

Aus der
Klinik für Anaesthesiologie
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München



**Identifikation prädiktiver Faktoren für Mortalität und Komplikationen bei
Patient*innen mit hüftgelenksnahen Frakturen unter Berücksichtigung
des perioperativen Gerinnungsmanagements**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Sebastian Martin Goss

aus
München

Jahr
2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Erstes Gutachten: Prof. Dr. Ludwig Christian Hinske
Zweites Gutachten: Prof. Dr. Anne-Laure Boulesteix
Drittes Gutachten: Priv. Doz. Dr. Jörg Arnholdt

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 12.11.2025

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	II
Zusammenfassung	IV
Abstract.....	VII
Abbildungsverzeichnis.....	IX
Tabellenverzeichnis	X
1 Einleitung	1
1.1 Geschichte der Diagnostik und Therapie hüftnaher Frakturen	1
1.2 Epidemiologie und Ätiologie.....	3
1.3 Anatomie des Hüftgelenks und Klassifikation von Hüftgelenkfrakturen.....	5
1.4 Symptomatik und Diagnostik	7
1.5 Therapie von Hüftfrakturen	8
1.6 Anästhesiemethoden	9
1.7 Gerinnung und Antikoagulation.....	9
1.8 Zielsetzung und Hypothesen	13
2 Methoden.....	16
2.1 Datenerhebung	16
2.1.1 Ethikvotum und Grundlage der Datenauswertung.....	16
2.1.2 Datenintegration und Einschlusskriterien	17
2.1.3 Anonymisierung	19
2.1.4 Haupt- und Kovariablen	19
2.1.5 Definition der primären und sekundären Endpunkte	21
2.1.6 Ziele der statistischen Analyse	22
2.2 Statistische Analysen.....	23
2.2.1 Primäranalyse mit deskriptiver und induktiver Statistik.....	23
2.2.2 Regressionsanalysen	25
2.2.3 Propensity Score Matching.....	26
3 Ergebnisse	29
3.1 Studieneinschluss	29
3.2 Primäranalyse mit deskriptiver und induktiver Statistik.....	30
3.2.1 Betrachtung des Gesamtkollektivs	30
3.2.2 Subgruppenanalyse nach OP-Zeitpunkt.....	31
3.2.3 Subgruppenanalyse nach Antikoagulationsstatus	34
3.2.4 Subgruppenanalyse nach OP-Zeitpunkt innerhalb der DOAC-Gruppe	37
3.2.5 Subgruppenanalyse nach OP-Zeitpunkt innerhalb der Non-AK-Gruppe	39
3.2.6 Subgruppenanalyse nach OP-Technik.....	42

3.2.7	Subgruppenanalyse nach OP-Zeitpunkt innerhalb der OS-Gruppe	44
3.2.8	Subgruppenanalyse nach OP-Zeitpunkt innerhalb der TEP-Gruppe	45
3.2.9	Verteilung des kombinierten Endpunktes	47
3.2.10	Post-Hoc Power-Analyse.....	48
3.3	Logistische Regressionsanalysen.....	49
3.4	Propensity Score Matching.....	53
3.4.1	Intervention ATCT > 24 Stunden	53
3.4.2	Intervention DOAC-Einnahme	55
3.4.3	Intervention OP-Technik TEP	56
4	Diskussion	58
4.1	Studie im Gesamtzusammenhang.....	58
4.2	Diskussion der Ergebnisse	63
4.2.1	Einschluss der Studienteilnehmer*innen	63
4.2.2	Primäranalyse durch deskriptive und induktive Statistik.....	64
4.2.3	Regressionsanalysen	71
4.2.4	Propensity Score Matching.....	73
4.3	Limitationen.....	74
5	Konklusion	77
	Literaturverzeichnis	78
	Anhang.....	84
	Danksagung.....	85
	Eidesstattliche Versicherung	87
	Erklärung der Übereinstimmung	88
	Publikationen.....	89

Zusammenfassung

Einleitung

Eine Hüftgelenkfraktur erfordert gemäß der Leitlinie „Schenkelhalsfraktur des Erwachsenen“ eine operative Versorgung innerhalb von 24 Stunden. Trotz intensiver Forschung fehlt es aber an einer klaren Vorgabe zum Umgang mit Patient*innen mit Hüftgelenkfrakturen unter DOAC-Antikoagulation. In der klinischen Praxis ist oft eine Verzögerung des Eingriffs aus Sorge vor Blutungskomplikationen die Folge. In einigen Studien gibt es jedoch Hinweise, dass eine DOAC-Antikoagulation nicht mit erhöhter Rate an Blutungskomplikationen verbunden ist. Ziel der hier vorgelegten Studie ist eine retrospektive Evaluation an einem großen universitären Kollektiv, ob eine leitliniengerechte Operation von Hüftfrakturen auch unter DOAC-Antikoagulation sicher durchführbar ist, sowie die Identifikation weiterer prädiktiver Faktoren für Mortalität und Komplikationen.

Methoden

Als Datenbasis dienten das Traumaregister des Muskuloskelettalen Universitätszentrums (MUM) der LMU München, die digitalen Anästhesieprotokolle und das Krankenhausinformationssystem KAS. Primäres Bewertungskriterium war ein kombinierter Endpunkt (KEP) aus innerklinischem Versterben, thrombembolischen Ereignissen und notwendigen Revisionsoperationen. Einer deskriptiven und induktiven statistischen Analyse zur Beschreibung des Kollektivs schlossen sich logistische Regressionsanalysen und ein Propensity Score Matching an. Hierbei wurde der Einfluss der Hauptvariablen DOAC-Einnahme, OP-Zeitpunkt (vor oder nach 24 Stunden nach Klinikaufnahme) und OP-Technik (Osteosynthese vs. Endoprothese) auf den KEP als primäres Outcome ermittelt. Der Einfluss auf die sekundären Zielgrößen Blutverlust und postoperative Aufnahme auf eine Intensiv- oder Überwachungsstation wurde ebenfalls untersucht. Als weitere Einflussvariablen wurden Anästhesieverfahren, Alter, Geschlecht, BMI, ASA-Status und Laborwerte mit in die Auswertung aufgenommen. Zur Einordnung der Ergebnisse wurde eine post-hoc Power Analyse durchgeführt.

Ergebnisse

Eingeschlossen in die retrospektive Auswertung wurden insgesamt 615 Fälle von primären Hüftgelenkfrakturen, die im Zeitraum zwischen dem 01.01.2018 und dem 31.12.2019 am LMU Klinikum München operativ versorgt wurden. Von den eingeschlossenen Patient*innen waren ca. 11 % zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme unter DOAC-Therapie. Der KEP wurde in 8,6 % der Fälle erreicht. Die angewandte OP-Technik war zwischen Osteosynthese und Endoprothese in etwa gleich verteilt. In den Subgruppenanalysen ergab sich folgendes Bild: Später Operierte hatten einen höheren ASA-Status, wurden häufiger mit einer Endoprothese versorgt und erreichten häufiger den KEP (13,5% vs. 7,2%; $p = 0,03$). Eine DOAC-Therapie führte zu einer verzögerten Operation (22 h vs. 16 h; $p < 0,01$) und zu einer höheren Inzidenz des KEP (15,4 % vs. 7,6 %; $p = 0,04$), war jedoch auch mit einem höheren ASA-Status vergesellschaftet. Eine DOAC-Therapie führte nicht zu einem höheren Blutverlust. Eine endoprothetische Versorgung war im Vergleich zu einer Versorgung mittels Osteosynthese mit einem späteren Operationszeitpunkt, einer höheren Inzidenz des KEP (11,7 % vs. 5,6%; $p = 0,01$) und einem höheren Blutverlust assoziiert. Unabhängig vom OP-Zeitpunkt stellten sich in den Regressionsanalysen die OP-Technik Endoprothese ($OR = 2,13$; $p = 0,013$) und ein ASA-Status > 2 ($OR = 2,58$; $p = 0,03$) als die beiden Faktoren mit dem größten Einfluss auf den KEP heraus. Die OP-Technik Endoprothese hatte nach dem Propensity Score Matching eine KEP-Inzidenz von 11,7 % vs. 5,6 % in der Osteosynthese-Gruppe ($p = 0,01$). Die Power betrug bei diesem Vergleich 70%, während sie bei den anderen Vergleichen deutlich niedriger lag.

Diskussion/Konklusion

Die Einnahme eines DOACs erwies sich in dieser Studie nicht als relevanter Risikofaktor für ein schlechteres operatives Outcome. Auch war bei DOAC-Patienten kein höherer intraoperativer Blutverlust oder Transfusionsbedarf feststellbar. Als prognostisch relevant für das Outcome erschienen in erster Linie die OP-Technik und ein höherer ASA-Status, sowie nachrangig ebenfalls der OP-Zeitpunkt. Die detaillierte Subgruppenanalyse nach Antikoagulation, OP-Zeitpunkt und OP-Technik, gepaart mit Regressionsanalysen und

Propensity Score Matching unterscheidet diese Studie von früheren Untersuchungen. Weitergehende Studien sollten insbesondere den Einfluss des Antikoagulationsstatus auf das operative Outcome in einem prospektiven Setting mit ausreichend großen Kollektiven untersuchen.

Abstract

Introduction

According to the guidelines hip fractures require surgical treatment within 24 hours. But despite extensive research, there is still no clear protocol for managing patients with hip fractures who are on DOAC anticoagulation. In clinical practice, concerns about bleeding complications often lead to delays in surgery. Some studies suggest that DOAC anticoagulation is not associated with an increased rate of bleeding complications. The aim of this study is a retrospective evaluation of a large university cohort to determine whether guideline-compliant surgery for hip fractures is safely feasible under DOAC anticoagulation and further to identify additional predictive factors for mortality and complications.

Methods

The data sources included the trauma registry of the Musculoskeletal University Center at LMU Munich, digital anesthesia protocols, and the hospital information system. The primary outcome measure was a composite endpoint (CEP) consisting of in-hospital mortality, thromboembolic events, and required revision surgeries. Descriptive and inductive statistical analyses were used to characterize the cohort, followed by logistic regression analyses and propensity score matching. The primary focus was to evaluate the impact of key variables, including DOAC intake, timing of surgery (within or beyond 24 hours after hospital admission), and surgical technique (osteosynthesis vs. endoprosthesis) on the CEP as the primary outcome. The influence on secondary outcomes, such as blood loss and postoperative admission to an intensive care or monitoring unit, was also assessed. Additional variables like anesthesia technique, age, gender, BMI, ASA status, and laboratory values were included in the analysis. A post-hoc power analysis was performed to contextualize the results.

Results

A total of 615 cases of primary hip fractures treated surgically at LMU Klinikum Munich between January 1, 2018, and December 31, 2019, were included in the retrospective analysis. Approximately 11% of the included patients were on DOAC therapy at the time of hospital admission. The composite endpoint (CEP) was reached in 8.6% of cases. The surgical techniques used were roughly evenly split between osteosynthesis and endoprosthesis. Subgroup analyses revealed the following: Patients who underwent delayed surgery had a higher ASA status, were more frequently treated with an endoprosthesis, and reached the CEP more often (13.5% vs. 7.2%; $p = 0.03$). DOAC therapy was associated with delayed surgery (22 h vs. 16 h; $p < 0.01$) and a higher incidence of the CEP (15.4% vs. 7.6%; $p = 0.04$), but also with a higher ASA status. DOAC therapy did not lead to increased blood loss. Compared to osteosynthesis, endoprosthetic treatment was associated with later surgery, a higher incidence of the CEP (11.7% vs. 5.6%; $p = 0.01$), and greater blood loss. Regardless of the timing of surgery, endoprosthetic technique (OR = 2.13; $p = 0.013$) and an ASA status >2 (OR = 2.58; $p = 0.03$) emerged as the two factors with the greatest influence on the CEP in the regression analysis. After propensity score matching, endoprosthetic treatment showed a CEP incidence of 11.7% compared to 5.6% in the osteosynthesis group ($p = 0.01$). The power for this comparison was 70%, while it was significantly lower for the other comparisons.

Discussion

In this study, the use of DOACs did not emerge as a significant risk factor for worse surgical outcomes. No increased intraoperative blood loss or transfusion requirements were observed in DOAC patients. Prognostically relevant factors for outcomes were primarily the surgical technique and a higher ASA status, with the timing of surgery also playing a secondary role. This study stands out from previous research due to its detailed subgroup analysis based on anticoagulation status, timing of surgery, and surgical technique followed by sophisticated regression analysis and propensity score matching. Further studies should specifically investigate the impact of anticoagulation status on surgical outcomes in a prospective setting with adequately large cohorts.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Therapie der Schenkelhalsfraktur im 17. Jahrhundert durch Repositionierung und Extension (5)	2
Abbildung 2: Einteilung der proximalen Femurfrakturen (8).....	3
Abbildung 3: Bandstrukturen des Hüftgelenks von ventral (19)l	5
Abbildung 4: Bandstrukturen des Hüftgelenks von dorsal (19)	6
Abbildung 5: Muskulatur des Hüftgelenks (19).....	6
Abbildung 6: Schematische Darstellung der primären und sekundären Hämostase (30).....	11
Abbildung 7: Angriffspunkte der DOACs an der plasmatischen Gerinnung (32)	13
Abbildung 8: Flowchartdiagramm des Prozesses zur Aufnahme ins Traumaregister des MUM	17
Abbildung 9: Flowchart des Studieneinschlusses	30
Abbildung 10: Inzidenz des KEP in Abhängigkeit der ATCT A) im Gesamtkollektiv und B) unter DOAC Einnahme.....	36
Abbildung 11: Vergleich der ATCT mit und ohne DOAC-Einnahme im Boxplot	36
Abbildung 12: Vergleich der ATCT bei den unterschiedlichen OP-Techniken im Boxplot	43
Abbildung 13: Verteilung des KEP im Gesamtkollektiv als Repräsentation für alle Subgruppen.....	48
Abbildung 14: Heatmap der Korrelationsanalyse nach Pearson.....	51
Abbildung 15: Verteilung der logarithmierten Propensity Scores in der Interventions- und Kontrollgruppe (ATCT > 24 h vs. ATCT < 24 h)	54
Abbildung 16: Standardisierte Mittelwertdifferenz der Effektstärke der Kovariablen bei Intervention ATCT >24 Stunden (vor und nach dem Matching-Prozess).....	54
Abbildung 17: Verteilung der logarithmierten Propensity Scores in Interventions- und Kontrollgruppe (DOAC vs. Non-DOAC)	55
Abbildung 18: Standardisierte Mittelwertdifferenz der Effektstärke der Kovariablen bei Intervention DOAC-Therapie (vor und nach dem Matching-Prozess).....	56
Abbildung 19: Verteilung der logarithmierten Propensity Scores in Interventions- und Kontrollgruppe (TEP vs. OS).....	57
Abbildung 20: Standardisierte Mittelwertdifferenz der Effektstärke der Kovariablen bei Intervention Totalendoprothese und Kontrolle Osteosynthese (vor und nach dem Matching-Prozess)	57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ASA Physical Status Classification System (28,43)	20
Tabelle 2: Erhobene Parameter und deren Herkunft	22
Tabelle 3: Zusammenfassung der Endpunkte und Variablen	22
Tabelle 4: Charakteristika der Patient*innen des Gesamtkollektivs und nach Stratifizierung gemäß OP-Zeitpunkt	33
Tabelle 5: Endpunkte im Gesamtkollektiv und nach Stratifizierung gemäß OP-Zeitpunkt	33
Tabelle 6: Charakteristika der Patient*innen nach Stratifizierung gemäß Antikoagulationsstatus	37
Tabelle 7: Endpunkte nach Stratifizierung gemäß Antikoagulationsstatus	37
Tabelle 8: Charakteristika der Patient*innen nach Stratifizierung gemäß OP-Zeitpunkt je in DOAC- und Non-AK-Gruppe	41
Tabelle 9: Endpunkte nach Stratifizierung gemäß Antikoagulation je in DOAC- und Non-AK- Gruppe	41
Tabelle 10: Charakteristika der Patient*innen nach Stratifizierung gemäß OP-Technik	43
Tabelle 11: Endpunkte nach Stratifizierung gemäß OP-Technik	44
Tabelle 12: Charakteristika der Patient*innen nach Stratifizierung gemäß OP-Zeitpunkt je in OS- und TEP-Gruppe	47
Tabelle 13: Endpunkte nach Stratifizierung gemäß OP-Zeitpunkt je in OS- und TEP-Gruppe	47
Tabelle 14: Post-hoc Power-Analyse des Gruppenvergleichs der Inzidenz des KEP	49
Tabelle 15: Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionsanalyse	52
Tabelle 16: Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse	52

1 Einleitung

1.1 Geschichte der Diagnostik und Therapie hüftnaher Frakturen

„Die Materie von den Brüchen des Schenkelbeinhalses ist ein so ödes und unbearbeitetes Feld, als je eines in der ganzen Chirurgie, und die Kurmethoden, die die Wundärzte angewendet haben, sind theils so verschieden und widersprechend, theils so zwecklos, und sogar zweckwidrig, daß dieser Gegenstand wohl ernsthaftester Betrachtung verdient.“ (1)

So sehr der geneigte Leser sich angehalten fühlen mag, seiner Zustimmung Ausdruck zu verleihen, so sehr sollten diese Zeilen uns historische Mahnung und wissenschaftlicher Ansporn zugleich sein. Von dem Chirurgen Herrmann Josef Brünninghausen in seinem Buch „Über den Bruch des Schenkelbeinhalses“ vor über 200 Jahren geäußert, geben diese Zeilen in ihrer nüchternen Richtigkeit den Schrecken, den die Diagnose Schenkelhalsfraktur lange Zeit verbreitete, nicht ansatzweise wieder. Mit Folter-ähnlichen Instrumenten zur Extension und Repositionierung der Fraktur waren Betroffene über Wochen und Monate ans Bett gefesselt (Abbildung 1). Wer der Fraktur nicht unmittelbar erlag, wurde oftmals Opfer der immobilisationsbedingten Komplikationen, wie Pneumonie, Lungenembolie und Sepsis. Die Diagnose Schenkelhalsfraktur kam somit oftmals einem Todesurteil gleich. Erst die Entwicklung der operativen Frakturversorgung, begünstigt durch andere Meilensteine der Medizin, wie die Röntgendiagnostik, das Aufkommen der Anästhesie und die Einführung der Antisepsis, führte zum therapeutischen Durchbruch und beendete die von Brünninghausen zurecht beklagte Inkonsistenz der Behandlung (2).

Seit der Erstbeschreibung der Schenkelhalsfraktur durch den berühmten französischen Chirurgen Ambroise Paré in seinem Buch „Les Oevres des M.A. Paré“ aus dem Jahre 1575 haben viele bedeutende Mediziner einen Beitrag zu Klassifizierung, Diagnostik und Therapie geleistet (2,3). Die korrekte Diagnose einer Schenkelhalsfraktur, deren Lokalisation und die Abgrenzung zur Luxation war bereits im 18. Jahrhundert durch die detaillierten Beschreibungen der Symptome durch Lorenz Heister, Professor für Anatomie und Chirurgie,

und den französischen Chirurgen Jean Petit möglich. Johann David Metzger, Königsberger Professor für Arzneiwissenschaften und Leibarzt von Friedrich Wilhelm II., fasste 1791 in seinem „Handbuch der Chirurgie“ die Symptome der Schenkelhalsfraktur zusammen und beschrieb als spezifisches Merkmal insbesondere eine Außenrotation und Verkürzung des betroffenen Beines (2,4), eine Blickdiagnose, die bis heute Anwendung findet. Trotz anatomischer und mechanischer Kenntnisse über die Schenkelhalsfraktur blieben therapeutische Optionen demgegenüber limitiert, verbunden mit einer ungünstigen Prognose. (5). Die erste erfolgreiche operative Stabilisierung einer Schenkelhalsfraktur gelang 1875 Franz König durch eine Verschraubung, während B. v. Langenbeck zuvor bei diesem Versuch noch gescheitert war und sein Patient an einer Infektion verstarb. Von den ersten Versuchen der Diagnose und Therapie der Schenkelhalsfraktur bis zum heutigen operativen Standard bedurfte es über Jahrhunderte hinweg chirurgischen Geschicks, Erfindungsreichtum und fortschreitender Entwicklungen in vielen Bereichen der Medizin, sodass heutzutage eine Schenkelhalsfraktur kein Todesurteil mehr darstellt, sondern auch bei hochbetagten Patient*innen eine beherrschbare Erkrankung ist (2,6).

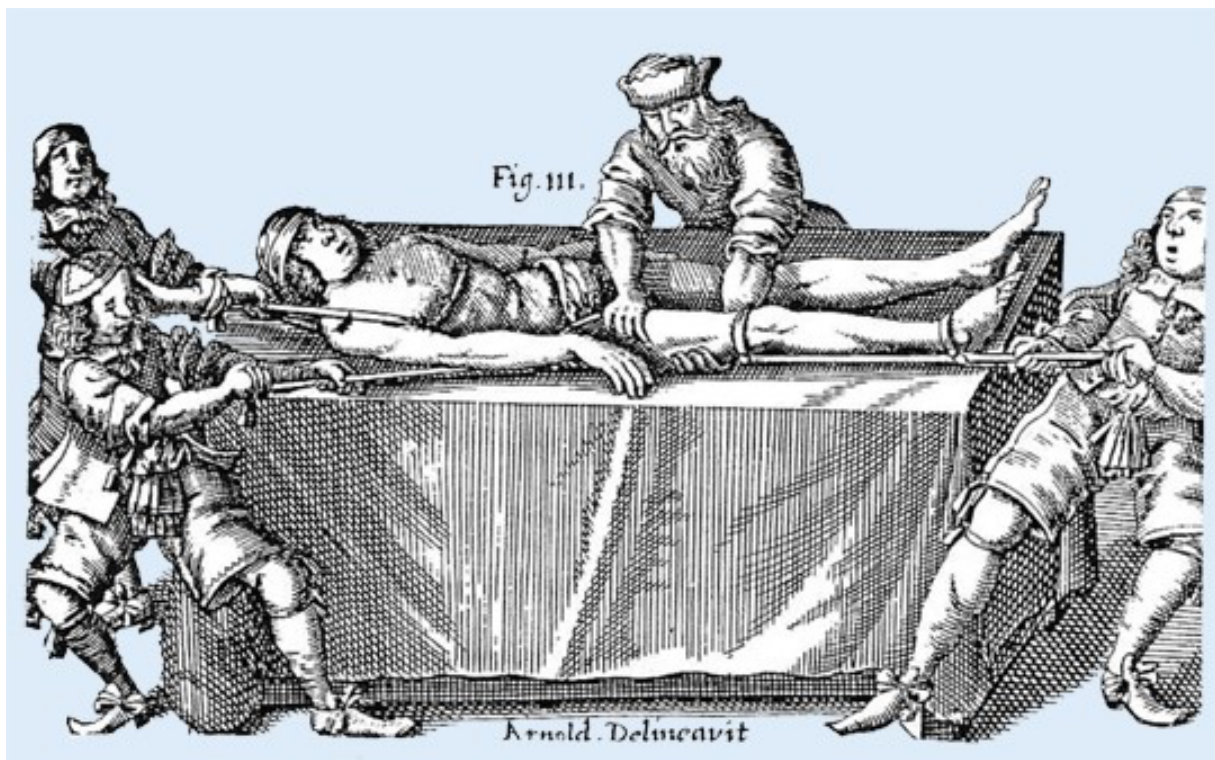


Abbildung 1: Therapie der Schenkelhalsfraktur im 17. Jahrhundert durch Repositionierung und Extension (5)

1.2 Epidemiologie und Ätiologie

Unter einer hüftgelenknahen Fraktur versteht man einen Bruch im proximalen, zum Hüftgelenk weisenden Teil des Femurs. Abhängig von der anatomischen Lokalisation des Bruchs wird zwischen einer Schenkelhalsfraktur, einer pertrochantären und einer subtrochantären Fraktur unterschieden (7,8). Gemeinhin und so auch in dieser Arbeit bezieht sich der Terminus „hüftgelenknahe Fraktur“ bzw. „Hüftfraktur“ zusammenfassend auf die beiden zuerst genannten Entitäten. Abbildung 2 zeigt die Einteilung hüftgelenknaher Frakturen schematisch.

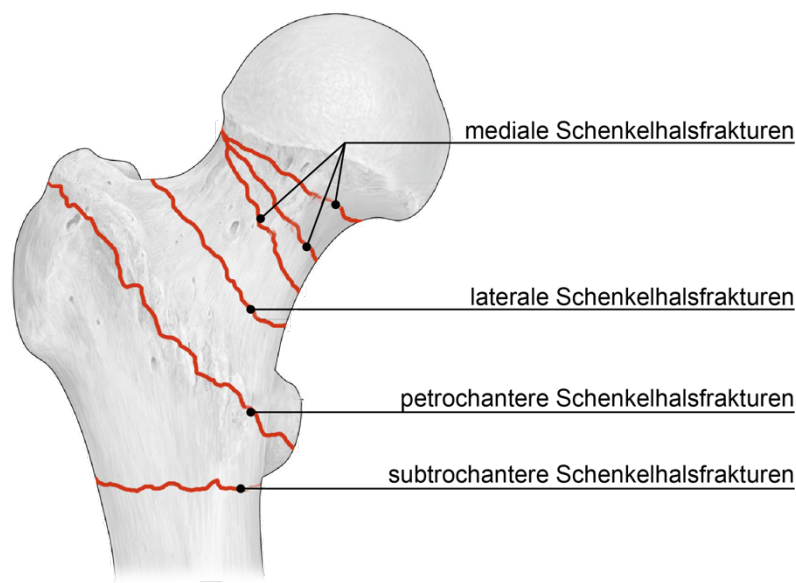


Abbildung 2: Einteilung der proximalen Femurfrakturen (8)

In Deutschland kam es im Jahr 2019 zu ca. 155.400 primären hüftgelenknahen Frakturen, wovon ca. 81.570 Fälle auf Schenkelhalsfrakturen und ca. 73.785 Fälle auf pertrochantäre Frakturen entfielen. Die jeweilige Inzidenz lag bei 120 bzw. 109 von 100.000 Einwohnern. In einem Zehn-Jahres-Zeitraum bedeutet das gegenüber 2009 einen Zuwachs von jeweils gut 20% für beide Entitäten (9). Europaweit belief sich die Zahl an Hüftfrakturen im Jahre 2010 auf ca. 600.000. In den USA liegt sie aktuell bei jährlich ca. 258.000 und wird auf bis zu 500.000 im Jahre 2040 geschätzt (10–12). Die hüftgelenknahe Fraktur ist vorwiegend eine Verletzung des höheren Lebensalters, da es mit steigendem Alter zu Veränderungen der Knochenstruktur kommt. Die Knochen werden insgesamt poröser, begleitet von zunehmenden Mikrorissen in

1 EINLEITUNG

der Kortikalis, die bei Frauen schneller akkumulieren als bei Männern. Aufgrund des demographischen Wandels wird voraussichtlich die Prävalenz hüftgelenknaher Frakturen weiter steigen (7,13,14). Obwohl die altersstandardisierte Inzidenz in vielen Ländern allmählich sinkt, wird dies durch die Alterung der Bevölkerung weit überkompensiert. Die weltweite Zahl von Hüftfrakturen wird von 1,26 Millionen im Jahr 1990 auf schätzungsweise 4,5 Millionen im Jahr 2050 ansteigen und es wird angenommen, dass global 18 % aller Frauen und 6 % aller Männer betroffen sein werden. Die damit assoziierten direkten Kosten sind immens, da Hüftgelenkfrakturen oft mit langer Hospitalisierung und anschließender Rehabilitation verbunden sind. Ökonomische Aspekte der Behandlung derartiger Frakturen gewinnen daher zunehmend an Relevanz (7,10,15).

In Deutschland wurden im Jahr 2004 die mit Hüftgelenkfrakturen und deren Versorgung entstandenen Kosten auf 2,77 Milliarden Euro beziffert. Bis 2030 könnten die Kosten für Hüftgelenkfrakturen aufgrund der alterungsbedingt steigenden Inzidenz bei näherungsweise 3,85 Milliarden Euro liegen (16,17).

Ursächlich für eine Hüftgelenkfraktur des älteren Menschen ist zumeist ein Sturz aus Standhöhe oder niedriger Sitzhöhe auf die Hüfte (Niedrigrasanztrauma); seltener und vorwiegend jüngere Menschen betreffend sind Hochrasanztraumata wie ein Sturz mit dem Fahrrad oder beim Skifahren. Daneben bilden chronische Überlastung und Insuffizienzfrakturen z.B. bei Osteoporose einen weiteren möglichen Entstehungsmechanismus.

Mit einem Durchschnitt von 80 Jahren ist das Alter der Hauptrisikofaktur für eine Hüftgelenkfraktur, insbesondere gepaart mit Erscheinungen von Gebrechlichkeit. Osteoporose und Muskelatrophie begünstigen das Auftreten von Hüftgelenkfrakturen bereits bei geringen Traumata; Frauen sind mit einem Verhältnis von 3-3,5:1 deutlich häufiger betroffen als Männer. Erschwerend kommt hinzu, dass sich mit nachlassendem Sehvermögen, Gangunsicherheit und Koordinationsstörungen im Alter zunehmende Begleiterscheinungen entwickeln, die dem Entstehungsmechanismus des Sturzes Vorschub leisten (15,17,18).

1.3 Anatomie des Hüftgelenks und Klassifikation von Hüftgelenkfrakturen

Der Oberschenkelkopf ist über den Schenkelhals, der nach distal durch den Trochanter major und den Trochanter minor (Trochanterregion) begrenzt wird, mit dem Schaft des Knochens verbunden. Eine Schenkelhalsfraktur verläuft durch den Schenkelhals, eine pertrochantäre Fraktur hingegen liegt etwas weiter distal in der Trochanterregion. Beim Hüftgelenk handelt es sich um ein durch einen ausgeprägten Muskel-Band-Apparat gut gesichertes Kugelgelenk, wodurch Beweglichkeit und Stabilität zugleich gewährleistet werden. Die Abbildungen 3 und 4 zeigen schematisch den Aufbau eines Hüftgelenks mit den wichtigsten ossären Strukturen und stabilisierenden Bandstrukturen jeweils von ventral und dorsal (19). An den knöchernen Strukturen setzen die das Hüftgelenk mobilisierenden und sichernden Muskeln an (Abbildung 5) (8,20).

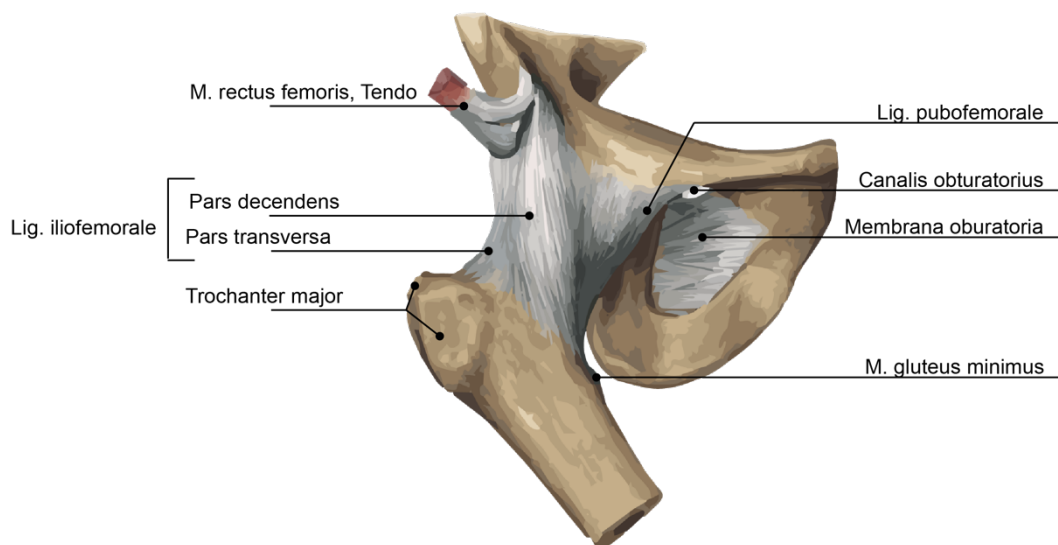


Abbildung 3: Bandstrukturen des Hüftgelenks von ventral (19)

1 EINLEITUNG

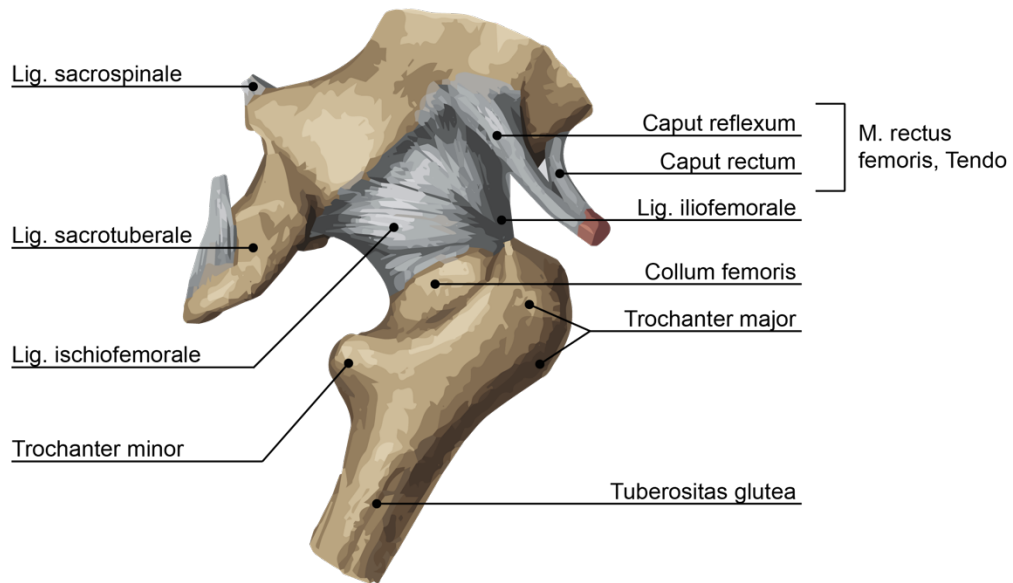


Abbildung 4: Bandstrukturen des Hüftgelenks von dorsal (19)

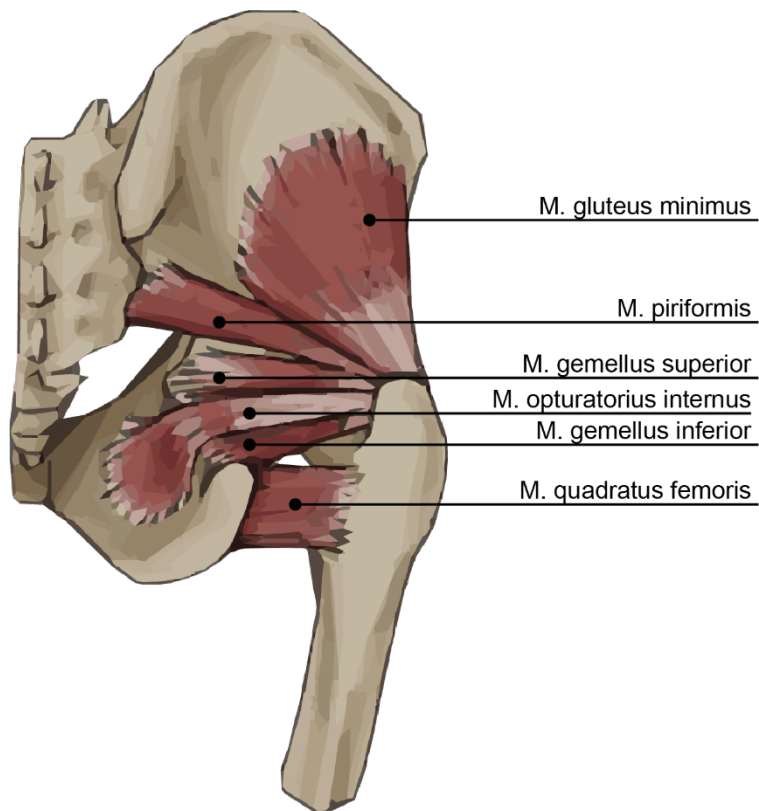


Abbildung 5: Muskulatur des Hüftgelenks (19)

Aus den anatomischen Begebenheiten und dem Muskelzug erklären sich Symptome, Wahl und Zeitpunkt der Therapie sowie mögliche Komplikationen einer Hüftgelenkfraktur. Für die Beurteilung des Risikos einer avaskulären Hüftkopfnekrose als einer gefährlichen Komplikation nach Hüftgelenkfraktur ist die vaskuläre Anatomie und Gefäßversorgung von

besonderer Relevanz. Die neurologische Anatomie der Hüftmuskulatur gilt es bei der operativen Versorgung einer Hüftgelenkfraktur zu berücksichtigen, um nervale Verletzungen und sich daraus ergebende Komplikationen zu vermeiden (7,21).

Eine erste Einteilung der Hüftgelenkfrakturen erfolgt anhand der topographischen Beziehung der Frakturlinie zur Gelenkkapsel; unterschieden werden intra- und extrakapsuläre Frakturen. Bei der Schenkelhalsfraktur handelt es sich um eine intrakapsuläre Fraktur, während eine pertrochantäre Fraktur extrakapsulär verläuft. Symptomatik und therapeutisches Vorgehen sind aber bei beiden Formen ähnlich, weswegen sie gemeinsam betrachtet werden können.

Für alle Formen von Frakturen und so auch für Hüftgelenkfrakturen gibt es die allgemein gültige AO-Klassifikation, die eine Fraktur nach der Lokalisation des entsprechenden Knochens und dem Frakturort innerhalb des jeweiligen Knochens bewertet. Für die Schenkelhalsfraktur im Speziellen existieren noch zwei weitere, funktionell orientierte Klassifikationen. Die Garden-Klassifikation bemisst die Schwere der Fraktur nach dem Risiko einer Perfusionsstörung des Femurkopfes, trägt also der vaskulären Anatomie des Hüftgelenks Rechnung. Die Pauwels-Klassifikation zieht mechanische Aspekte heran und stuft die Fraktur nach Dislokationsrisiko und damit verbundenem Heilungsprozess ein (7,21,22).

1.4 Symptomatik und Diagnostik

Typische Symptome einer Hüftgelenkfraktur sind Schmerzen im Bereich der Hüfte und Leiste, teils nach distal bis ins Knie ausstrahlend, eine Fehlstellung des betroffenen Beins, klassischerweise mit Verkürzung und Außenrotation, und eine Bewegungseinschränkung mit der Unfähigkeit, das Bein gestreckt zu heben. In den meisten Fällen besteht zudem wegen der frakturbedingten Instabilität die Unfähigkeit, zu stehen und zu gehen.

Neben der körperlichen Untersuchung unter Berücksichtigung von Schmerz, Gefäß- und Nervenverletzungen (periphere Durchblutung, Motorik, Sensorik), wird eine Hüftgelenkfraktur bildgebend diagnostiziert. Primärverfahren ist eine Röntgenaufnahme des Beckens zur Beurteilung der Frakturlinie und möglicher Dislokationen. Anhand dieser Befunde erfolgt die

Zuordnung gemäß der unter 1.3 genannten Klassifikationen. Ergänzend und unterstützend kann die bildgebende Diagnostik bei unklarem Röntgenbefund oder potenziellen Begleitverletzungen auf eine Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) ausgeweitet werden (18,23,24).

1.5 Therapie von Hüftfrakturen

Primäres Ziel bei der Versorgung einer Hüftgelenkfraktur ist die Wiederherstellung der Stabilität als Voraussetzung für eine möglichst frühe Mobilisation und volle Belastbarkeit des Gelenks. Daran anschließend gilt es das Risiko postoperativer Komplikationen wie Thrombosen, Pneumonien oder Wundheilungsstörungen zu vermindern. Laut der S2e-Leitlinie „Schenkelhalsfraktur des Erwachsenen“ stellt eine Hüftgelenkfraktur einen Hochrisikofaktor für eine Thrombose dar (24).

Von untergeordneter Bedeutung ist die konservative Therapie, die stabilen Frakturen ohne Dislokation vorbehalten ist und bei multimorbiden Patient*innen verfolgt wird, bei denen das Risiko eines perioperativen Versterbens so hoch ist, dass es einen möglichen Operationserfolg überwiegt. Das therapeutische Verfahren der Wahl ist die Operation; eingestuft als dringlicher Eingriff, sollte der Operationszeitpunkt möglichst früh, aber jedenfalls innerhalb von 24 Stunden nach dem Trauma gewählt werden, da dies mit einer geringeren Inzidenz an postoperativen Komplikationen verbunden ist (25). Grundsätzlich unterschieden werden hüftkopferhaltende, osteosynthetische Techniken und gelenkersetzende Verfahren (Endoprothese). Die Auswahl richtet sich nach Alter, Mobilität und Begleiterkrankungen der Patient*innen sowie dem Dislokationsgrad der Fraktur. Tendenziell wird bei jungen Patient*innen und gering bis nicht dislozierten Frakturen ein osteosynthetisches Verfahren angestrebt, während bei älteren Patient*innen und ausgeprägtem Dislokationsgrad eine endoprothetische Versorgung bevorzugt wird (18,23,24,26).

Für Operationen im Allgemeinen und so auch konkret bei Hüftgelenkfraktur-Operationen von Relevanz ist der Gerinnungsstatus der Patient*innen, der in die Entscheidung insbesondere

des Operationszeitpunkts miteinfließen muss. Nähere Angaben zur Blutgerinnung und Gerinnungshemmung finden sich in Kapitel 1.7.

1.6 Anästhesiemethoden

Für die Planung der Operation muss auch das geeignete Narkoseverfahren miteinbezogen werden, angepasst an den Allgemeinzustand und den Gerinnungsstatus der Patient*innen. Mit der Allgemeinanästhesie/Vollnarkose steht eine unter Gerinnungsgesichtspunkten unproblematische und immer anwendbare Option zur Verfügung. Gerade aber bei älteren Menschen, der hauptsächlich von Hüftgelenkfrakturen betroffenen Bevölkerungsgruppe, ist die Allgemeinanästhesie mit erhöhtem Risiko kognitiver Beeinträchtigungen nach der Operation und perioperativer Mortalität verbunden (27).

Diesem Umstand Rechnung tragend, kann als Alternative ein sog. rückenmarksnahes oder neuroaxiales Verfahren, hier insbesondere die Spinalanästhesie zur Anwendung kommen, bei der gezielt die untere Körperhälfte und somit auch das Fraktur- und Operationsgebiet betäubt wird und dadurch eine Wirkung auf das Gehirn ausbleibt. Bei der Spinalanästhesie wird ein Lokalanästhetikum von dorsal am Rücken zwischen den Wirbelkörpern hindurch in den Liquorraum injiziert. Wegen des Risikos einer rückenmarksnahen Blutung und damit potenziell einhergehender Schädigung des Rückenmarks bedarf dieses Verfahren aber zwingend eines intakten Gerinnungsstatus; eine eingeschränkte Gerinnung, bspw. durch Einnahme blutverdünnender Medikamente schließt dieses Verfahren aus. Beide genannten Anästhesiemethoden können durch ein sog. Regionalverfahren (z.B. Femoraliskatheter) zur postoperativen Schmerztherapie ergänzt werden (28,29).

1.7 Gerinnung und Antikoagulation

Die Blutgerinnung lässt sich mit der primären und der sekundären Hämostase in zwei Abschnitte untergliedern.

1 EINLEITUNG

In einem ersten Schritt dient die Thrombozyten-basierte primäre Hämostase der Bildung eines suffizienten, wenn auch noch instabilen vorläufigen Gerinnsels (weißer Thrombus, Abscheidungsthrombus), an den Fibrinogen (Faktor I) gebunden ist.

Ziel der sich daran anschließenden sekundären plasmatischen Hämostase ist die Stabilisierung dieses vorläufigen Gerinnsels durch die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin (Faktor Ia). Die weiteren Ausführungen zur Gerinnung und der nachfolgend beschriebenen Gerinnungshemmung beziehen sich auf die sekundäre Hämostase.

Diese wird über Gerinnungsfaktoren im Blut vermittelt und lässt sich der Übersicht halber in einen extrinsischen (v.a. Faktor VII) und einen intrinsischen Weg (v.a. Faktoren VIII und IX) unterteilen. Beide münden in einer gemeinsamen Endstrecke, an deren Ende die Aktivierung von Fibrinogen zu Fibrin und damit die Stabilisierung des Gerinnsels steht. Im Detail läuft diese gemeinsame Endstrecke wie folgt ab: Faktor X aktiviert im Verbund mit Faktor V Prothrombin (Faktor II) zu Thrombin (Faktor IIa). Diesem kommen zwei wesentliche Aufgaben zu. Zum einen die Spaltung von Fibrinogen zu Fibrin, das sich wie ein stabilisierendes Netz zwischen die Thrombozyten des Gerinnsels legt; zum anderen die Aktivierung von Faktor XIII, der als zusätzlicher Stabilisierungsfaktor das Gerinnsel final verfestigt, indem er eine Quervernetzung zwischen den gebildeten Fibrin-Monomeren vermittelt. Abbildung 6 zeigt schematisch die primäre und sekundäre Hämostase (30).

1 EINLEITUNG

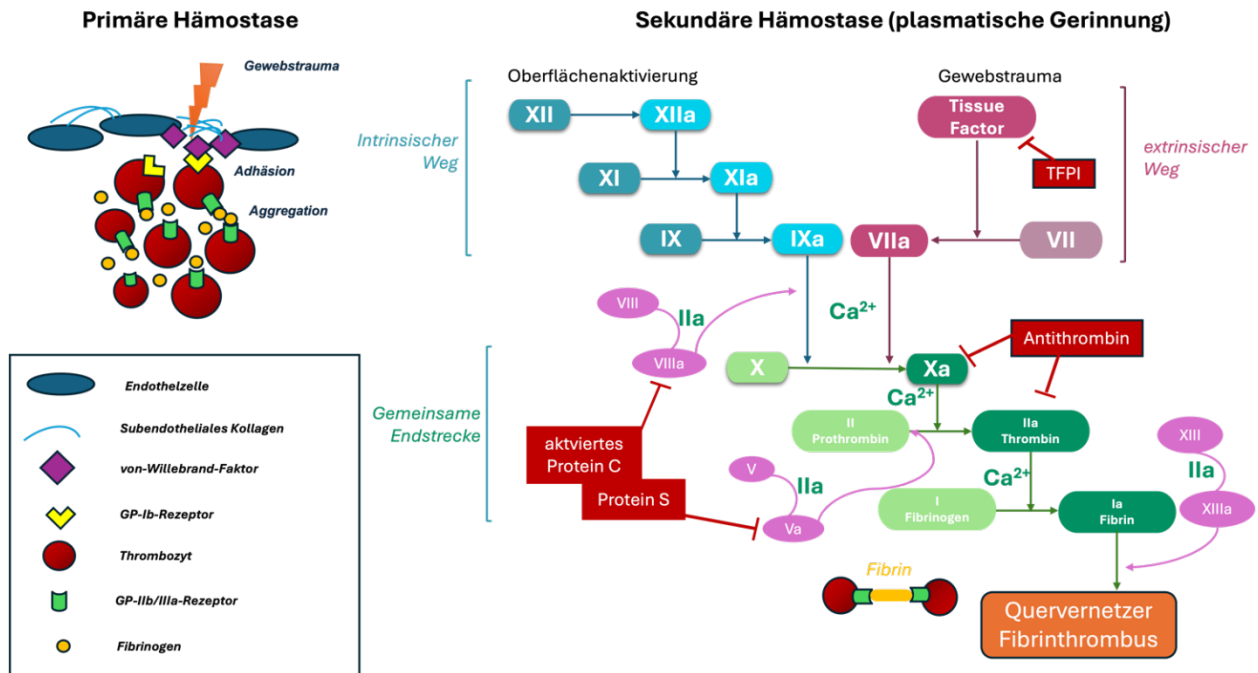


Abbildung 6: Schematische Darstellung der primären und sekundären Hämostase (30)

Die Gerinnungshemmung (Antikoagulation) zur Prophylaxe und Therapie thrombembolischer Ereignisse beruht auf einer pharmakologischen Beeinflussung der plasmatischen Hämostase. Unterschieden werden indirekte Antikoagulantien, deren Wirkung durch Co-Faktoren oder eine Synthesehemmung der Gerinnungsfaktoren vermittelt wird, und die direkten Antikoagulantien, die unmittelbar an den Gerinnungsfaktoren angreifen (Direkte Orale Antikoagulantien, DOACs).

Zu den indirekten Antikoagulantien zählen Heparine, die über eine erhebliche Verstärkung des körpereigenen Antithrombins zu einer Hemmung von Thrombin und Faktor X führen, während Coumarine als Vitamin-K-Antagonisten (VKA) die Synthese der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X unterbinden. Über Protamin im Falle der Heparine und Konakion bzw. Prothrombinkonzentrat (PPSB) im Falle der Coumarine sind beide Medikamentengruppen einfach und zielgerichtet antagonisierbar. Des Weiteren sind mit der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) für die Heparine und dem Quick-Wert/ Internationalized Normalized Ratio (INR) für Coumarine spezifische Laborparameter für die Überwachung und Steuerung dieser Medikamente entwickelt worden.

Demgegenüber besteht für DOACs, bei denen man zwischen direkten IIa-Inhibitoren (z.B. Dabigatran) und direkten Xa-Inhibitoren (-xabane, z.B. Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) unterscheidet, ein Defizit bei der Diagnostik ihrer Einnahme und Wirkung zum Zweck einer Antagonisierung insbesondere in Notfallsituationen. Die klassischen Laborparameter aPTT und Quick/INR lassen nur unzureichenden Schluss über das Ausmaß einer DOAC-Wirkung zu. Abbildung 7 zeigt schematisch, an welchen Stellen der Gerinnungskaskade DOACs wirken. Es besteht zwar mit Idarucizumab gegen Dabigatran und mit Andexanet alfa gegen die Xa-Inhibitoren Rivaroxaban und Apixaban die Möglichkeit einer Antagonisierung, diese ist jedoch so kostspielig, dass sie der absoluten Notfallsituation vorbehalten ist und den sicheren, bislang aber zeitaufwändigen Nachweis einer DOAC-Wirkung erfordert. Gegenüber den VKAs zeigen sich DOACs von Vorteil im Hinblick auf schwerwiegende Blutungskomplikationen, insbesondere intrakranielle Blutungen. Des Weiteren sind sie günstiger in der praktischen Handhabung, bedürfen sie doch – anders als die VKAs – keiner regelmäßigen Überwachung des Gerinnungsstatus mit ggf. konsekutiver Dosisanpassung. Eine durch Nieren- oder Leberfunktionsstörungen beeinträchtigte Elimination der DOACs kann hingegen zu einer Akkumulation mit verlängerter Wirkdauer führen. Seit ihrer Zulassung um das Jahr 2010 haben DOACs die VKAs aufgrund ihres besseren Nutzen-Risiko-Verhältnisses, der einfacheren Handhabung sowie der geringeren Nebenwirkungen und Medikamenteninteraktionen weitgehend abgelöst (28,30–35). Auf diese spezielle Gruppe der DOACs im Kontext der operativen Versorgung von Femurfrakturen soll im Zuge dieser Arbeit ein besonderes Augenmerk gelegt werden.

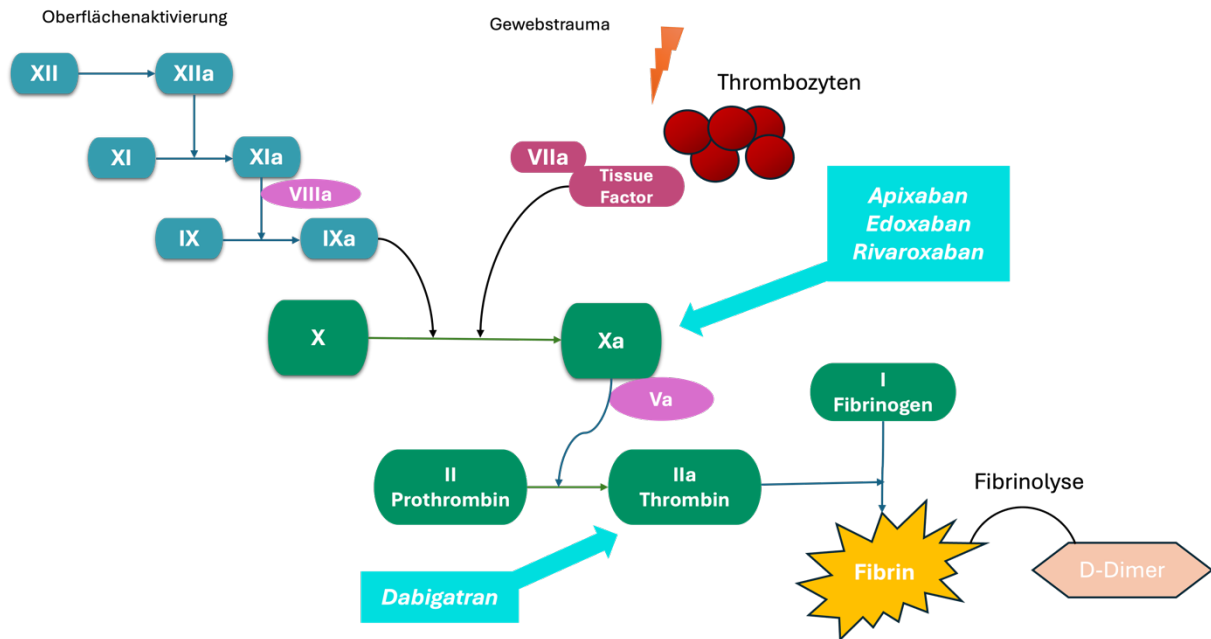


Abbildung 7: Angriffspunkte der DOACs an der plasmatischen Gerinnung (32)

1.8 Zielsetzung und Hypothesen

Der demographische Wandel mit der Alterung der Bevölkerung führt zu einem im Zuge dieser Arbeit behandelten spezifischen Konflikt: Eine größer werdende Anzahl an Hüftgelenkfrakturen trifft auf eine ebenfalls größer werdende Anzahl antikoagulierter Patient*innen, was für eine operative Versorgung grundsätzlich eine Herausforderung darstellt. Speziell erschwert wird diese Konstellation durch den Umstand, dass wegen des günstigen Wirkungs- und Nebenwirkungsprofils (geringere Rate an Blutungskomplikationen) eine Verschiebung der Antikoagulantien hin zu den DOACs stattgefunden hat, diese sich aber zugleich einer Überwachung durch die klassischen Laborwerte (Thrombozyten, Quick, aPTT) entziehen. Verkomplizierend kommt hinzu, dass es für DOACs, anders als für VKAs, keine standardisierten Medikamentenspiegel gibt, da die Varianz der Plasmakonzentration auch bei den klinisch üblichen DOAC-Dosierungen sehr groß ist. Empfohlen wird daher für die Planung der Operation lediglich Art und Dosis des DOACs, letzten Einnahmezeitpunkt und Nierenfunktion sowie das chirurgische Verfahren mit Blutungswahrscheinlichkeit miteinzubeziehen (32).

Die Herausforderung besteht also in der leitliniengemäßen Anforderung einer möglichst zügigen operativen Versorgung auch bei speziell mit DOACs antikoagulierten Patient*innen. Die übergeordnete Frage ist, was schwerer für das Operations-Outcome wiegt, DOAC-Einnahme oder Operationszeitpunkt und ob gegebenenfalls weitere prädiktive Faktoren für ein schlechtes Outcome eine Rolle spielen. Aktuell besteht aber Unsicherheit über den optimalen Operationszeitpunkt für dieses spezielle Kollektiv. Für klare Empfehlungen ist die Datenlage bislang nicht eindeutig genug, in der Praxis stellt sich aber aus Sorge vor intra- und postoperativen Blutungskomplikationen zumeist eine Verzögerung der Operation dar (36–39). Erste retrospektive Studien deuten jedoch darauf hin, dass ein zeitgerechter chirurgischer Eingriff auch unter DOAC-Einnahme sicher durchgeführt werden kann (32,37,40). Die hier vorgelegte retrospektive Studie hat das Ziel, basierend auf einer großen Fallzahl, die Datenbasis zum klinischen Umgang von Patient*innen mit Hüftgelenkfraktur unter DOAC-Therapie zu erweitern. Dazu wurde neben DOAC-Einnahme und OP-Zeitpunkt auch die OP-Technik als Variable für das Outcome mit in die Analyse einbezogen. Das Outcome der operativen Versorgung von Hüftgelenkfrakturen unter expliziter Berücksichtigung von DOAC-Einnahme, OP-Zeitpunkt und OP-Technik ist bisher nicht untersucht worden. Durch diese Analyse sollen im Rahmen der vorliegenden Arbeit folgende Aspekte behandelt werden:

---- Können Patient*innen unter DOAC-Therapie ohne erhöhtes Komplikationsrisiko, insbesondere im Hinblick auf Blutungskomplikationen und hämodynamische Stabilität, frühzeitig, also idealerweise innerhalb eines 24-Stunden-Zeitfensters operiert werden?

---- Führt eine (bewusste) Verzögerung des Operationszeitpunkts zu einem vermehrten Auftreten von Komplikationen und ist somit als singulärer Risikofaktor zu werten?

---- Zusätzlich soll der Einfluss weiterer Risikofaktoren, insbesondere der OP-Technik, auf das Outcome der Operation in den Blick genommen werden.

Zur Bemessung des Operations-Outcomes wurde ein kombinierter Endpunkt aus innerklinischem Versterben, dem intra- oder postoperativen Auftreten eines

thrombembolischen Ereignisses und einem durchgeführten Revisionseingriff als primärer Endpunkt definiert. Sekundäre Endpunkte waren der intraoperative Blutverlust, die intraoperative Transfusion labiler Blutprodukte und die postoperative Verlegung auf eine Intensivstation (ITS) oder Überwachungsstation (Intermediate Care, IMC).

2 Methoden

2.1 Datenerhebung

2.1.1 Ethikvotum und Grundlage der Datenauswertung

Nach Genehmigung durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU München (Projektnummer 20-345) wurde eine retrospektive Analyse der Daten aller Patient*innen durchgeführt, die im Zeitraum vom 01.01.2018 bis zum 31.12.2019 eine primäre hüftgelenksnahe Fraktur erlitten haben und daraufhin am LMU Klinikum München operativ versorgt wurden. Das Traumaregister des Muskuloskelettalen Universitätszentrums der LMU München (MUM) diene als Grundlage für die Auswertung. Im Traumaregister werden nach ICD-Code verschlüsselt alle Patient*innen mit hüftgelenksnaher Fraktur gelistet. Prinzipiell wird im Traumaregister bei der operativen Therapie von Hüftgelenkfrakturen zwischen Prothesenversorgung und Versorgung mittels Osteosyntheseverfahren unterschieden. Zusätzlich wird die Zeit zwischen Aufnahme ins Klinikum und der Operation dokumentiert. Die für den Einschlusszeitraum zu berücksichtigenden Patient*innen wurden aus dem Traumaregister des MUM selektiert und die für die Studie relevanten Informationen mit den klinischen Daten aus dem Anästhesie Informations Management System (AIMS, hier: NarkoData IMESO IT GmbH, Deutschland) und dem Krankenhaus Informations System (KIS, hier: KAS®, SAP Deutschland SE & Co. KG, Walldorf, Deutschland) zusammengeführt. Die Aufnahme ins Traumaregister für hüftgelenksnahe Frakturen ist durch genaue Einschlusskriterien geregelt. Hierbei werden nur bestimmte Diagnosen und Operationsverfahren berücksichtigt. Eine detaillierte Auflistung aller ICD-Codierungen (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) und OPS-Codierungen (Operationen- und Prozeduren Schlüssel), die als Aufnahmekriterium für das Traumaregister dienen, befindet sich in im Anhang. Abbildung 8 zeigt den Prozess der Aufnahme ins Traumaregister im Flowchart.

2 METHODEN

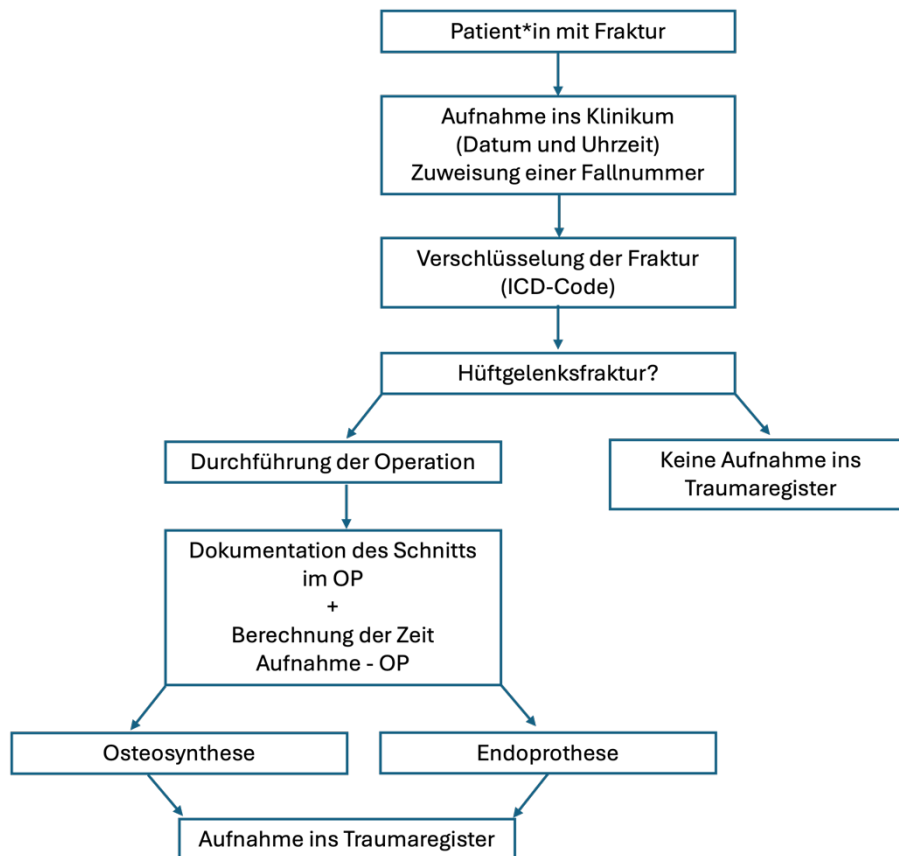


Abbildung 8: Flowchartdiagramm des Prozesses zur Aufnahme ins Traumaregister des MUM

2.1.2 Datenintegration und Einschlusskriterien

Die Integration der Daten aus dem Traumaregister, dem AIMS und dem KIS sowie die weitere Datenverarbeitung erfolgte in Python 3.6.9 mithilfe der Bibliothek Pandas 0.24.2 (41,42). Zunächst wurde dafür je eine CSV-Datei (Comma Separated Values) der Daten des Traumaregisters, gegliedert nach Osteosynthese und Prothesenversorgung erstellt. Diese beiden CSV-Dateien wurden in je ein Dataframe (Datenform der Pandas Bibliothek) in Python abgelegt. Die aus dem Traumaregister extrahierten Informationen umfassten die Fallnummer der Patient*innen, das OP-Datum und die standardmäßig dokumentierte Zeit (in Stunden) zwischen Aufnahmezeitpunkt im Klinikum und Schnittzeitpunkt im OP. Das als String-Variable gespeicherte OP-Datum wurde in Python in ein Datetime-Objekt umgewandelt. Eine String-Variable enthält eine Abfolge von Zeichen, die als Text interpretiert werden. Ein Datetime-Objekt enthält als Information das Datum (Jahr, Monat, Tag), die genaue Uhrzeit (Stunden, Minuten, Sekunden) und die Zeitzone. Da sich im Traumaregister nur die Information über das

Datum des operativen Eingriffs befindet, jedoch nicht die Uhrzeit, wurde diese im generierten Datetime-Objekt standardmäßig auf 00:00:00 Uhr des jeweiligen OP-Tages gesetzt. Für jedes der digitalen Anästhesieprotokolle/Narkoseprotokolle sind in der Datenbank diverse Zeitstempel hinterlegt, insbesondere der Narkosebeginn, Zeitpunkt der Intubation, Schnitt-Naht-Zeit und Narkoseende. Mit Hilfe der Informationen aus dem Traumaregister (Fallnummer und OP-Datum mit Zeitstempel 00:00:00 Uhr) war es möglich, nach den digitalen Narkoseprotokollen in der Datenbank zu suchen. Für jede Fallnummer wurde ein Narkoseprotokoll gesucht, welches innerhalb von 23 Stunden, 59 Minuten und 59 Sekunden ab 00:00:00 Uhr des OP-Datums begonnen wurde. Die identifizierten Protokolle wurden manuell auf deren Plausibilität hinsichtlich der Art des durchgeführten Eingriffs geprüft. Unplausible Protokolle wurden für die weitere Verarbeitung ausgeschlossen. Wurde beispielsweise vor der geplanten chirurgischen Versorgung überbrückend zur Schmerztherapie singulär ein peripherer Schmerzkatheter gelegt, waren am OP-Datum zwei Protokolle hinterlegt, da jede anästhesiologische Leistung in Form eines Narkoseprotokolls digital erfasst wird. Nur das Protokoll des eigentlichen chirurgischen Eingriffs an der Hüfte wurde für die weitere Auswertung verwendet, da nur darin die zu untersuchenden intraoperativen Informationen gespeichert sind. Darüber hinaus wurden ausschließlich Eingriffe bei Patient*innen berücksichtigt, bei denen eine primäre hüftgelenksnahe oder periprothetische Fraktur vorlag und diese auch der Grund für die Aufnahme ins Klinikum war. Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patient*innen mit Revisionseingriffen, Eingriffen bei Protheseninfektion oder –luxation und Patient*innen, deren Aufnahme ins Klinikum primär aufgrund einer internistischen Diagnose erfolgte, wie beispielsweise Aufnahme aufgrund eines Harnwegsinfektes oder Myokardinfarktes und nachfolgendem innerklinischem Sturz mit hüftgelenksnaher Fraktur. Eine Verzögerung des operativen Eingriffs aufgrund eines nach Einschätzung des betreuenden Teams für die Operation ungeeigneten Gesundheitszustandes der Patient*innen führte ebenfalls zum Ausschluss aus der Studie. In diesen Fällen war die Einhaltung eines 24-Stunden-Zeitfensters nicht möglich. Für jedes Jahr der Datenerhebung (2018 und 2019) und für jede Art der operativen Versorgung (Osteosynthesen- oder

Prothesenversorgung) wurde eine Datenbank, das sog. „Patient-Dictionary“ (Python Datenstruktur) erstellt, in welches die aus dem Traumaregister, aus den Narkoseprotokollen und dem KAS extrahierten Daten der in die Studie eingeschlossenen Patient*innen eingepflegt wurden.

2.1.3 Anonymisierung

Nach Extraktion und Integration der Daten in die Python-Datenbank wurden der Datensatz anonymisiert. Identifikatoren wurden gelöscht, und den Patient*innen in der Studie wurde eine zufällig generierte Nummer zugewiesen. Zeitstempel wurden entfernt und lediglich der Zeitraum von Klinikaufnahme und Schnittzeitpunkt der Operation gespeichert. Für die weitere Verarbeitung wurde dieser anonymisierte Datensatz herangezogen.

2.1.4 Haupt- und Kovariablen

Die aus dem KAS und dem AIMS extrahierten klinischen Daten umfassten die im Folgenden als Hauptvariablen einerseits bzw. Kovariablen andererseits bezeichneten Werte. Hauptvariablen wurden zur Untersuchung der Hauptfragestellungen verwendet, während die als Kovariablen bezeichnete Werte mögliche Einflussfaktoren darstellten.

Die untersuchten Hauptvariablen waren Zeitraum zwischen Klinikaufnahme und Schnittzeitpunkt im OP, angewandte OP-Technik und DOAC-Einnahme. Die Zeit in Stunden zwischen Aufnahme ins Krankenhaus und Schnittzeitpunkt der Operation, im Folgenden als Admission-to-Cut-Time (ATCT) bezeichnet, wurde sowohl als kontinuierliche Hauptvariable in Stunden als auch als binäre Hauptvariable eingeführt; die binäre Verschlüsselung diente dazu, zwischen OP-Zeitpunkt innerhalb von oder später als 24 Stunden zu klassifizieren ($ATCT > 24h = 1$, $ATCT < 24h = 0$). Bei der OP-Technik wurde zwischen Osteosynthesenversorgung (OS) und Versorgung mittels (Total-) Endoprothese (TEP) unterschieden und dies als Art des Eingriffs ebenfalls als binäre Hauptvariable verschlüsselt ($TEP = 1$, $OS = 0$). Patient*innen, in deren Medikation einer der DOAC-Wirkstoffe Edoxaban, Apixaban, Rivaroxaban oder Dabigatran enthalten war, wurden der DOAC-Gruppe zugeordnet ($DOAC = 1$, keine Antikoagulation = 0). Da als Kontrollgruppe zur DOAC-Gruppe Patient*innen ohne jegliche

2 METHODEN

Antikoagulation definiert waren, wurden Patient*innen, die einen VKA einnahmen, aus den Subgruppenanalysen ausgeschlossen, in denen DOAC-Patient*innen mit Patient*innen ohne Antikoagulation verglichen wurden.

Die erhobenen Kovariablen zur Charakterisierung der eingeschlossenen Patient*innen umfassten das Alter, den Body-Mass-Index (BMI), das Geschlecht (m = 1, w = 0) und den American Society of Anesthesiology – Status (ASA). Der ASA-Status diente zur Abschätzung der Schwere und Anzahl der Vorerkrankungen. Patient*innen mit einem ASA-Status III oder höher (d.h. ASA > II) wurden als vorerkrankt eingestuft, während Patient*innen mit ASA-Status II oder I als nicht relevant vorerkrankt eingestuft wurden. ASA > II fungierte hierbei als binäre Variable für die weitere Auswertung (ja = 1, nein = 0). Die Verwendung des ASA-Status als binäre Variable ermöglichte eine schärfere Trennung zwischen schweren Vorerkrankungen gegenüber milden oder keinen Vorerkrankungen als es die Differenzierung nach den einzelnen ASA-Stufen erlaubt hätte. Das ASA-Klassifizierungssystem ist in Tabelle 1 dargestellt (28,43).

Tabelle 1: ASA Physical Status Classification System (28,43)

ASA-Klasse	Definition	Beispiele
I	Normaler gesunder Patient	Nicht-Raucher, minimaler Alkoholkonsum
II	Patient mit milder systemischer Erkrankung	Raucher, Schwangerschaft, gut eingestellte/r Hypertonie/Diabetes mellitus, regelmäßiger Alkoholkonsum, Adipositas BMI 30-40
III	Patient mit schwerer systemischer Erkrankung	Exazerbiertes Asthma, insulinpflichtiger Diabetes mellitus, Nierenversagen, metabolische Erkrankungen, Adipositas BMI >40
IV	Patient mit schwerer systemischer Erkrankung, die eine konstante Bedrohung für das Leben darstellt	frischer Myokardinfarkt oder Apoplex (< 3 Monate), schwere Reduktion der Ejektionsfraktion, Schock, Sepsis
V	Moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich nicht überleben wird	Rupturiertes Aortenaneurysma, Polytrauma, intrakranielle Blutung mit Masseneffekt
VI	Hirntoter Organspender	-

Zusätzlich wurde auch das durchgeführte Anästhesieverfahren als binäre Kovariable, unterteilt in Mono-Regionalverfahren (RV) und Allgemeinanästhesie (AA) mit oder ohne zusätzliches Regionalverfahren, aufgenommen (AA =1, RV = 0). Zur weiteren Charakterisierung wurden die bei Krankenhausaufnahme erhobenen Laborwerte extrahiert und als Kovariablen gespeichert. Diese umfassten Hämoglobin [g/dl], Kreatinin [g/dl], Leukozyten [G/L], Thrombozyten [G/L], Quick [%] und aPTT [s].

2.1.5 Definition der primären und sekundären Endpunkte

Als primärer Endpunkt der Studie wurde ein kombinierter Endpunkt (KEP) aus innerklinischem Versterben, dem perioperativen Auftreten eines thrombembolischen Ereignisses (TE) und einem durchgeführten Revisionseingriff innerhalb von sieben Tagen (168 Stunden) erstellt. Der KEP wurde erreicht, wenn zumindest eines der genannten drei Ereignisse eingetreten ist. Unter dem Begriff thrombembolisches Ereignis wurden venöse und arterielle Thromboembolien (z.B. Lungenarterienembolie, LAE) sowie Hirn- oder Myokardinfarkte subsumiert. Es wurde gewährleistet, dass die unter TE zusammengefassten Ereignisse nicht bereits bei Aufnahme ins Klinikum als Diagnose bestanden. Das Eintreten des KEP wurde genauso wie die dazu gehörigen Einzelereignisse binär gewertet (ja = 1, nein = 0).

Als ein sekundärer Endpunkt wurde der intraoperative Blutverlust [ml] erfasst, der im Narkoseprotokoll standardmäßig dokumentiert wird. Als weiterer sekundärer Endpunkt wurde eine notwendige intraoperative Transfusion labiler Blutprodukte (Erythrozytenkonzentrat (EK), Fresh Frozen Plasma (FFP), Thrombozytenkonzentrat (TK), Blut aus maschineller Autotransfusion (MAT, MAT-Blut)) binär erfasst. Als Transfusion wurde die intraoperative Gabe mindestens eines der genannten labilen Blutprodukte gewertet (ja = 1, nein = 0). Ein weiterer binär erfasster sekundärer Endpunkt war die postoperative Verlegung der Patient*innen entweder auf eine ITS- bzw. IMC-Station oder auf eine Normalstation (ITS/IMC = 1, Normalstation = 0). Es wurde dabei nicht unterschieden, ob die Patient*innen postoperativ geplant oder ungeplant auf ITS/IMC verlegt wurden. Tabelle 2 zeigt die für die Studie erhobenen Parameter und aus welchen Datenquellen diese stammen. Tabelle 3 fasst die Endpunkte und die erhobenen Variablen der Studie zusammen.

2 METHODEN

Tabelle 2: Erhobene Parameter und deren Herkunft

Traumaregister	AIMS	KIS
OP-Technik, ATCT	Alter, Geschlecht, BMI, ASA-Status, Medikation, Anästhesieverfahren, Blutverlust, Transfusion, Revisionseingriff, postoperative Verlegung	Laborwerte, TE, innerklinisches Versterben

BMI: Body-Mass-Index, ASA: American Association of Anesthesiology, TE: thrombembolisches Ereignis

Tabelle 3: Zusammenfassung der Endpunkte und Variablen

Primärer Endpunkt	Sekundäre Endpunkte	Hauptvariablen	Kovariablen
KEP: -TE -Revisionseingriff -Innerklinisches Versterben	-Blutverlust -Transfusion -Verlegung auf ITS/IMC	- ATCT - DOAC-Einnahme - OP-Technik	- Laborwerte - Alter - Geschlecht - BMI - ASA-Status - Anästhesieverfahren

KEP: kombinierter Endpunkt, TE: thrombembolisches Ereignis, ITS/IMC: Intensivstation/Intermediate-Care-Station, ATCT: Admission-to-Cut-Time, DOAC: Direkte orale Antikoagulantien, BMI: Body-Mass-Index, ASA: American Association of Anesthesiology

2.1.6 Ziele der statistischen Analyse

In den statistischen Auswertungen sollte untersucht werden, ob nach Hüftgelenkfraktur eine Verzögerung der chirurgischen Intervention über die von der Leitlinie eigentlich gebotenen 24 Stunden hinaus nach Aufnahme ins Krankenhaus ein prognostischer Parameter für ein schlechteres Outcome im Sinne des KEP ist (24). Beleuchtet wird dieses Thema unter Berücksichtigung einer möglichen Antikoagulation mit einem DOAC und der OP-Technik. Die Fragestellung, ob eine sichere Intervention innerhalb von 24 Stunden trotz DOAC-Einnahme möglich ist, soll ebenfalls untersucht werden; ergänzt um den Aspekt, welchen Einfluss die erhobenen Kovariablen, wie präoperative Laborwerte, Alter, Geschlecht etc. auf den kombinierten Endpunkt haben. In der Primäranalyse sollte das Gesamtkollektiv zunächst charakterisiert und durch die gezielte Stratifizierung gemäß der definierten Hauptvariablen sollten die genannten Fragestellungen untersucht werden. Die jeweiligen Gruppen wurden dann anhand von Hypothesentests auf Unterschiede in den Endpunkten sowie bei den Haupt- und Kovariablen untersucht. Die Primäranalyse diente zunächst der Erkennung von

Tendenzen bei den Hauptfragestellungen, der Untersuchung der sekundären Endpunkte und der Generierung weiterer Hypothesen. Die Primäranalyse mit den Hypothesentests der durch Stratifizierung gebildeten Gruppen wurde dann für die Untersuchung des primären kombinierten Endpunktes durch weitere quantitative statistische Verfahren ergänzt.

2.2 Statistische Analysen

2.2.1 Primäranalyse mit deskriptiver und induktiver Statistik

Software

Die statistische Auswertung der extrahierten Daten erfolgte in Python 3.6.9. unter Verwendung der Bibliotheken Pandas (0.24.2), SciPy (1.3.0), NumPy (1.18.1) und Matplotlib (3.0.3) (41,42,44–46).

Untersuchte Gruppen und Subgruppen

Zunächst wurde das Gesamtkollektiv durch Verfahren der deskriptiven Statistik beschrieben. Dabei wurde die Verteilung der Haupt- und Kovariablen zur Charakterisierung der Patient*innen und die jeweilige Inzidenz der Endpunkte im Gesamtkollektiv ermittelt. Zur Untersuchung der Studienfragen erfolgte eine Stratifizierung des Gesamtkollektivs nach den Hauptvariablen ATCT, DOAC-Einnahme und OP-Technik. Ergänzend wurden die Subgruppen DOAC-Einnahme und OP-Technik gemäß der ATCT untersucht. Konkret richtete sich die Aufteilung in der Gruppe des OP-Zeitpunkts nach ATCT > 24 Stunden vs. < 24 Stunden, in der Antikoagulationsgruppe nach DOAC-Einnahme vs. keine Antikoagulation und in der Gruppe der OP-Technik nach TEP vs. OS. Ergänzend erfolgte innerhalb der bereits unterteilten Subgruppen nach Antikoagulation und OP-Technik eine jeweils separate Unterteilung nach dem OP-Zeitpunkt ATCT >/< 24 Stunden, um den Einfluss des Parameters „OP-Zeitpunkt“ auf den KEP ohne eine mögliche Verzerrung durch Antikoagulation und OP-Technik beleuchten zu können. So wurde innerhalb der TEP- bzw. OS-Gruppe und innerhalb der Antikoagulationsgruppe noch einmal nach OP-Zeitpunkt innerhalb von und später als 24 Stunden stratifiziert. Auch in den durch die Stratifizierung gebildeten Subgruppen wurde, wie im Gesamtkollektiv, die Inzidenz der Endpunkte und die Verteilung der Haupt- und Kovariablen

berechnet. Durch Hypothesentests wurden die untersuchten Gruppen verglichen und auf Unterschiede in der Inzidenz der primären und sekundären Endpunkte untersucht. Mögliche Unterschiede in der Verteilung der Haupt- und Kovariablen wurde zwischen den Gruppen ebenfalls analysiert. Dadurch sollte die Vergleichbarkeit der Gruppen bei der Inzidenz der Endpunkte evaluiert und sichergestellt werden.

Untersuchte Haupt- und Kovariablen und verwendete statistische Tests

Der Test auf Normalverteilung bei den kontinuierlichen Haupt- und Kovariablen bzw. Endpunkten erfolgte mittels Shapiro-Wilk-Test; bei den in den Untergruppen auf Normalverteilung getesteten kontinuierlichen Variablen und Endpunkten handelte es sich um Alter, BMI, ATCT, Blutverlust und die Laborwerte. Im Falle einer Normalverteilung der einzelnen Variablen und Endpunkte erfolgte die Angabe als arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung. Bei nicht normalverteilten Variablen und Endpunkten sind die Daten als Median mit 25. Perzentile und 75. Perzentile bzw. Interquartilsabstand angegeben. Mögliche Unterschiede in den Verteilungen der kontinuierlichen Variablen und Endpunkte zwischen den einzelnen Gruppen wurden mittels t-Test oder Wilcoxon-Mann-Whitney-Test untersucht. Im Falle normalverteilter Variablen wurde der t-Test verwendet, bei nicht-normalverteilten Variablen der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test. Bei den kategorischen Variablen und Endpunkten wurden die Gruppen anhand des exakten Tests nach Fisher auf Unterschiede untersucht; bei diesen kategorischen Variablen handelte es sich um Geschlecht, ASA >II, OP-Technik, DOAC-Einnahme, postoperative Aufnahme auf eine IMC- bzw. Intensivstation, Transfusion, Tod innerhalb des Klinikaufenthalts, TE intra- oder postoperativ, einen durchgeführten Revisionseingriff und die Inzidenz des KEP. Die Angabe der kategorischen Variablen und Endpunkte erfolgt als Absolutwert und in Prozent. Bei allen beschriebenen Tests wurde ein p-Wert kleiner als 0,05 als statistisch signifikant erachtet. Von einer Korrektur des p-Wertes aufgrund multiplen Testens und der Inflation des Fehlers 1. Art wurde bei der Primäranalyse abgesehen, da hierbei in einer ersten Annäherung die Hauptfragestellung untersucht, mögliche Tendenzen erkannt und die Grundlage für weitere quantitative Analysen

geschaffen wurden. Darüber hinaus waren die zu vergleichenden Kollektive bei jedem durchgeführten Test unterschiedlich. Um die errechneten Ergebnisse besser im Kontext einordnen zu können, wurde für jeden Test zum Vergleich der Inzidenz des KEP zwischen den gebildeten Gruppen eine post-hoc Power-Analyse durchgeführt. Zur Berechnung der Power wurde das Tool G*Power der Heinrich Heine Universität Düsseldorf verwendet (47). Mittels Qui-Quadrat-Test wurde überprüft, ob die Zusammensetzung des KEP aus den drei primären Endpunkten TE, innerklinisches Versterben und Revisionseingriff im Gesamtkollektiv repräsentativ für dessen Verteilung in jeder der gebildeten Subgruppe ist. Hierzu wurde die jeweilige Verteilung des KEP in jeder Subgruppe mit der Verteilung im Gesamtkollektiv verglichen. Es wurde eine p-Wert Korrektur nach Bonferroni vorgenommen, da bei dieser Testreihe stets mit der Verteilung des KEP im Gesamtkollektiv verglichen wurde.

2.2.2 Regressionsanalysen

Software

Die logistischen Regressionsanalysen wurden in Python 3.6.9 unter Verwendung der Bibliotheken Sklearn (0.23.2) und Statsmodels (0.12.2) durchgeführt (41,48,49).

Ziele der Regressionsanalyse

Die Ergebnisse der zuvor durchgeführten Primäranalyse wurden in einem nächsten Schritt durch eine logistische Regressionsanalyse quantitativ ergänzt; dadurch ist der Einfluss der einzelnen Haupt- und Kovariablen auf das primäre Outcome, also den KEP, getestet worden. Der Einfluss, der in der Primäranalyse festgestellten Unterschiede der charakterisierenden Haupt- und Kovariablen zwischen den Subgruppen sollte durch deren Berücksichtigung in einem logistischen Regressionsmodell ausgeglichen werden. Bei einer logistischen Regression wird der Zusammenhang zwischen einer abhängigen Variable und einer oder mehreren unabhängigen Variablen mathematisch modelliert. Die Verwendung einer logistischen Regression mit dem binär verschlüsselten KEP als abhängiger Variable und der Einbeziehung aller erhobenen Haupt- und Kofaktoren als unabhängige Variablen ermöglichte die Einschätzung eines möglichen Confoundings.

Modellentwicklung

In einer univariaten logistischen Regression wurde zunächst der Einfluss eines jeden einzelnen Faktors auf den KEP überprüft. Die getesteten unabhängigen Variablen, die in einem jeweils eigenen Regressionsmodell verwendet wurden, waren ASA >II, ATCT > 24 h, Alter, BMI, OP-Technik, Geschlecht, Schnitt-Naht-Zeit, DOAC-Einnahme, Vitamin-K-Einnahme, Quick, aPTT, Kreatinin, Thrombozyten, Hämoglobin, Leukozyten und Anästhesieverfahren. Die abhängige Variable war stets der KEP. Faktoren, die im univariaten Modell einen p-Wert größer als 0,1 hatten, wurden nicht weiter berücksichtigt. Um eine mögliche Multikollinearität im anschließend gebildeten multivariaten Modell auszuschließen, wurde für die im univariaten Modell als signifikant erkannten Faktoren der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet. Multikollinearität liegt dann vor, wenn mindestens zwei Faktoren eine starke Korrelation miteinander haben. Da bei zunehmender Multikollinearität das Regressionsmodell instabil wird, gilt es dies vorab auszuschließen. Die signifikanten Faktoren, die keine höhergradige Korrelation (Korrelationskoeffizient nach Pearson > 0,5) zeigten, wurden anschließend in ein multivariates Modell integriert. Die Selektion der Faktoren wurde nach dem Prinzip der schrittweisen Rückwärtselimination durchgeführt. Dabei wurden die Faktoren mit dem höchsten p-Wert schrittweise entfernt, bis jeder ins multivariate Modell integrierte Faktor einen p-Wert kleiner als 0,05 hatte. Dies war das finale Modell. Ergebnisse in den logistischen Regressionsanalysen sind als Odds-Ratio mit einem 95% Konfidenzintervall (CI: 0,025 - 0,975) dargestellt.

2.2.3 Propensity Score Matching

Die wohl größte Schwachstelle retrospektiver Kohortenstudien ist die fehlende Randomisierung. Durch eine zufällige Verteilung der Studienteilnehmer in verschiedene Gruppen wird durch eine Randomisierung der Einfluss verschiedener Faktoren auf die Gruppenzugehörigkeit und damit auch auf das Ergebnis eliminiert. Die Women's Health Study aus den 1990er Jahren ist ein bekanntes Beispiel fehlender Randomisierung (50–52). Um diesem Problem statistisch zu begegnen, entwickelten Donald Rubin und Paul Rosenbaum in

den 1980er Jahren das Propensity Score Matching (PSM) (53,54). Beim PSM wird eine Interventions- und eine Kontrollgruppe gebildet. Für jeden Studienteilnehmer wird ein Propensity Score anhand der den Endpunkt beeinflussenden Faktoren berechnet. Anhand dieses Propensity Scores werden Studienteilnehmer der Interventions- und der Kontrollgruppe abgeglichen, sodass die Verteilung der Propensity Scores und damit der beeinflussenden Faktoren in beiden Gruppen homogen ist. Dies führt zu einer Minimierung des Effekts der beeinflussenden Faktoren und kommt dem Effekt einer Randomisierung sehr nahe. Der Fokus des PSM lag somit in der vorgelegten Studie auf der Untersuchung der Hauptfragestellungen unter Minimierung des Effekts beeinflussender Faktoren auf den Endpunkt. Das Ziel der ersten PSM-Analyse bestand darin, den genauen Einfluss der ATCT auf das Eintreten des KEP zu untersuchen; konkret sollte die Fragestellung eruiert werden, ob eine Verzögerung des Eingriffs über 24 Stunden hinaus ein singulärer Risikofaktor für das Outcome sein könnte. Hierzu wurde die Hauptvariable ATCT > 24 Stunden als binärer Faktor (ATCT >24h = 1: Interventionsgruppe; ATCT <24h = 0: Kontrollgruppe) gewertet. In einer weiteren PSM-Analyse wurde die Hauptvariable DOAC vs. keine Antikoagulation untersucht (DOAC = 1: Interventionsgruppe; keine Antikoagulation = 0: Kontrollgruppe) und damit die Fragestellung, ob eine sichere Intervention trotz gleichzeitiger DOAC-Einnahme unabhängig vom OP-Zeitpunkt möglich ist. Eine PSM-Analyse der Hauptvariable OP-Technik OS vs. TEP (TEP = 1: Interventionsgruppe; OS = 0: Kontrollgruppe) sollte Aufschluss darüber geben, ob die Eingriffsmethode an sich das Outcome beeinflusst. Vor dem Matching Prozess wurden Kovariablen identifiziert, welche die Inzidenz des KEP beeinflussen könnten. Die hierbei berücksichtigten Faktoren umfassten jene, die im univariaten Regressionsmodell signifikant für den KEP waren. Darüber hinaus wurden Faktoren, die nach klinischem Ermessen als relevant betrachtet wurden, berücksichtigt. Die identifizierten Kovariablen wurden dann in den Matching Prozess integriert. Dies waren Alter, ASA >II, Geschlecht, ATCT >24, DOAC-Einnahme, OP-Technik, aPTT, Quick und Hb. Entsprechend der jeweils untersuchten Fragestellung wurden die Parameter ATCT >24 h, DOAC-Einnahme und OP-Technik TEP im PSM jeweils als Intervention deklariert. Das jeweilige Gegenstück, also ATCT <24h, keine

Antikoagulation und OP-Technik OS, fungierte als Kontrollgruppe. Das Propensity Score Matching wurde in Python 3.6.9 mit der Bibliothek PsmPy durchgeführt (41,55). Um das beste Matching-Ergebnis zu erreichen, wurde die „k-nearest-neighbor“-Methode angewendet. Als Matching-Parameter diente der Propensity Logit, der natürliche Logarithmus des ermittelten Propensity Scores. Für eine bessere Harmonisierung der Gruppen wurde ein Caliper von 0,2 angewendet (56,57). Der Caliper ist der maximale Unterschied im Propensity Score bzw. Propensity Logit, die der Matching Partner haben darf. Das Matching zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe erfolgte im Verhältnis 1:1 mit Wiederholung. So wird für jeden/jede Patienten/Patientin in der Studie ein individueller Propensity Score anhand seiner/ihrer Werte bei den einbezogenen Kovariablen berechnet. Für jeden/jede Patienten/Patientin in der Interventionsgruppe wird aus der Kontrollgruppe ein Matching-Partner (1:1 Matching) gesucht, der sich im Propensity Logit maximal um 0,2 (Caliper) unterscheiden darf. Zur Kontrolle des Matchings wurde getestet, ob sich die Verteilung der Propensity Scores in den Kontroll- und Interventionsgruppen unterscheidet. Zur Testung der Unterschiede wurde im Falle einer Normalverteilung der Propensity Scores ein t-Test und im Falle nicht normal verteilter Propensity Scores der Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test verwendet. Der Test auf Normalverteilung erfolgte mittels Shapiro-Wilk-Test. Kein Unterschied in den Verteilungen der Propensity Scores wurde angenommen bei einem p-Wert größer als 0,05. Je größer der p-Wert, umso homogener wurde die Verteilung der Propensity Scores angenommen. Nach dem Matching-Prozess und im Falle homogen verteilter Propensity Scores wurde jeweils die Inzidenz des KEP in der Interventions- und Kontrollgruppe bestimmt. Unterschiede in der Inzidenz wurden mit dem exakten Test nach Fisher untersucht. Ein p-Wert von unter 0,05 wurde als signifikant erachtet. Um das Maß des Effekts der Intervention zu quantifizieren, wurde die Odds-Ratio für das Eintreten des KEP bestimmt. Aus dieser wurde zusätzlich die Effektstärke *d* nach *Cohen* berechnet. Zur besseren Einordnung der Ergebnisse wurde eine post-hoc Power-Analyse durchgeführt. Die Effektstärke *d* und die Poweranalyse wurden mit dem Tool *G*Power* der Heinrich Heine Universität Düsseldorf durchgeführt (47).

3 Ergebnisse

3.1 Studieneinschluss

Über den zweijährigen Studienzeitraum wurden im Traumaregister des Muskuloskelettalen Zentrums der LMU München 696 Patient*innen registriert. Das Register für endoprothetische Versorgung umfasste 362 dieser Patient*innen und das Register für Osteosyntheseversorgung 334 Patient*innen. Von den gesamten 696 Patient*innen mit hüftgelenknaher Fraktur im Traumaregister wiesen 53 keine primäre Hüftgelenkfraktur auf, bei diesen registrierten Eingriffen handelte es sich hauptsächlich um Revisionseingriffe, alte Frakturen oder Eingriffe aufgrund von Infektionen. Von den verbleibenden 643 Patient*innen konnten 14 Patient*innen wegen medizinischer Gründe keiner sofortigen Operation unterzogen werden, weil beispielsweise im Falle eines Myokardinfarktes oder Schlaganfalls primär eine Intervention im Herzkatheter bzw. eine neuroangiographische Intervention vor der Korrektur der Hüftgelenkfraktur indiziert war. 13 Patient*innen erlitten ihre Frakturen innerklinisch während eines aus internistischen Gründen erfolgten Krankenhausaufenthaltes. Beispiele hierfür waren insbesondere Harnwegsinfekte, Sepsis und kardiologische Diagnosen. All diese hier aufgelisteten Faktoren führten zum Ausschluss von der Studie. Somit wurden letztlich 616 Patient*innen in die Studie eingeschlossen. Abbildung 9 zeigt das Flowchart-Diagramm des Studieneinschlusses.

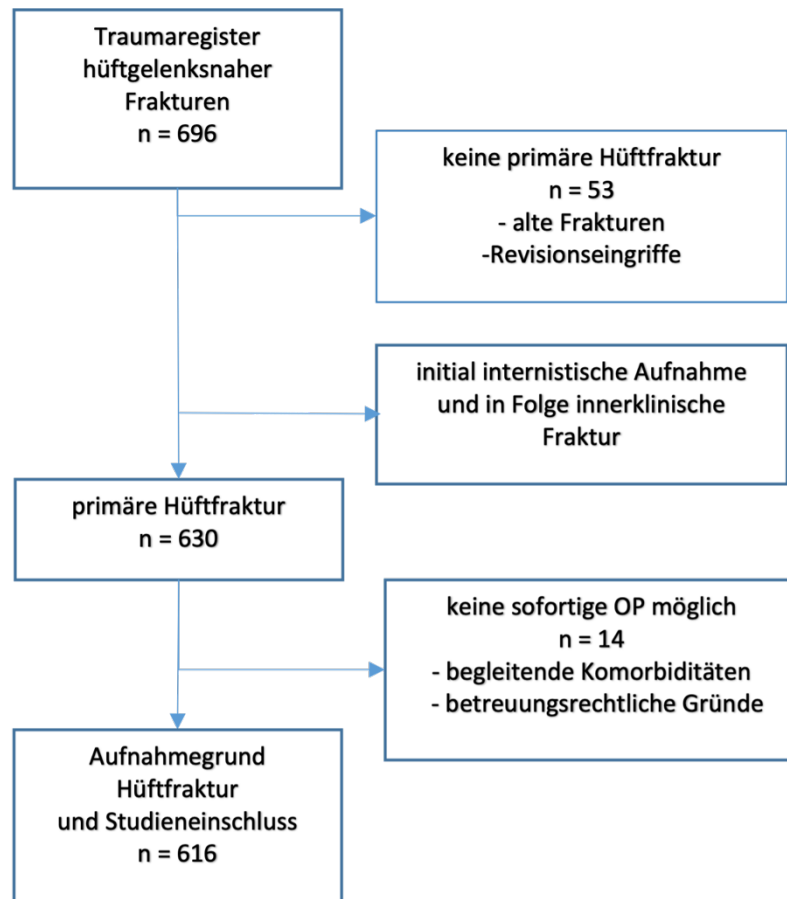


Abbildung 9: Flowchart des Studieneinschlusses

3.2 Primäranalyse mit deskriptiver und induktiver Statistik

3.2.1 Betrachtung des Gesamtkollektivs

Die in die Studie eingeschlossenen Patient*innen waren im Median 81 Jahre alt (Interquartilsabstand: 74 - 87), 67 % waren weiblich. Eine ASA-Klassifikation > II hatten 73,8 % der Patient*innen. Die Operation wurde im Median nach 17 (9 - 23) Stunden durchgeführt. Im Hinblick auf die angewandte OP-Technik war es in der gesamten Population zwischen beiden Verfahren ausgeglichen; 51 % der Patient*innen bekamen eine osteosynthetische Versorgung, 49 % wurden mittels Endoprothese versorgt. Ein DOAC wurde von 11,5 % (n = 71) eingenommen und 3,6 % (n = 22) nahmen Vitamin-K-Antagonisten. In Summe waren somit 15,1 % (n = 93) der eingeschlossenen Patient*innen antikoaguliert. Alle erhobenen Laborwerte waren im Median im Normbereich. Sämtliche erhobenen Werte zur Beschreibung des Studienkollektivs sind der ersten Spalte von Tabelle 4 zu entnehmen. Den primären

kombinierten Endpunkt erreichten 8,6 % (n = 53) der Patient*innen; 2,1 % (n = 13) verstarben innerklinisch, 6,7 % (n = 41) erlitten ein thrombembolisches Ereignis und 0,5 % (n = 3) mussten sich einem Revisionseingriff unterziehen. Innerhalb von 24 Stunden konnten 78,4 % (n = 483) der eingeschlossenen Patient*innen operiert werden, während 21,6 % (n = 133) zu einem späteren Zeitpunkt eine operative Versorgung ihrer Fraktur erhielten. Der intraoperative Blutverlust betrug im Median 250 ml (100 - 400) und 9,9 % der Patient*innen (n = 61) wurden intraoperativ transfundiert. Die postoperative Station war in 23,3 % der Fälle (n = 143) eine IMC- oder ITS-Station. Alle primären und sekundären Endpunkte des Gesamtkollektivs sind in der ersten Spalte von Tabelle 5 aufgeführt.

3.2.2 Subgruppenanalyse nach OP-Zeitpunkt

Die erste Subgruppenanalyse diente der Überprüfung der Hypothese, dass eine Verzögerung der Operation über 24 Stunden hinaus mit einem ungünstigeren Outcome verbunden ist. Das Gesamtkollektiv wurde je nach Operationszeitpunkt in zwei Untergruppen aufgeteilt, einerseits mit Operationszeitpunkt innerhalb von 24 Stunden nach Klinikaufnahme (n = 483), andererseits später als 24 Stunden nach Klinikaufnahme (n = 133). Es zeigte sich, dass die später operierten Patient*innen älter waren (82 (78 - 88) vs. 80 (73 - 87); p = 0,002) und häufiger eine ASA-Klassifikation > II aufwiesen (87,2 % vs. 70 %; p < 0,001). Im frühen Zeitfenster operierte Patient*innen wurden in 57 % (n = 277) der Fälle mit einer Osteosynthese versorgt, während es im späteren Zeitfenster nach 24 Stunden nur 30 % waren (n = 40) (p < 0,001). Die Geschlechterverteilung unterschied sich nicht relevant in den beiden Gruppen mit einem Frauenanteil von 68,9 % (n = 333; früh operiert) und 61,6 % (n = 82; spät operiert, p=0,11). Auch die Verteilung des BMI war zwischen den Gruppen weitestgehend ausgeglichen (23,3 (20,8 - 25,7) vs. 23,1 (20,2 - 25,9); p = 0,29). Bei den Laborwerten, die bei Krankenhausaufnahme erhoben wurden, konnten relevante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. So zeigte das später als 24 Stunden operierte Kollektiv ein höheres Kreatinin als die Gruppe mit einem früheren Operationszeitpunkt (1,1 (0,8 - 1,3) mg/dl vs. 1,0 (0,8 - 1,1) mg/dl; p = 0,01). Ebenso hatte die später operierte Gruppe einen

3 ERGEBNISSE

niedrigeren Hämoglobinwert (12,2 (10,7 – 13,4) g/dl vs. 12,6 (11,5 – 13,6) g/dl; $p = 0,02$) und einen niedrigeren Quick-Wert (97 (80 – 107) % vs. 99 (91 – 108) %; $p = 0,03$). Keine Unterschiede konnten in der Thrombozytenzahl, bei den Leukozyten und bei der aPTT festgestellt werden. Die einzelnen Haupt- und Kovariablen und deren Verteilung in den Untergruppen mit zugehörigem p-Wert sind in Tabelle 4 dargestellt. Der kombinierte Endpunkt trat in der später operierten Gruppe signifikant häufiger auf (13,5 % vs. 7,2 %; $p = 0,03$) und dessen Inzidenz stieg mit zunehmender Verzögerung der Operation an (Abbildung 10 A). Für die einzelnen Faktoren, die in den kombinierten Endpunkt einfließen, ergab sich, dass später operierte Patient*innen häufiger verstarben (4,5 % vs. 1,5 %; $p = 0,04$). Die Inzidenz thrombembolischer Ereignisse hatte eine Borderline-statistische Signifikanz. 10,5 % ($n = 14$) der später als 24 Stunden operierten Patient*innen hatten ein TE, während dies nur 5,6 % ($n = 27$) der innerhalb von 24 Stunden operierten Patient*innen entwickelten ($p = 0,05$). Kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich in der Rate an Revisionseingriffen (0,6 % vs. 0,0 %; $p > 0,99$). Bei den sekundären Zielgrößen konnte in der später operierten Gruppe ein im Median mit 300 (200 – 400) ml höherer Blutverlust im Vergleich zu 200 (100 – 400) ml bei Patient*innen, die einem frühen Eingriff unterzogen wurden, festgestellt werden ($p < 0,001$). Ebenso wurden später operierte Patient*innen in 16,5 % ($n = 22$) der Fälle transfundiert, während früher operierte Patient*innen nur in 8,1 % ($n = 39$) der Fälle eine Transfusion erhielten ($p = 0,008$). Eine postoperative Versorgung auf einer IMC-/ITS-Station war in der Gruppe der später operierten Patient*innen mit 39,8 % ($n = 53$) häufiger notwendig als in der früher operierten Gruppe mit 18,7 % ($n = 89$) ($p < 0,001$). Die primären und sekundären Zielgrößen in den Gruppen mit frühem und spätem Operationszeitpunkt sind in Tabelle 5 aufgeführt. Zusammenfassend konnte die Unterteilung hinsichtlich des OP-Zeitpunkts innerhalb von und später als 24 Stunden zeigen, dass später operierte Patient*innen insgesamt ein schlechteres Outcome hatten. Dieses Ergebnis spiegelt sich in der höheren Inzidenz des KEP, im höheren Blutverlust und der höheren Transfusionsrate, aber auch in einer postoperativ häufiger notwendigen intensivmedizinischen Versorgung wieder. Ein deutlicher Unterschied ergab sich aber auch in den beschreibenden Charakteristika, wobei

3 ERGEBNISSE

später operierte Patient*innen älter und nach der ASA-Klassifikation, als Surrogatparameter für Multimorbidität, kränker waren und zudem bei den Laborparametern eine größere Abweichung von den Normalwerten aufwiesen. Darüber hinaus ergaben sich auch Unterschiede in der OP-Technik zwischen den beiden Kollektiven dahingehend, dass das früher operierte Kollektiv häufiger osteosynthetisch versorgt wurde, während das später Operierte häufiger eine TEP erhielt.

*Tabelle 4: Charakteristika der Patient*innen des Gesamtkollektivs und nach Stratifizierung gemäß OP-Zeitpunkt*

n	Gesamt 616	≤ 24 Std 483	>24 Std 133	p
Alter	81 (74-87)	80 (73-87)	82 (78-88)	0,002
Weibliches Geschlecht (n/%)	415 (67%)	333/68.9%	82/61,6%	0,11
BMI [kg/m²]	23,3 (20,8-25,7)	23,3 (20,8-25,7)	23,1 (20,2-25,9)	0,29
ASA >2 (n/%)	454/73.8%	338/70%	116/87,2%	<0,001
Osteosynthese (n/%)	317/51%	277/57%	40/30%	<0,001
Hämoglobin [mg/dl]	12,5 (11,3-13,6)	12,6 (11,5-13,6)	12,2 (10,7-13,4)	0,02
Leukozyten [G/L]	9,9 (7,5-12,3)	10,1 (7,7-12,4)	9,5 (7,0-12,0)	0,06
Kreatinin [mg/dl]	1,0 (0,8-1,2)	1,0 (0,8-1,1)	1,1 (0,8-1,3)	0,009
Thrombozyten [G/L]	228 (184-108)	231 (185-269)	221 (174-267)	0,06
Quick [%]	99 (90-108)	99 (91-108)	97 (80-107)	0,03
aPTT [s]	26 (23-28)	26 (23-28)	26 (24-29)	0,08

Angabe als Median (IQR) oder n/%; BMI: Body-Mass-Index, ASA: American Association of Anesthesiology, aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit

Tabelle 5: Endpunkte im Gesamtkollektiv und nach Stratifizierung gemäß OP-Zeitpunkt

Kollektiv n	Gesamt 616	≤ 24 Std 483	> 24 Std 133	p
Kombinierter Endpunkt (n/%)	53/8,6%	35/7,2%	18/13,5%	0,03
Exitus Letalis innerklinisch (n/%)	13/2,1%	7/1,5%	6/4,5%	0,04
TE(n/%)	41/6,7%	27/5,6%	14/10,5%	0,05
Revisionseingriff (n/%)	3/0,5%	3/0,6%	0/0%	>0,99
Blutverlust [ml]	250 (100-400)	200 (100-400)	300 (200-400)	<0,001
Transfusion (n/%)	61/9,9%	39/8,1%	22/16,5%	0,008
Post OP ITS (n/%)	143/23,2%	89/18,7%	53/39,8%	<0,001

Angabe als n/%; TE: Thrombembolisches Ereignis, ITS: Intensivstation

3.2.3 Subgruppenanalyse nach Antikoagulationsstatus

Mit der Aufteilung des Gesamtkollektivs nach Antikoagulationsstatus sollte die Fragestellung untersucht werden, ob DOAC-Patient*innen gegenüber nicht antikoagulierten Patient*innen eine höhere Komplikationsrate haben. Nach Aufteilung des Gesamtkollektivs in eine Gruppe unter DOAC-Therapie ($n = 71$) und eine Gruppe ohne Antikoagulation (Non-AK-Gruppe; $n = 523$) konnte gezeigt werden, dass DOAC-Patient*innen im Median nach 22 (14 – 27) Stunden und nicht antikoagulierte Patient*innen bereits nach 16 (9 – 23) Stunden und damit signifikant ($p < 0,001$) früher operiert wurden (Abbildung 11). Patient*innen in der DOAC-Gruppe waren im Median mit 83 (79 – 89) Jahren älter im Vergleich zur Non-AK-Gruppe mit im Median 80 (73 – 87) Jahren ($p = 0,005$). Patient*innen in der Gruppe unter DOAC-Therapie hatten in 94,4 % ($n = 67$) der Fälle eine ASA-Klassifikation $>II$, während dies in der Non-AK-Gruppe nur auf 70,7 % ($n = 370$) der Patient*innen zutraf ($p < 0,001$). Die beiden Kollektive waren im Hinblick auf die Geschlechterverteilung ausgeglichen mit einem Frauenanteil von 64,7 % ($n = 46$) in der DOAC-Gruppe und 68,6 % in der Non-AK-Gruppe ($p = 0,5$). Keine Unterschiede in den Gruppen ergaben sich ebenfalls beim BMI (23,9 (21,4 – 26,1) in der DOAC-Gruppe vs. 23,2 (20,7 – 25,7) in der Non-AK-Gruppe; $p = 0,14$). Sowohl in der DOAC-Gruppe als auch in der Non-AK-Gruppe wurden eine osteosynthetische Versorgung und eine Versorgung mit Prothese jeweils zu gleichen Anteilen durchgeführt (50 % ($n = 36$) vs. 51,4 % ($n = 269$) Anteil mit Osteosynthesversorgung; $p > 0,99$). Unterschiede bei den Laborwerten, die bei Klinikaufnahme erhoben wurden, ergaben sich vor allem im Bereich der plasmatischen Gerinnung. Die DOAC-Patient*innen hatten einen niedrigeren Quick-Wert (88 (66 – 98) vs. 100 (93 – 109); $p < 0,001$) und eine verlängerte aPTT (27 (23 – 31) vs. 26 (23 – 27); $p < 0,001$) im Vergleich zu den nicht antikoagulierten Patient*innen. Die DOAC-Gruppe hatte zudem mit 201 (171 – 249) G/L im Vergleich zu 232 (186 – 271) G/L bei nicht antikoagulierten Patient*innen eine signifikant niedrigere Anzahl an Thrombozyten ($p = 0,04$). Das Kreatinin war in der DOAC-Gruppe signifikant höher (1,1 (0,9 – 1,3) g/dl vs. 1,0 (0,8 – 1,1) g/dl; $p < 0,001$). Die Verteilung der gesamten Haupt- und Kovariablen zur Charakterisierung der Studienpatient*innen in den Gruppen mit DOAC-Therapie und ohne Antikoagulation befinden

sich in Tabelle 6. Der primäre Endpunkt wurde in der DOAC-Gruppe mit 15,4 % (n = 11) signifikant häufiger erreicht als in der Non-AK-Gruppe, wo er nur bei 7,6 % (n = 40) eintrat (p = 0,04). Die zum kombinierten Endpunkt zusammengefassten einzelnen primären Zielgrößen zeigten in ihrer jeweiligen Inzidenz keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. In der DOAC-Gruppe verstarben innerklinisch 4,2 % (n = 3) und in der Gruppe ohne Antikoagulation 1,7 % (n = 9) (p = 0,16). Thrombembolische Ereignisse traten bei mit DOACs therapierten Patient*innen in 9,8 % (n = 7) der Fälle und bei Patient*innen ohne Antikoagulation in 6,1 % (n = 32) der Fälle auf (p = 0,3). 1,4 % (n = 1) der DOAC-Patient*innen und 0,4 % (n = 2) der nicht antikoagulierten Patient*innen mussten sich einem Revisionseingriff unterziehen. Ebenso waren Blutverlust (250 (175 - 400) ml vs. 250 (100 - 400) ml; p = 0,18) und Transfusionsraten (9,9 % vs. 9,8 %; p > 0,99) ohne Unterschied. DOAC-Patient*innen wurden postoperativ häufiger auf eine IMC-/ITS-Station verlegt (38 % vs. 20,5 %; p = 0,002). Alle primären und sekundären Zielgrößen und deren Unterschiede zwischen der DOAC- und der Non-AK-Gruppe sind in Tabelle 7 aufgeführt. Zusammenfassend ergibt sich bei der Aufteilung des Kollektivs nach Antikoagulationsstatus, dass mit DOACs antikoagulierte Patient*innen später operiert wurden. Die Patient*innen unter Antikoagulation waren älter und hatten gemäß der ASA-Klassifikation schwerwiegendere Komorbiditäten. Im Vergleich zu nicht antikoagulierten Patient*innen war die plasmatische Gerinnung bei Antikoagulierten eingeschränkt. Die angewandte OP-Technik war zwischen beiden Gruppen gleich verteilt. Der kombinierte Endpunkt wurde in der DOAC-Gruppe signifikant häufiger erreicht. Die einzelnen dazu gehörigen Endpunkte hingegen waren in ihrer jeweiligen Inzidenz ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Die postoperative Verlegung auf eine Intensivstation war bei DOAC- Patient*innen häufiger.

3 ERGEBNISSE

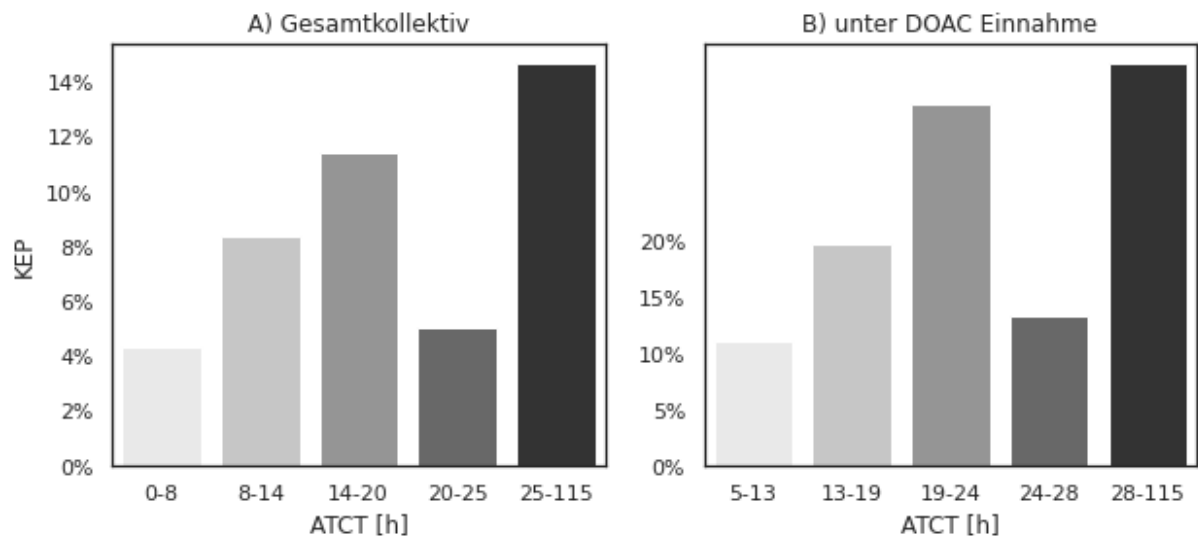


Abbildung 10: Inzidenz des KEP in Abhängigkeit der ATCT A) im Gesamtkollektiv und B) unter DOAC Einnahme

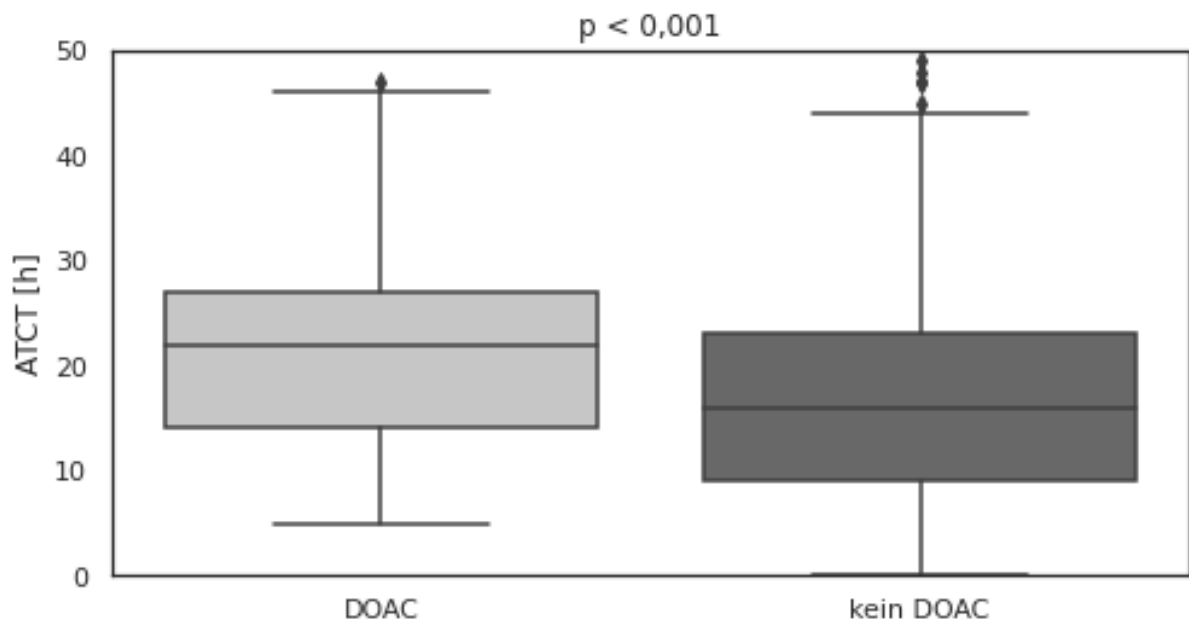


Abbildung 11: Vergleich der ATCT mit und ohne DOAC-Einnahme im Boxplot

3 ERGEBNISSE

Tabelle 6: Charakteristika der Patient*innen nach Stratifizierung gemäß Antikoagulationsstatus

n	DOAC 71	Non-AK 523	p
Alter	83 (79-87)	80 (73-87)	0,005
Weibliches Geschlecht (n/%)	46/64,7%	359/68.6%	0,5
BMI [kg/m ²]	23,9 (21,4-26,1)	23,2 (20,7-25,7)	0,14
ASA > 2 (n/%)	67/94,4%	370/70,7%	<0,001
Osteosynthese (n/%)	36/50%	269/51,4%	>0,99
Hämoglobin [mg/dl]	12,4 (11,1-13,1)	12,6 (11,4-13,6)	0,1
Leukozyten [G/L]	9,3 (7,2-12,0)	10,1 (7,6-12,4)	0,14
Kreatinin [mg/dl]	1,1 (0,9-1,3)	1,0 (0,8-1,1)	<0,001
Thrombozyten [G/L]	201 (171-249)	232 (186-271)	0,038
Quick [%]	88 (66-98)	100 (93-109)	<0,001
aPTT [s]	27 (25-31)	26 (23-27)	<0,001

Angabe als Median (IQR) oder n/%; BMI: Body-Mass-Index, ASA: American Association of Anesthesiology, aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit

Tabelle 7: Endpunkte nach Stratifizierung gemäß Antikoagulationsstatus

Kollektiv n	DOAC 71	Non-AK 523	p
Kombinierter Endpunkt (n/%)	11/15,4%	40/7,6%	0,04
Exitus Letalis innerklinisch (n/%)	3/4,2%	9/1,7%	0,16
TE(n/%)	7/9,8%	32/6,1%	0,3
Revisionseingriff (n/%)	1/1,4%	2/0,4%	0,3
Blutverlust [ml]	250 (175-400)	250 (100-400)	0,18
Transfusion (n/%)	7/9,8%	52/9,9%	>0,99
Post OP ITS (n/%)	27/38%	107/20,5%	0,002

Angabe als n/%; TE: Thrombembolisches Ereignis, ITS: Intensivstation

3.2.4 Subgruppenanalyse nach OP-Zeitpunkt innerhalb der DOAC-Gruppe

Ob sich der Operationszeitpunkt innerhalb der Gruppe der mit DOACs antikoagulierten Patient*innen auf das Outcome auswirkt, soll eine Unterteilung speziell der DOAC-Patient*innen nach ATCT >/< 24 Stunden zeigen. Die Unterteilung der DOAC-Gruppe in einen frühen OP-Zeitpunkt innerhalb von 24 Stunden (n = 43) und einen späten Operationszeitpunkt über 24 Stunden hinaus (n = 28) ergab zwischen den beiden Gruppen bei den Charakteristika keine relevanten Unterschiede. Die Patient*innen waren in beiden Gruppen ungefähr gleich alt (83 (79 – 89) vs. 82 (79 – 85); p = 0,28) und hatten einen jeweils gleich hohen Anteil mit einer ASA-Klassifikation > II (95,3 % in der frühen Gruppe vs. 92,8 % in der späten Gruppe; p

> 0,99). Es ergab sich zudem eine ausgewogene Geschlechterverteilung mit einem Frauenanteil von 67,4 % (n = 14) in der innerhalb von 24 Stunden operierten Gruppe und 60,7 % (n = 29) in der später als 24 Stunden operierten Gruppe (p = 0,6). Die im 24-Stunden-Zeitfenster operierten Patient*innen unter DOAC-Therapie wurden mit einem Anteil von 62,8 % (n = 27) mit einer Osteosynthese versorgt im Vergleich zu 32,1 % (n = 9) bei den außerhalb des 24-Stunden-Zeitfensters operierten DOAC-Patient*innen (p = 0,02). Die bei Aufnahme ins Klinikum erhobenen Laborwerte betreffend ergaben sich zwischen den beiden Gruppen „DOAC-Patient*innen früh operiert“ und „DOAC-Patient*innen spät operiert“ keine relevanten Unterschiede bei Leukozyten, Hämoglobin, Kreatinin, Thrombozyten und Quick-Wert. Lediglich die aPTT war in der Kohorte der spät operierten DOAC-Patient*innen im Vergleich zu den früh operierten DOAC-Patient*innen verlängert (30 (26 – 33) Sekunden vs. 27 (25 – 30) Sekunden; p = 0,02). Weitere detaillierte Charakteristika der in diesem Unterkapitel beschriebenen Gruppen befinden sich in Tabelle 8. Hinsichtlich eines frühen oder späten Operationszeitpunkts konnte innerhalb der Gruppe der DOAC-Patient*innen kein signifikanter Unterschied bezogen auf das Eintreten des KEP (16,3 % vs. 14,3 %; p > 0,99) gezeigt werden. Wie in Abbildung 10 B ersichtlich, konnte in der DOAC-Gruppe keine direkte Abhängigkeit der Inzidenz des KEP von der ATCT nachgewiesen werden. Ebenfalls ergaben sich jeweils keine Unterschiede bei den einzelnen zum KEP zusammengefassten primären Endpunkten. Innerklinisches Versterben hatte bei den früh operierten DOAC-Patient*innen eine Inzidenz von 4,7 % (n = 2) und bei den spät operierten von 3,6 % (n = 1; p > 0,99). Die Inzidenz thrombembolischer Ereignisse ergab ebenso wenig wie die Rate an notwendigen Revisionseingriffen signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen (0 % vs. 2,3 %; p > 0,99). In der Gruppe der früh operierten DOAC-Patient*innen lag die Inzidenz von TE bei 9,3 % (n = 4), bei den spät operierten bei 10,7 % (n = 3) (p > 0,99). Beim intraoperativen Blutverlust gab es keine signifikanten Unterschiede. Er betrug in der innerhalb von 24 Stunden operierten Gruppe im Median 200 (150 – 400) ml und in der später als 24 Stunden operierten Gruppe im Median 300 (200 – 400) ml (p = 0,13). Eine Transfusion wurde in beiden Gruppen ungefähr gleich häufig durchgeführt. 10,7 % (n = 3) der spät operierten DOAC-Patient*innen

und 9,3 % (n = 4) der früh operierten wurden transfundiert ($p > 0,99$). Auch in der postoperativen Versorgung waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen erkennbar. Auf eine IMC-/ITS-Station kamen 30,2 % (n = 13) der DOAC-Patient*innen mit frühem Operationszeitpunkt und 50 % (n = 14) der Patient*innen mit spätem Operationszeitpunkt ($p = 0,13$). Alle Ergebnisse der DOAC-Gruppe, aufgeteilt nach frühem oder spätem Operationszeitpunkt sind in Tabelle 9 dargestellt. Zusammenfassend konnten in der spezifischen Aufteilung der DOAC-Gruppe in ATCT $>/< 24$ Stunden hinsichtlich der primären und sekundären Endpunkte keine statistisch signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. Wie im Gesamtkollektiv wurden auch speziell innerhalb der DOAC-Gruppe spät operierte Patient*innen häufiger mit einer TEP versorgt. Bezüglich der Charakteristika waren die beiden Gruppen untereinander homogen.

3.2.5 Subgruppenanalyse nach OP-Zeitpunkt innerhalb der Non-AK-Gruppe

Bei der Aufteilung der Non-AK-Gruppe nach Operationszeitpunkt innerhalb von (n = 423) und später als 24 Stunden (n = 100) zeigt sich, dass später Operierte älter waren (82 (77 – 88) Jahre vs. (79 – 87) Jahre; $p = 0,002$) und mit 85 % (n = 85) einen deutlich höheren Anteil an Patient*innen mit ASA-Klassifikation $> II$ aufwiesen als früh Operierte (67,4 % (n = 285); $p < 0,001$). Keinen großen Unterschied gab es beim BMI (23,3 (20,8 – 25,7) vs. 23,1 (19,8 - 25,5); $p = 0,16$) und beim Frauenanteil (69,7 % vs. 64%; $p = 0,28$). Wiederum wurden früh Operierte häufiger mittels Osteosynthese versorgt (56,5 % (n = 184)) als spät Operierte (30 % (n = 30)) ($p = 0,015$). Patient*innen ohne Antikoagulation, die später operiert wurden, hatten im Median ein Kreatinin von 1,0 (0,8 – 1,3) mg/dl, während bei früh operierten Patient*innen in dieser Kohorte das Kreatinin bei im Median 0,9 (0,8 – 1,1) mg/dl lag ($p = 0,01$). Weiterhin ergab sich ein Unterschied beim Hämoglobin, das bei den früh Operierten signifikant höher lag (12,6 (11,5 – 13,7) mg/dl vs. 12,1 (10,7 – 13,4) mg/dl; $p = 0,02$). Bei allen weiteren erhobenen Laborwerten konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden. Alle erhobenen Haupt- und Kovariablen zur Charakterisierung der Patient*innen in der Non-AK-Gruppe, aufgeteilt nach frühem und spätem Operationszeitpunkt, sind in Tabelle 8

dargestellt. Die Inzidenz des kombinierten Endpunktes war in der später operierten Gruppe signifikant höher mit 13 % (n = 13) als in der innerhalb von 24 Stunden operierten Gruppe mit 6,3 % (n = 27) (p = 0,03). Für die einzelnen zum kombinierten Endpunkt zusammengefassten primären Endpunkte konnten in den beiden Kollektiven jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede in ihrer jeweiligen Inzidenz nachgewiesen werden. Ein innerklinisches Versterben ist in der spät operierten Gruppe mit 4 % (n = 4) im Vergleich zur früh operierten Gruppe mit 1,2 % (n = 5) öfter aufgetreten, wobei die Relevanz des Unterschieds bei den geringen Ereignisraten nicht sicher nachweisbar war (p=0,07). Das Auftreten eines TE war in der spät operierten Gruppe mit einer Inzidenz von 10 % (n = 10) ebenso häufiger als in der früher operierten Gruppe, die eine TE-Inzidenz von 5,2 % (n = 22) hatte, aber auch hier zeigte sich keine statistische Signifikanz (p = 0,1). Der intraoperative Blutverlust war in der spät operierten Gruppe höher; Patient*innen mit einem früheren Operationszeitpunkt bluteten im Median 200 (100 – 400) ml, während die später operierten Patient*innen im Median 300 (200 – 400) ml bluteten (p = 0,001). 17 % (n = 17) der außerhalb des 24-Stunden-Zeitfensters Operierten mussten intraoperativ transfundiert werden. Bei einem Operationszeitpunkt innerhalb von 24 Stunden nach Klinikaufnahme lag die Transfusionsrate bei 8,5 % (n = 36) und mit einem p-Wert von 0,02 signifikant niedriger. Häufiger auf eine Intensivstation mussten Patient*innen, die später als 24 Stunden operiert wurden (36 % vs. 16,7 %; p < 0,001). Die gesamten Ergebnisse in den primären und sekundären Endpunkten der Gruppe ohne Antikoagulation sind in Tabelle 9 aufgeführt. Die Aufteilung nach ATCT >/< 24 Stunden innerhalb der Non-AK-Gruppe ergab ein ähnliches Bild wie im Gesamtkollektiv. Später operierte Patient*innen waren kränker gemäß ASA-Status, waren älter und hatten global betrachtet eine schlechtere Konstellation im Labor. Der KEP wurde bei den später als 24 Stunden Operierten häufiger erreicht, wobei sich die einzelnen zum KEP gehörigen Endpunkte in ihrer jeweiligen Inzidenz nicht signifikant unterschieden. Bei den außerhalb des 24-Stunden-Zeitfensters operierten Patient*innen war die häufiger angewandte OP-Technik die TEP; des Weiteren war der intraoperative Blutverlust höher.

3 ERGEBNISSE

Tabelle 8: Charakteristika der Patient*innen nach Stratifizierung gemäß OP-Zeitpunkt je in DOAC- und Non-AK-Gruppe

n	DOAC ≤ 24Std 43	DOAC >24Std 28	p	Non-AK ≤24Std 423	Non-AK >24Std 100	p
Alter	83 (79-89)	82 (79-85)	0,28	79 (72-87)	82 (77-88)	0,002
Weibliches Geschlecht (n/%)	14/67,4%	29/60,7%	0,6	295/69,7%	64/64%	0,28
BMI [kg/m²]	23,9 (21-26,5)	23,7 (22,3-25,4)	0,45	23,3 (20,8-25,7)	23,1 (19,8-25,5)	0,16
ASA > 2 (n/%)	41/95,3%	26/92,8%	>0,99	285/67,4%	85/85%	<0,001
Osteosynthese (n/%)	27/62,8%	9/32,1%	0,02	184/56,5%	30/30%	0,015
Hämoglobin [mg/dl]	12,2 (11,4-13,1)	12,6 (11,0-13,3)	0,33	12,6 (11,5-13,7)	12,1 (10,7-13,4)	0,02
Leukozyten [G/L]	9,5 (7,6-13,0)	8,7 (7,0-11,1)	0,12	10,2 (7,7-12,4)	9,8 (7,5-12,2)	0,24
Kreatinin [mg/dl]	1,1 (1,0-1,3)	1,1 (0,9-1,2)	0,07	0,9 (0,8-1,1)	1,0 (0,8-1,3)	0,01
Thrombozyten [G/L]	202 (178-249)	196 (155-251)	0,17	234 (187-271)	226 (177-269)	0,19
Quick [%]	90 (70-99)	80 (62-96)	0,14	101 (93-109)	100 (91-109)	0,3
aPTT [s]	27 (25-30)	30 (26-33)	0,02	26 (23-27)	25 (23-28)	0,29

Angabe als Median (IQR) oder n/%; BMI: Body-Mass-Index, ASA: American Association of Anesthesiology, aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit, AK: Antikoagulation;

Tabelle 9: Endpunkte nach Stratifizierung gemäß Antikoagulation je in DOAC- und Non-AK-Gruppe

Kollektiv n	DOAC ≤ 24 Std 43	DOAC > 24 Std 28	p	Non-AK ≤24Std 423	Non-AK >24Std 100	p
Kombinierter Endpunkt (n/%)	7/16,3%	4/14,3%	>0,99	27/6,3%	13/13%	0,03
Exitus Letalis innerklinisch (n/%)	2/4,7%	1/3,6%	>0,99	5/1,2%	4/4%	0,07
TE(n/%)	4/9,3%	3/10,7%	>0,99	22/5,2%	10/10%	0,10
Revisionseingriff (n/%)	1/2,3%	0/0%	>0,99	1/0,2%	0/0%	0,09
Blutverlust [ml]	200 (150-400)	300 (200-400)	0,13	200 (100-400)	300 (200-400)	0,001
Transfusion (n/%)	4/9,3%	3/10,7%	>0,99	36/8,5%	17/17%	0,02
Post OP ITS (n/%)	13/30,2%	14/50%	0,13	71/16,7%	36/36%	<0,001

Angabe als n/%; TE: Thrombembolisches Ereignis, ITS: Intensivstation, AK: Antikoagulation

3.2.6 Subgruppenanalyse nach OP-Technik

Die Stratifizierung des Gesamtkollektivs nach OP-Technik sollte Erkenntnisse liefern, ob die angewandte OP-Technik zur Versorgung einer Hüftgelenksfraktur einen Einflussfaktor für das Outcome darstellt. Zwischen den beiden Untergruppen OS vs. TEP zeigten sich keine messbaren Unterschiede in den Haupt- und Kovariablen zur Charakterisierung der Patient*innen (Tabelle 10). Die TEP-Gruppe hatte im Vergleich zur OS-Gruppe einen leicht höheren Ausgangs-Hämoglobinwert (12,7 (11,5 – 13,7) vs. 12,4 (11,3 – 13,3); $p = 0,02$) und einen höheren Quick-Wert (101 (91 – 108) vs. 97 (90 – 107); $p = 0,02$). Alle weiteren Variablen sind Tabelle 10 zu entnehmen. Die TEP-Gruppe wurde mit im Median 20 Stunden ATCT (13,5 – 26) im Vergleich zur OS-Gruppe mit im Median 13 Stunden ATCT (7 – 21) deutlich später operiert ($p < 0,001$; Abbildung 12). Sowohl in der TEP- als auch in der OS-Gruppe lag der Anteil an antikoagulierten Patient*innen bei ungefähr 15 % ($p > 0,99$). Der primäre kombinierte Endpunkt wurde in der TEP-Gruppe in 11,7 % der Fälle erreicht ($n = 35$), während ihn in der OS-Gruppe nur 5,6 % der Patient*innen ($n = 18$) erreichten ($p = 0,01$). Zu diesem Ergebnis trug in erster Linie die höhere Anzahl an TE-Ereignissen in der TEP-Gruppe bei. Die TE-Inzidenz war in der TEP-Gruppe mit 9,3 % ($n = 28$) deutlich höher als in der OS-Gruppe mit 4,1 % ($n = 13$; $p = 0,01$). In den beiden weiteren primären Endpunkten, die den KEP bilden (Revisionseingriff und Exitus letalis), konnten keine signifikanten Unterschiede in ihrer jeweiligen Inzidenz zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden. Patient*innen mit TEP kamen postoperativ öfter auf eine IMC-/ITS-Station (28 % vs. 18 %; $p = 0,004$) und wurden intraoperativ öfter transfundiert (13 % vs. 6,9 %; $p = 0,01$). Der Blutverlust betrug in der TEP-Gruppe 400 ml (250 – 500) und 150 ml (100 – 250) in der OS-Gruppe ($p < 0,001$). Die Ergebnisse der Zielgrößen in den Gruppen OS und TEP sind in Tabelle 11 dargestellt. Zusammenfassend ergab sich durch die Stratifizierung nach OP-Technik (OS-Gruppe vs. TEP-Gruppe), dass sich diese beiden Gruppen nur geringfügig (Hb-Wert) in ihren Charakteristika unterscheiden, jedoch deutlich in ihrem Outcome. Insbesondere häufigere thrombembolische Ereignisse führten in der TEP-Gruppe auch zu einer höheren Inzidenz des

3 ERGEBNISSE

KEP. Ebenso war ein deutlich höherer Blutverlust in dieser Gruppe zu verzeichnen und damit einhergehend auch eine höhere Transfusionsrate.

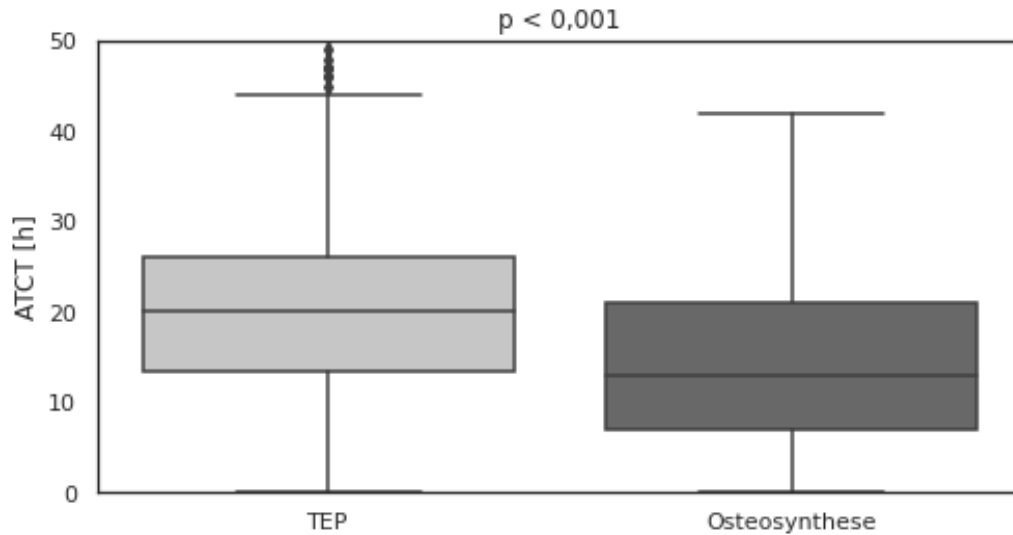


Abbildung 12: Vergleich der ATCT bei den unterschiedlichen OP-Techniken im Boxplot

Tabelle 10: Charakteristika der Patient*innen nach Stratifizierung gemäß OP-Technik

n	OS 317	TEP 299	p
Alter	80 (72-87)	81 (75-87)	0,11
Weibliches Geschlecht (n/%)	212/66,9%	203/67,9%	0,79
BMI [kg/m ²]	23,2 (20,8-25,7)	23,4 (20,8-25,7)	0,36
ASA > 2 (n/%)	225/70,9%	229/76,6%	0,12
Hämoglobin [mg/dl]	12,4 (11,3-13,3)	12,7 (11,5-13,7)	0,02
Leukozyten [G/L]	9,9 (7,6-12,4)	9,99 (7,5-12,3)	0,47
Kreatinin [mg/dl]	1,0 (0,8-1,2)	1,0 (0,8-1,2)	0,12
Thrombozyten [G/L]	231 (179-267)	226 (186-271)	0,37
Quick [%]	97 (90-107)	101 (91-108)	0,02
aPTT [s]	26 (23-28)	26 (23-28)	0,37

Angabe als Median (IQR) oder n/%; OS: Osteosynthese, TEP: Totalendoprothese, BMI: Body-Mass-Index, ASA: American Association of Anesthesiology, aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit

3 ERGEBNISSE

Tabelle 11: Endpunkte nach Stratifizierung gemäß OP-Technik

Kollektiv n	OS 317	TEP 299	p
Kombinierter Endpunkt (n/%)	18/5,6%	35/11,7%	0,01
Exitus Letalis innerklinisch (n/%)	5/1,6%	8/2,7%	0,4
TE(n/%)	13/4,1%	28/9,3%	0,01
Revisionseingriff (n/%)	1/0,3%	1/0,3%	1,0
Blutverlust [ml]	150 (100-250)	400 (250-500)	<0,001
Transfusion (n/%)	22/6,9%	39/13%	0,014
Post OP ITS (n/%)	58/18%	84/28%	0,004

Angabe als n/%; TE: Thrombembolisches Ereignis, ITS: Intensivstation, OS: Osteosynthese, TEP: Totalendoprothese

3.2.7 Subgruppenanalyse nach OP-Zeitpunkt innerhalb der OS-Gruppe

Innerhalb der Osteosynthesegruppe sollte die Auswirkung einer Verzögerung des Operationszeitpunktes auf das Eintreten des KEP untersucht werden. Der Einfluss der OP-Technik auf das Outcome war damit als eigene Einflussgröße eliminiert. Es wurden n = 277 Patient*innen mit OP-Technik Osteosynthese innerhalb von 24 Stunden operiert und n = 40 später als 24 Stunden. Die spät Operierten waren älter (82,5 (78 – 87,5) vs. 80 (70 - 87); p = 0,02) und hatten öfter einen ASA-Status > II (87,5 % (n = 35) vs. 68,5 % (n = 190); p = 0,01). Geschlecht und BMI waren in den Gruppen ähnlich verteilt. Die spät operierte Gruppe war in 25 % der Fälle antikoaguliert, während dies nur auf 13,7 % der früh operierten Gruppe zutraf (p=0,09). Bei den Laborwerten konnten zwischen den beiden Gruppen keine erheblichen Unterschiede gezeigt werden. Die früh operierte Gruppe hatte im Median mehr Thrombozyten (233 (185 – 269) vs. 193 (166 – 248); p = 0,01) und einen höheren Quick-Wert (98 (90 – 108) vs. 95 (80 – 99); p = 0,03). In Tabelle 12 sind sämtliche Haupt- und Kovariablen zur Charakterisierung der Patient*innen aufgeführt. Bei den primären und sekundären Endpunkten ergaben sich kaum signifikante Unterschiede. Der KEP wurde in der spät operierten Gruppe in 12,5 % (n = 5) der Fälle erreicht und in der früh operierten Gruppe in 4,7 % (n = 13; p=0,06). Bei den einzelnen zum KEP zusammengefassten primären Zielgrößen ergab sich nur bei den TE-Ereignissen ein signifikanter Unterschied. TE-Ereignisse traten bei 12,5 % der Patient*innen (n = 5) der spät operierten Gruppe und 2,9 % (n = 8) der früh operierten Gruppe

($p = 0,01$) ein. Die Verlegung auf eine IMC-/ITS-Station erfolgte bei einer späten Operation bei 30 % der Patient*innen ($n = 12$) und in 16,6 % der Fälle ($n = 46$), wenn die Patient*innen innerhalb von 24 Stunden operiert wurden ($p = 0,049$). Die Ergebnisse der primären und sekundären Endpunkte zwischen den beiden hier beschriebenen Gruppen sind in Tabelle 13 dargestellt. Die Aufteilung nach ATCT $>/< 24$ Stunden innerhalb des Kollektivs der mit Osteosynthese versorgten Patient*innen ergab eine inhomogene Konstellation bei den Charakteristika der Patient*innen zwischen den Gruppen. Später Operierte waren älter, gemäß der ASA-Klassifikation kränker und hatten eine leicht eingeschränkte plasmatische Gerinnung. Bei den primären Endpunkten war ein häufigeres Auftreten von TE in der später als 24 Stunden operierten Gruppe auffällig, während für den KEP zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied in seiner Inzidenz gezeigt werden konnte. Bei den sekundären Endpunkten zeigte sich nur eine vermehrte Aufnahme auf eine IMC-/ITS-Station bei späterem OP-Zeitpunkt.

3.2.8 Subgruppenanalyse nach OP-Zeitpunkt innerhalb der TEP-Gruppe

Auch innerhalb der mittels Prothese versorgten Gruppe soll eine Aufteilung nach Operationszeitpunkt zeigen, ob dieser unabhängig von der OP-Technik Einfluss auf das Outcome hat. Als Outcome wurde abermals der KEP herangezogen. Später als 24 Stunden operierte Patient*innen zeigten auch in diesem Subkollektiv einen klaren Altersunterschied (82 (78 – 88) vs. 80 (74 – 86); $p = 0,02$) und ein höheres Maß an Komorbiditäten (ASA $>$ II: 87,1 % ($n = 81$) vs. 71,8 % ($n = 148$); $p = 0,005$) gegenüber den innerhalb von 24 Stunden Operierten. Knapp 25 % der später Operierten waren antikoaguliert, während nur 10,6 % der früh operierten Patient*innen ein Antikoagulans einnahmen ($p = 0,002$). Auffällig war, dass sich in der Gruppe der innerhalb von 24 Stunden operierten Patient*innen deutlich mehr Frauen befanden (71,8 % ($n = 148$) vs. 59,1 % ($n = 55$); $p = 0,03$). Bei den Laborwerten war ein höheres Kreatinin (1,0 (0,9 – 1,3) vs. 0,9 (0,8 – 1,1); $p = 0,007$) und ein niedrigerer Hämoglobin-Spiegel (12,3 (10,9 – 13,5) vs. 12,8 (11,7 – 13,8); $p = 0,005$) bei den später als 24 Stunden operierten Patient*innen auffällig. Alle Haupt- und Kovariablen zur Beschreibung der

Patient*innen sind in Tabelle 12 aufgeführt. Bei den primären Endpunkten konnten keine relevanten signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gezeigt werden. Bei den sekundären Endpunkten ergab sich mit 20,4 % eine höhere Transfusionsrate in der außerhalb des 24-Stunden-Zeitfensters operierten Gruppe. In der im 24-Stunden-Zeitfenster operierten Gruppe lag die Transfusionsrate nur bei 9,7 % ($p = 0,015$). Die später operierten Patient*innen wurden häufiger auf eine Intensivstation verlegt als die früher operierten Patient*innen (44,1 % ($n = 41$) vs. 20,9 % ($n = 43$); $p < 0,001$). Alle erhobenen primären und sekundären Endpunkte sind in Tabelle 13 dargestellt. Zusammenfassend ergibt sich durch die Aufteilung in ATCT </> 24 Stunden in der TEP-Gruppe, dass die Gruppen sehr inhomogen in ihren Charakteristika waren. Später operierte waren älter, hatten gemäß der ASA-Klassifikation mehr Komorbiditäten und von den Normwerten weiter abweichende Ausgangslaborwerte bei Hämoglobin, Kreatinin und Leukozyten. In der innerhalb von 24 Stunden operierten Gruppe war der Frauenanteil höher, während der Anteil an Antikoagulierten niedriger war. Keine Unterschiede zwischen den Gruppen konnte bei den primären Endpunkten nachgewiesen werden. Bei den sekundären Endpunkten hatten später Operierte eine höhere Transfusionsrate (bei ähnlichem Blutverlust) und eine höhere Rate an notwendigen Behandlungen auf Intensiv- oder IMC-Station.

3 ERGEBNISSE

Tabelle 12: Charakteristika der Patient*innen nach Stratifizierung gemäß OP-Zeitpunkt je in OS- und TEP-Gruppe

n	OS ≤ 24Std 277	OS >24Std 40	p	TEP ≤24Std 206	TEP >24Std 93	p
Alter	80 (70-87)	82,5 (78-87,5)	0,02	80(74-86)	82 (78-88)	0,02
Weibliches Geschlecht (n/%)	185/66.8%	27/67,5%	>0,99	148/71,8%	55/59,1%	0,03
BMI [kg/m²]	23,1(20,8-25,7)	23,4(20,8-25,7)	0,43	23,4 (20,8-25,8)	23,1 (20,3-25,3)	0,17
ASA > 2 (n/%)	190/68,5%	35/87,5%	0,01	148/71,8%	81/87,1%	0,005
Antikoagulation (n/%)	38/13,7%	10/25%	0,09	22/10,6%	23/24,7%	0,002
Hämoglobin [mg/dl]	12,5 (11,4-13,4)	11,7 (10,6-13,1)	0,15	12,8 (11,7-13,8)	12,3 (10,9-13,5)	0,005
Leukozyten [G/L]	9,9 (7,6-12,4)	9,9 (7,6-11,9)	0,44	10,3 (7,8-12,3)	8,9 (6,9-12,0)	0,04
Kreatinin [mg/dl]	1,0 (0,8-1,1)	1,1 (0,8-1,2)	0,11	0,9 (0,8-1,1)	1,0 (0,9-1,3)	0,007
Thrombozyten [G/L]	233 (185-269)	193 (166-248)	0,01	228 (185-269)	225 (187-271)	0,34
Quick [%]	98 (90-108)	95 (80-99)	0,03	101 (92-109)	99 (82-108)	0,06
aPTT [s]	26 (24-28)	26 (23-29)	0,3	26 (23-28)	26 (24-29)	0,07

Angabe als Median (IQR) oder n/%; OS: Osteosynthese, TEP: Totalendoprothese; BMI: Body-Mass-Index, ASA: American Association of Anesthesiology, aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit

Tabelle 13: Endpunkte nach Stratifizierung gemäß OP-Zeitpunkt je in OS- und TEP-Gruppe

Kollektiv n	OS ≤ 24 Std 277	OS > 24 Std 40	p	TEP ≤24Std 206	TEP >24Std 93	p
Kombinierter Endpunkt (n/%)	13/4,7%	5/12,5%	0,06	22/10,7%	13/14%	0,43
Exitus Letalis innerklinisch (n/%)	4/1,4%	1/2,5%	0,49	3/1,5%	5/5,4%	0,11
TE(n/%)	8/2,9%	5/12,5%	0,01	19/9,2%	9/9,6%	>0,99
Revisionseingriff (n/%)	1/0,4%	0/0%	>0,99	1/0,5%	0/0%	>0,99
Blutverlust [ml]	150 (100-250)	200 (100-260)	0,07	400 (300-500)	350 (250-535)	0,22
Transfusion (n/%)	19/6,8%	3/7,5%	0,74	20/9,7%	19/20,4%	0,015
Post OP ITS (n/%)	46/16,6%	12/30%	0,049	43/20,9%	41/44,1%	<0,001

Angabe als n/%; TE: Thrombembolisches Ereignis, ITS: Intensivstation, OS: Osteosynthese, TEP: Totalendoprothese

3.2.9 Verteilung des kombinierten Endpunktes

Die Verteilung des kombinierten Endpunktes sollte zur besseren Übersicht noch einmal graphisch dargestellt werden. Im Qui-Quadrat Test und nach Bonferroni-Korrektur der p-Werte ergaben sich bei den Verteilungen des KEP in den jeweiligen Subgruppen gegenüber dem

Gesamtkollektiv keine nennenswerten Unterschiede. Lediglich in sehr kleinen Subgruppen weicht die Verteilung vom Gesamtkollektiv ab. Die Verteilung des KEP im Gesamtkollektiv wird daher als repräsentativ für alle Subgruppen erachtet und ist in Abbildung 13 visualisiert.

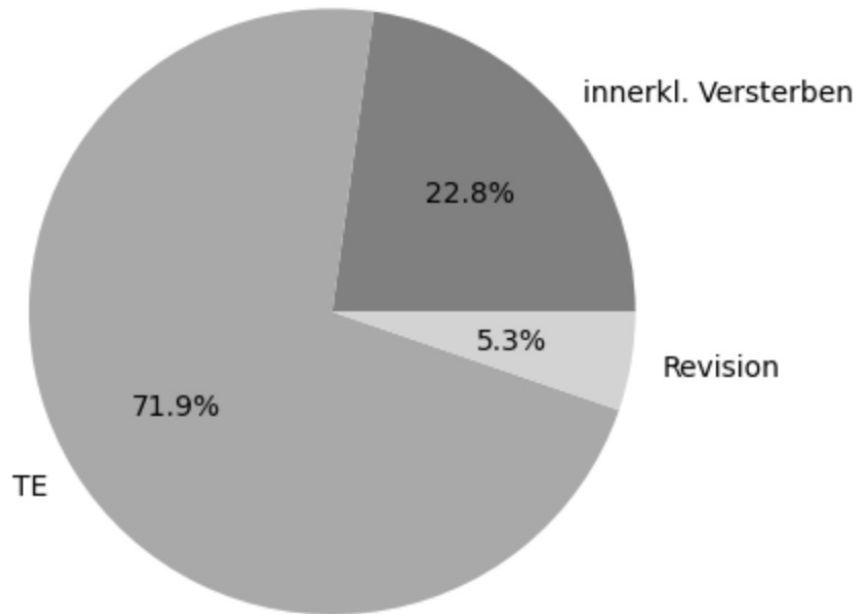


Abbildung 13: Verteilung des KEP im Gesamtkollektiv als Repräsentation für alle Subgruppen

3.2.10 Post-Hoc Power-Analyse

Der Vergleich der Inzidenz des KEP zwischen den durch Stratifizierung nach den Hauptvariablen gebildeten Gruppen mittels exaktem Test nach Fisher sollte zeigen, welche dieser Variablen hauptsächlich für das Outcome verantwortlich sind. Durch die Stratifizierung waren die gebildeten Subgruppen teilweise jedoch sehr klein, sodass die Aussagekraft dieser Tests mit einer post-hoc Power-Analyse quantifiziert wurde. Die Power der Vergleichstests der Inzidenz des KEP, die Inzidenz des KEP und die Gruppengröße sowie der p-Wert der Teststatistik ist für alle gebildeten Gruppenvergleiche in Tabelle 14 dargestellt.

3 ERGEBNISSE

Tabelle 14: Post-hoc Power-Analyse des Gruppenvergleichs der Inzidenz des KEP

Gruppenvergleich Gruppe I vs. Gruppe II	Inzidenz KEP /n Gruppe I	Inzidenz KEP/n Gruppe II	p-Wert Teststatistik	Power
ATCT ≤ 24 Std. (I) vs. ATCT >24 Std. (II)	7,2%/483	13,5%/133	0,03	58%
DOAC (I) vs. keine AK (II)	15,4%/71	7,6%/523	0,04	51%
DOAC ≤ 24 Std. (I) vs. DOAC > 24 Std. (II)	16,3%/43	14,3%/28	0,99	3%
keine AK ≤ 24 Std. (I) vs. keine AK > 24 Std. (II)	6,3%/423	13%/100	0,03	45%
TEP (I) vs. OS (II)	11,7%/299	5,6%/317	0,01	75%
OS ≤ 24 Std. vs. OS > 24 Std.	4,7%/277	12,5%/40	0,06	45%
TEP ≤ 24 Std. vs. TEP > 24 Std.	10,7%/206	14%/93	0,43	11%

Inzidenz des KEP in %, Gruppengröße n; ATCT: Admission-to-Cut-Time; AK: Antikoagulation; TEP: Totalendoprothese; OS: Osteosynthese; p-Wert der Teststatistik des exakten Tests nach Fisher zum Vergleich der Inzidenz des KEP zwischen den Gruppen bei einem Signifikanzniveau von 0,05;

3.3 Logistische Regressionsanalysen

In der Primäranalyse zeigten sich nicht nur Unterschiede in den Endpunkten, jeweils abhängig von der durchgeführten Stratifizierung, sondern oft auch sehr inhomogene Verteilungen der Haupt- und Kovariablen zur Charakterisierung der Patient*innen. Eine überprüfbare Aussage zum Einfluss der untersuchten Hauptvariablen auf den KEP war durch diese Primäranalyse somit nicht möglich und in erster Linie auch nicht das Ziel. Um den konkreten Einfluss dieser Parameter unter besonderer Fokussierung des OP-Zeitpunkts auf das Eintreten des KEP zu testen, wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. In der logistischen Regressionsanalyse wurde der Einfluss aller extrahierten Haupt- und Kovariablen separat und dann in einem gemeinsamen finalen Modell auf den kombinierten Endpunkt untersucht. In einer ersten univariaten Analyse wurde der Einfluss einer jeden Variable auf den KEP einzeln überprüft. Signifikante Faktoren im univariaten Modell waren insbesondere ein ASA-Status größer zwei mit einer Odds-Ratio von 3,00 für das Erreichen des KEP (Konfidenz-Intervall: 1,26 – 7,16; p = 0,013), die ATCT mit einer Odds-Ratio von 1,021 (1,004 – 1,039; p = 0,015),

die OP-Technik mit einer Odds-Ratio von 2,18 (1,21 – 3,98; $p = 0,009$) und DOAC-Einnahme mit einer Odds-Ratio von 2,19 (1,073 – 4,49; $p = 0,03$). Bei den Laborwerten konnte für den Hb-Wert im univariaten Modell ein signifikanter Einfluss auf den KEP mit einer Odds-Ratio von 0,86 (0,75 – 0,997; $p = 0,046$) nachgewiesen werden. Ebenso waren die aPTT mit einer Odds-Ratio von 1,039 (1,008 – 1,074; $p = 0,016$) und der Quick-Wert mit einer Odds-Ratio von 0,98 (0,97 – 0,995; $p = 0,004$) signifikante Einflussfaktoren im univariaten Modell. Die Koeffizienten inklusive Konfidenzintervall der univariaten Regressionsanalyse befinden sich in Tabelle 15. Die signifikanten unabhängigen Variablen wurden anschließend auf Korrelation hin untersucht. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson diente als Maß dafür. Nennenswerte Korrelationen bestanden zwischen Alter und ASA > II (Pearson-Korrelationskoeffizient: 0,33) sowie ATCT > 24 h und OP-Technik (Pearson-Korrelationskoeffizient: 0,3). Das gesamte Ergebnis der Korrelationsanalyse zeigt Abbildung 14 in Form einer Heatmap. Diejenigen Faktoren, die im univariaten Modell einen signifikanten p-Wert und eine Pearson-Korrelation von < 0,5 hatten, wurden dann in ein multivariates logistisches Regressionsmodell integriert. In diesem Modell (Tabelle 16) zeigte sich nur beim Faktor OP-Technik eine Signifikanz für das Eintreten des KEP (Odds: 2,15; 1,13 – 4,09; $p = 0,02$). Im finalen Modell nach Durchführung der schrittweisen Rückwärtselimination bleiben drei Faktoren mit einem statistisch signifikanten Einfluss auf den KEP. Die OP-Technik hatte eine Odds-Ratio von 2,13 bezogen auf den KEP (1,17 – 3,91; $p = 0,013$), ein ASA-Status > II eine Odds-Ratio von 2,58 (1,08 – 6,27; $p = 0,03$) und die aPTT eine Odds-Ratio von 1,44 (1,006 – 1,07; $p = 0,02$).

3 ERGEBNISSE

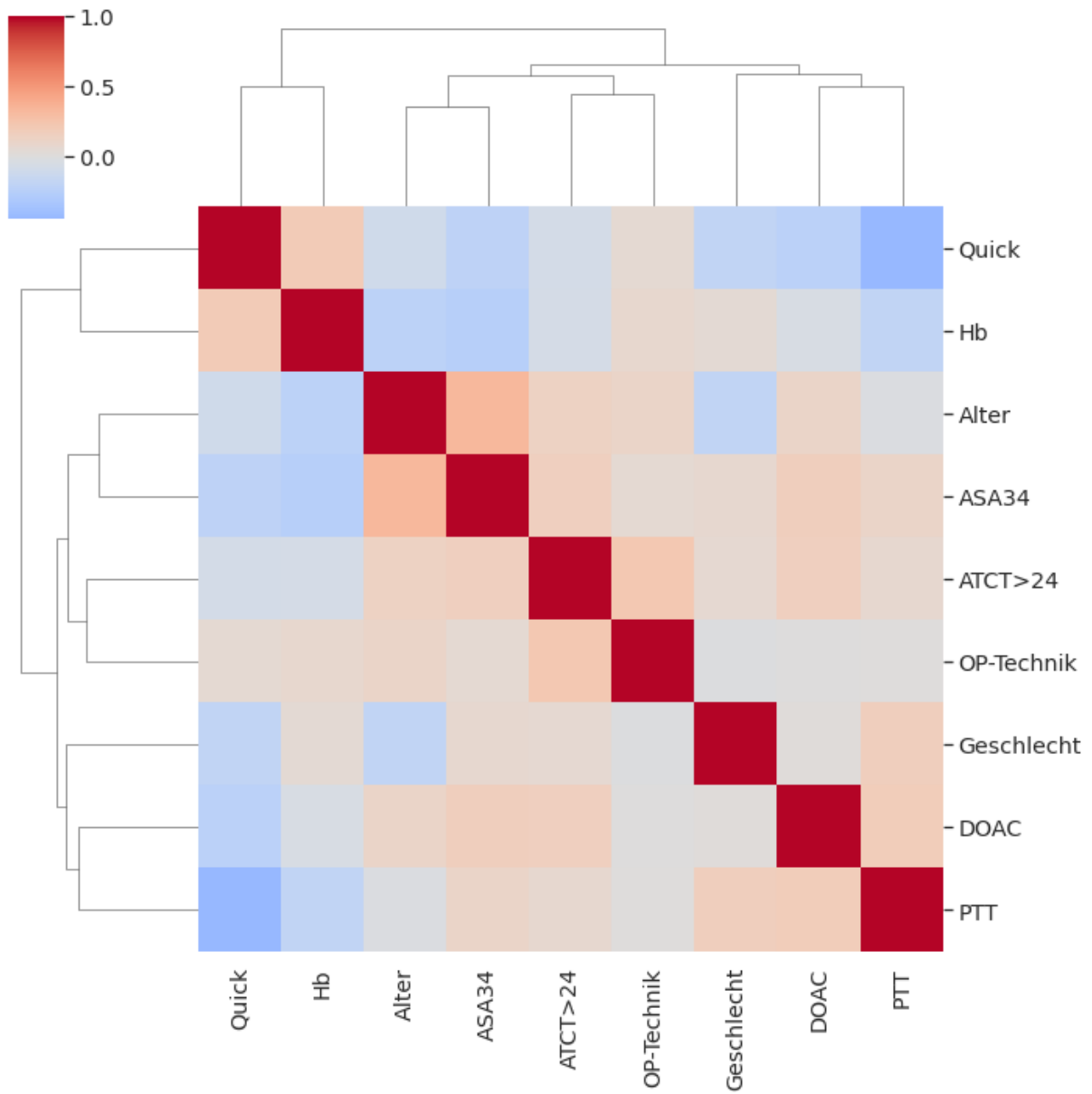


Abbildung 14: Heatmap der Korrelationsanalyse nach Pearson

3 ERGEBNISSE

Tabelle 15: Ergebnisse der univariaten logistischen Regressionsanalyse

Variable	Log Odds	Odds Ratio	p-Wert	CI (0.025-0.975)
ATCT > 24 H	0,0215	1,021	0,015	1,004 - 1,039
ASA III/IV (0/1)	1,099	3	0,013	1,25 - 7,16
Alter	0,026	1,026	0,074	0,998 - 1,055
BMI	0,0047	1,005	0,73	0,978 - 1,032
OP-Technik (0/1)	0,789	2,18	0,009	1,21 - 3,98
Geschlecht (0/1)	0,59	1,8	0,042	1,021 - 3,19
SN-Zeit	0,004	1,004	0,13	0,99 - 1,009
DOAC (0/1)	0,786	2,19	0,031	1,073 - 4,49
Vit K (0/1)	0,062	1,063	0,93	0,24 - 4,66
Hb	-0,14	0,86	0,046	0,75 - 0,99
Thromb	-0,001	0,998	0,47	0,995-1,074
aPTT	0,039	1,039	0,016	1,008 – 1,074
Quick	-0,017	0,98	0,004	0,97 – 0,995
Leuko	0,032	0,96	0,35	0,964 – 1,105

ATCT: Admission-to-Cut-Time; Hb: Hämoglobin; aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit; ASA: American Society of Anesthesiology; BMI: Body-Mass-Index; Vit K: Vitamin-K-Antagonist Einnahme; Thromb: Thrombozytenzahl; Leuko: Leukozyten; SN-Zeit: Schnitt-Naht-Zeit; DOAC: DOAC-Einnahme; OP-Technik 0: Osteosynthese, OP-Technik 1: Totalendoprothese; Log Odds: logarithmiertes Odds Ratio; CI: Konfidenzintervall

Tabelle 16: Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse

Variable	Log Odds	Odds Ratio	p-Wert	CI (0.025-0.975)
Intercept	-2,46	0,085	0,08	0,005 – 1,34
ATCT > 24 H	0,0045	1,00	0,67	0,98 - 1,025
ASA III/IV (0/1)	0,68	1,97	0,15	0,78 – 4,94
OP-Technik (0/1)	0,79	2,2	0,017	1,15 – 4,17
Geschlecht (0/1)	0,35	1,41	0,26	0,77 – 2,63
DOAC (0/1)	0,40	1,49	0,31	0,68 – 3,25
Hb	-0,08	0,92	0,32	0,79- 1,08
aPTT	0,019	1,019	0,19	0,99 – 1,05
Quick	-0,008	0,99	0,226	0,97 – 1,005
Leuko	0,032	0,96	0,35	0,964 – 1,105

ATCT: Admission-to-Cut-Time; Hb: Hämoglobin; aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit; ASA: American Society of Anesthesiology; aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit; DOAC: DOAC-Einnahme (1: ja, 0: nein); OP-Technik 0: Osteosynthese, OP-Technik 1: Totalendoprothese; Log Odds: logarithmiertes Odds Ratio; CI: Konfidenzintervall; Leuko: Leukozyten

3.4 Propensity Score Matching

Ein Propensity Score Matching wurde etabliert, um die beste Kontrolle über mögliches Confounding zu erreichen. Als Interventionen für das PSM wurden ATCT > 24 Stunden (Kontrolle: ATCT < 24 Stunden), OP-Technik TEP (Kontrolle: OP-Technik OS) und DOAC-Einnahme (Kontrolle: keine Antikoagulation) verwendet. Die in der logistischen Regression identifizierten, den KEP potentiell beeinflussenden Kovariablen wurden in das Matching miteinbezogen. Dies waren ASA-Status, Alter, Geschlecht, aPTT, Quick und Hb. Der Endpunkt war stets das binär verschlüsselte Erreichen des kombinierten Endpunkts (KEP).

3.4.1 Intervention ATCT > 24 Stunden

Abbildung 15 zeigt das Matching-Ergebnis und die Verteilung der logarithmierten Propensity Scores für die Intervention ATCT >24 Stunden. Abbildung 16 zeigt die Unterschiede der Effekte der untersuchten Kovariablen vor und nach dem Matching. In beiden Gruppen waren jeweils $n = 133$ Patient*innen. Der Test auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Test ergab sowohl in der Interventions- ($p = 0,002$) als auch in der Kontrollgruppe ($p = 0,002$) keine Normalverteilung der Propensity Scores. Im Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test zeigte sich kein Unterschied in den Verteilungen zwischen Interventions- und Kontrollgruppe ($p = 0,48$). Die Inzidenz des KEP betrug nach dem Matching in der Interventionsgruppe 13,5 % ($n=18$) und 11,3 % ($n=15$) in der Kontrollgruppe. Die Odds-Ratio für das Eintreten des KEP betrug 1,2. Im Test auf Unterschiede in der Inzidenz ergab sich im exakten Test nach Fisher ein p-Wert von 0,7. Die Effektstärke d nach Cohen der Intervention betrug 0,11. In der post-hoc Power-Analyse ergab sich eine Power von 6 %.

3 ERGEBNISSE

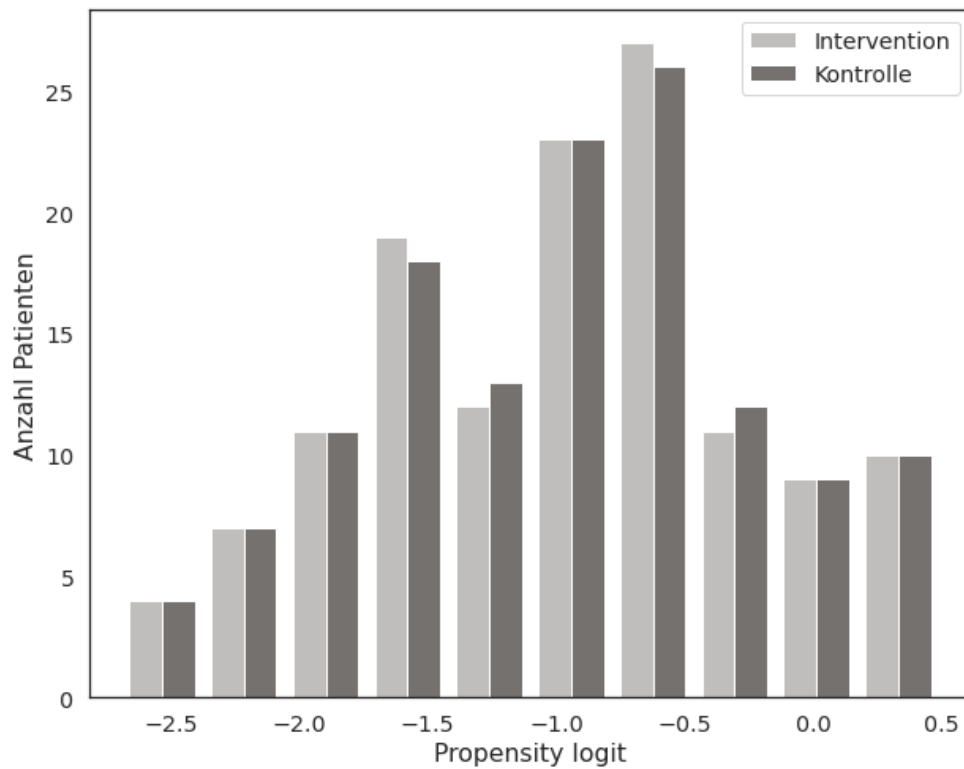


Abbildung 15: Verteilung der logarithmierten Propensity Scores in der Interventions- und Kontrollgruppe (ATCT > 24 h vs. ATCT < 24 h)

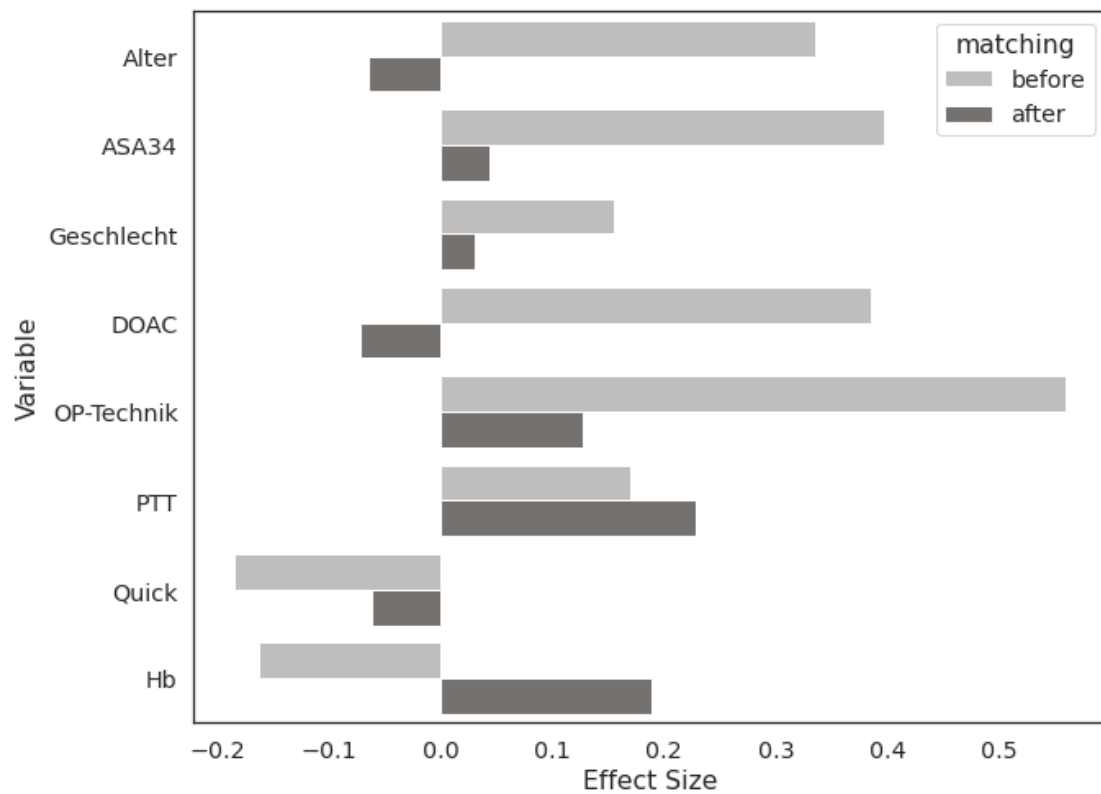


Abbildung 16: Standardisierte Mittelwertdifferenz der Effektstärke der Kovariablen bei Intervention ATCT >24 Stunden (vor und nach dem Matching-Prozess)

3.4.2 Intervention DOAC-Einnahme

Das Ergebnis des Matchings und die Verteilung der logarithmierten Propensity Scores bei der Intervention DOAC-Therapie zeigt Abbildung 17. Die Harmonisierung der Effektstärke der Kovariablen durch das Matching sind in Abbildung 18 zu sehen. Die Größe der Gruppen betrug bei diesem Matching jeweils $n = 71$, entsprechend der Größe der Interventionsgruppe. Die Propensity Scores waren sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Interventionsgruppe nicht normalverteilt. Im Shapiro-Wilk-Test ergab sich für beide Gruppen ein p-Wert von $<0,001$. Im Test auf Unterschiede der Verteilungen der Propensity Scores ergab sich im Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test ein p-Wert von 0,49 und somit kein nachweisbarer Unterschied. Nach dem Matching betrug die Inzidenz des KEP 15,5 % ($n = 11$) in der Interventionsgruppe und 12,6 % ($n = 9$) in der Kontrollgruppe. Im exakten Test nach Fisher ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen ($p = 0,81$). Die Odds-Ratio betrug 1,26 und die daraus kalkulierte Effektstärke nach Cohen lag bei 0,13. In der post-hoc Power-Analyse ergab sich für diese Auswertung eine Power von 5 %.

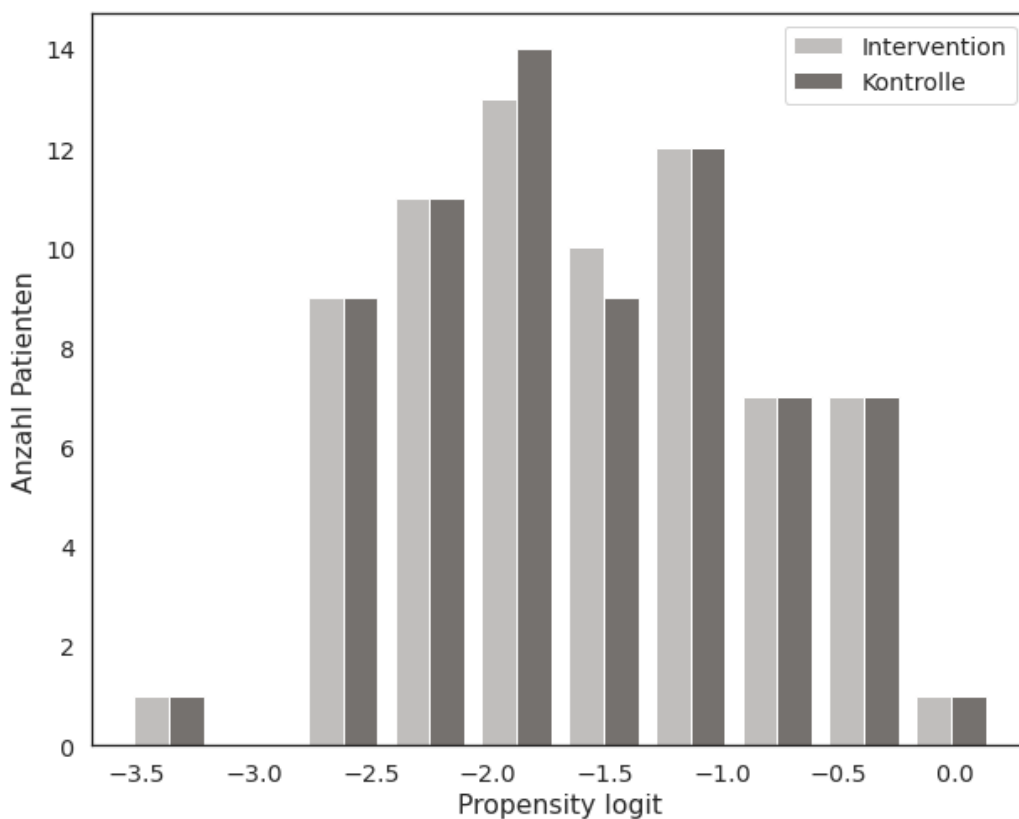


Abbildung 17: Verteilung der logarithmierten Propensity Scores in Interventions- und Kontrollgruppe (DOAC vs. Non-DOAC)

3 ERGEBNISSE

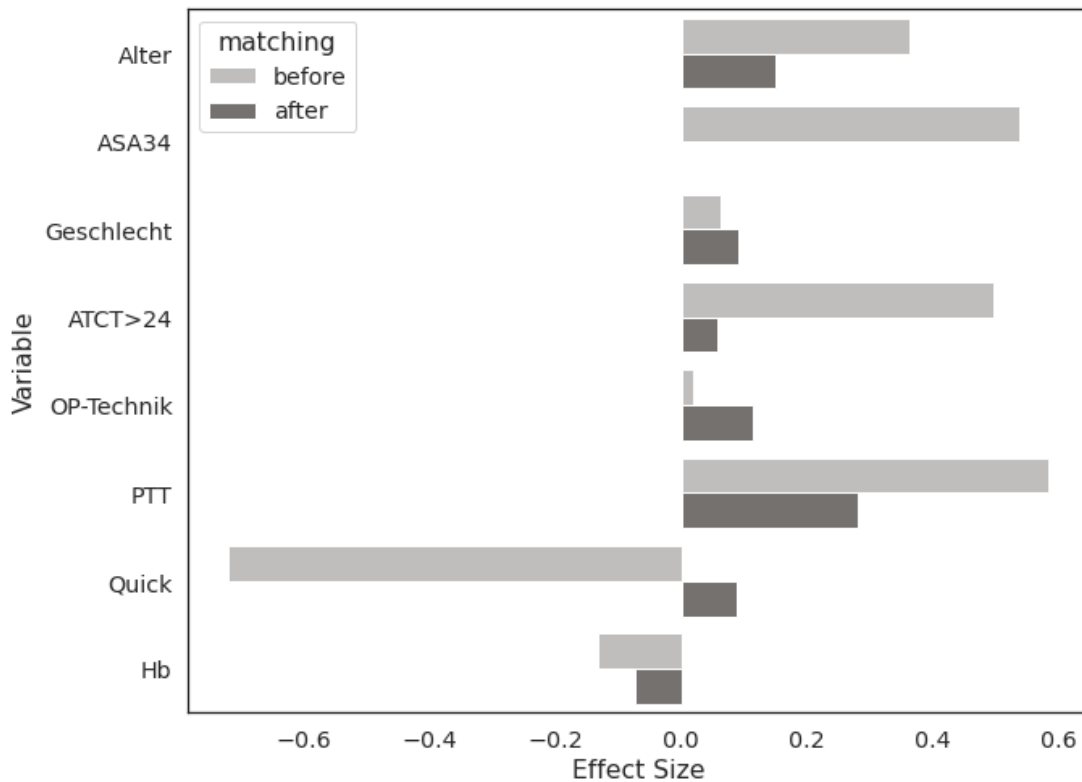


Abbildung 18: Standardisierte Mittelwertdifferenz der Effektstärke der Kovariablen bei Intervention DOAC-Therapie (vor und nach dem Matching-Prozess)

3.4.3 Intervention OP-Technik TEP

Das Matching-Ergebnis und die Verteilung der Propensity Logits der Intervention OP-Technik ist in Abbildung 19 zu sehen. Abbildung 20 zeigt die Harmonisierung der Effektstärke der Kovariablen durch den Matching-Prozess. Die Größe der Gruppen betrug jeweils $n = 299$ entsprechend der Größe der kleineren Kontrollgruppe. Die Verteilung der Propensity Scores war in beiden Gruppen nicht normalverteilt (Shapiro-Wilk: $p < 0,001$) und zeigte keinen signifikanten Unterschied (Wilcoxon-Mann-Whitney-U: $p = 0,49$). Nach dem Matching betrug die Inzidenz des KEP in der Interventionsgruppe 11,7 % ($n = 35$) und 5,7 % in der Kontrollgruppe ($p = 0,01$). Die Odds-Ratio betrug 2,2 und die daraus errechnete Effektstärke nach Cohen betrug 0,43. Eine post-hoc Power-Analyse ergab für diese Untersuchung eine Power von 70 %.

3 ERGEBNISSE

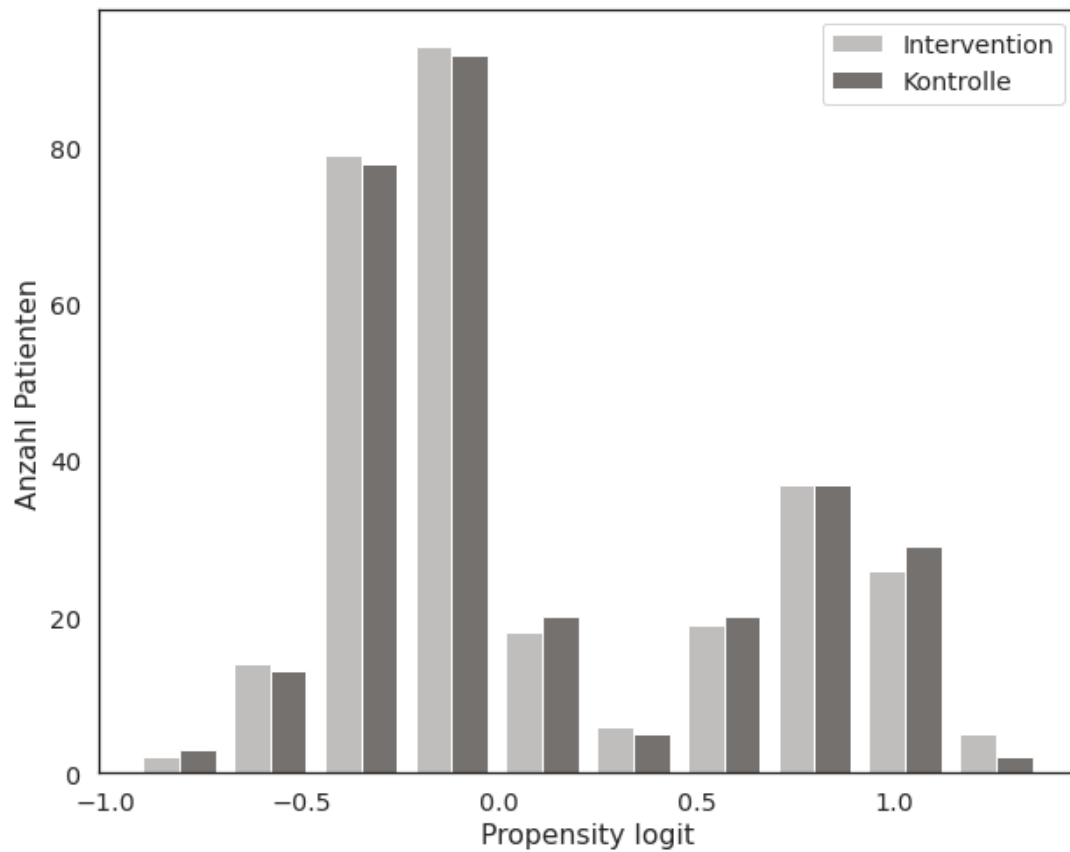


Abbildung 19: Verteilung der logarithmierten Propensity Scores in Interventions- und Kontrollgruppe (TEP vs. OS)

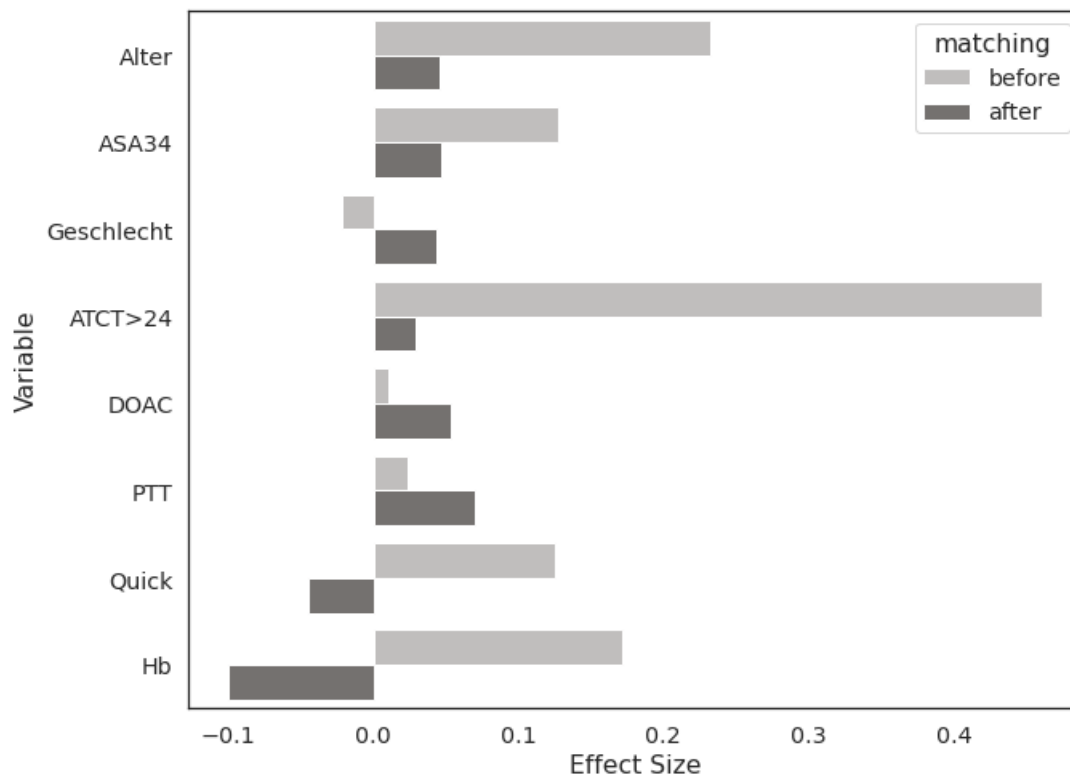


Abbildung 20: Standardisierte Mittelwertdifferenz der Effektstärke der Kovariablen bei Intervention Totalendoprothese und Kontrolle Osteosynthese (vor und nach dem Matching-Prozess)

4 Diskussion

4.1 Studie im Gesamtzusammenhang

Die im Rahmen dieser Dissertation durchgeführte retrospektive Studie hatte das Ziel, bei primären Hüftgelenkfrakturen den Einfluss eines späten Operationszeitpunktes über die von der Leitlinie vorgegeben 24 Stunden (24) hinaus als prognostischen Risikofaktor für ein schlechtes Outcome zu evaluieren. Berücksichtigt wurden auch eine mögliche Antikoagulation mit einem DOAC und die angewandte OP-Technik (OS vs. TEP). Weitere mögliche Risikofaktoren wie Alter, Vorerkrankungen, Geschlecht und Laborkonstellation wurden in die Auswertungen ebenfalls miteinbezogen. Ob eine sichere Durchführung der Operation innerhalb von 24 Stunden auch unter Antikoagulation mit DOACs möglich ist, war eine weitere untersuchte Fragestellung. Das Outcome der Studien-Patient*innen wurde anhand mehrerer Endpunkte evaluiert. Der primäre Endpunkt war das binär verschlüsselte Erreichen des kombinierten Endpunkts KEP. Die zum kombinierten Endpunkt zusammengefassten einzelnen Zielgrößen waren innerklinisches Versterben, intra- und postoperatives thrombembolisches Ereignis (TE) und die Notwendigkeit eines Revisionseingriffs. Sekundäre Endpunkte waren intraoperativer Blutverlust, Transfusionsrate und postoperative Aufnahme auf eine IMC- oder ITS-Station. Als zentrales Ergebnis dieser Studie erwies sich neben dem Vorerkrankungsprofil die angewandte OP-Technik als relevanter Risikofaktor für das operative Outcome. Eine endoprothetische Versorgung war im Vergleich zu einem Osteosyntheseverfahren mit einer höheren Komplikationsrate assoziiert. Die Subgruppenanalyse nach Antikoagulation zeigte, dass DOAC-Patient*innen im Schnitt später operiert wurden, aber keinen höheren intraoperativen Blutverlust oder Transfusionsbedarf hatten. Verzögerungen des Operationszeitpunktes über die von der Leitlinie geforderten 24 Stunden hinaus konnte anhand dieser Daten nicht als singulärer Risikofaktor identifiziert werden. Insgesamt erwies sich diese Konstellation jedoch als prognostisch ungünstig.

Bisherige Studien ergaben ebenfalls, dass diese Verzögerungen für das spätere Outcome ungünstig sind. Beispielsweise konnte Moja et al in einer großen Metaanalyse aus über 35

Studien mit mehr als 190.000 Patient*innen zeigen, dass eine über 48 Stunden verzögerte Operation einer Hüftgelenkfraktur mit einer höheren Mortalität assoziiert ist (58). Damit übereinstimmend bestätigten auch Simunic et al in einer Metaanalyse mit mehr als 13.000 Patient*innen eine geringere Mortalitätsrate hüftgelenknaher Frakturen bei einem frühen Operationszeitpunkt. Darüber hinaus ergab diese Metaanalyse eine geringere Rate postoperativer Komplikationen wie Pneumonien (25), die in der hier vorgelegten Studie als Komplikation jedoch nicht in das Outcome mit einbezogen wurden, weil diese nicht als unmittelbar drohende Folge des Eingriffs selbst oder einer Verzögerung dessen gewertet wurden und oftmals nicht oder erst im häuslichen Umfeld diagnostiziert werden. Als Cut-Off für die operative Versorgung ziehen diese Studien wie auch die hier Vorgelegte einen Zeitraum von 24 Stunden heran; aber auch längere Zeitfenster von 48 und sogar 72 Stunden sind im Hinblick auf das Operations-Outcome in den Studien untersucht worden, weswegen die Ergebnisse nicht uneingeschränkt übertragbar sind. Die Tendenz der Resultate in der hier vorgelegten Studie unterstreicht jedoch ebenfalls, dass eine frühzeitige Operation mit einem besseren Outcome verbunden ist. Ergänzend untermauert eine große retrospektive Studie aus Japan mit über 200.000 Patient*innen, dass eine frühe Operation zumindest die Rate an Pneumonien verringern kann und unterstützt damit die bestehenden Guidelines, die eine frühe Operation empfehlen (59). Das Augenmerk dieser Studie lag damit vor allem auf Folgekomplikationen, die mit langer Liegedauer und dem damit steigenden Infektionsrisiko verbunden sind, während Inhalt der hier präsentierten Studie insbesondere die Überprüfung der Variable Zeit als möglicher singulärer Risikofaktor für das Outcome darstellte. Trotz des Bewusstseins um Folgekomplikationen ist es aus Sorge vor Blutungskomplikationen gängige Praxis, dass Patient*innen unter DOAC-Therapie deutlich später operiert werden als nicht antikoagulierte Patient*innen (37,38,60,61). Zu gleichem Befund kam auch die hier vorgelegte Studie. Während nicht antikoagulierte Patient*innen bereits nach im Median 9 Stunden operiert wurden, sind mit einem DOAC antikoagulierte Patient*innen erst nach im Median 17 Stunden operiert worden. Das untermauert den Bedarf eines standardisierten, interdisziplinären Algorithmus zum Management antikoagulierter Patient*innen mit Hüftgelenkfrakturen. Ein

solcher Algorithmus sollte die Expertise der Fachdisziplinen Orthopädie/Unfallchirurgie, Hämatologie und Geriatrie beinhalten (61). Nicht zuletzt sollte auch die Anästhesiologie miteinbezogen werden, da sie am intra- und postoperativen Management der Patient*innen, insbesondere im Hinblick auf Prävention und Handhabung von Blutungskomplikationen, unmittelbar beteiligt ist. Trotz großer Übereinstimmung, dass hüftgelenksnahe Frakturen möglichst frühzeitig, zumindest aber innerhalb von 24 Stunden versorgt werden sollen, besteht noch Unklarheit darüber, ob eine solch frühzeitige Operation auch unter Antikoagulation sicher durchführbar ist (38). Dieser Frage widmeten sich bereits mehrere Studien und kamen weitgehend zu dem Schluss, dass auch unter direkter oraler Antikoagulation eine Operation sicher durchführbar ist. In erster Linie ist die Befürchtung schwerer perioperativer Blutungen einer der Hauptgründe für die zögerliche Durchführung der Operation bei antikoagulierten Patient*innen (62). In einer Multicenter Studie mit Patient*innen, die nach Trauma und primärer Fraktur an der Hüfte operiert wurden, verglichen Levack et al in einer PSM-Analyse ein mit DOAC antikoaguliertes Kollektiv mit einem nicht antikoagulierten Kontrollkollektiv. Der primäre Endpunkt war die perioperative Transfusionsrate. Sekundäre Endpunkte waren Mortalität, Komplikationsrate, Revisionsrate, Krankenhauswiederaufnahme und Länge des Krankenhausaufenthalts. In keinem der Endpunkte konnten Unterschiede zwischen DOAC-Patient*innen und nicht antikoagulierten Patient*innen festgestellt werden. Des Weiteren wurden in dieser Studie DOAC-Patient*innen, wie in der hier vorgelegten Arbeit, auf Unterschiede bei den Endpunkten anhand des Operationszeitpunkts innerhalb von und später als 24 Stunden untersucht (60). Auch hier ergaben sich keine Unterschiede zwischen beiden Kollektiven. Das Studiendesign und die Ergebnisse entsprechen in etwa denen der hier vorgelegten Studie, in der jedoch zusätzlich ein Schwerpunkt auf den Einfluss der OP-Technik gelegt worden ist, die hier als einer der entscheidenden Faktoren für das Outcome identifiziert wurde. In Übereinstimmung mit den hier präsentierten Daten ergab die retrospektive Analyse von Bruckbauer et al., dass auch DOAC-Patient*innen im vorgesehen 24-Stunden Zeitfenster sicher operiert werden können. Der Vergleich von mit DOACs antikoagulierten Patient*innen gegenüber mit Coumarinen antikoagulierten Patient*innen unter Einbeziehung einer

Kontrollgruppe nicht antikoagulierter Patient*innen erbrachte keine höhere Rate an Blutungen ersterer. Ähnlich den hier präsentierten Daten waren auch in der Studie von Bruckbauer et al. die antikoagulierten Patient*innen insgesamt kränker, bemessen am Charlson Comorbidity Index. Der Charlson-Comorbidity-Index ist ein Scoring-System, das zur Vorhersage der Mortalität anhand mehrerer Komorbiditäten verwendet wird (63,64). Eine kleine retrospektive Studie mit 67 Patient*innen von King et al kam ebenfalls zu dem Schluss, dass eine frühzeitige Operation bei DOAC-Patient*innen sicher möglich ist, dies aber durch weitere prospektive Studien belegt werden müsse (38). Neue Studien, die den zeitlichen Aspekt bei der operativen Versorgung von Hüftgelenkfrakturen unter DOAC-Antikoagulation prospektiv randomisiert untersuchen, wären notwendig, scheinen jedoch angesichts der Randomisierung in die jeweiligen Interventionsgruppen mit teils bewusster Verzögerung der Operation zu Studienzwecken ethisch problematisch.

Zum Umgang mit DOAC-Patient*innen angesichts bevorstehender Operationen fehlen klare evidenzbasierte Leitlinien. Klinische Entscheidungen werden vorwiegend auf der Basis inkonsistenter Empfehlungen getroffen, weswegen das perioperative DOAC-Management in der klinischen Praxis uneinheitlich gehandhabt wird. Die quantitative Bestimmung des bei Krankenhausaufnahme bestehenden DOAC-Plasmaspiegels zur Abschätzung des Antikoagulationsstatus einhergehend mit der Etablierung von Serum Cut-off-Werten für operative Interventionen stellt einen in der Breite schwer umsetzbaren Weg dar. DOAC-spezifische Tests sind nicht überall verfügbar; Laborreferenzwerte, zumal in Konkordanz mit der tatsächlichen klinischen Situation sind nicht etabliert und können somit aktuell nur willkürlichen Charakter haben. Zudem erfordert ein solches Vorgehen das tägliche Testen, verbunden mit einer Verzögerung der Operation bis zum Erreichen eines Plasmaspiegels. In ähnlicher Weise besteht auch bei den Substanz-spezifischen anti-Xa- bzw. anti-IIa-Spiegeln Unsicherheit, wie diese sich zum Blutungsrisiko und dem OP-Zeitpunkt verhalten. Erschwerend für die Bewertung des Blutungsrisikos kommt hinzu, dass DOACs wegen einer variablen Pharmakokinetik selbst bei klinisch üblichen Dosierungen eine hohe Varianz der

Plasmakonzentration aufweisen. Eine spezifische medikamentöse Antagonisierung wird bei begrenzter Indikationsbreite, unklarem Nutzen-Risiko-Verhältnis und hohen Kosten selten durchgeführt. Ein pragmatischer Ansatz, den OP-Zeitpunkt nach der Halbwertszeit, angepasst an die Nierenfunktion, bzw. nach der letzten dokumentierten DOAC-Einnahme auszurichten, statt ein Zeitfenster nach Klinikaufnahme zu definieren, kann ebenfalls lediglich eine Näherung für das perioperative DOAC-Management darstellen. In der 2019 publizierte kanadische PAUSE-Studie ist die Sicherheit eines standardisierten perioperativen DOAC-Managements basierend auf einer einfach umsetzbaren Unterbrechung vor und Fortsetzung der Medikation nach der Intervention untersucht worden; eingeschlossen wurden Patient*innen mit Vorhofflimmern unter DOAC-Antikoagulation (Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban) vor elektiven Eingriffen. In diesem Setting war das standardisierte Unterbrechungsvorgehen mit niedrigeren Raten an schwerwiegenden Blutungsereignissen assoziiert. So vorteilhaft dieses Verfahren bei elektiven Eingriffen sein mag, so sehr muss dessen Eignung für Notfalleingriffe und ebenso sub-akute Interventionen, unter die auch Hüftgelenkfrakturen fallen, kritisch hinterfragt werden (33,65–67). Demgegenüber ist bei der Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten der Grad der Antikoagulation über den Quick/INR einfach im Labor zu bestimmen. Die hier vorgelegte Studie mit großer Zahl eingeschlossener Patient*innen an einem großen deutschen Universitätsklinikum hat nun anhand der beschriebenen Auswertungen die Frage untersucht, ob der Operationszeitpunkt als singulärer Risikofaktor für das Outcome nach primärer Hüftgelenkfraktur relevant ist, ergänzt um den Aspekt, ob auch eine Operation unter Antikoagulation mit einem DOAC innerhalb von 24 Stunden ohne vermehrten Blutverlust und schlechteres Outcome sicher durchführbar ist. Zusätzlich wurde der Aspekt, inwieweit sich die angewandte OP-technik auf das Outcome auswirkt, mit einbezogen.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Einschluss der Studienteilnehmer*innen

Als Grundlage für diese Studie diente das Traumaregister des Muskuloskelettalen Universitätszentrums der LMU München (MUM). In diesem werden Patient*innen, die eine hüftgelenksnahe Operation erhalten, aufgenommen und unterteilt nach Art der OP-Technik. Es wird im Allgemeinen zwischen osteosynthetischer Versorgung und Prothesenversorgung unterschieden. Eine weitere Aufschlüsselung nach Lokalisation oder Schweregrad der Fraktur findet nicht statt. Dies bringt Limitationen in der Präzision der Daten mit sich. Zum einen gab es im Zuge dieser Studie keine Möglichkeit, die Endpunkte mit der Schwere der Fraktur zu korrelieren. Zum anderen war eine Unterscheidung nach der genauen Lokalisation der Fraktur, die mitbestimmend für die später durchgeführte Art der Operation ist, nicht möglich. Es wurden 81 Patient*innen aus der Studie ausgeschlossen, weil sie nicht den Einschlusskriterien entsprachen. Das Problem bei Patient*innen, die sich beispielsweise durch innerklinischen Sturz eine Hüftgelenkfraktur zugezogen hatten, war, dass die genaue Zeit von Klinikaufnahme und folgendem Sturz bis zur OP nicht zu ermitteln war, da die Aufnahme zu einem Zeitpunkt vor dem Sturz stattgefunden hat. Diese Zeit zwischen Klinikaufnahme und Operation war jedoch eine der zu untersuchenden Hauptvariablen. Die nicht mögliche Kalkulation der ATCT war demnach der Grund des Studienausschlusses. Patient*innen, die vor der Operation an der Hüfte aus anderer, von der Hüftfraktur unabhängiger medizinischer Indikation zuerst vorbehandelt werden mussten, wurden ebenfalls ausgeschlossen, weil die Zeit der Verzögerung der Operation teilweise weit über das 24-Stunden-Zeitfenster hinaus ging, der Grund für die Verzögerung aber nicht in der Einnahme eines DOACs lag. Die Größe des finalen Studienkollektivs entsprach mit 615 Patient*innen der Dimension eines großen universitären Hauses.

4.2.2 Primäranalyse durch deskriptive und induktive Statistik

Gesamtkollektiv

Die deskriptive Statistik diente der Beschreibung des Studienkollektivs, wohingegen durch induktive Statistik Unterschiede zwischen den Gruppen untersucht wurden. Um den Einfluss der binär verschlüsselten Hauptvariablen OP-Zeitpunkt, DOAC-Einnahme und OP-Technik zu untersuchen, wurde das Gesamtkollektiv jeweils nach diesen genannten Variablen in zwei Gruppen unterteilt; zwischen diesen Gruppen-Paaren untereinander wurden die Inzidenz der Endpunkte und die Verteilungen der Ko- und Hauptvariablen (nach denen die jeweilige Gruppe nicht unterteilt war) bestimmt und mit der jeweils zugehörigen Gruppe statistisch auf Unterschiede getestet.

Im Gesamtkollektiv zeigte sich ein Altersmedian von über 80 Jahren und eine ASA-Klassifikation von größer II bei fast 75 % der Patient*innen. Dies ist bei der aktuellen demografischen Entwicklung in Übereinstimmung mit deutschlandweiten Daten. Dass ca. 11,5 % der Patient*innen mit einem DOAC antikoaguliert waren, entspricht ebenfalls in etwa den Angaben in der Literatur, die von einer „DOAC-Prävalenz“ von circa 11 % ausgehen (61). Die Inzidenz des primären kombinierten Endpunkts von ca. 8,6 % im Gesamtkollektiv zeigt, dass fast jeder/jede zehnte/r Patient*in mit schwerwiegenden Komplikationen zu rechnen hatte. Die Identifikation möglicher zugrunde liegender Risikofaktoren war eines der Ziele dieser Arbeit.

Subgruppenanalyse nach OP-Zeitpunkt

Beginnend mit dem OP-Zeitpunkt als möglichem Einflussfaktor auf das Outcome, sollte die Aufteilung des Kollektivs nach OP-Zeitpunkt innerhalb von oder später als 24 Stunden nach Aufnahme ins Krankenhaus Aufschluss darüber geben, ob Patient*innen, die später und damit nicht mehr leitliniengerecht operiert wurden, mehr Komplikationen entwickelten. Mit einer höheren Inzidenz in fast allen primären und sekundären Endpunkten zeigte sich, dass dieses Kollektiv tatsächlich schlechter abschnitt als das früher operierte Kollektiv. Jedoch muss in diesem Zusammenhang berücksichtigt werden, dass dieses später operierte Kollektiv eine schlechtere Ausgangskonstellation hatte, die vermutlich der Grund der Antikoagulation mit

einem DOAC und diese in der Folge der Grund für die Verzögerung der OP war. Das Alter, die Anzahl und die Schwere der Vorerkrankungen gemessen anhand eines höheren ASA-Status müssen als begleitende Risikofaktoren für ein schlechteres Outcome mit einbezogen werden. Darüber hinaus zeigten sich beim angewandten OP-Verfahren deutliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Während früher operierte Patient*innen häufiger mittels einer Osteosynthese versorgt wurden, war bei den später operierten Patient*innen häufiger eine Gelenkprothese das Verfahren der Wahl. Dass die OP-Technik ebenfalls Auswirkungen auf die Rate an Komplikationen hat, ist anzunehmen und wurde in der Folge ebenfalls gezielt untersucht. Die Schlussfolgerung, dass allein der Operationszeitpunkt ursächlich für das schlechtere Outcome des außerhalb des 24 Stunden Zeitfensters operierten Kollektivs ist, kann anhand dieser statistischen Auswertung nicht sicher angenommen werden. Zu viele weitere Faktoren wie OP-Technik, Alter und ASA-Status waren zwischen den Gruppen inhomogen verteilt. Der Vergleich erfolgte also zwischen zwei nicht homogenen Kollektiven im Hinblick auf Faktoren, die als Einflussgrößen auf das Outcome mit in Erwägung gezogen werden müssen. In ähnlicher Weise sind deutliche Unterschiede im Komorbiditäten-Profil beim Vergleich zwischen DOAC- und Nicht-DOAC-Gruppe auch bei anderen Studien als limitierender Faktor beschrieben worden (68). Dass eine Verzögerung der Operation über 24 Stunden hinaus als singulärer Risikofaktor für ein schlechteres Outcome zu werten ist, wird durch die hier vorgelegten Daten nicht falsifiziert, kann jedoch aufgrund vieler gleichzeitig mitwirkender Einflussfaktoren nicht abschließend bestätigt werden. Der Effekt zwischen den beiden Gruppen scheint jedoch ausreichend groß zu sein, um trotz einer Power von nur 57 % zu einem signifikanten Unterschied zu führen.

Subgruppenanalyse nach Antikoagulation

Gemäß der zweiten definierten Hauptvariable sollte die Unterteilung des Gesamtkollektivs nach DOAC-Einnahme Erkenntnisse darüber liefern, ob Patient*innen mit Hüftgelenkfraktur unter DOAC-Therapie ein höheres Risiko für das Auftreten von Komplikationen im Vergleich zu nicht antikoagulierten Patient*innen haben. Auffällig war, dass Patient*innen unter DOAC-

Therapie deutlich später operiert worden sind als nicht antikoagulierte Patient*innen. Dies deckt sich, wie bereits weiter oben beschrieben, mit anderen Studien (37,38,60). Ein zentrales Ergebnis dieser Aufteilung war, dass sich die Komplikationsrate bei DOAC-Patient*innen nicht gravierend von der nicht antikoagulierten Patient*innen unterschied, obwohl DOAC-Patient*innen bemessen an Alter, ASA-Status und Labor eine deutlich schlechtere Ausgangslage vor der Operation hatten. Die Inzidenz des KEP war zwar in der DOAC-Gruppe mit ca. 15 % signifikant höher als in der Gruppe der nicht antikoagulierten Patient*innen mit 7,6 %. In der im Verhältnis viel kleineren DOAC-Gruppe (n = 71 vs. N = 523) wurde diese Inzidenz jedoch erreicht, ohne dass es zu Überlappungen bei den einzelnen zum KEP führenden Endpunkten kam (z.B. ein Patient, der verstorben ist und ein TE hatte), während dies in der anderen Gruppe der Fall war. Dies führt zu einer relativ höheren Anzahl an KEP-positiven Patient*innen in der DOAC-Gruppe und könnte für den großen Inzidenzunterschied mitverantwortlich sein. Die einzelnen, den KEP bildenden primären Endpunkte zeigten in ihrer Singularität keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, obwohl beispielsweise die Inzidenz des innerklinischen Versterbens in der DOAC-Gruppe doppelt so hoch war wie in der Gruppe der nicht antikoagulierten Studienteilnehmer*innen (ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen). Die stark unterschiedlichen Gruppengrößen könnten zu einer Verzerrung der statistischen Ergebnisse geführt haben. Die Tatsache, dass Patient*innen unter DOAC-Therapie postoperativ signifikant häufiger auf eine Intensivstation verlegt wurden, ist vermutlich dem Umstand geschuldet, dass, wie auch in der Studie von Bruckbauer et al beschrieben (37), ihre präoperativen Voraussetzungen schlechter waren als die der Nicht-DOAC Patient*innen. Der befürchtete und oft für eine Verzögerung der Operation angeführte höhere Blutverlust bei DOAC-Patient*innen konnte in dieser Studie nicht beobachtet werden. Dieses Ergebnis entspricht damit der bereits weiter oben im Text erwähnten Studie von Levack et al., die ebenfalls keine höheren Blutungsraten bei DOAC-Patient*innen feststellen konnte (60). Ob dieser Befund jedoch darauf zurückzuführen ist, dass die DOAC-Patient*innen im Schnitt später operiert worden sind und dieses Zuwarten zu einem längerfristigen Abbau und damit einhergehend zu einem niedrigeren Plasmaspiegel des

Antikoagulation geführt hat, oder aber ob auch ein fristgerechter früherer OP-Zeitpunkt sicher durchführbar gewesen wäre und ähnliche Ergebnisse gezeitigt hätte, lässt sich hier nicht differenziert bewerten. Beide OP-Verfahren, OS und TEP, sind in beiden Gruppen ungefähr gleich häufig zur Anwendung gekommen; gleichzeitig lagen die OP-Technik-assoziierten Komplikationsraten jeweils höher bei den mit einer TEP versorgten Patient*innen. Dies legt den Schluss nahe, dass die OP-Technik einen Einfluss auf das Outcome der Patient*innen hat. Dass bei DOAC-Patient*innen im Vergleich zu nicht Antikoagulierten auch unter laufender Antikoagulation nicht grundsätzlich von einem schlechteren Outcome auszugehen ist, lässt sich durch die hier präsentierten Daten nicht belegen, wird aber angedeutet und wurde in der folgend beschriebenen Auswertung gezielt untersucht.

Subgruppenanalyse nach OP-Zeitpunkt innerhalb der DOAC-Gruppe

Das Kollektiv der DOAC-Patient*innen ist in seiner Gesamtheit nach dem OP-Zeitpunkt gegliedert worden; analysiert werden sollte, ob speziell DOAC-Patient*innen auch sicher innerhalb des 24 Stunden Zeitfensters operativ versorgt werden können. Anders als beim Gesamtkollektiv unter Einbeziehung auch der nicht antikoagulierten Patient*innen ergaben sich zwischen früher und später Operation bei der DOAC-Subanalyse keine Unterschiede in der Inzidenz der primären und sekundären Endpunkte; genauso wenig wie bei den beschreibenden Haupt- und Kovariablen. Es kann dieses Ergebnis dahingehend verstanden werden, dass bei DOAC-Patient*innen nicht der Antikoagulation wegen mit einer erhöhten Komplikationsrate zu rechnen ist, wenn man sie im fristgerechten 24-Stunden-Zeitfenster operiert. Einschränkend muss allerdings erwähnt werden, dass die statistische Aussagekraft wegen der geringen Gruppengröße nach der zeitlichen Aufteilung des ohnehin kleinen DOAC-Kollektivs ($n = 71$) limitiert ist. Die post-hoc Power-Analyse untermauert diese Einschätzung (Power: 3 %). Ein möglicher Unterschied zwischen den beiden DOAC-Subgruppen wurde mit einer Wahrscheinlichkeit von 97 % nicht entdeckt. Um diesen aufdecken zu können, wäre eine erheblich höhere Fallzahl notwendig gewesen, die in einer Single-Center Studie kaum zu erreichen ist. Umgekehrt kann das Ergebnis auch dahingegen interpretiert werden, dass die

Komplikationsrate im DOAC-Kollektiv nicht auf die Antikoagulation zurückzuführen, sondern durch andere Risikofaktoren bedingt ist.

Subgruppenanalyse nach OP-Zeitpunkt innerhalb der Non-AK-Gruppe

Vergleichend ist auch das Kollektiv der nicht antikoagulierten Patient*innen separat nach dem OP-Zeitpunkt analysiert worden. Die Gruppe der Patient*innen ohne Antikoagulation war mit $n = 523$ deutlich größer als die DOAC-Gruppe, sodass die Subgruppen nach Aufteilung entsprechend des OP-Zeitpunkts ausreichend groß für eine sinnvolle statistische Auswertung waren. Ähnlich dem Gesamtkollektiv zeigte sich auch bei den Nicht-Antikoagulierten, dass die später Operierten im Schnitt älter und der ASA-Klassifikation folgend kränker waren. Von untergeordneter Bedeutung sind dabei die zwar statistisch signifikanten, klinisch aber minimalen Unterschiede im Labor bei Hämoglobin und Kreatinin. Klar zu verzeichnen war hingegen, dass die später operierten im Vergleich zu den früher operierten Patient*innen öfter mit einer Gelenkprothese versorgt worden sind, begleitend mit einem höheren Blutverlust, einer höheren Transfusionsrate und einem signifikant häufigeren Eintreten des KEP. Die einzelnen zum KEP gehörigen Endpunkte waren in ihrer jeweiligen Inzidenz zwar nicht signifikant erhöht, jedoch zeigte sich in der später operierten Gruppe ein deutlich höheres Auftreten von thrombembolischen Ereignissen und innerklinischem Versterben. Den Einfluss einer Antikoagulation ausschließend ergibt sich also in dieser Analyse eine insgesamt höhere Komplikationsrate bei den später operierten Patient*innen. Dabei gilt es allerdings das im Median höhere Alter und das höhere Maß an Vorerkrankungen der später als 24 Stunden operierten Patient*innen zu bedenken. In der Gesamtschau deuten die bislang dargestellten Auswertungen auf einen Einfluss sowohl des OP-Zeitpunkts als auch der OP-Technik auf das Outcome hin. Dies wird gestützt durch das Ergebnis der post-hoc Power-Analyse. In der später operierten Gruppe wurde deutlich häufiger eine TEP implantiert und der KEP ist in dieser Gruppe signifikant häufiger eingetreten, obwohl die Wahrscheinlichkeit einen Unterschied aufzudecken bei nur 45 % lag. Um die Auswirkungen der eingesetzten OP-Technik präziser zu beleuchten, wurde das Gesamtkollektiv gemäß der OP-Technik TEP vs. OS untersucht.

Subgruppenanalyse nach OP-Technik

Die charakterisierenden Haupt- und Kovariablen waren in der TEP- und OS-Gruppe annähernd gleich verteilt. Statistisch signifikante, klinisch aber minimale Unterschiede zeigten sich bei Hämoglobin und Kreatinin. Somit ist von zwei homogen vergleichbaren Kollektiven auszugehen. Die durchgeführte OP-Technik scheint weniger von Alter und Vorerkrankungen als mehr von der Frakturlokalisation abhängig gewesen zu sein, die als singuläre Größe allerdings nicht differenzierter untersucht worden ist. Wie aus umgekehrtem Blickwinkel bereits beschrieben, wurden mit einer TEP versorgte Patient*innen im Schnitt später operiert und wiesen im Verlauf eine höhere Inzidenz des KEP auf als osteosynthetisch versorgte Patient*innen. Diese höhere Inzidenz ist in erster Linie auf die deutlich höhere Rate an thrombembolischen Ereignissen zurückzuführen. Eine Erklärung für die speziell höhere TE-Inzidenz nach TEP könnte die unterschiedlich lange Liegedauer der Patient*innen nach den jeweiligen OP-Verfahren gewesen sein, dieser Aspekt ist jedoch, da nicht Gegenstand dieser Studie, nicht näher betrachtet worden, sollte aber in künftigen Studien miterfasst werden. Zudem zeigte sich in der TEP-Gruppe ein höherer intraoperativer Blutverlust, der sich durch das größere chirurgische Trauma im Vergleich zur Osteosynthese hinreichend erklären lässt. Dass sich bei vergleichbarer Homogenität der beiden Gruppen eine höhere Rate an Komplikationen bei der TEP-Gruppe zeigte, weist darauf hin, dass die OP-Technik einen großen Einfluss auf das spätere Outcome der Patient*innen hat. Die verhältnismäßig großen Gruppen führten zu einer Power von 75 % bei diesem Vergleich. Der Unterschied der Inzidenz des KEP war so deutlich, dass auch bei dieser Power ein signifikanter Effekt nachgewiesen werden konnte.

Subgruppenanalyse nach OP-Zeitpunkt in der OS- und TEP-Gruppe

Der Effekt des OP-Zeitpunkts auf das Outcome wurde nicht nur für das Gesamtkollektiv sowie DOAC- und Nicht-DOAC-Patient*innen im Einzelnen, sondern separat auch jeweils für die TEP- und die OS-Gruppe untersucht. Durch die selektive Betrachtung der ATCT in der jeweiligen Gruppe OS und TEP sollte der Einfluss des Faktors OP-Technik in der Analyse

nivelliert und der OP-Zeitpunkt extrahiert werden. Sowohl in der OS- als auch in der TEP-Gruppe ergaben sich nach Aufteilung gemäß ATCT $>/< 24$ Stunden keine signifikanten Unterschiede in der Inzidenz des KEP. Innerhalb der OS-Gruppe trat dieser jedoch fast 3-mal so häufig bei den Patient*innen mit OP-Zeitpunkt später als 24 Stunden auf (12,5 % vs. 4,7 %). Dass sich hierbei keine Signifikanz zeigte, könnte an der deutlich differierenden Größe der Kollektive liegen ($n = 277$ vs. $n = 40$), wie die post-hoc Power-Analyse quantifizieren konnte. Ein Effekt konnte bei diesen Gruppengrößen nur mit einer Wahrscheinlichkeit von 45 % nachgewiesen werden. Insbesondere die Anzahl an TE war der bestimmende Faktor für die höhere Inzidenz des KEP in Gänze und ist beim später operierten Kollektiv deutlich häufiger. Geschuldet sein könnte dies der längeren Liegedauer der später operierten Patient*innen in der OS-Gruppe, was durch die hier erhobenen Daten nahegelegt wird und durch prospektive Studien gezielt untersucht werden sollte mit Augenmerk auf die post-OP Liegedauer in Abhängigkeit von OP-Zeitpunkt und OP-Technik. Innerhalb der TEP-Gruppe gab es zwischen dem früher und dem später operierten Kollektiv keinen signifikanten Unterschied in den Inzidenzen der primären Endpunkte. Auch hier lag bei einer Power von 43 % die Wahrscheinlichkeit, einen Effekt zu übersehen, obwohl er vorhanden war, bei 57 %. Größere Gruppen hätten möglicherweise auch innerhalb der TEP-Gruppe schlechtere Ergebnisse bei spät Operierten gezeigt. Sowohl in der TEP- als auch in der OS-Gruppe wurden später als 24 Stunden operierte Patient*innen häufiger postoperativ auf eine Intensivstation verlegt. Das bereits beschriebene Muster, dass die später operierten Patient*innen im Schnitt älter, vorerkrankter und häufiger antikoaguliert waren, bestätigte sich in beiden Gruppen.

Zusammenfassung Primäranalyse

Zusammenfassend ergab sich aus den in der Primäranalyse durchgeführten Gegenüberstellungen von unterschiedlichen Kollektiven und Konstellationen keine eindeutige Korrelation zwischen einer einzelnen Variable und dem Eintreten der Endpunkte. Zu mannigfaltig ist der gegenseitige Einfluss der Variablen untereinander und damit auch auf die Endpunkte. Die detaillierte Unterteilung des Gesamtkollektivs in Subgruppen je nach

untersuchtem Einflussfaktor, (ATCT, OP-Technik, DOAC-Einnahme) unterscheidet die hier vorgelegte Studie von anderen bislang durchgeführten. Die dadurch gewonnenen Erkenntnisse dienten als Fundament für die weiteren quantitativen statistischen Analysen. Klar abgezeichnet hat sich, dass später operierte Patient*innen im Schnitt älter und vorerkrankter waren als früher operierte Patient*innen. Ob die längere ATCT bei älteren und kränkeren Patient*innen neben klinischen auch organisatorischen Aspekten wie z.B. der Wartezeit auf einen Intensivplatz geschuldet war, lässt sich aus diesem Datensatz nur schwer ermitteln, nach der alltäglichen Krankenhauserfahrung aber vermuten. Ebenso führte die Einnahme eines DOACs dazu, dass die Operation häufiger später als 24 Stunden durchgeführt wurde. Umgekehrt war bei späterem OP-Zeitpunkt die OP-Technik TEP häufiger das Verfahren der Wahl. Im Median war der Blutverlust bei späterem OP-Zeitpunkt wie auch bei den TEP-Eingriffen größer als in den jeweils korrespondierenden Gruppen. Oftmals nicht signifikante Ergebnisse bei teils absolut gravierenden Unterschieden, lassen sich nur anhand der Schwäche der statistischen Tests bei zu unterschiedlichen Gruppengrößen erklären, wie es in dieser Studie oftmals der Fall war. Die post-hoc Power-Analyse eines jeden Vergleichs der Inzidenz des KEP zeigt, dass für das Aufdecken eines Effekts oftmals viel größere Fallzahlen notwendig gewesen wären, die in einer Single-Center Studie schwer erreichbar sind. Dies unterstreicht, wie wichtig die zukünftige Zusammenarbeit zwischen Kliniken ist, um anhand gemeinsamer großer Datenbanken Analysen mit großen Fallzahlen durchzuführen zu können unter gleichzeitiger Eliminierung des Behandlungsbias eines einzelnen Zentrums. Die Aussagekraft dieser föderierten Analysen ist um ein Vielfaches höher als die von Single-Center-Studien. Der Realisierung einer solchen Infrastruktur widmen sich bereits viele Arbeitsgruppen großer Universitätskliniken in Deutschland und Europa (69–71).

4.2.3 Regressionsanalysen

Eine logistische Regressionsanalyse sollte genauer zeigen, welchen Einfluss die jeweiligen Haupt- und Kovariablen konkret auf den binär verschlüsselten kombinierten Endpunkt hatten. Der KEP wurde bei der Regressionsanalyse als einziger für das Outcome relevanter Endpunkt

herangezogen. Logistische Regressionsanalysen ermöglichen eine bessere Kontrolle von Confounding, also dem Wirken von Einflussgrößen auf den Endpunkt und auf andere Variablen gleichermaßen. Als ein gängiges Verfahren wurde zunächst eine univariate logistische Regression, gefolgt von einer schrittweisen Rückwärtselimination durchgeführt. Um im multivariaten Modell einen zu starken Einfluss der unabhängigen Variablen untereinander auszuschließen, wurden die Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet. Insbesondere zeigte sich hierbei eine Korrelation zwischen ATCT und OP-Technik. Das unterstützt die zuvor bereits beschriebene Hypothese, dass die zur Anwendung gekommene OP-Technik abhängig vom OP-Zeitpunkt ist bzw. zu einem erheblichen Anteil von diesem bestimmt wird. Eine Korrelation zwischen Alter und ASA-Status der Patient*innen war sowohl zu erwarten wie auch zu erkennen. Während die univariate Regression noch einen Einfluss von ASA-Status, ATCT, Alter, OP-Technik, DOAC-Einnahme, Hb-Wert, aPTT und Quick-Wert auf den KEP zeigte, ergab sich im daraus abgeleiteten multivariaten Modell als einzig signifikanter Faktor für das Eintreten des KEP die angewandte OP-Technik. Im finalen Modell nach Rückwärtselimination nicht signifikanter Faktoren blieben die OP-Technik, der ASA-Status und die aPTT. Diese Ergebnisse zeigen, dass die OP-Technik und der ASA-Status (Odds-Ratio von jeweils > 2) die relevanten Einflussfaktoren für das Erreichen des KEP sind. Bereits in der Primäranalyse hat sich herauskristallisiert, dass die OP-Technik mehr als alle anderen Faktoren prognostisch für ein schlechteres Outcome zu sein scheint. Diese Beobachtung wurde in der logistischen Regressionsanalyse untermauert und lässt vermuten, dass es unabhängig vom OP-Zeitpunkt oder einer DOAC-Einnahme hauptsächlich von der OP-Technik abhängig ist, ob ein Patient den KEP erreicht. Der innerhalb des KEP hohe Einfluss insbesondere thrombembolischer Ereignisse in den durchgeführten Analysen passt zu der Hypothese, dass Patient*innen, die eine TEP erhalten aufgrund des größeren chirurgischen Traumas und der damit einhergehenden längeren Liegedauer gefährdeter für das Auftreten thrombotischer Komplikationen sind. Die Tatsache, dass den Daten zufolge ein höherer ASA-Status ebenfalls ein häufigeres Eintreten des KEP bedingt, insbesondere die ihn tragenden Parameter innerklinisches Versterben und thrombembolisches Ereignis infolge einer längerfristigen

Immobilisierung, deckt sich mit der klinischen Erfahrung und der Definition des ASA-Status an sich, welcher genau zur Stratifizierung solcher perioperativen Risiken eingeführt wurde. Die Tatsache, dass sich viele signifikante Faktoren im univariaten Modell in der Folge im daraus abgeleiteten multivariaten Modell als nicht signifikant erwiesen, lässt auf ein hohes Maß an Confounding zwischen den Variablen schließen, das durch die logistische Regression nicht eliminiert werden konnte.

4.2.4 Propensity Score Matching

In Anbetracht der Tatsache, dass die Ergebnisse bei den vorangegangenen Analysen ein hohes Maß an Confounding vermuten lassen und dieses auch durch eine logistische Regression nicht ausreichend zu eliminieren war, wurde zur besseren Kontrolle des Confoundings ein Propensity Score Matching durchgeführt. Die hierbei als Intervention bzw. Kontrolle verwendeten Variablen waren die Hauptvariablen DOAC-Einnahme, ATCT und OP-Technik. Nach dem Matching-Prozess wurde erneut die Inzidenz des KEP sowohl in der jeweiligen Interventions- als auch in der korrespondierenden Kontrollgruppe bestimmt und statistisch ermittelt, ob sich die Inzidenz voneinander unterscheidet. In allen drei durchgeführten PSM-Prozessen zeigte sich eine deutliche Harmonisierung der Kovariablen und auch die jeweils in etwa gleich verteilten Propensity Scores in den Kontroll- bzw. Interventionsgruppen zeugte von einem qualitativ hochwertigen Matching. Das Ergebnis des durchgeführten PSM ist, dass weder eine DOAC-Therapie noch eine ATCT > 24 Stunden als singulärer Risikofaktor für ein schlechteres OP-Outcome zu werten war. Demgegenüber stellte sich die gewählte OP-Technik, wie bereits aus den vorherigen Untersuchungen ersichtlich, als Risikofaktor heraus. Nach dem Matching zeigte sich eine signifikant höhere Inzidenz des KEP in der TEP-Gruppe als in der OS-Gruppe. Die Power war in der Untersuchung zwischen TEP und OS ausreichend hoch, sodass dieses Ergebnis als relevant einzustufen ist, während die anderen Vergleiche zwischen den Gruppen eine zu niedrige Power hatten. Somit lässt sich hier keine Aussage darüber treffen, ob größere Studienkollektive einen Effekt bei den anderen Untersuchungen hervorgebracht hätten. Untersuchungen mit größeren Studienkollektiven

hätten einen möglichen Unterschied zwischen den anderen Gruppenvergleichen hervorheben können. Das Risiko von Komplikationen ist demnach in erster Linie von der angewandten OP-Technik abhängig. Durch den Matching-Prozess wurde die Gruppengröße der anderen Hauptvariablen oft sehr klein, was die Aussagekraft der statistischen Vergleichstests schmälert.

4.3 Limitationen

In dieser hier vorgestellten Studie ergaben sich Limitationen. Da es sich um eine retrospektive Analyse handelte, bestanden der Studienart immanente Einschränkungen die Präzision und Qualität der Daten betreffend. Die jeweils niedrige Inzidenz der einzelnen primären Endpunkte limitierte die Aussagekraft der statistischen Verfahren und führte in spezifischen Gruppenvergleichen oftmals zu einer „unterpowernten“ Teststatistik. Daher wurde ein kombinierter Endpunkt aus den drei einzelnen primären Endpunkten gebildet. Differenzierte Aussagen zu den individuellen postoperativen Komplikationen und eine Bestimmung ihres Ausmaßes werden durch dieses Vorgehen allerdings im Gegenzug erschwert. Daten über den langfristigen postoperativen Verlauf, bspw. die 30-Tage-Mortalität, wären sinnvoll gewesen, waren aber für diese Studie nicht zugänglich. Dass postoperative Komplikationen durch die verwendeten Endpunkte nicht ausreichend abgedeckt wurden, wird durch eine Studie aus Japan deutlich, die nachweisen konnte, dass eine frühe Operation mit niedrigeren Raten an Pneumonien und Ulcera assoziiert ist, während keine Auswirkungen auf Pulmonalarterienembolien festgestellt werden konnten (59). Eine Metaanalyse von Simunovic et al. bezog ebenfalls beim Vergleich früh gegen spät operierter Patient*innen mit Hüftgelenkfrakturen Pneumonien und Dekubitus als Komplikationen mit ein (25). Die Einbeziehung dieser genannten postoperativen Komplikationen auch in die hier vorgelegte Studie, hätte eine Erweiterung des Spektrums des postoperativen Verlaufs bedeutet und damit ein Bild näher an der klinischen Realität gezeichnet. Eine Auswertung des intraoperativen Blutverlustes in Abhängigkeit von den Haupt- und Kovariablen in die Analysen miteinzubeziehen, hätte möglicherweise Aufschluss darüber geben können, inwieweit der

Blutverlust der Einnahme eines DOACs unterliegt. Damit wäre der KEP nicht der einzige Endpunkt für die auf der deskriptiven Statistik und den Hypothesentests beruhenden Analysen gewesen, sodass die Ergebnisse weniger von einem letztlich „künstlich“ geschaffenen Endpunkt abhängig gewesen wären. Die strikte Trennung zwischen ATCT innerhalb von und später als 24 Stunden nach Klinikaufnahme mag die Aussagekraft über das Auftreten von Komplikationen in Abhängigkeit vom OP-Zeitpunkt einschränken, wenn dieser nur minimal von der 24 Stunden Grenze nach oben oder unten abweicht. Allerdings muss in diesem Zusammenhang berücksichtigt werden, dass aus rein praktischen Erwägungen für die Analyse eine zeitliche Grenze gezogen werden muss; auch in anderen vergleichbaren Studien ist dies erfolgt (25). Des Weiteren sieht die Leitlinie zu Schenkelhalsfrakturen, die das klinische Vorgehen bestimmen und maßgeblich sein soll, diese zeitliche Trennung vor, indem sie fordert, dass innerhalb von 24 Stunden operiert werden sollte (24). Daher ist es folgerichtig, dass diese zeitliche Grenze für die Studie ebenfalls beachtet worden ist. Die hier ermittelte Transfusionsrate schließt postoperative, nicht mehr im Zuständigkeitsbereich der Anästhesie liegende Transfusionen vollkommen aus, da ausschließlich das digitale Narkoseprotokoll, das nur bis zum Ende der Aufwachraumzeit geführt wird, als Grundlage für die Auswertung für Transfusion diente. Es gibt keine Informationen darüber, ob Patient*innen postoperativ von vornherein geplant auf eine IMC-/ITS-Station verlegt wurden oder ob dies aufgrund von Komplikationen (z.B. hoher intraoperativer Blutverlust) ungeplant geschehen musste. Dieses Wissen hätte eine differenziertere Auswertung ermöglicht. So wäre bspw. der OP-Zeitpunkt auch vor diesem organisatorischen Hintergrund und nicht nur angesichts einer DOAC-Einnahme zu beurteilen gewesen. Als Surrogatparameter für eine grundsätzliche, nicht aber Differenzierungen zulassende Einschätzung des Allgemeinzustandes bzw. bestehender Vorerkrankungen eignet sich der ASA-Status als Indikator für mögliche später auftretende Komplikationen nur sehr bedingt, war aber der einzige standardmäßig erhobene und somit zur Verfügung stehende Parameter zur Abschätzung und Klassifikation des perioperativen Risikos. Die Verwendung des Charlson-Comorbidity-Index zur Einschätzung von Art und Schwere der Vorerkrankungen, wie in der Studie von Bruckbauer et al. geschehen (37), wäre

eine adäquatere Variante gewesen, stand aber aufgrund des retrospektiven Charakters der Daten, die diesen Score nicht beinhaltet haben, nicht zur Verfügung. Zuletzt muss Erwähnung finden, dass die Bestimmung der tatsächlichen DOAC-Plasmakonzentration bei Aufnahme ins Klinikum eine sehr viel differenziertere Analyse des Einflusses von DOACs auf den operativen Blutverlust und das postoperative Outcome erlaubt hätte als es die rein binäre Verschlüsselung „DOAC ja-nein“ ermöglicht hat. Dies gilt umso mehr, als eine große Varianz der DOAC-Plasmakonzentration selbst bei klinisch üblichen Dosierungen bekannt ist. Jedoch war es auch ein Ansinnen dieser Studie, ein „Real-Life-Szenario“ zu untersuchen, in dem die Bestimmung von Plasmakonzentrationen nicht zur üblichen Praxis gehört.

5 Konklusion

Übergeordneter Gegenstand der hier vorgelegten Arbeit war die Untersuchung des durch eine DOAC-Einnahme bedingten intra-OP Blutungsrisikos gegenüber den Auswirkungen der Verzögerung einer OP zur Umgehung des vermeintlich gesteigerten Blutungsrisikos. Im Kern ging es also um die Abwägung, ob unter DOAC-Antikoagulation das Blutungsrisiko oder der OP-Zeitpunkt bei der Versorgung von Hüftgelenkfrakturen schwerer wiegt, für deren Operation von der Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie ein Zeitfenster von 24 Stunden vorgegeben wird (24). Für das spezielle Kollektiv der DOAC-Patient*innen herrscht allerdings Unsicherheit über den optimalen OP-Zeitpunkt.

Die Einnahme eines DOACs erwies sich in dieser Studie nicht als relevanter Risikofaktor. Es ergaben sich durch die statistische Auswertung keine Hinweise darauf, dass eine Operation nach Hüftgelenkfraktur im 24-Stunden-Zeitfenster nicht auch unter therapeutischer Antikoagulation mit einem DOAC sicher durchführbar wäre.

Hingegen erwies sich eine Verzögerung der Operation über 24 Stunden hinaus als tendenziell prognostisch ungünstig für das postoperative Outcome, wie bereits in verschiedenen Studien publiziert. Die wichtigste Rolle in dieser Analyse spielte die zur Anwendung gekommene OP-Technik, wobei eine endoprothetische gegenüber einer osteosynthetischen Versorgung mit einem schlechteren Outcome assoziiert war.

In der gezielten Analyse der Subgruppen war bei DOAC-Patient*innen gegenüber nicht-antikoagulierten Patient*innen kein höherer intraoperativer Blutverlust oder Transfusionsbedarf feststellbar; sehr wohl aber bei späterem OP-Zeitpunkt außerhalb von 24 Stunden und bei der OP-Technik TEP.

Als prognostisch relevant erscheinen demnach in erster Linie die OP-Technik und nachrangig ebenfalls der OP-Zeitpunkt, weniger eine Antikoagulation mit einem DOAC. In weitergehenden Analysen sollte insbesondere letztgenannter Aspekt in einem prospektiven Setting untersucht werden.

Literaturverzeichnis

1. Brünninghausen HJ. Über den Bruch des Schenkelhalses überhaupt, und insbesondere eine neue Methode, denselben ohne hinken zu heilen. Wirzburg: Johann Jakob Stahels sel. Wittib; 1789.
2. Lucke M, Stöckle U, Lucke C. [Diagnosis and treatment of femoral neck fractures from the beginning to operative treatment: a historical overview]. Z Gerontol Geriatr. August 2009;42(4):311–6.
3. Paré A. Les Oeuvres de M. Ambroise Paré. Paris: Gabriel Buon; 1575.
4. Metzger JD. Handbuch der Chirurgie. Bde. 350–387. Jena: Akademische Buchhandlung; 1971.
5. Roth JP. Der sichere und allzeit fertige Chirurgus, oder Kurtze Anleitung zur Wund-, Artzeney- Kunst. Bde. 613–660. Lübeck und Wißmar: Schmidt;
6. König F. Lehrbuch der Speciellen Chirurgie für Ärzte und Studierende. Berlin: Verlag von August Hirschwald; 1905. (8.Aufl. ; Bde. 3, 472–487).
7. Lu Y, Uppal HS. Hip Fractures: Relevant Anatomy, Classification, and Biomechanics of Fracture and Fixation. Geriatr Orthop Surg Rehabil. 3. Juli 2019;10:2151459319859139.
8. M. Schünke, E. Schulte, U. Schumacher, M. Voll, and K. Wesker. Prometheus, LernAtlas der Anatomie, Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem. Stuttgart: Thieme; 2005.
9. Rupp M, Walter N, Pfeifer C, Lang S, Kerschbaum M, Krutsch W, u. a. The Incidence of Fractures Among the Adult Population of Germany. Dtsch Arztebl Int. 8. Oktober 2021;118(40):665–9.
10. Werner M, Macke C, Gogol M, Krettek C, Liodakis E. Differences in hip fracture care in Europe: a systematic review of recent annual reports of hip fracture registries. Eur J Trauma Emerg Surg. Juni 2022;48(3):1625–38.
11. Shelton T, Hecht G, Slee C, Wolinsky P. A Comparison of Geriatric Hip Fracture Databases. J Am Acad Orthop Surg. 1. Februar 2019;27(3):e135–41.
12. Roberts KC, Brox WT, Jevsevar DS, Sevarino K. Management of hip fractures in the elderly. J Am Acad Orthop Surg. Februar 2015;23(2):131–7.
13. Zebaze RMD, Ghasem-Zadeh A, Bohte A, Iuliano-Burns S, Mirams M, Price RI, u. a. Intracortical remodelling and porosity in the distal radius and post-mortem femurs of women: a cross-sectional study. Lancet. 15. Mai 2010;375(9727):1729–36.

14. Keaveny TM, Hayes WC. A 20-year perspective on the mechanical properties of trabecular bone. *J Biomech Eng.* November 1993;115(4B):534–42.
15. Veronese N, Maggi S. Epidemiology and social costs of hip fracture. *Injury.* August 2018;49(8):1458–60.
16. Weyler E-J, Gandjour A. [Socioeconomic burden of hip fractures in Germany]. *Gesundheitswesen.* November 2007;69(11):601–6.
17. Saul D, Riekenberg J, Ammon JC, Hoffmann DB, Sehmisch S. Hip Fractures: Therapy, Timing, and Complication Spectrum. *Orthop Surg.* Dezember 2019;11(6):994–1002.
18. LeBlanc KE, Muncie HL Jr, LeBlanc LL. Hip fracture: diagnosis, treatment, and secondary prevention. *Am Fam Physician.* 15. Juni 2014;89(12):945–51.
19. R. Putz RP. Sobotta Anatomie des Menschen Der komplette Atlas in einem Band. Munich, Germany: Urban & Fischer in Elsevier; 2007.
20. Friedrich Anderhuber, Franz Pera, Johannes Streicher (Hrsg.). Waldeyer Anatomie des Menschen. Berlin, Germany: De Gruyter; 2012.
21. Collin PG, D'Antoni AV, Loukas M, Oskouian RJ, Tubbs RS. Hip fractures in the elderly- : A Clinical Anatomy Review. *Clin Anat.* Januar 2017;30(1):89–97.
22. Baierlein SA, Herausgeber. 1.3 AO-Einteilung. In: *Frakturklassifikationen.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011.
23. Grifka J, Kuster M. Orthopädie und Unfallchirurgie. Springer-Verlag; 2011. 1109 S.
24. Adwmf EV. S2-Leitlinie" Schenkelhalsfraktur des Erwachsenen" der deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie. 2019.
25. Simunovic N, Devereaux PJ, Sprague S, Guyatt GH, Schemitsch E, Debeer J, u. a. Effect of early surgery after hip fracture on mortality and complications: systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 19. Oktober 2010;182(15):1609–16.
26. Weisová D, Salášek M, Pavelka T. [Hip fractures]. *Cas Lek Cesk.* 2013;152(5):219–25.
27. Chen DX, Yang L, Ding L, Li SY, Qi YN, Li Q. Perioperative outcomes in geriatric patients undergoing hip fracture surgery with different anesthesia techniques: A systematic review and meta-analysis. *Medicine .* Dezember 2019;98(49):e18220.
28. Rossaint R, Werner C, Zwißler B. Die Anästhesiologie. Springer-Verlag; 2019. 2423 S.

29. DiLorenzo, Schell. Morgan & Mikhail's clinical anesthesiology. Anesth Analg [Internet]. 2014; Verfügbar unter: https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/FullText/2014/08000/Morgan___Mikhail_s_Clinical_Anesthesiology,_5th.35.aspx
30. Luxembourg, Beate and Krause, Manuela and Lindhoff-Last, Edelgard. Basiswissen Gerinnungslabor. Dtsch Arztebl Int. 2009;1:14-.
31. Levy JH, Spyropoulos AC, Samama CM, Douketis J. Direct oral anticoagulants: new drugs and new concepts. JACC Cardiovasc Interv. Dezember 2014;7(12):1333–51.
32. Schwarb H, Tsakiris DA. New Direct Oral Anticoagulants (DOAC) and Their Use Today. Dent J [Internet]. 11. März 2016;4(1). Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.3390/dj4010005>
33. Shah R, Sheikh N, Mangwani J, Morgan N, Khairandish H. Direct oral anticoagulants (DOACs) and neck of femur fractures: Standardising the perioperative management and time to surgery. J Clin Orthop Trauma. Januar 2021;12(1):138–47.
34. Philippou H. New Rapid and Cost-Effective Tool for Monitoring DOACs. Thromb Haemost. thieme-connect.com; Januar 2021;121(1):7.
35. Chen A, Stecker E, A Warden B. Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges. J Am Heart Assoc. 7. Juli 2020;9(13):e017559.
36. Aziz S, Almeida K, Taylor G. How should we manage hip fracture patients on direct oral anticoagulants? BMJ Evid Based Med. Februar 2021;26(1):22–3.
37. Bruckbauer M, Prexl O, Voelckel W, Ziegler B, Grottko O, Maegele M, u. a. Impact of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Hip Fractures. J Orthop Trauma. Januar 2019;33(1):e8–13.
38. King K, Polischuk M, Lynch G, Gergis A, Rajesh A, Shelfoon C, u. a. Early Surgical Fixation for Hip Fractures in Patients Taking Direct Oral Anticoagulation: A Retrospective Cohort Study. Geriatr Orthop Surg Rehabil. 27. Juli 2020;11:2151459320944854.
39. Matheron G, Looby I, Khan M, Fazal MA. Novel Anticoagulants and Hip Fractures in the Elderly. Cureus. März 2022;14(3):e23020.
40. Krespi R, Ashkenazi I, Shaked O, Kleczewski J, Ben-Tov T, Steinberg E, u. a. Early versus delayed surgery for hip fragility fractures in patients treated with direct oral anticoagulants. Arch Orthop Trauma Surg [Internet]. 13. September 2021; Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1007/s00402-021-04170-x>
41. Van Rossum G, Drake FL. Python 3 Reference Manual: (Python Documentation Manual Part 2). CreateSpace Independent Publishing Platform; 2009. 242 S.

42. McKinney W. Data Structures for Statistical Computing in Python. In: Proceedings of the 9th Python in Science Conference [Internet]. SciPy; 2010 [zitiert 9. März 2023]. Verfügbar unter: <https://conference.scipy.org/proceedings/scipy2010/pdfs/mckinney.pdf>
43. Böhmer A, Defosse J, Geldner G, Rossaint R, Zacharowski K, Zwissler B et al. The updated ASA classification. *Anästh Intensivmed*. 2021;62:223–7.
44. Varoquaux G. The NumPy array: a structure for efficient numerical computation [J]. *Comput Sci Eng*. 2011;
45. Virtanen P, Gommers R, Oliphant TE, Haberland M, Reddy T, Cournapeau D, u. a. SciPy 1.0: fundamental algorithms for scientific computing in Python. *Nat Methods*. März 2020;17(3):261–72.
46. Hunter JD. Matplotlib: A 2D Graphics Environment. *Comput Sci Eng*. Mai 2007;9(3):90–5.
47. Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. Mai 2007;39(2):175–91.
48. Seabold S, Perktold J. Statsmodels: Econometric and statistical modeling with python. In: Proceedings of the 9th Python in Science Conference [Internet]. SciPy; 2010. Verfügbar unter: <https://conference.scipy.org/proceedings/scipy2010/seabold.html>
49. Pedregosa F, Varoquaux G, Gramfort A, Michel V, Thirion B, Grisel O, u. a. Scikit-learn: Machine Learning in Python [Internet]. *arXiv [cs.LG]*. 2012 [zitiert 8. März 2023]. S. 2825–30. Verfügbar unter: <https://www.jmlr.org/papers/volume12/pedregosa11a/pedregosa11a.pdf?ref=https://>
50. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, u. a. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 17. Juli 2002;288(3):321–33.
51. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SAA, Black H, u. a. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 14. April 2004;291(14):1701–12.
52. Garcia L, Follis S, Thomson CA, Breathett K, Cené CW, Jimenez M, u. a. Taking action to advance the study of race and ethnicity: the Women's Health Initiative (WHI). *Womens Midlife Health*. 4. Januar 2022;8(1):1.

53. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*. 1. April 1983;70(1):41–55.
54. Rosenbaum PR, Rubin DB. Reducing Bias in Observational Studies Using Subclassification on the Propensity Score. *J Am Stat Assoc*. 1. September 1984;79(387):516–24.
55. Kline A, Luo Y. PsmPy: A Package for Retrospective Cohort Matching in Python. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. Juli 2022;2022:1354–7.
56. Austin PC, Stuart EA. The performance of inverse probability of treatment weighting and full matching on the propensity score in the presence of model misspecification when estimating the effect of treatment on survival outcomes. *Stat Methods Med Res*. August 2017;26(4):1654–70.
57. Franklin JM, Eddings W, Austin PC, Stuart EA, Schneeweiss S. Comparing the performance of propensity score methods in healthcare database studies with rare outcomes. *Stat Med*. 30. Mai 2017;36(12):1946–63.
58. Moja L, Piatti A, Pecoraro V, Ricci C, Virgili G, Salanti G, u. a. Timing matters in hip fracture surgery: patients operated within 48 hours have better outcomes. A meta-analysis and meta-regression of over 190,000 patients. *PLoS One*. 3. Oktober 2012;7(10):e46175.
59. Sasabuchi Y, Matsui H, Lefor AK, Fushimi K, Yasunaga H. Timing of surgery for hip fractures in the elderly: A retrospective cohort study. *Injury*. Oktober 2018;49(10):1848–54.
60. Levack AE, Moore HG, Stephan S, Jo S, Schroeder I, Garlich J, u. a. Delayed surgery does not reduce transfusion rates in low energy hip fractures on direct oral anticoagulants (DOACs). *J Orthop Trauma* [Internet]. 24. August 2021; Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1097/BOT.0000000000002251>
61. Aigner R, Buecking B, Hack J, Schwenzfeier R, Eschbach D, Einheuser J, u. a. Effect of Direct Oral Anticoagulants on Treatment of Geriatric Hip Fracture Patients: An Analysis of 15,099 Patients of the AltersTraumaRegister DGU®. *Medicina* [Internet]. 4. März 2022;58(3). Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.3390/medicina58030379>
62. Brown A, Zmich Z, Roberts A, Lipof J, Judd KT. Expedited surgery in geriatric hip fracture patients taking direct oral anticoagulants is not associated with increased short-term complications or mortality rates. *OTA Int*. September 2020;3(3):e089.
63. de Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity. a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol*. März 2003;56(3):221–9.

64. Charlson ME, Carrozzino D, Guidi J, Patierno C. Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties. *Psychother Psychosom.* 6. Januar 2022;91(1):8–35.
65. Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, Carrier M, Le Gal G, Tafur AJ, u. a. Perioperative Management of Patients With Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant. *JAMA Intern Med.* 1. November 2019;179(11):1469–78.
66. Squizzato A, Poli D, Barcellona D, Ciampa A, Grandone E, Manotti C, u. a. Management of DOAC in patients undergoing planned surgery or invasive procedure: Italian Federation of Centers for the diagnosis of thrombotic disorders and the Surveillance of the Antithrombotic therapies (FCSA) position paper. *Thromb Haemost.* März 2022;122(3):329–35.
67. Hofer H, Oberladstätter D, Schlimp CJ, Voelckel W, Zipperle J, Lockie C, u. a. Role of DOAC plasma concentration on perioperative blood loss and transfusion requirements in patients with hip fractures. *Eur J Trauma Emerg Surg.* Februar 2023;49(1):165–72.
68. Tarrant SM, Catanach MJ, Sarrami M, Clapham M, Attia J, Balogh ZJ. Direct Oral Anticoagulants and Timing of Hip Fracture Surgery. *J Clin Med Res [Internet].* 12. Juli 2020;9(7). Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9072200>
69. Rahman A, Hossain MS, Muhammad G, Kundu D, Debnath T, Rahman M, u. a. Federated learning-based AI approaches in smart healthcare: concepts, taxonomies, challenges and open issues. *Cluster Comput.* 17. August 2022;1–41.
70. Rajendran S, Xu Z, Pan W, Ghosh A, Wang F. Data heterogeneity in federated learning with Electronic Health Records: Case studies of risk prediction for acute kidney injury and sepsis diseases in critical care. *PLOS Digit Health.* März 2023;2(3):e0000117.
71. Moshawrab M, Adda M, Bouzouane A, Ibrahim H, Raad A. Reviewing Federated Machine Learning and Its Use in Diseases Prediction. *Sensors [Internet].* 13. Februar 2023;23(4). Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.3390/s23042112>

Anhang

Liste der ins Traumaregister eingeschlossenen ICD-10-Codes

S72.- Fraktur des Femurs

Davon eingeschlossen wurden:

S72.0- Schenkelhalsfraktur

- S72.00 Teil nicht näher bezeichnet
- S72.01 Intrakapsulär
- S72.02 (Proximale) Epiphyse, Epiphysenlösung
- S72.03 Subkapital
- S72.04 Mediozervikal (inkl. Transzervikal o.n.A.)
- S72.05 Basis (inkl. zervikotrochantärer Abschnitt)
- S72.08 sonstige Teile (inkl. Femurkopf, Fraktur der Hüfte o.n.A.)

S72.1- Pertrochantäre Fraktur

- S72.10 Trochantär, nicht näher bezeichnet
(inkl. transtrochantär, Trochanter major, Trochanter minor)
- S72.11 Intertrochantär
- S72.2 Subtrochantär

Zusätzlich eingeschlossen wurden periprothetische Frakturen mit dem Zusatz Z96.64 (Vorhandensein einer Hüftgelenksprothese).

Danksagung

Die vorliegende Arbeit markiert einen bedeutenden Meilenstein in meiner medizinisch-akademischen Laufbahn, den ich ohne die Unterstützung und das Engagement vieler Personen nicht hätte erreichen können. An erster Stelle gebührt mein aufrichtiger Dank Prof. Christian Hinske, der nicht nur mein Hauptbetreuer war, sondern auch stets als erster und zuverlässiger Ansprechpartner für neue Ideen und statistische Kniffe zu Verfügung stand. Seine fachliche Expertise und seine motivierende Art waren für mich von unschätzbarem Wert.

Ein besonderer Dank gilt auch Prof. Simon Schäfer, der die Grundidee zu dieser Studie lieferte und mich über den gesamten Prozess hinweg mit seinem Wissen und seiner Erfahrung unterstützte, auch nach seinem Wechsel als Ordinarius an die Universität Oldenburg. Seine initialen Impulse haben maßgeblich zur Entwicklung dieser Arbeit beigetragen.

Ebenfalls möchte ich Frau Prof. Anne-Laure Boulesteix danken, die mir stets mit ihrer Expertise in statistischen Fragen zur Seite stand. Ihre Bereitschaft, mir zuzuhören, und ihre präzisen Erklärungen haben mir geholfen, komplexe Herausforderungen zu überwinden und meine Arbeit auf eine solide statistische Grundlage zu stellen.

Nicht zuletzt gilt ein besonderer Dank meiner lieben Kollegin Sarah Thaler. Ihre motivierenden Worte und ihre Unterstützung über die gesamte Zeit waren für die Fertigstellung der Arbeit von unermesslichem Wert. Durch ihre besondere Begabung für die deutsche Sprache konnte sie bei der grammatikalisch korrekten und gleichzeitig präzisen Formulierung komplizierter Passagen immer wieder helfen. Ihr Scharfsinn und ihr Durchhaltevermögen haben mir auch in schwierigen, undurchsichtigen Momenten geholfen Licht ins Dunkel zu bringen.

Meiner Familie danke ich von Herzen für ihre bedingungslose Unterstützung und ihre unerschütterliche Motivation. Ihre Liebe und ihr Verständnis haben mir stets die nötige Kraft gegeben, um auch in herausfordernden Zeiten meinen Weg zu gehen.

Die Fertigstellung dieser Dissertation wäre ohne die Unterstützung dieser herausragenden Menschen nicht möglich gewesen. Ihre Großzügigkeit, ihre Geduld und ihre fachliche Expertise haben diese Arbeit in jeder Hinsicht bereichert.

Meinem guten Freund Marco Jäger danke ich für die Hilfe bei der Formvollendung und Formatierung. Dank ihm ist die Arbeit schlussendlich druckreif geworden.



Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung

Goss, Sebastian

Name, Vorname

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel:

Identifikation prädiktiver Faktoren für Mortalität und Komplikationen bei Patient*innen mit primären hüftgelenksnahen Frakturen unter Berücksichtigung des perioperativen Gerinnungsmanagements

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

München, 12.12.2025

Ort, Datum

Sebastian Martin Goss

Unterschrift Sebastian Goss



Eidesstattliche Versicherung

Goss, Sebastian Martin

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**Identifikation prädiktiver Faktoren für Mortalität und Komplikationen
bei Patient*innen mit primären hüftgelenksnahen Frakturen
unter Berücksichtigung des perioperativen Gerinnungsmanagements**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 12.12.2025

Ort, Datum

Sebastian Martin Goss

Unterschrift Sebastian Martin Goss

Publikationen

Association between intraoperative hypotension and postoperative nausea and vomiting: a retrospective cohort study

S. Goss, J. Jedlicka, E. Strinitz, S. Niedermayer, D. Chappell, K. Hofmann-Kiefer, L. C. Hinske, P. Groene

Curr Med Res Opin. 2024 Aug;40(8):1439-1448. DOI: [10.1080/03007995.2024.2373885](https://doi.org/10.1080/03007995.2024.2373885)

General anesthesia vs. conscious sedation in mechanical thrombectomy

K. Feil, M. Herzberg, F. Dorn, S. Tiedt, C. Küpper, D. C. Thunstedt, L. C. Hinske, K. Mühlbauer, S. Goss, T. Liebig, M. Dieterich, A. Bayer, L. Kellert

J Stroke. 2021 Jan;23(1):103-112. DOI: [10.5853/jos.2020.02404](https://doi.org/10.5853/jos.2020.02404). Epub 2021 Jan 31.

Predicting blood transfusion demand in intensive care patients after surgery by comparative analysis of temporally extended data selection

S. Sheikhalishahi, S. Goss, L.K. Seidlmayer, S. Zaghdoudi, L.C. Hinske, M. Kaspar

BMC Med Inform Decis Mak. 2024 Dec 18;24(1):397. DOI: [10.1186/s12911-024-02800-z](https://doi.org/10.1186/s12911-024-02800-z).

Predicting hypoxia using machine learning: systematic review

L. Pigat, B. P. Geisler, S. Sheikhalishahi, J. Sander, M. Kaspar, M. Schmutz, S. O. Rohr, M. C. Wild, S. Goss, S. Zaghdoudi, L. C. Hinske

JMIR Med Inform. 2024 Feb 2; 12:e50642. DOI: [10.2196/50642](https://doi.org/10.2196/50642)