwar wurden viele mögliche Einflussfaktoren erhoben, aber möglicherweise waren einige der nicht erhobenen Variablen in den Vergleichsgruppen ebenfalls inhomogen verteilt.

4.2.4 Aussagekraft der Ergebnisse

In einer multivariaten Cox-Regression mit zwei wesentlichen Kritikpunkten dieser Studie (Wiederaufnahmen, Vorbehandlungen im anderen Krankenhaus) blieben Cumarine weiterhin als signifikanter Einflussfaktor auf die KH-Tage, sowie DOAKs und Fragmin weiterhin als signifikante Einflussfaktoren auf die KH-Tage und TSD-Tage bestehen (s. Tab.Anh. 14).

Es gab jedoch sehr viele weitere Einflussfaktoren auf den Verlauf (s. Tab.Anh. 2, Tab.Anh. 5), die aufgrund zu kleiner Fallzahlen nicht alle gemeinsam in einer multivariaten Cox-Regression getestet werden konnten. Dadurch bleibt unklar, ob signifikante Ergebnisse tatsächlich auf die Antithrombotika zurückzuführen sind oder sich weitere Einflussfaktoren als Confounder auswirkten. Zumindest bestanden in Chi²-Tests keine wesentlichen Zusammenhänge zwischen den Antithrombotika und den vielen erhobenen Einflussvariablen (s. Tab.Anh. 8, Tab.Anh. 9, Tab.Anh. 10); auch das Alter zeigte keine signifikanten Einflüsse auf die KH- und TSD-Tage (s. Tab.Anh. 2, Tab.Anh. 5). Dadurch wird es trotz weiterer Einflussfaktoren wahrscheinlicher, dass die Ergebnisse tatsächlich auf die Antithrombotika zurückzuführen sind.

Da der Gesamtstichprobenumfang mit N=104 nicht besonders groß ist und in einigen Vergleichsgruppen die Fallzahlen stark sinken sowie weitere bereits diskutierte Limitationen hinzukommen, haben die meisten Ergebnisse einen explorativen Charakter und sind eher als Hinweise - nicht als Beweise - für mögliche signifikante Einflüsse und Zusammenhänge zu interpretieren.

4.2.5 Fazit der Diplomarbeit

Auch wenn ein retrospektives Studiendesign in Vergleich zu prospektiven klinischen Studien viele Schwächen aufweist, konnten dennoch einige neue Erkenntnisse über das Krankheitsbild Hämatothorax und über die Einflüsse verschiedener Antithrombotika gewonnen werden.

Es wurde ein umfangreicher Datensatz erstellt mit mehrfach optimierten Variablen, dieser könnte ggf. auch für weitere Studien von Nutzen sein oder aber in einigen Jahren oder durch Fälle in anderen Krankenhäusern erweitert werden.

An der einen oder anderen Stelle weiß man nun, wonach gesucht werden muss und kann weitere Studien mit höherer Evidenz und Fallzahl durchführen, um aussagekräftigere Ergebnisse zu erhalten.

In den S3-Leitlinien „Pneumothorax“ und „Polytrauma/Schwerverletzten-Behandlung“ wird das Krankheitsbild Hämatothorax nur wenig besprochen. Gegebenenfalls lassen sich in geraumer Zukunft S3-Leitlinien zu diesem Krankheitsbild erstellen oder die bestehenden erweitern und damit die Therapieentscheidungen insbesondere für uns junge Ärzte und Ärztinnen erleichtern.

4.3 Zusammenfassung weiterer Forschungsfragen

Hämatothorax - konservative vs. invasive Therapie:

Wie viel Prozent der konservativen Therapien sind überhaupt erfolgreich, und ab welcher Ergussmenge? Wie oft sind weitere Eingriffe wie VATS oder Thorakotomien erforderlich?

HT - Optimaler Drainsog:

Gibt es Vorteile gewisser Drainage-Söge auf die Drainagedauer? Gibt es Auswirkungen und Korrelationen zwischen Drain-Sog und pro Tag drainierter Ergussmenge?

HT - Optimale Draindicke:

Sind rasch angelegte kleinkalibrige Katheter (z.B. Pigtail-Katheter) eine Alternative zu großlumigen Drainagen? Wie oft treten Komplikationen und Sekundäreingriffe auf?

HT - ausgiebige Spülungen bei Drain-Anlage:

Lassen sich die in einer Studie (s. Abs. 1.1.3.2) beschriebenen Vorteile einer ausgiebigen Spülung bei der Drain-Anlage in anderen Studien reproduzieren? Sollte dies gar standardmäßig bei jeder TSD-Anlage durchgeführt werden? Wirkt sich die Anwendung einer Jet-Lavage vorteilhaft auf den postoperativen Verlauf aus?

HT - Fibrinolytische Therapie:

Welche Vor- und Nachteile bietet sie? Wann ist der optimale Zeitpunkt? Welche Medikamente, Dosierungen und Therapieschemata? Eine Alternative zur VATS/Thorakotomie?

DOAKs:

Haben DOAKs in anderen Bereichen auch ein niedrigeres Nachblutungsrisiko? Hat diese Medikamentengruppe nach einem raschen Absetzen gar überhaupt keinen Einfluss mehr auf akute und chronische Blutungen? Lassen sich diese Ergebnisse in anderen Studien mit größerem Stichprobenumfang reproduzieren?

Lovenox (Enoxaparin) vs. Fragmin (Dalteparin):

Lässt sich auch in anderen Studien aussagekräftiger belegen, dass ein niedermolekulares Heparin den anderen bezüglich eines Nachblutungsrisikos überlegen ist und dadurch das postoperative Management vieler PatientInnen verbessern? Wird Dalteparin generell in höheren Dosen (Anti-Xa-IE / kg) verabreicht als Enoxaparin und ergeben sich allein dadurch schlechtere Verläufe?

5 Literaturverzeichnis

1. Dohrmann P, Böhle AS. Erkrankungen von Brustwand und Pleura. In: Henne-Bruns D, editor. *Duale Reihe Chirurgie*. 4th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012.
2. Patrini D, Panagiotopoulos N, Pararajasingham J, Gvinianidze L, Iqbal Y, Lawrence DR. Etiology and management of spontaneous haemothorax. *J Thorac Dis* [Internet]. 2015 Mar;7(3):520–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25922734>
3. Mancini M, Scanlin T, Serebrisky D. Hemothorax [Internet]. Medscape. [cited 2021 Aug 1]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/2047916-overview>
4. Zeiler J, Idell S, Norwood S, Cook A. Hemothorax: A Review of the Literature. *Clin Pulm Med* [Internet]. 2020 Jan;27(1):1–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33437141>
5. Pumarejo Gomez L, Tran VH. Hemothorax - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. 2021 [cited 2021 Aug 22]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538219/>
6. Ninomiya K, Kuriyama A, Uchino H. Massive hemothorax due to bleeding from thoracic spinal fractures: a case series and systematic review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* [Internet]. 2020 Sep 11;28(1):92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32917249>
7. Sirmali M, Türüt H, Topçu S, Gülhan E, Yazici Ü, Kaya S, et al. A comprehensive analysis of traumatic rib fractures: morbidity, mortality and management. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* [Internet]. 2003 Jul 1;24(1):133–8. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1010-7940\(03\)00256-2](https://doi.org/10.1016/S1010-7940(03)00256-2)
8. Anderhuber F, Pera F, Streicher J, editors. *Waldeyer - Anatomie des Menschen: Lehrbuch und Atlas in einem Band*. 19th ed. Berlin, Boston: De Gruyter; 2012.
9. Aumüllrer G, Aust G, Doll A, Engele J, Kirsch J, Mense S, et al. *Anatomie*. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2010.
10. Dohrmann P, Böhle AS. Thoraxtrauma. In: Henne-Bruns D, editor. *Duale Reihe Chirurgie* [Internet]. 4th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012. Available from: https://eref.thieme.de/ebooks/717870#/ebook_717870_SL21383662
11. Niethard FU, Pfeil J, Biberthaler P. Thoraxtrauma. In: Niethard FU, Pfeil J, Biberthaler P, editors. *Duale Reihe Orthopädie und Unfallchirurgie*. 8th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2017.
12. Augat P, Baas NU, Beickert R, Botzlar A, Bühren V, Carrel T, et al. Grauer Teil: Erstversorgung, diagnostische und therapeutische Grundlagen. In: Bühren V, Keel MJB, Marzi I, editors. *Checkliste Traumatologie*. 8th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016.
13. Ruesch S, Walder B, Tramèr M. Complications of central venous catheters: internal jugular versus subclavian access--a systematic review. *Crit Care Med* [Internet]. 2002 [cited 2021 Aug 2];30(2):454–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11889329/>
14. Carney M, Ravin C. Intercostal artery laceration during thoracocentesis: increased risk in elderly patients. *Chest* [Internet]. 1979 [cited 2021 Aug 2];75(4):520–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/446149/>
15. Da Rocha R, Vengjer A, Blanco A, de Carvalho P, Mongon M, Fernandes G. Size of the collateral intercostal artery in adults: anatomical considerations in relation to thoracocentesis and thoracoscopy. *Surg Radiol Anat* [Internet]. 2002 [cited 2021 Aug 2];24(1):23–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12197006/>
16. Boersma WG, Stigt JA, Smit HJM. Treatment of haemothorax. *Respir Med* [Internet]. 2010 Nov 1;104(11):1583–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.08.006>
17. Azfar Ali H, Lippmann M, Mundathaje U, Khaleeq G. Spontaneous hemothorax: a comprehensive review. *Chest* [Internet]. 2008 [cited 2021 Aug 2];134(5):1056–65.

- Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18988781/>
18. Martinez FJ, Villanueva AG, Pickering R, Becker FS, Smith DR. Spontaneous hemothorax. Report of 6 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1992;354–68.
 19. Mrug M, Mishra P V., Lusane HC, Cunningham JM, Alpert MA. Hemothorax and retroperitoneal hematoma after anticoagulation with enoxaparin. *South Med J* [Internet]. 2002 [cited 2021 Aug 2];95(8):936–8. Available from: <https://jhu.pure.elsevier.com/en/publications/hemothorax-and-retroperitoneal-hematoma-after-anticoagulation-wit-3>
 20. Al-Obaidi A, Tuck N, Al-Hadeethi D, Mohammed A, Truong Q. Spontaneous, Loculated, and Massive Hemothorax: An Uncommon Complication of Warfarin Therapy. *Cureus* [Internet]. 2021;13(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8189267/>
 21. Dolan NÖ, Günaydın GP, Tekin M, Çevik Y, David H, Lai C-C, et al. Case Report Nontraumatic Massive Spontaneous Hemothorax with Concomitant Warfarin Use Academic Editors. *Case Rep Emerg Med* [Internet]. 2013;2013. Available from: <http://dx>.
 22. Yıldız İ, Aksu E, Özmen Yıldız PÖ, Gürbak İ. A case of rivaroxaban associated spontaneous hemothorax. *Türk göğüs kalp damar cerrahisi Derg* [Internet]. 2019 Jan 1;27(1):118–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32082838>
 23. Tan Yan D, Goh Kai Heng R, Joo Ng H. Massive Spontaneous Haemothorax after Rivaroxaban Therapy for Acute Pulmonary Embolism. *Eur J Case Reports Intern Med* [Internet]. 2019;6(10):1236. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6822669/>
 24. Abu Hishmeh M, Srivastava P, Loughede Q, Srinivasan M, Murthy S. Massive Spontaneous Hemothorax as a Complication of Apixaban Treatment. *Case Rep Pulmonol* [Internet]. 2018 Oct 16;2018:8735036. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30410811>
 25. Huang J, Lin W, Lv D, Yu L, Wu L, Jin H, et al. Dabigatran-Induced Massive Spontaneous Hemothorax. *Drug Saf - case reports* [Internet]. 2017 Sep 22;4(1):12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28940001>
 26. Smolle-Jüttner F-M. Vorlesung Modul 15 - Grundlagen der Chirurgie II: Traumatischer Pneumothorax, Thoraxtrauma [Internet]. Medizinische Universität Graz; [cited 2021 May 1]. Available from: <https://vmc.medunigraz.at/moodle/mod/resource/view.php?id=14363>
 27. Hünerbein R. Strahlenexposition. In: Reiser M, Kuhn F-P, Debus J, editors. *Duale Reihe Radiologie* [Internet]. 4th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2017. Available from: https://eref.thieme.de/ebooks/1776245#/ebook_1776245_SL70222876
 28. Fritzsche S. Leitbefunde - vom radiologischen Befund zur Diagnose thorakaler Erkrankungen. In: Reiser M, Kuhn F-P, Debus J, editors. *Duale Reihe Radiologie* [Internet]. 4th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2017. Available from: https://eref.thieme.de/ebooks/1776245#/ebook_1776245_SL70226703
 29. Fritzsche S. Wichtige Krankheitsbilder - von der Diagnose zum Befund. In: Reiser M, Kuhn F-P, Debus J, editors. *Duale Reihe Radiologie* [Internet]. 4th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2017. Available from: https://eref.thieme.de/ebooks/1776245#/ebook_1776245_SL70227234
 30. Soni NJ, Franco R, Velez MI, Schnobrich D, Dancel R, Restrepo MI, et al. Ultrasound in the diagnosis and management of pleural effusions. *J Hosp Med* [Internet]. 2015 Dec;10(12):811–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26218493>
 31. Rahimi-Movaghar V, Yousefifard M, Ghelichkhani P, Baikpour M, Tafakhori A, Asady H, et al. Application of Ultrasonography and Radiography in Detection of Hemothorax; a Systematic Review and Meta-Analysis. *Emerg (Tehran, Iran)* [Internet]. 2016;4(3):116–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27299139>

32. Hünerbein R. Sonografie. In: Reiser M, Kuhn F-P, Debus J, editors. *Duale Reihe Radiologie* [Internet]. 4th ed. Georg Thieme Verlag; 2017. Available from: https://eref.thieme.de/ebooks/1776245#/ebook_1776245_SL70223160
33. Schmidt J. Volumetrie von Pleuraergüssen mittels Sonographie und Computertomographie [Internet]. Charité - Universitätsmedizin Berlin; 2007. Available from: <https://refubium.fu-berlin.de/handle/fub188/1235>
34. DuBose J, Inaba K, Demetriades D, Scalea TM, O'Connor J, Menaker J, et al. Management of post-traumatic retained hemothorax: A prospective, observational, multicenter AAST study. *J Trauma Acute Care Surg* [Internet]. 2012;72(1). Available from: https://journals.lww.com/jtrauma/Fulltext/2012/01000/Management_of_post_traumatic_retained_hemothorax_3.aspx
35. Matthys H, Seeger W, editors. *Klinische Pneumologie*. 4th ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2008. 315,331.
36. Inci I, Ozçelik C, Ulkü R, Tuna A, Eren N. Intrapleural fibrinolytic treatment of traumatic clotted hemothorax. *Chest* [Internet]. 1998;114(1):160–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9674464/>
37. Kulvatunyou N, Joseph B, Friese RS, Green D, Gries L, O'Keeffe T, et al. 14 French pigtail catheters placed by surgeons to drain blood on trauma patients: Is 14-Fr too small? *J Trauma Acute Care Surg* [Internet]. 2012;73(6). Available from: https://journals.lww.com/jtrauma/Fulltext/2012/12000/14_French_pigtail_catheters_placed_by_surgeons_to.14.aspx
38. Bauman ZM, Kulvatunyou N, Joseph B, Gries L, O'Keeffe T, Tang AL, et al. Randomized Clinical Trial of 14-French (14F) Pigtail Catheters versus 28-32F Chest Tubes in the Management of Patients with Traumatic Hemothorax and Hemopneumothorax. *World J Surg* [Internet]. 2021 Mar;45(3):880–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33415448>
39. Yi J, Liu H, Zhang M, Wu J, Yang J, Chen J, et al. Management of traumatic hemothorax by closed thoracic drainage using a central venous catheter. *J Zhejiang Univ Sci B* [Internet]. 2012 Jan;13(1):43–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22205619>
40. Patel NJ, Dultz L, Ladhani HA, Cullinane DC, Klein E, McNickle AG, et al. Management of simple and retained hemothorax: A practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *Am J Surg* [Internet]. 2021;221(5):873–84. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002961020307558>
41. Park JK, Kraus FC, Haaga JR. Fluid flow during percutaneous drainage procedures: an in vitro study of the effects of fluid viscosity, catheter size, and adjunctive urokinase. *Am J Roentgenol* [Internet]. 1993 Jan 1;160(1):165–9. Available from: <https://doi.org/10.2214/ajr.160.1.8416618>
42. Hernandez MC, Laan D V, Zimmerman SL, Naik ND, Schiller HJ, Aho JM. Tube thoracostomy: Increased angle of insertion is associated with complications. *J Trauma Acute Care Surg* [Internet]. 2016 Aug;81(2):366–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27120327>
43. Dohrmann P, Böhle AS. Technik der Bülau-Drainage. In: Henne-Bruns D, editor. *Duale Reihe Chirurgie* [Internet]. 4th ed. Georg Thieme Verlag; 2012. Available from: https://eref.thieme.de/ebooks/717870#/ebook_717870_SL21383105
44. Feenstra TM, Dickhoff C, Deunk J. Systematic review and meta-analysis of tube thoracostomy following traumatic chest injury; suction versus water seal. *Eur J Trauma Emerg Surg* [Internet]. 2018 Dec;44(6):819–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29546613>
45. Ramanathan R, Wolfe LG, Duane TM. Initial suction evacuation of traumatic hemothoraces: a novel approach to decreasing chest tube duration and complications. *Am Surg* [Internet]. 2012;78(8):883–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22856496/>

46. Savage SA, Cibulas GAll, Ward TA, Davis CA, Croce MA, Zarzaur BL. Suction evacuation of hemothorax: A prospective study. *J Trauma Acute Care Surg* [Internet]. 2016;81(1). Available from: https://journals.lww.com/jtrauma/Fulltext/2016/07000/Suction_evacuation_of_hemot_horax__A_prospective.10.aspx
47. Schmitz F. Topografische Anatomie von Atmungsorganen und Pleura. In: Aumüller G, Aust G, Conrad A, Engele J, Kirsch J, Maio G, et al., editors. *Duale Reihe Anatomie* [Internet]. 5th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2020. Available from: https://eref.thieme.de/ebooks/cs_11350838#/ebook_cs_11350838_cs8818
48. Bhatia A, Brull R, Chan V, Chin KJ, Kirkham K, Lai J, et al. Advancing the Science of Ultrasound Guided Regional Anesthesia and Pain Medicine: Intercostal Nerve Block [Internet]. [cited 2021 Sep 1]. Available from: <http://www.usra.ca/pain-medicine/specific-blocks/trunk/intercostal.php>
49. Meyer DM, Jessen ME, Wait MA, Estrera AS. Early evacuation of traumatic retained hemothoraces using thoracoscopy: a prospective, randomized trial. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 1997;64(5):1396–401. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9386710/>
50. Ahmad T, Ahmed SW, Soomro NH, Sheikh KA. Thoracoscopic evacuation of retained post-traumatic hemothorax. *J Coll Physicians Surg Pak* [Internet]. 2013;23(3):234–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23458055/>
51. Navsaria PH, Vogel RJ, Nicol AJ. Thoracoscopic evacuation of retained posttraumatic hemothorax. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2004;78(1):282–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2003.11.029>
52. Bilello JF, Davis JW, Lemaster DM. Occult traumatic hemothorax: when can sleeping dogs lie? *Am J Surg* [Internet]. 2005 Dec 1;190(6):844–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2005.05.053>
53. Mahmood I, Abdelrahman H, Al-Hassani A, Nabir S, Sebastian M, Maull K. Clinical management of occult hemothorax: a prospective study of 81 patients. *Am J Surg* [Internet]. 2011 Jun 1;201(6):766–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2010.04.017>
54. Mowery NT, Gunter OL, Collier BR, Diaz JJJ, Haut E, Hildreth A, et al. Practice Management Guidelines for Management of Hemothorax and Occult Pneumothorax. *J Trauma Acute Care Surg* [Internet]. 2011;70(2). Available from: https://journals.lww.com/jtrauma/Fulltext/2011/02000/Practice_Management_Guidelines_for_Management_of.40.aspx
55. Wells BJ, Roberts DJ, Grondin S, Navsaria PH, Kirkpatrick AW, Dunham MB, et al. To drain or not to drain? Predictors of tube thoracostomy insertion and outcomes associated with drainage of traumatic hemothoraces. *Injury* [Internet]. 2015 Sep 1;46(9):1743–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2015.04.032>
56. Hendriksen BS, Kuroki MT, Armen SB, Reed MF, Taylor MD, Hollenbeak CS. Lytic Therapy for Retained Traumatic Hemothorax: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest* [Internet]. 2019;155(4):805–15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.01.007>
57. Kugler NW, Carver TW, Milia D, Paul JS. Thoracic irrigation prevents retained hemothorax: A prospective propensity scored analysis. *J Trauma Acute Care Surg* [Internet]. 2017;83(6). Available from: https://journals.lww.com/jtrauma/Fulltext/2017/12000/Thoracic_irrigation_prevents_retained_hemothorax_.20.aspx
58. Tomaselli F, Maier A, Renner H, Smolle-Jüttner FM. Thoracoscopic water jet lavage in coagulated hemothorax. *Eur J Cardiothorac Surg* [Internet]. 2003;23(3):424–5. Available from: [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(02\)00803-5](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(02)00803-5)
59. Huang PM, Chou NK, Lin TH, Chen CN. Intrapleural Epinephrine Irrigation for Massive Malignant Hemothorax. *Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2016;64(3):263–5. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1396658>
60. Majercik S, Vijayakumar S, Olsen G, Wilson E, Gardner S, Granger SR, et al.

- Surgical stabilization of severe rib fractures decreases incidence of retained hemothorax and empyema. *Am J Surg* [Internet]. 2015 Dec 1;210(6):1112–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2015.08.008>
61. Kasotakis G, Hasenboehler EA, Streib EW, Patel N, Patel MB, Alarcon L, et al. Operative fixation of rib fractures after blunt trauma: A practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *J Trauma Acute Care Surg* [Internet]. 2017;82(3). Available from: https://journals.lww.com/jtrauma/Fulltext/2017/03000/Operative_fixation_of_rib_fractures_after_blunt.25.aspx
 62. Kurtz A. Atmung. In: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, editors. *Physiologie*. 9th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019.
 63. Walzog B, Fandrey J. Blut: Ein flüssiges Organsystem. In: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, editors. *Physiologie*. 9th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019.
 64. Graefe KH. Gerinnungssystem. In: Graefe KH, Lutz WK, Bönisch H, editors. *Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie*. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016.
 65. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M, Hein L. Thrombosen. In: Lüllmann H, Mohr K, Wehling M, Hein L, editors. *Pharmakologie und Toxikologie* [Internet]. 18th ed. Georg Thieme Verlag; 2016. Available from: https://eref.thieme.de/ebooks/1307610#/ebook_1307610_SL55843945
 66. Ehmke H. Das Gefäßsystem. In: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, editors. *Physiologie* [Internet]. 9th ed. Georg Thieme Verlag KG; 2019. Available from: https://eref.thieme.de/ebooks/cs_10278468#/ebook_cs_10278468_cs1838
 67. Fachinformation Marcumar - MEDA Pharma GmbH & Co.KG [Internet]. 2015. Available from: https://www.marcumar.de/fileadmin/media/Fachpublikum/Fachinformation_Marcumar.pdf
 68. Polito NB, Kanouse E, Jones CMC, McCann M, Refaai MA, Acquisto NM. Effect of vitamin K administration on rate of warfarin reversal. *Transfusion* [Internet]. 2019 Apr 1;59(4):1202–8. Available from: <https://doi.org/10.1111/trf.15146>
 69. Dranitsaris G, Jelincic V, Choe Y. Meta-Regression Analysis to Indirectly Compare Prophylaxis With Dalteparin or Enoxaparin in Patients at High Risk for Venous Thromboembolic Events. *Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb* [Internet]. 2012;18(3):233–42. Available from: <https://doi.org/10.1177/1076029611426869>
 70. Slavik RS, Chan E, Gorman SK, de Lemos J, Chittock D, Simons RK, et al. Dalteparin Versus Enoxaparin for Venous Thromboembolism Prophylaxis in Acute Spinal Cord Injury and Major Orthopedic Trauma Patients: 'DETECT' Trial. *J Trauma Acute Care Surg* [Internet]. 2007;62(5). Available from: https://journals.lww.com/jtrauma/Fulltext/2007/05000/Dalteparin_Versus_Enoxaparin_for_Venous.2.aspx
 71. Carson W, Schilling B, Simons WR, Parks C, Choe Y, Faria C, et al. Comparative Effectiveness of Dalteparin and Enoxaparin in a Hospital Setting. *J Pharm Pract* [Internet]. 2011 Oct 10;25(2):180–9. Available from: <https://doi.org/10.1177/0897190011418514>
 72. Okoye OT, Gelbard R, Inaba K, Esparza M, Belzberg H, Talving P, et al. Dalteparin versus Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolic events in trauma patients. *Eur J Trauma Emerg Surg* [Internet]. 2014;40(2):183–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00068-013-0333-z>
 73. Miano TA, Cuker A, Christie JD, Martin N, Smith B, Makley AT, et al. Comparative Effectiveness of Enoxaparin vs Dalteparin for Thromboprophylaxis After Traumatic Injury. *Chest* [Internet]. 2018 Jan 1;153(1):133–42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.08.008>
 74. Schinzel H. Einsatz von niedermolekularen Heparinen bei Niereninsuffizienz. *Vasc Care* [Internet]. 2007;12. Available from: https://vascularcare.de/vascularcare/wp-content/uploads/2010/10/Schinzel_NMH_Niereninsuffizienz_VC1_2007.pdf

75. Alban S. Niedermolekulare Heparine - wirklich alle gleich? Vasc Care [Internet]. 2008;15. Available from: https://vascularcare.de/vascularcare/wp-content/uploads/2010/10/Alban_Niedermolekulare_Heparine_VC2_2008.pdf
76. Atiq F, van den Bemt PMLA, Leebeek FWG, van Gelder T, Versmissen J. A systematic review on the accumulation of prophylactic dosages of low-molecular-weight heparins (LMWHs) in patients with renal insufficiency. Eur J Clin Pharmacol [Internet]. 2015;71(8):921–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1880-5>
77. Sanderink G-JCM, Guimart CG, Ozoux M-L, Jariwala NU, Shukla UA, Boutouyrie BX. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prophylactic dose of enoxaparin once daily over 4 days in patients with renal impairment. Thromb Res [Internet]. 2002 Feb 1;105(3):225–31. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(02\)00031-2](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(02)00031-2)
78. Mahé I, Aghassarian M, Drouet L, Bal Dit-Sollier C, Lacut K, Heilmann JJ, et al. Tinzaparin and enoxaparin given at prophylactic dose for eight days in medical elderly patients with impaired renal function: a comparative pharmacokinetic study. Thromb Haemost [Internet]. 2007;97(4):581–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17393021/>
79. Sanofi. Fachinformation Clexane [Internet]. 2017. Available from: <https://mein.sanofi.de/produkte/Clexane>
80. Douketis J, Cook D, Meade M, Guyatt G, Geerts W, Skrobik Y, et al. Prophylaxis Against Deep Vein Thrombosis in Critically Ill Patients With Severe Renal Insufficiency With the Low-Molecular-Weight Heparin Dalteparin: An Assessment of Safety and Pharmacodynamics: The DIRECT Study. Arch Intern Med [Internet]. 2008 Sep 8;168(16):1805–12. Available from: <https://doi.org/10.1001/archinte.168.16.1805>
81. Shprecher AR, Cheng-Lai A, Madsen EM, Cohen HW, Sinnott MJ, Wong ST, et al. Peak Antifactor Xa Activity Produced by Dalteparin Treatment in Patients with Renal Impairment Compared with Controls. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther [Internet]. 2005 Jun 1;25(6):817–22. Available from: <https://doi.org/10.1592/phco.2005.25.6.817>
82. Pfizer. Fachinformation Fragmin P/P Forte [Internet]. 2021. Available from: <https://www.pfizer.de/sites/default/files/FI-5702.pdf>
83. Díaz Gómez E, Suárez Del Olmo D, Corregidor Luna L, Iglesias-Peinado I, García Díaz B. Haemorrhagic complications in patients with renal insufficiency during treatment or prophylaxis with dalteparin. Eur J Hosp Pharm [Internet]. 2020 Sep 12;ejhpharm-2020-002262. Available from: <http://ejhp.bmj.com/content/early/2020/09/12/ejhpharm-2020-002262.abstract>
84. Thomas L. Hämostasesystem. In: Lothar T, editor. Labor & Diagnose 2020 [Internet]. 10th ed. Frankfurt am Main; 2020. Available from: <https://www.labor-und-diagnose-2020.de/index.html>
85. Zwiener I, Blettner M, Hommel G. Überlebenszeitanalyse - Teil 15 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. Dtsch Arztebl. 2011;108(10):163–9.
86. Kubinger KD, Rasch D, Moder K. Zur Legende der Voraussetzungen des t -Tests für unabhängige Stichproben. Psychol Rundschau. 2009;60(1):26–7.
87. Pagano RR. Understanding statistics in the behavioral sciences. 9th ed. Belmont, CA: Wadsworth; 2010.
88. Rasch D, Guiard V. The robustness of parametric statistical methods. Psychol Sci. 2004;46:175–208.
89. Wilcox RR. Introduction to robust estimation and hypothesis testing. 3rd ed. Amsterdam, Boston: Academic Press; 2012.
90. Hemmerich W. StatistikGuru: SPSS Anleitungen - Ungepaarter T-Test / Chi-Quadrat-Test für Unabhängigkeit [Internet]. [cited 2021 Aug 30]. Available from: <https://statistikguru.de/spss>
91. Walther B. Björn Walther: Tutorial SPSS - Chi²-Test in SPSS [Internet]. [cited 2021

- Aug 30]. Available from: <https://bjoernwalther.com/tutorials-fuer-spss/>
92. Fischli S, Ziegler R. Osteoporose. In: Arastéh K, Baenkler H-W, Bieber C, Brandt R, Chatterjee TT, Dill T, et al., editors. Duale Reihe Innere Medizin [Internet]. 4th ed. Georg Thieme Verlag; 2018. Available from: https://eref.thieme.de/ebooks/2263057#/ebook_2263057_SL85320609

6 Anhang

6.1 Definitionen der Variablen

Variablen	Gruppen	Erklärung
Krankenhaustage (KH-Tage)	stetig (Tage)	Als Hauptzielgröße zur Verlaufsbeurteilung wurden die Krankenhaustage erhoben. Es gehen nur die Tage ein, an denen ein/e PatientIn bis zur Genesung stationär war.
Saugdrainagetage (TSD-Tage)	stetig (Tage)	Als Hauptzielgröße zur Verlaufsbeurteilung wurden die Saugdrainagetage erhoben. Es gehen nur die Tage ein, an denen ein/e PatientIn mittels Saugdrainage behandelt wurde.
Dauer-AT AT	0=Nein (Ø AT) 1=Ja	In dieser Variable wurden alle Antithrombotika (DOAKs, PLT-, Cumarine, therapeutische Heparine) gemeinsam betrachtet und jenen PatientInnen ohne jegliche antithrombotische Dauermedikation (ØAT) gegenübergestellt.
AT <u>DOAK</u>	0=Nein (Ø AT) 1=Ja	Alle PatientInnen, die eine gerinnungshemmende Dauermedikation mittels DOAKs erhielten, wurden als <i>Ja</i> klassifiziert und jenen ohne jegliche antithrombotische Vormedikation (<i>Nein</i> , ØAT) gegenübergestellt.
AT <u>PLT-</u>	0=Nein (Ø AT) 1=Ja	Alle PatientInnen, die eine plättchenhemmende Dauermedikation mittels Thrombozytenaggregationshemmern erhielten, wurden als <i>Ja</i> klassifiziert und jenen ohne jegliche antithrombotische Vormedikation (<i>Nein</i> , ØAT) gegenübergestellt.
AT <u>Cumarine</u>	0=Nein (Ø AT) 1=Ja	Alle PatientInnen, die eine gerinnungshemmende Dauermedikation mittels Cumarinen erhielten, wurden als <i>Ja</i> klassifiziert und jenen ohne jegliche antithrombotische Vormedikation (<i>Nein</i> , ØAT) gegenübergestellt.
AT <u>Marcumar</u>	0=Nein (Ø AT) 1=Ja	Alle PatientInnen, die eine gerinnungshemmende Dauermedikation mittels Marcumar erhielten, wurden als <i>Ja</i> klassifiziert und jenen ohne jegliche antithrombotische Vormedikation (<i>Nein</i> , ØAT) gegenübergestellt.
Stationäre Thromboseprophylaxe St-ThP Lovenox/Fragmin	0=Lovenox 1=Fragmin	Die meisten PatientInnen erhielten während des stationären Aufenthaltes eine Thromboseprophylaxe mittels Lovenox oder Fragmin. Vereinzelt erfolgte nach wenigen Tagen eine Umstellung der Medikation, in einem solchen Fall wurden die PatientInnen dem Medikament zugeordnet, mit dem sie die überwiegende Zeit therapiert wurden.
Alter	stetig	Alter bei Aufnahme in Jahren.
Geschlecht	1=Männlich 2=Weiblich	
BMI	stetig	
ASA-Score	diskret (1-4)	Die PatientInnen wurden dem höchsten während des Verlaufs klassifizierten ASA-Score zugeordnet.
HT Ursache: Sturz vs. Unfall	0=Sturz 1=Schwerer Unfall	Es erfolgte ein Umcodieren der Variable unter Abs. 3.2.1. Es wurden die beiden häufigsten HT-Ursachen in dieser Variable gegenübergestellt.
Kompliziertes Trauma	0=Nein 1=Ja	Es erfolgte ein Umcodieren der Variable unter Abs. 3.2.2. PatientInnen, die nur Rippenfrakturen oder keine Frakturen aufwiesen, wurden unter <i>Nein</i> klassifiziert; PatientInnen, die zusätzlich Frakturen anderer Knochen aufwiesen oder Verletzungen der Lungen, als <i>Ja</i> .
Rippenfraktur(en)	0=Nein 1=Ja	PatientInnen, die Rippenfrakturen aufwiesen, wurden als <i>Ja</i> , PatientInnen ohne jegliche Frakturen als <i>Nein</i> klassifiziert.
Anzahl frakturierter Rippen	diskret	Es wurde betrachtet, wie viele Rippen frakturiert waren.
Wiederaufnahme	0=Nein 1=Ja	Einige PatientInnen wurden zwischenzeitlich aus der stationären Therapie entlassen und wenig später mit einem Rezidiv/Progredienz des HT wieder aufgenommen. In einem solchen Fall wurden sie unter <i>Ja</i> klassifiziert.
Intensivbehandlung	0=Nein 1=Ja	Es wurde betrachtet, ob eine intensivmedizinische Behandlung erfolgte.
EK's	0=Nein 1=Ja	Es wurde betrachtet, ob es während des Verlaufs zur Anwendung von Erythrozytenkonzentraten (+/- Antihämorrhagika) kam. Als <i>Ja</i> klassifiziert wurden PatientInnen, die dies erhielten; als <i>Nein</i> , wenn dies nicht dokumentiert war.
Hb im Verlauf < 9 (g/dl)	0=Nein 1=Ja	Mittels Boxplot wurden die Hb-Werte der PatientInnen betrachtet. Dabei zeigte sich ein Wert von 9g/dl als guter Grenzwert. Diesen unterschritten nämlich nur ca. 1/3 der Fälle, jedoch für eine statistische Auswertung ausreichend viele.

Thoraxdrainage	0=Nein 1=Ja	Es wurde betrachtet, ob eine rein konservative Therapie (<i>Nein</i>) oder die Anlage einer TSD (<i>Ja</i>) während des Verlaufs erfolgte.
Erneute TSD-Anlage	0=Nein 1=Ja	Bei einigen PatientInnen erfolgte zwischenzeitlich eine Entfernung des Drains, wenig später jedoch eine erneute Anlage aufgrund eines Rezidivs/Progredienz des HT. In einem solchen Fall wurden sie als <i>Ja</i> klassifiziert.
Resterguss	0=Nein 1=Ja	Es wurde betrachtet, ob beim abschließenden Thorax-Röntgen noch ein Resterguss vorlag oder eine vollständige Resorption erfolgte.
Komplizierte TSD-Therapie	0=Nein 1=Ja (VATS/Thorakotomie)	Erfolgte neben der TSD-Therapie ein operativer Eingriff, ungeachtet dessen, ob bereits zu Beginn der Anlage oder erst später im Verlauf, wurden diese PatientInnen als <i>Ja</i> klassifiziert. Wurde keine weitere komplexere Operation (VATS/Thorakotomie) erforderlich als <i>Nein</i> .
Komplizierte TSD-Anlage	0=Nein 1=Ja (VATS/Thorakotomie)	Erfolgte bei der TSD-Anlage bereits eine ausgedehntere OP wie Jet-Lavage, Hämatomausräumung, Dekortikation, Clipping, Packing (über VATS/Thorakotomie), wurden die PatientInnen als <i>Ja</i> klassifiziert. Erfolgte die Anlage unkompliziert, als <i>Nein</i> .
Komplizierter TSD-Verlauf	0=Nein 1=Ja (VATS/Thorakotomie)	Es gilt gleiches wie in der obigen Variable, nur dass betrachtet wurde, ob es im <u>Verlauf</u> der TSD-Behandlung zu diesen Eingriffen kam.
Komplizierte OP: VATS vs. Thorakotomie	1=VATS 2=Thorakotomie	Es wurde die videoassistierte thorakoskopische Chirurgie einer Thorakotomie gegenübergestellt.
Dauer: HT-Ursache bis TSD-Anlage	stetig (Tage)	Es wurde betrachtet, wie viele Tage von der HT-Ursache bis zur TSD-Anlage vergingen.
Dauer: VATS/Thorakotomie bis TSD-ex	stetig (Tage)	Es wurde betrachtet, wie viel Tage von der Operation (VATS/Thorakotomie) bis zur TSD-Entfernung vergingen.
Maximal evakuierte Blutmenge bei OP (ml)	stetig (Milliliter)	Es wurde betrachtet, wie viel Blut/Pleuraerguss bei einer Operation (TSD-Anlage, VATS, Thorakotomie) entleert wurden.

Tab.Anh. 1 Definitionen der Variablen

6.2 Statistik-Tabellen

CAVE: Die nachfolgenden Tabellen zeigen die Ergebnisse der explorativen Datenanalyse, aufgrund kleiner Stichprobengrößen und weiterer Limitationen sind jedoch auch signifikante Ergebnisse eher als Hinweise, nicht als Beweise zu werten.

(Erklärungen für Farben und Symbole sind im Abkürzungsverzeichnis zu finden.)

6.2.1 Krankenhaustage

Testvariable:		Krankenhaustage			
Gruppierungsvariablen:		N	p	HR	95% KI
Dauer-AT-N/J	0=Nein (Ø AT)	61	Ref.		
	1=Ja	43	,418	0,85	0,57 1,27
AT DOAK	0=Nein (Ø AT)	61	Ref.		
	1=Ja	6	,031 ↓	2,56	1,09 6,02
AT PLT-	0=Nein (Ø AT)	61	Ref.		
	1=Ja	20	,985	0,99	0,59 1,68
AT Cumarine	0=Nein (Ø AT)	61	Ref.		
	1=Ja	16	,035 ↑	0,53	0,30 0,96
AT Marcumar	0=Nein (Ø AT)	61	Ref.		
	1=Ja	13	,011 ↑	0,44	0,23 0,83
Stationäre Thromboseprophylaxe	0=Lovenox	76	Ref.		
	1=Fragmin	25	,009 ↑	0,53	0,33 0,85
Alter (Jahre)	stetig	104	,400	1,00	0,96 1,01
Geschlecht	1=Männlich	77	Ref.		
	2=Weiblich	27	,525	1,15	0,74 1,80
BMI	stetig	88	,897	1,00	0,95 1,05
ASA-Score	diskret (1-4)	68	,396	0,90	0,70 1,15
HT-Ursache: Sturz vs. Unfall	0=Sturz	52	Ref.		
	1=Schwerer Unfall	37	,374	0,82	0,54 1,26
Kompliziertes Trauma	0=Nein	80	Ref.		
	1=Ja	22	,901	1,03	0,64 1,66
Rippenfraktur(en)	0=Nein	13	Ref.		
	1=Ja	89	,048 ↓	1,90	1,01 3,59
Anzahl frakturierter Rippen	diskret	94	,541	1,02	0,95 1,10
Wiederaufnahme	0=Nein	83	Ref.		
	1=Ja	21	,008 ↑	0,52	0,32 0,84
Erstbehandlung im anderen KH	0=Nein	64	Ref.		
	1=Ja	40	,002 ↑	0,52	0,35 0,79
Intensivbehandlung	0=Nein	34	Ref.		
	1=Ja	60	,001 ↑	0,46	0,29 0,72
EK's	0=Nein	86	Ref.		
	1=Ja	16	,635	1,14	0,66 1,95
HB im Verlauf < 9 (g/dl)	0=Nein	73	Ref.		
	1=Ja	28	,064 ↑	0,65	0,41 1,03
Thoraxdrainage	0=Nein	7	Ref.		
	1=Ja	97	,017 ↑	0,39	0,18 0,84
Erneute TSD-Anlage	0=Nein	78	Ref.		
	1=Ja	18	,015 ↑	0,52	0,31 0,88
Komplizierte TSD-Therapie	0=Nein	63	Ref.		
	1=Ja (VATS/Thorakotomie)	34	,015 ↑	0,58	0,38 0,90
Komplizierte TSD-Anlage	0=Nein	83	Ref.		
	1=Ja (VATS/Thorakotomie)	13	,693	1,13	0,62 2,04
Komplizierter TSD-Verlauf	0=Nein	76	Ref.		
	1=Ja (VATS/Thorakotomie)	20	,007 ↑	0,49	0,30 0,83
Komplizierte OP: VATS vs. Thorakotomie	1=VATS	20	Ref.		
	2=Thorakotomie	14	,893	0,95	0,47 1,93

Tab.Anh. 2 Cox-Regression, univariat: Einflussfaktoren auf die KH-Tage

Testvariable: Krankenhaustage		Deskriptive Statistik			Varianzgleichheit (Levene-Test)	T-Test (T) und Welch-Test (W) für die Mittelwertgleichheit				
Gruppierungsvariablen:		N	Mittelwert	Std.- Abweichung		↓	p (2s)	Mittlere Differenz	95% KI der Differenz	
								Untere	Obere	
Dauer-AT	Nein (Ø AT)	61	12,9	6,3	(.018)	T:	,473	-1,1	-4,2	2,0
	Ja	43	14,0	9,7		W:	,505	-1,1	-4,5	2,2
AT <u>DOAK</u>	Nein (Ø AT)	61	12,9	6,3	✓ (.476)	T:	,052	5,3	0,0	10,5
	Ja	6	7,7	5,0		W:	,050	5,3	0,0	10,5
AT <u>PLT-</u>	Nein (Ø AT)	61	12,9	6,3	(.212)	T:	,921	-0,2	-3,8	3,5
	Ja	20	13,1	9,3		W:	,936	-0,2	-4,8	4,4
AT <u>Cumarine</u>	Nein (Ø AT)	61	12,9	6,3	✗ (.008)	T:	,022	-4,8	-9,0	-0,7
	Ja	16	17,8	10,6		W:	,099	-4,8	-10,7	1,0
AT <u>Marcumar</u>	Nein (Ø AT)	61	12,9	6,3	✗ (.033)	T:	,002	-7,1	-11,4	-2,8
	Ja	13	20,0	10,2		W:	,031	-7,1	-13,4	-0,8
Stationäre Thromboseprophylaxe	Lovenox	76	11,7	6,4	✗ (.024)	T:	,001	-5,6	-9,0	-2,3
	Fragmin	25	17,4	9,8		W:	,011	-5,6	-9,9	-1,4

Tab.Anh. 3 t-Test: Krankenhaustage - Gruppenunterschiede verschiedener Antithrombotika

Korrelation zwischen den Variablen → ↓		Krankenhaustage	Saugdrainagetage	Dauer HT Urs. bis TSD Anlage	Alter (Jahre)	BMI (kg/m ²)	ASA-Score	Anzahl frakturierter Rippen
Krankenhaustage	SpM p		0,66	0,10	-0,00	0,06	-0,01	0,05
	p (2s)		,000	,396	,977	,600	,935	,603
	N		90	82	104	88	68	94

Tab.Anh. 4 Spearman-Korrelation: Krankenhaustage - Korrelation mit anderen metrischen Variablen

6.2.2 Saugdrainagetage

Testvariable:		Saugdrainagetage			
Gruppierungsvariablen:		N	p	HR	95% KI
Dauer-AT-N/J	0=Nein (Ø AT)	56	Ref.		
	1=Ja	34	,690	1,09	0,71 1,69
AT DOAK	0=Nein (Ø AT)	56	Ref.		
	1=Ja	5	,006 ↓	3,80	1,47 9,81
AT PLT-	0=Nein (Ø AT)	56	Ref.		
	1=Ja	16	,343	1,31	0,75 2,31
AT Cumarine	0=Nein (Ø AT)	56	Ref.		
	1=Ja	12	,308	0,70	0,35 1,39
AT Marcumar	0=Nein (Ø AT)	56	Ref.		
	1=Ja	10	,315	0,68	0,32 1,45
Stationäre Thromboseprophylaxe	0=Lovenox	67	Ref.		
	1=Fragmin	22	,025 ↑	0,57	0,34 0,93
Alter (Jahre)	stetig	90	,252	1,01	1,00 1,02
Geschlecht	1=Männlich	68	Ref.		
	2=Weiblich	22	,749	1,08	0,67 1,76
BMI	stetig	76	,281	1,03	0,98 1,09
ASA-Score	diskret (1-4)	62	,436	1,10	0,87 1,40
HT-Ursache: Sturz vs. Unfall	0=Sturz	42	Ref.		
	1=Schwerer Unfall	36	,171	0,73	0,47 1,15
Kompliziertes Trauma	0=Nein	68	Ref.		
	1=Ja	21	,698	0,91	0,55 1,49
Rippenfraktur(en)	0=Nein	10	Ref.		
	1=Ja	79	,364	1,37	0,70 2,69
Anzahl frakturierter Rippen	diskret	81	,927	1,00	0,92 1,07
Wiederaufnahme	0=Nein	71	Ref.		
	1=Ja	19	,558	0,86	0,52 1,43
Erstbehandlung im anderen KH	0=Nein	53	Ref.		
	1=Ja	37	,011 ↑	0,56	0,36 0,88
Intensivbehandlung	0=Nein	31	Ref.		
	1=Ja	50	,000 ↑	0,40	0,24 0,64
EK's	0=Nein	75	Ref.		
	1=Ja	15	,909	0,97	0,55 1,69
HB < 9 (g/dl)	0=Nein	64	Ref.		
	1=Ja	26	,074 ↑	0,65	0,41 1,04
Erneute TSD Anlage	0=Nein	75	Ref.		
	1=Ja	15	,003 ↑	0,39	0,21 0,73
Dauer HT Urs. bis TSD Anlage	stetig	80	,000 ↓	1,04	1,02 1,06
Komplizierte TSD-Therapie	0=Nein	59	Ref.		
	1=Ja (VATS/Thorakotomie)	31	,243	0,76	0,48 1,20
Komplizierte TSD-Anlage	0=Nein	77	Ref.		
	1=Ja (VATS/Thorakotomie)	13	,009 ↓	2,25	1,23 4,12
Komplizierter TSD-Verlauf	0=Nein	72	Ref.		
	1=Ja (VATS/Thorakotomie)	18	,006 ↑	0,45	0,25 0,80
Komplizierte OP: VATS vs. Thorakotomie	1=VATS	19	Ref.		
	2=Thorakotomie	12	,406	0,73	0,35 1,54

Tab.Anh. 5 Cox-Regression, univariat: Einflussfaktoren auf die TSD-Tage

Testvariable: Saugdrainagetage		Deskriptive Statistik			Varianzgleichheit (Levene-Test)	T-Test (T) und Welch-Test (W) für die Mittelwertgleichheit				
Gruppierungsvariablen		N	Mittelwert	Std.- Abweichung		↓	p (2s)	Mittlere Differenz	95% KI der Differenz	
								Untere	Obere	
Dauer-AT	Nein (Ø AT)	56	8,6	4,4	(.283)	T:	,619	0,5	-1,6	2,7
	Ja	34	8,1	5,7		W:	,642	0,5	-1,8	2,8
AT <u>DOAK</u>	Nein (Ø AT)	56	8,6	4,4	✓ (.122)	T:	,032	4,4	0,4	8,5
	Ja	5	4,2	2,8		W:	,018	4,4	1,1	7,8
AT <u>PLT-</u>	Nein (Ø AT)	56	8,6	4,4	(.623)	T:	,389	1,1	-1,4	3,5
	Ja	16	7,6	4,0		W:	,371	1,1	-1,3	3,5
AT <u>Cumarine</u>	Nein (Ø AT)	56	8,6	4,4	(.002)	T:	,300	-1,7	-5,0	1,6
	Ja	12	10,3	7,8		W:	,478	-1,7	-6,8	3,4
AT <u>Marcumar</u>	Nein (Ø AT)	56	8,6	4,4	(.001)	T:	,348	-1,7	-5,2	1,9
	Ja	10	10,3	8,4		W:	,552	-1,7	-7,7	4,4
Stationäre Thromboseprophylaxe	Lovenox	67	7,6	4,4	✓ (.332)	T:	,004	-3,5	-5,8	-1,2
	Fragmin	22	11,1	5,6		W:	,012	-3,5	-6,1	-0,8

Tab.Anh. 6 t-Test: Saugdrainagetage - Gruppenunterschiede verschiedener Antithrombotika

Korrelation zwischen den Variablen → ↓		Krankenhaustage	Saugdrainagetage	Dauer HT Urs. bis TSD Anlage	Alter (Jahre)	BMI	ASA-Score	Anzahl frakturierter Rippen
Saugdrainage- tage	SpM p	0,66		-0,39	-0,16	-0,18	-0,24	-0,01
	p (2s)	,000		,000	,123	,129	,061	,953
	N	90		80	90	76	62	81

Tab.Anh. 7 Spearman-Korrelation: Saugdrainagetage - Korrelation mit anderen metrischen Variablen

6.2.3 Zusammenhänge mit Antithrombotika

Zusammenhang zwischen den Variablen → ↓		Dauer-AT		Chi-Quadrat nach Pearson	Exakter Test nach Fischer	Effektstärke	Alle zu erwartenden Zellenhäufigkeiten >5	Stationäre Thromboseprophylaxe		Chi-Quadrat nach Pearson	Exakter Test nach Fischer	Effektstärke	Alle erwarteten Zellenhäufigkeiten >5
		Nein (Ø AT)	Ja					Lovenox	Fragmin				
		p (2s)	p (2s)	Phi	p (2s)	p (2s)	Phi						
Geschlecht	Männlich	47	30	,404	,497	,08		54	21	,199	,292	-,13	
	Weiblich	14	13					22	4				
ASA-Score	1	11	0	,000		,60	✗	7	4	,555		,18	
	2	16	3					16	3				
	3	12	17					21	6				
	4	1	8					6	3				
HT Ursache: Sturz vs. Unfall	Sturz	20	32	,000	,000	-,51	✓	41	9	,120	,136	,17	
	Schwerer Unfall	33	4					25	12				
Kompliziertes Trauma	Nein	39	41	,000	,000	-,39	✓	62	15	,013	,024	,25	✓
	Ja	21	1					12	10				
Rippenfraktur(en)	Nein	6	7	,320	,374	-,10		8	4	,492	,492	-,07	
	Ja	54	35					66	21				
Erneute TSD Anlage	Nein	47	31	,345	,425	-,10		60	18	,581	,549	,06	
	Ja	13	5					12	5				
Komplizierte TSD-Therapie	Nein	41	22	,374	,390	,09		50	13	,254	,313	,12	
	Ja (VATS/Thorakotomie)	19	15					22	10				
Komplizierte TSD-Anlage	Nein	53	30	,488	,545	,07		64	18	,197	,293	,13	
	Ja (VATS/Thorakotomie)	7	6					8	5				
Komplizierter TSD-Verlauf	Nein	48	28	,795	,800	,03		58	18	,811	,773	,02	
	Ja (VATS/Thorakotomie)	12	8					14	5				
Resterguss	Nein	15	7	,197	,213	,15		18	3	,299	,365	,12	
	Ja	27	25					38	13				
Intensivbehandlung	Nein	18	16	,409	,514	-,09		28	6	,158	,220	,15	
	Ja	37	23					40	18				
EK's	Nein	54	32	,059	,095	,19	✓	67	18	,055	,066	,19	✗
	Ja	6	10					9	7				
HB < 9 (g/dl)	Nein	45	28	,288	,368	,11		58	13	,011	,019	,25	✓
	Ja	14	14					16	12				
Wiederaufnahme	Nein	48	35	,735	,808	-,03		60	20	,910	1,000	-,01	
	Ja	13	8					16	5				
Stationäre Thromboseprophylaxe	Lovenox	46	30	,689	,815	,04							
	Fragmin	14	11										

Tab.Anh. 8 Chi²-Test: Zusammenhänge zwischen kategorialen Variablen und den verschiedenen Antithrombotika (1/3)

Zusammenhang zwischen den Variablen → ↓		AT DOAK						AT PLT-									
		Nein (Ø AT)		Ja		Chi-Quadrat nach Pearson p (2s)	Exakter Test nach Fischer p (2s)	Effektstärke Phi	Alle erwarteten Zelhäufigkeiten >5	Nein (Ø AT)		Ja		Chi-Quadrat nach Pearson p (2s)	Exakter Test nach Fischer p (2s)	Effektstärke Phi	Alle erwarteten Zelhäufigkeiten >5
Geschlecht	Männlich	47	3							47	14						
	Weiblich	14	3	,146	,166	,18				14	6	,526	,558	,07			
ASA-Score	1	11	0							11	0						
	2	16	0						16	2							
	3	12	2	,031		,45	×		12	8	,004		,50	×			
	4	1	1						1	3							
HT-Ursache: Sturz vs. schwerer Unfall	Sturz	20	6						20	15							
	Unfall	33	0	,004	,005	-,38	×		33	2	,000	,001	-,43	✓			
Kompliziertes Trauma	Nein	39	6						39	18							
	Ja	21	0	,079	,166	-,22	×		21	1	,012	,017	-,28	✓			
Rippenfraktur(en)	Nein	6	0						6	3							
	Ja	54	6	,417	1,000	,10			54	16	,489	,443	-,08				
Erneute TSD Anlage	Nein	47	5						47	17							
	Ja	13	0	,245	,574	-,14			13	0	,035	,060	-,24	×			
Komplizierte TSD-Therapie	Nein	41	4						41	10							
	Ja (VATS/ Thorakotomie)	19	1	,587	1,000	-,07			19	7	,464	,564	,08				
Komplizierte TSD-Anlage	Nein	53	4						53	13							
	Ja (VATS/ Thorakotomie)	7	1	,586	,493	,07			7	4	,217	,247	,14				
Komplizierter TSD-Verlauf	Nein	48	5						48	14							
	Ja (VATS/Thorakotomie)	12	0	,268	,575	-,14			12	3	,829	1,000	-,02				
Resterguss	Nein	15	1						15	4							
	Ja	27	4	,483	,648	,10			27	9	,743	1,000	,04				
Intensivbehandlung	Nein	18	4						18	9							
	Ja	37	1	,036	,056	-,27	×		37	9	,188	,261	-,15				
EK's	Nein	54	5						54	15							
	Ja	6	1	,613	,504	,06			6	5	,092	,131	,19	×			
HB < 9 (g/dl)	Nein	45	3						45	13							
	Ja	14	3	,163	,179	,17			14	7	,324	,384	,11				
Wiederaufnahme	Nein	48	5						48	18							
	Ja	13	1	,789	1,000	-,03			13	2	,258	,336	-,13				
Stationäre Thromboseprophylaxe	Lovenox	46	6						46	14							
	Fragmin	14	0	,183	,328	-,16			14	6	,551	,562	,07				

Tab.Anh. 9 Chi²-Test: Zusammenhänge mit den Antithrombotika (2/3)

Zusammenhang zwischen den Variablen → ↓		AT Cumarin						AT Marcumar									
		Nein (Ø AT)		Ja		Chi-Quadrat nach Pearson p (2s)	Exakter Test nach Fischer p (2s)	Effektstärke Phi	Alle erwarteten Zelhäufigkeiten >5	Nein (Ø AT)		Ja		Chi-Quadrat nach Pearson p (2s)	Exakter Test nach Fischer p (2s)	Effektstärke Phi	Alle erwarteten Zelhäufigkeiten >5
Geschlecht	Männlich	47	13						47	10							
	Weiblich	14	3	,718	1,00	-,04			14	3	,992	1,000	,00				
ASA-Score	1	11	0						11	0							
	2	16	1						16	1							
	3	12	6	,001		,58	×		12	5	,003		,54	×			
	4	1	4						1	3							
HT-Ursache: Sturz vs. schwerer Unfall	Sturz	20	11						20	8							
	Unfall	33	2	,002	,004	-,37	✓		33	2	,014	,018	-,31	×			
Kompliziertes Trauma	Nein	39	16						39	13							
	Ja	21	0	,005	,004	-,32	×		21	0	,011	,015	-,30	×			
Rippenfraktur(en)	Nein	6	3						6	3							
	Ja	54	13	,336	,387	-,11			54	10	,194	,195	-,15				
Erneute TSD Anlage	Nein	47	9						47	8							
	Ja	13	4	,481	,485	,08			13	3	,682	,702	,05				
Komplizierte TSD-Therapie	Nein	41	7						41	6							
	Ja (VATS/Thorakotomie)	19	7	,196	,224	,15			19	6	,223	,320	,14				
Komplizierte TSD-Anlage	Nein	53	12						53	10							
	Ja (VATS/Thorakotomie)	7	1	,677	1,000	-,05			7	1	,804	1,000	-,03				
Komplizierter TSD-Verlauf	Nein	48	8						48	7							
	Ja (VATS/Thorakotomie)	12	5	,153	,166	,17			12	4	,232	,253	,14				
Resterguss	Nein	15	2						15	2							
	Ja	27	12	,131	,186	,20			27	9	,267	,469	,15				
Intensivbehandlung	Nein	18	3						18	3							
	Ja	37	12	,340	,527	,11			37	9	,601	,740	,06				
EK's	Nein	54	11						54	10							
	Ja	6	4	,089	,105	,20	×		6	2	,502	,613	,08				
HB < 9 (g/dl)	Nein	45	11						45	8							
	Ja	14	4	,813	1,00	,03			14	4	,486	,485	,08				
Wiederaufnahme	Nein	48	12						48	9							
	Ja	13	4	,752	,743	,04			13	4	,462	,480	,09				
Stationäre Thromboseprophylaxe	Lovenox	46	10						46	8							
	Fragmin	14	4	,681	,734	,05			14	3	,778	,718	,03				

Tab.Anh. 10 Chi²-Test: Zusammenhänge mit den Antithrombotika (3/3)

6.2.4 Sonstige

Stetige demografische Variablen

metrische Variablen	Kategoriale Variable: Dauer-AT	Deskriptive Statistik			Varianzgleichheit (Levene-Test)	T-Test (T) und Welch-Test (W) für die Mittelwertgleichheit				
		N	Mittelwert	Std.-Abweichung		↓	p (2s)	Mittlere Differenz	95% KI der Differenz	
									Untere	Obere
Alter (Jahre)	Nein, Ø AT	61	54,4	17,4	✗ (.000)	T:	.000	-20,3	-26,2	-14,4
	Ja	43	74,7	10,1		W:	.000	-20,3	-25,7	-14,9
BMI	Nein, Ø AT	52	25,5	4,2	✓ (.898)	T:	.439	-0,7	-2,5	1,1
	Ja	36	26,2	4,1		W:	.436	-0,7	-2,5	1,1
						Stationäre Thromboseprophylaxe				
Alter (Jahre)	Lovenox	76	64,4	16,8	✗ (.047)	T:	.066	7,6	-0,5	15,7
	Fragmin	25	56,8	20,3		W:	.099	7,6	-1,5	16,7
BMI	Lovenox	64	25,2	4,0	✓ (.802)	T:	.049	-2,0	-4,0	0,0
	Fragmin	21	27,3	3,8		W:	.048	-2,0	-4,0	0,0

Tab.Anh. 11 t-Test: stetige demografischen Variablen - Unterschiede bei verschiedenen Antithrombotika

Bei OP maximal evakuierte Blutmenge

Testvariable: Maximal evakuierte Blutmenge bei OP (ml)				
Gruppierungsvariablen:	N	Mittlerer Rang	Signifikanz p (asympt., 2s)	
Dauer-AT	Nein (ØAT)	31	24,9	0,016
	Ja	28	35,6	
AT DOAK	Nein (ØAT)	31	17,1	0,153
	Ja	4	24,9	
AT PLT-	Nein (ØAT)	31	20,5	0,053
	Ja	14	28,6	
AT Cumarine	Nein (ØAT)	31	19,3	0,117
	Ja	10	26,2	
St. Thromboseprophylaxe	Lovenox	43	29,5	0,971
	Fragmin	15	29,6	

Tab.Anh. 12 Mann-Whitney-U-Test: maximal evakuierte Blutmenge bei OP - Unterschiede bei verschiedenen Antithrombotika

Wiederaufnahme

Zusammenhang zwischen den Variablen → ↓		Wiederaufnahme		Chi-Quadrat nach Pearson	Exakter Test nach Fischer	Effektstärke	Alle erwarteten Zelhäufigkeiten >5
		Nein	Ja				
		p (2s)	p (2s)	Phi			
1. Aufenthalt konservativ vs. invasiv	Konservativ	7	11	.000	.000	-,47	✗
	Invasiv	75	10				

Tab.Anh. 13 Chi²-Test: Zusammenhang mit einer Wiederaufnahme

Multivariate Cox-Regression

In dieser multivariaten Cox-Regression (Methode: Einschluss der Variablen in einem Schritt) wurden die verschiedenen Antithrombotika mit den zwei wesentlichen Kritikpunkten der Studie zusammen getestet. Eine multivariate Analyse mit weiteren Einflussfaktoren konnte aufgrund zu kleiner Fallzahlen nicht aussagekräftig durchgeführt werden.

		Testvariable:	Krankenhaustage				
Einflussvariablen:			N	p	HR	95% KI	
Multivariat N=77	AT Cumarine	0=Nein (ØAT)	61	Ref.			
		1=Ja	16	,044 ↑	0,54	0,30	0,98
	Wiederaufnahme	0=Nein	60	Ref.			
		1=Ja	17	,003	0,41	0,23	0,73
	Erstbehandlung im anderen KH	0=Nein	48	Ref.			
1=Ja		29	,001	0,43	0,26	0,71	
Multivariat N=67	AT DOAK	0=Nein (ØAT)	61	Ref.			
		1=Ja	6	,004 ↓	3,72	1,52	9,08
	Wiederaufnahme	0=Nein	53	Ref.			
		1=Ja	14	,000	0,29	0,15	0,57
	Erstbehandlung im anderen KH	0=Nein	42	Ref.			
1=Ja		25	,010	0,50	0,30	0,85	
Multivariat N=101	Stationäre Thromboseprophylaxe	0=Lovenox	76	Ref.			
		1=Fragmin	25	,002 ↑	0,47	0,28	0,76
	Wiederaufnahme	0=Nein	80	Ref.			
		1=Ja	21	,000	0,36	0,22	0,61
	Erstbehandlung im anderen KH	0=Nein	64	Ref.			
1=Ja		37	,001	0,50	0,32	0,76	
		Testvariable:	Saugdrainagetage				
Einflussvariablen:			N	p	HR	95% KI	
Multivariat N=61	AT DOAK	0=Nein (ØAT)	56	Ref.			
		1=Ja	5	,008 ↓	4,05	1,45	11,32
	Wiederaufnahme	0=Nein	49	Ref.			
		1=Ja	12	,339	0,72	0,36	1,42
	Erstbehandlung im anderen KH	0=Nein	37	Ref.			
1=Ja		24	,093	0,63	0,36	1,08	
Multivariat N=89	Stationäre Thromboseprophylaxe	0=Lovenox	67	Ref.			
		1=Fragmin	22	,016 ↑	0,54	0,32	0,89
	Wiederaufnahme	0=Nein	70	Ref.			
		1=Ja	19	,492	0,83	0,50	1,40
	Erstbehandlung im anderen KH	0=Nein	53	Ref.			
1=Ja		36	,007	0,53	0,34	0,84	

Tab.Anh. 14 multivariate Cox-Regressionen: Einflussfaktoren auf die KH-Tage und TSD-Tage

6.2.5 Blutwerte

t-Test (für verbundene Stichproben)		N	Mittelwert	Std.- Abweichung	Mittlere Differenz	95% KI der Differenz		p (2s)
						Untere	Obere	
HB (g/dl)	TSD-Tag 0	28	11,9	2,1	1,7	1,1	2,3	,000
	TSD-Tag 3	28	10,2	1,8				
	TSD-Tag 3	16	9,7	1,3	-0,1	-0,6	0,4	,599
	TSD-Tag 7	16	9,8	1,0				
PLT (10 ⁹ /μl)	TSD-Tag 0	28	228,7	91,6	28,2	7,4	49,0	,010
	TSD-Tag 3	28	200,5	74,2				
	TSD-Tag 3	16	207,9	116,5	-92,5	-137,9	-47,1	,001
	TSD-Tag 7	16	300,4	106,0				
CRP (mg/l)	TSD-Tag 0	26	16,4	22,7	-91,4	-126,2	-56,5	,000
	TSD-Tag 3	26	107,8	82,7				
	TSD-Tag 3	14	152,4	94,2	95,3	56,3	134,2	,000
	TSD-Tag 7	14	57,1	45,3				

Tab.Anh. 15 t-Test für verbundenen Stichproben: HB; PLT; CRP - Unterschiede zwischen verschiedenen Tagen

Hb-Wert am TSD Tag:	AT Cumarine	N	Mittlerer Rang	Asymptotische Signifikanz (2s)	Exakte Signifikanz (2s)	Pearson Korrelations- koeffizient
0	Nein (Ø AT)	37	23,8	,397	,405	
	Ja	8	19,4			
1	Nein (Ø AT)	36	22,5	,629	,645	
	Ja	9	24,9			
2	Nein (Ø AT)	27	16,6	,146	,154	
	Ja	8	22,6			
3	Nein (Ø AT)	26	14,7	,222	,245	
	Ja	4	20,5			
4	Nein (Ø AT)	29	16,3	,698	,714	
	Ja	3	18,5			
5	Nein (Ø AT)	20	12,8	,394	,421	
	Ja	6	15,8			
6	Nein (Ø AT)	21	12,4	,354	,369	
	Ja	4	16,1			
7	Nein (Ø AT)	18	11,3	,798	,837	
	Ja	4	12,3			
8	Nein (Ø AT)	10	6,2	,518	,606	
	Ja	2	8,0			
9	Nein (Ø AT)	12	9,2	,833	,879	
	Ja	5	8,6			
10	Nein (Ø AT)	13	8,4	,350	,381	
	Ja	2	5,3			
11	Nein (Ø AT)	11	8,6	,051	,060	-0,52
	Ja	3	3,3			
12	Nein (Ø AT)	10	7,4	,053	,061	-0,56
	Ja	2	2,0			
13	Nein (Ø AT)	9	5,3	,602	,800	
	Ja	1	7,0			
14	Nein (Ø AT)	8	6,5	,036	,044	-0,66
	Ja	2	1,5			

Tab.Anh. 16 Mann-Whitney-U-Test: Hb-Wert an verschiedenen Tagen [gruppiert nach Cumarine vs. ØAT]

Hb-Wert am TSD-Tag:	AT PLT-	N	Mittlerer Rang	Asymptotische Signifikanz (2s)	Exakte Signifikanz (2s)	Pearson Korrelationskoeffizient
0	Nein (Ø AT)	37	24,8	,179	,187	
	Ja	9	18,1			
1	Nein (Ø AT)	36	25,6	,145	,150	
	Ja	11	18,7			
2	Nein (Ø AT)	27	17,4	,932	,934	
	Ja	7	17,8			
3	Nein (Ø AT)	26	16,8	,792	,813	
	Ja	7	17,9			
4	Nein (Ø AT)	29	19,1	,459	,480	
	Ja	7	15,9			
5	Nein (Ø AT)	20	15,1	,223	,240	
	Ja	7	10,9			
6	Nein (Ø AT)	21	14,2	,770	,798	
	Ja	6	13,2			
7	Nein (Ø AT)	18	13,2	,423	,454	
	Ja	6	10,5			
8	Nein (Ø AT)	10	8,5	,178	,188	
	Ja	4	5,1			
9	Nein (Ø AT)	12	8,5	,028	,022	-0,59
	Ja	2	1,5			
10	Nein (Ø AT)	13	9,0	,034	,019	-0,55
	Ja	2	1,8			
11	Nein (Ø AT)	11	7,8	,640	,659	
	Ja	3	6,5			
12	Nein (Ø AT)	10	7,9	,150	,161	
	Ja	3	4,2			
13	Nein (Ø AT)	9	6,0	,117	,200	
	Ja	1	1,0			
14	Nein (Ø AT)	8	5,4	,243	,444	
	Ja	1	2,0			

Tab.Anh. 17 Mann-Whitney-U-Test: Hb-Wert an verschiedenen Tagen: [gruppiert nach PLT- vs. ØAT]

Hb-Wert am TSD-Tag:	Stationäre Thromboseprophylaxe	N	Mittlerer Rang	Asymptotische Signifikanz (2)	Exakte Signifikanz (2s)	Pearson Korrelationskoeffizient
0	Lovenox	42	30,8	,177		
	Fragmin	15	24,0			
1	Lovenox	44	31,0	,444		
	Fragmin	15	27,1			
2	Lovenox	30	24,7	,228		
	Fragmin	15	19,7			
3	Lovenox	27	21,7	,053	,052	-0,31
	Fragmin	11	14,0			
4	Lovenox	30	22,6	,386		
	Fragmin	12	18,9			
5	Lovenox	22	19,8	,066	,068	-0,32
	Fragmin	12	13,3			
6	Lovenox	18	18,1	,051	,053	-0,36
	Fragmin	12	11,7			
7	Lovenox	18	17,5	,045	,044	-0,37
	Fragmin	11	11,0			
8	Lovenox	11	10,0	,268	,301	
	Fragmin	6	7,2			
9	Lovenox	11	11,4	,215	,238	
	Fragmin	8	8,1			
10	Lovenox	9	10,3	,248	,277	
	Fragmin	8	7,5			
11	Lovenox	11	11,0	,027	,027	-0,54
	Fragmin	6	5,3			
12	Lovenox	12	9,2	,043	,048	-0,52
	Fragmin	3	3,3			
13	Lovenox	3	7,7	,138	,183	
	Fragmin	7	4,6			
14	Lovenox	6	6,2	,855	,931	
	Fragmin	5	5,8			

Tab.Anh. 18 Mann-Whitney-U-Test: Hb-Wert an verschiedenen Tagen [gruppiert nach Lovenox vs. Fragmin]

Test: Wilcoxon -Vorzeichenrangtest bei einer Stichprobe			
Tag nach GT-Pause:	Nullhypothese (H0)	Sig.	Entscheidung
0	Der Median der INR am Tag 0 ist gleich dem INR-Normwert 1,0.	,001	H0 ablehnen
1	Der Median der INR am Tag 1 ist gleich dem INR-Normwert 1,0.	,008	H0 ablehnen
2	Der Median der INR am Tag 2 ist gleich dem INR-Normwert 1,0.	,012	H0 ablehnen
3	Der Median der INR am Tag 3 ist gleich dem INR-Normwert 1,0.	,018	H0 ablehnen
4	Der Median der INR am Tag 4 ist gleich dem INR-Normwert 1,0.	,028	H0 ablehnen
5	Der Median der INR am Tag 5 ist gleich dem INR-Normwert 1,0.	,028	H0 ablehnen
6	Der Median der INR am Tag 6 ist gleich dem INR-Normwert 1,0.	,043	H0 ablehnen
7	Der Median der INR am Tag 7 ist gleich dem INR-Normwert 1,0.	,068	H0 beibehalten
8	Der Median der INR am Tag 8 ist gleich dem INR-Normwert 1,0.	,068	H0 beibehalten
9	Der Median der INR am Tag 9 ist gleich dem INR-Normwert 1,0.	,180	H0 beibehalten
10	Der Median der INR am Tag 10 ist gleich dem INR-Normwert 1,0.	,066	H0 beibehalten
11	Der Median der INR am Tag 11 ist gleich dem INR-Normwert 1,0.	,042	H0 ablehnen
12	Der Median der INR am Tag 12 ist gleich dem INR-Normwert 1,0.	1,000	H0 beibehalten
13	Der Median der INR am Tag 13 ist gleich dem INR-Normwert 1,0.	,180	H0 beibehalten
14	Der Median der INR am Tag 14 ist gleich dem INR-Normwert 1,0.	,109	H0 beibehalten

Asymptotische Signifikanzen werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist ,05.

Tab.Anh. 19 Wilcoxon-Vorzeichenrangtest an verschiedenen Tagen: INR - Unterschiede zum mittleren Normwert 1 [gefiltert nach Cumarin-Therapie]

Test: Wilcoxon -Vorzeichenrangtest bei einer Stichprobe			
Tag nach GT-Pause:	Nullhypothese (H0)	Sig.	Entscheidung
0	Der Median der aPTT am Tag 0 ist gleich dem mittleren Normwert 31 sec.	,002	H0 ablehnen
1	Der Median der aPTT am Tag 1 ist gleich dem mittleren Normwert 31 sec.	,011	H0 ablehnen
2	Der Median der aPTT am Tag 2 ist gleich dem mittleren Normwert 31 sec.	,012	H0 ablehnen
3	Der Median der aPTT am Tag 3 ist gleich dem mittleren Normwert 31 sec.	,018	H0 ablehnen
4	Der Median der aPTT am Tag 4 ist gleich dem mittleren Normwert 31 sec.	,028	H0 ablehnen
5	Der Median der aPTT am Tag 5 ist gleich dem mittleren Normwert 31 sec.	,046	H0 ablehnen
6	Der Median der aPTT am Tag 6 ist gleich dem mittleren Normwert 31 sec.	,080	H0 beibehalten
7	Der Median der aPTT am Tag 7 ist gleich dem mittleren Normwert 31 sec.	,043	H0 ablehnen
8	Der Median der aPTT am Tag 8 ist gleich dem mittleren Normwert 31 sec.	,273	H0 beibehalten
9	Der Median der aPTT am Tag 9 ist gleich dem mittleren Normwert 31 sec.	,180	H0 beibehalten
10	Der Median der aPTT am Tag 10 ist gleich dem mittleren Normwert 31 sec.	,068	H0 beibehalten
11	Der Median der aPTT am Tag 11 ist gleich dem mittleren Normwert 31 sec.	,043	H0 ablehnen
12	Der Median der aPTT am Tag 12 ist gleich dem mittleren Normwert 31 sec.	,180	H0 beibehalten
13	Der Median der aPTT am Tag 13 ist gleich dem mittleren Normwert 31 sec.	,180	H0 beibehalten
14	Der Median der aPTT am Tag 14 ist gleich dem mittleren Normwert 31 sec.	,109	H0 beibehalten

Asymptotische Signifikanzen werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist ,05.

Tab.Anh. 20 Wilcoxon-Vorzeichenrangtest an verschiedenen Tagen: aPTT - Unterschiede zum mittleren Normwert 31sec. [gefiltert nach Cumarin-Therapie]