

Aus dem Zentrum für Orthopädie und Unfallchirurgie  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. S. Ruchholz  
Medizinische Direktorin: Prof. Dr. med. S. Fuchs-Winkelmann

des Fachbereichs  
Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg

# Die Auswirkung von Immunsuppression auf den perioperativen Verlauf in der Versorgung von Patienten mit Frakturen des proximalen Femur

Inaugural-Dissertation zur Erlangung  
des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin  
dem Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt von

Bettina Reußner  
aus Neumünster  
Marburg, 2020

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität  
Marburg

am: 29.05.2020

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. Helmut Schäfer

Referent: Herr Prof. Dr. med. Frink

1. Korreferent: Herr Prof. Dr. med. Kirschbaum

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis .....	V
Abbildungsverzeichnis.....	VI
Tabellenverzeichnis.....	VII
1. Einleitung.....	1
1.1 Einführung.....	1
1.2 Ursachen und Risikofaktoren der proximalen Femurfraktur .....	2
1.2.1 Allgemeine Risikofaktoren .....	2
1.2.2 Osteoporose.....	2
1.2.3 Sturzgefahr.....	3
1.2.4 Pathologische Frakturen.....	3
1.3 Klassifikationen der proximalen Femurfraktur .....	4
1.3.1 Klassifikationen der Schenkelhalsfraktur.....	4
1.3.2 Klassifikation der trochantären Femurfrakturen.....	6
1.4 Diagnostik.....	7
1.5 Therapie .....	7
1.5.1 Allgemeines.....	7
1.5.2 Operative Versorgung.....	7
1.5.3 Hüftkopferhaltende Therapie .....	8
1.5.4 Hüftkopfersetzende Therapie.....	12
1.6 Komplikationen der proximalen Femurfraktur.....	13
1.7 Schnittstellen proximale Femurfraktur und Immunsuppression .....	15
1.8 Was soll in dieser Studie unter Immunsuppression verstanden werden.....	16
1.9 Immunsuppressive Medikation dieser Studie im Vergleich zu weiteren Studien und aktuellen Empfehlungen .....	17
1.9.1 Methotrexat .....	17

1.9.2	Azathioprin/ 6-Mercaptopurin .....	18
1.9.3	Glukokortikoide .....	19
1.9.4	Ciclosporin .....	21
1.9.5	Mycophenolatmofetil .....	21
1.9.6	Leflunomid .....	22
1.9.7	Rituximab .....	23
1.9.8	Alkylanzien .....	24
1.9.9	Platinanaloga .....	25
1.9.10	Nukleosidanaloga .....	26
1.9.11	Topoisomerase Inhibitoren .....	26
1.9.12	Bedeutung von therapeutischer Bestrahlung für das Immunsystem.....	27
1.9.13	Bedeutung von Leukozytopenien für das Immunsystem .....	27
1.10	Nutzen und Zielsetzung der Arbeit.....	27
2.	Methoden.....	29
2.1	Identifikation der Indexpatienten .....	29
2.2	Identifikation des Kontrollkollektivs .....	30
2.3	Datenerhebung.....	31
2.3.1	Zu erhebende Parameter.....	31
2.4	Weitere Erläuterung der jeweiligen Parameter.....	33
2.4.1	Erläuterung des CCI Scores .....	33
2.4.2	Erhebung der Medikation bei Aufnahme .....	34
2.4.3	Erhebung der Immunsuppression zugrunde liegenden Erkrankung .....	34
2.4.4	Erläuterung der Immunsuppression .....	34
2.4.5	Erhebung des präklinischen Zustandes .....	35
2.4.6	Erhebung der Operationsdauer .....	35
2.4.7	Analyse der postoperativen Komplikationen .....	35
2.4.8	Erhebung des Schmerzmittelbedarfs der Patienten .....	36
2.4.9	Erhebung der Antibiotikagabe.....	37

2.4.10	Erhebung der Gabe von Blutprodukten.....	37
2.4.11	Erhebung des postoperative Leukozyten- und CRP Verlaufs.....	37
2.5	Statistische Auswertung der Daten .....	38
3.	Ergebnisse.....	39
3.1	Zahl der Patienten .....	39
3.2	Basisdaten.....	39
3.2.1	Geschlechterverteilung .....	39
3.2.2	Alter .....	39
3.2.3	Grundmedikation .....	40
3.2.4	Charlson Comorbidity Index.....	40
3.2.5	Body Mass Index .....	40
3.3	Immunsuppression .....	41
3.4	Zustand vor der Operation .....	42
3.4.1	Präklinische Zeit .....	42
3.4.2	C-reaktives Protein bei Aufnahme .....	43
3.4.3	Unfallhergang .....	43
3.5	Operationsverlauf .....	44
3.5.1	Frakturversorgung .....	44
3.5.2	Operationsdauer.....	44
3.5.3	Anästhesieverfahren.....	44
3.5.4	Dokumentierte intraoperativ verabreichte Medikamente .....	44
3.5.5	Intraoperativer Blutverlust.....	45
3.5.6	Intraoperative Besonderheiten .....	45
3.6	Postoperativer Zustand.....	45
3.6.1	Stationärer Gesamtaufenthalt .....	45
3.6.2	Postoperativer Aufenthalt auf einer Intensivstation .....	46
3.6.3	Rückverlegung auf die Intensivstation .....	46
3.6.4	Medikamentöse Behandlung postoperativ .....	47

3.6.5	Komplikationen .....	48
4.	Diskussion .....	49
4.1	Die Bedeutung der proximalen Femurfraktur anhand aktueller Studien .....	49
4.2	Studiendesign und -thematik .....	49
4.3	Qualität der Auswahl der Kontrollgruppe.....	51
4.4	Diskussion der Ergebnisse .....	52
4.5	Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien .....	54
4.6	Verbesserungsmöglichkeiten zukünftiger Studien.....	57
4.7	Schlussfolgerung und weiterer Ausblick.....	58
5.	Zusammenfassung .....	60
6.	Literaturverzeichnis.....	64
7.	Anhang .....	78
	Danksagung .....	78
	Eidesstattliche Erklärung .....	79
	Lebenslauf.....	81

## **Abkürzungsverzeichnis**

AO – Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen

a.p. – Anterior posterior

ARDS - Acute Respiratory Distress Syndrome

ASA - American Society of Anesthesiologists

BMI – Body Mass Index

CARS – Compensatory Antiinflammatory Response Syndrom

CT - Computertomographie

CCI – Charlson Comorbidity Index

CRP – C-reaktives Protein

DHS – Dynamische Hüftschraube

EK – Erythrozytenkonzentrate

FFP – Fresh Frozen Plasma

MRT – Magnetresonanztomographie

MTX – Methotrexat

SD - Standard Deviation

SIRS - Systemic Inflammatory Response Syndrome

TEP – Totalendoprothese

TK - Thrombozytenkonzentrate

TNF  $\alpha$  – Tumornekrosefaktor alpha

UKGM – Universitätsklinikum Gießen Marburg

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einteilung der Fraktur nach Pauwels in der Abhängigkeit des Winkels der Frakturlinie zur Horizontalen, aus „An update on the Pauwels classification“ (122) .....	5
Abbildung 2: Einteilung der proximalen Femurfraktur in 4 Grade nach Garden, Abhängig von dem Dislokationsgrad der Frakturfragmente. Nach “The reliability of a simplified Garden classification for intracapsular hip fractures “ (141) © 2012 Elsevier Masson SAS.....	5
Abbildung 3: Schematische Darstellung der Versorgung einer Schenkelhalsfraktur mittels dynamischer Hüftschraube, aus „Schenkelhalsfraktur des jungen Patienten“ (45) © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016 .....	10
Abbildung 4: Schematische Darstellung der Versorgung einer Schenkelhalsfraktur mittels Schraubenosteosynthese, aus „Schenkelhalsfraktur des jungen Patienten“ (45) © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016 .....	10
Abbildung 5: Intramedulläre Ostosynthesen, a) Schematische Darstellung eines Gamma-Nagels b) Modell einer intramedullären Hüftschraube, c) Schematische Darstellung eines proximalen Femurnagels. Aus „Unstable trochanteric fractures: Extramedullary or Intramedullary fixation“ (121) Copyright © 2017 Elsevier Inc.....	11
Abbildung 6: Verteilung der Immunsuppression zugrundeliegenden Erkrankungen nach den in der Legende dargestellten Obergruppen .....	41
Abbildung 7: CRP Werte der Index- und Kontrollgruppe bei Aufnahme .....	43



## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Kriterien der Punktevergabe nach dem Charlson Comorbidity Index .....	33
Tabelle 2: Immunsuppressive Medikation der Indexpatienten.....	42
Tabelle 3: Zeiträume von Trauma bis zur Aufnahme.....	42
Tabelle 4: Anzahl der verabreichten Blutprodukte.....	48
Tabelle 5: Komplikation der beiden Gruppen nach der Clavien Dindo	
Klassifikation .....	48

## **1. Einleitung**

### **1.1 Einführung**

Die proximale Femurfraktur ist eine der häufigsten Operations-indikationen an unfallchirurgischen Kliniken in Deutschland. Ihre Inzidenz wird bis 2050 durch den demographischen Wandel der Bevölkerung vermutlich bis zu 70 Prozent zunehmen (87). Bereits 2014 wurden laut statistischem Bundesamt knapp 152.000 Patienten aufgrund einer solchen Fraktur stationär behandelt (131).

Das Erleiden einer proximalen Femurfraktur stellt gerade für ältere Patienten ein einschneidendes Lebensereignis dar, nach dem die ursprüngliche Lebensqualität häufig nie wieder hergestellt werden kann (14, 76). Als mögliche Gründe hierfür können das Trauma durch die Fraktur, das häufig hohe Alter der Patienten und möglicherweise Komplikationen der in der Regel operativ durchgeführten therapeutischen Versorgung angesehen werden. Denn trotz hoher klinischer Standards ist es auch heutzutage noch schwierig, den individuellen Verlauf nach einem chirurgischen Eingriff vorherzusagen und das Risiko des einzelnen Patienten für postoperative Komplikationen abschätzen zu können (2).

Diese Arbeit soll einen wissenschaftlichen Beitrag dazu leisten, Risikofaktoren für peri- und postoperative Komplikationen der proximalen Femurfraktur in Zukunft identifizieren und besser verstehen zu können.

## **1.2 Ursachen und Risikofaktoren der proximalen Femurfraktur**

### **1.2.1 Allgemeine Risikofaktoren**

Die Risikofaktoren für die proximale Femurfraktur sind vielfältig und werden durch ein hohes Lebensalter begünstigt. Die Häufigsten werden in den folgenden Absätzen näher erläutert.

Neben den unten aufgeführten Risikofaktoren scheinen ein niedriger Body Mass Index (BMI) von  $20 \text{ kg/m}^2$  (65, 71), eine große Körpergröße, übermäßiger Alkohol- oder Tabakkonsum (71) und bereits erlittene Frakturen in der Vorgeschichte des Patienten mit einem gehäuftem Auftreten von proximalen Femurfrakturen assoziiert zu sein (13, 65).

### **1.2.2 Osteoporose**

Proximale Femurfrakturen sind eng mit einer verminderten Knochendichte verknüpft, und gelten als Indikator zum Abschätzen der Prävalenz der Osteoporose in einer Population (33). Es konnte außerdem gezeigt werden, dass der T-Score insbesondere am proximalen Femur mit steigendem Alter immer weiter abnimmt (59). Dies erklärt, warum hauptsächlich ältere Patienten zu dem Patientenkollektiv dieser Fraktur zählen (54, 64). Zwar erleiden auch, wobei deutlich seltener, gesunde, junge Patienten eine proximale Femurfraktur, meist spielt hier aber das Einwirken großer Kräfte eine Rolle (45, 112, 154). Der häufigste Unfallmechanismus einer proximalen Femurfraktur ist der Sturz des älteren Patienten, wobei beim osteoporotisch veränderten Knochen die Frakturgefahr besonders hoch ist (54).

Somit begünstigt auch jeder Osteoporose fördernde Faktor indirekt das Auftreten einer Fraktur, wie beispielsweise wenig körperliche Bewegung, kalziumarme Ernährung oder nur wenig im Sonnenlicht verbrachte Zeit (13). Selbst die bloße Angst vor einem Sturz kann das Entstehen von Osteoporose und einer proximalen Femurfraktur begünstigen, da sich die Patienten aus Sorge weniger bewegen (136).

Auch Glukokortikoide können zu den indirekten möglichen Ursachen einer Femurfraktur gezählt werden, da sie in den Knochenstoffwechsel eingreifen und so Osteoporose verursachen können (89) (siehe auch Kapitel 4.5.3).

Durch den nach der Menopause auftretenden Mangel an Östrogenen und ihre höhere Lebenserwartung sind häufiger Frauen als Männer von Osteoporose betroffen. Auch ihr im Vergleich zu Männern höheres Risiko für Stürze steigert das Risiko, eine proximale Femurfraktur zu erleiden (95), so dass ein überwiegender Teil der Patienten weiblich ist (71, 136).

Zu den Nebendiagnosen, die das Risiko einer Osteoporose beeinflussen, gehören u.a. endokrinologische Störungen wie z.B. die Erkrankung an Diabetes mellitus oder Hyperthyreoidismus (65).

### **1.2.3 Sturzgefahr**

Da, wie oben beschrieben, ein Sturzgeschehen der häufigste akute Anlass für eine proximale Femurfraktur ist, erhöhen auch alle Faktoren die ihrerseits Stürze begünstigen, das Risiko für diese Fraktur.

So können, neben den allgemeinen Alterungsprozessen des Knochens, auch neuromuskuläre Beeinträchtigungen (36, 81), sowie Einschränkung der visuellen und physischen Fähigkeiten (36) zu den Risikofaktoren für eine Femurfraktur gezählt werden. Weitere Risikofaktoren für Stürze sind unter anderem Schmerzen und Depressionen (51), orthostatische Dysregulation (127), Demenz, Herzinsuffizienz, rheumatoide Arthritis, insbesondere bei Männern chronische Lungenerkrankungen, bei Frauen hingegen Erkrankungen der Koronargefäße (115), sowie ein Schlaganfall in der Vergangenheit (107). Ebenfalls zu den Risikofaktoren für Stürze zählt die Einnahme von langwirksamen Benzodiazepinen (34).

### **1.2.4 Pathologische Frakturen**

Auch die Möglichkeit einer pathologischen Fraktur, hervorgerufen z.B. durch Metastasenbildung und Osteolysen im Femur, sollte in der Ursachenforschung bei einem Patienten mit proximaler Femurfraktur in Betracht gezogen werden.

### **1.3 Klassifikationen der proximalen Femurfraktur**

Je nach anatomischer Lokalisation der Fraktur gelten für proximale Femurfrakturen unterschiedliche Klassifikationen. Eine allgemeingültige Einteilung von Frakturen ist die Klassifikation der Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen (im Folgenden AO-Klassifikation) nach Müller, diese ist jedoch im klinischen Alltag hinsichtlich proximaler Femurfrakturen vor allem für peritrochantäre Frakturen relevant (42, 54, 109) und soll deswegen in dieser Dissertation nur in diesem Zusammenhang in Kapitel 1.3.2 erklärt werden.

#### **1.3.1 Klassifikationen der Schenkelhalsfraktur**

Die Schenkelhalsfraktur lässt sich entweder nach dem Winkel der Frakturlinie zur Horizontalen mit der Klassifikation von Pauwels beschreiben. Diese Klassifikation ist aufgrund der eingeschränkten Reproduzierbarkeit im klinischen Alltag in den Hintergrund gerückt (54). Die heute für die Wahl der Therapie u.U. entscheidende Einteilung ist die Klassifikation nach Garden, welche die Dislokation der Fraktur berücksichtigt (52).

##### **1.3.1.1 Klassifikation nach Pauwels**

Die Klassifikation nach Pauwels unterteilt die Schenkelhalsfraktur in drei Kategorien.

Sie basiert auf dem Winkel der Fraktur zu einer horizontalen Linie. Gemessen wird dieser in der a.p. Röntgenaufnahme. Dabei gilt, dass mit steigendem Winkel des Bruchs auch die Scherkräfte zunehmen, die auf diesen Frakturspalt wirken. Es steigt also das Risiko für eine Dislokation.

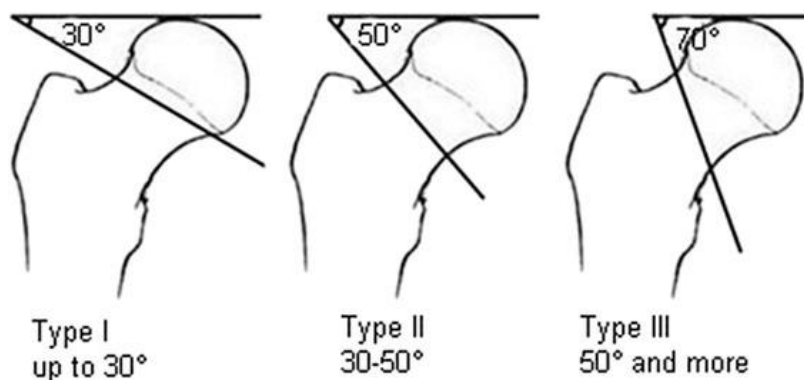


Abbildung 1: Einteilung der Fraktur nach Pauwels in der Abhängigkeit des Winkels der Frakturlinie zur Horizontalen, aus „An update on the Pauwels classification“ (122)

Wie Abbildung 1 verdeutlicht unterscheidet man Frakturen vom Typ Pauwels 1 (Winkel der Frakturlinie zur Horizontalen bis 30 Grad), Pauwels 2 (Winkel der Frakturlinie zur Horizontalen 30 bis 50 Grad) und Pauwels 3 (Winkel der Frakturlinie zur Horizontalen über 50 Grad). Innerhalb dieser Klassifikation ist eine Fraktur nach Pauwels 1 also als am stabilsten zu werten (54, 122), da wegen der Belastung des Beines und der daraus resultierenden Kompression der Fraktur durch das Körpergewicht am wenigsten mit einer Dislokation zu rechnen ist.

### 1.3.1.2 Klassifikation nach Garden

Wie bereits beschrieben liegt der Klassifikation von Garden der Grad der Dislokation der Bruchfragmente zugrunde. Sie beinhaltet vier verschiedene Grade, mit zunehmendem Grad der Dislokation nimmt das Risiko für Femurkopfnekrosen zu (52).

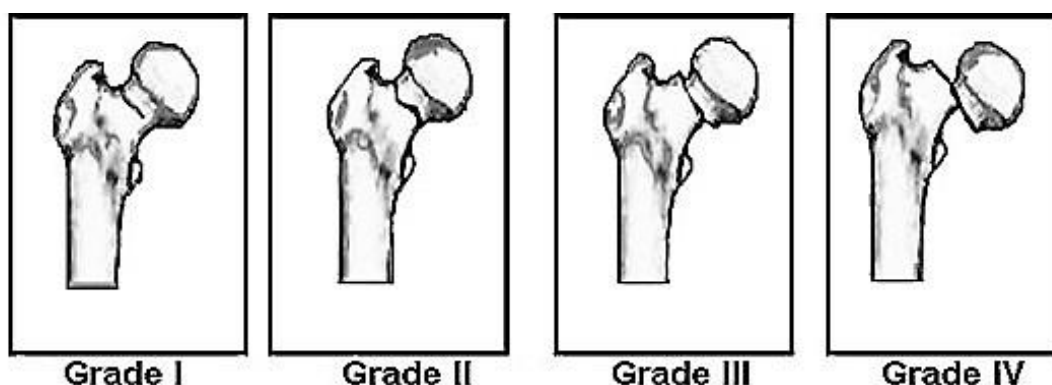


Abbildung 2: Einteilung der proximalen Femurfraktur in 4 Grade nach Garden, Abhängig von dem Dislokationsgrad der Frakturfragmente. Nach “The reliability of a simplified Garden classification for intracapsular hip fractures “ (141) © 2012 Elsevier Masson SAS.

Im Gegensatz zur Klassifikation nach Pauwels erfolgt die Einteilung anhand der anterior-posterioren Röntgenaufnahme (54). Garden I wird in der Originalquelle als Grünholz- und somit nicht dislozierte Fraktur (52), in späteren Artikeln zu der Klassifikation als eingestauchte, nicht dislozierte Fraktur beschrieben (54). Garden II beschreibt eine komplette, nicht eingestauchte, nicht dislozierte Fraktur. Als Garden III wird eine teilweise dislozierte Fraktur, Garden IV eine komplett dislozierte Fraktur klassifiziert (52).

### **1.3.2 Klassifikation der trochantären Femurfrakturen**

Die Femurfrakturen, welche die Trochanterregion betreffen, werden in der AO-Klassifikation mit AO 31 A 1-3 beschrieben. Diese Einteilung verläuft nach folgendem Schema:

Jedem großen Röhrenknochen wird in der AO/OTA Klassifikation eine Zahl zugeschrieben. Diese wird in der Klassifikation zuerst genannt. Das Femur ist mit der Zahl drei beziffert. Die zweite, in der AO Klassifikation genannte Zahl steht für die Lokalisation des Bruches am Knochen, wobei eins eine proximale, zwei eine diaphysäre und drei eine distale Fraktur angibt (7).

Der darauffolgende Buchstabe steht für die genau Region am proximalen Femur: 31-A kennzeichnet Frakturen, welche die Trochanterregion betreffen, 31-B Frakturen des Schenkelhalses, und 31-C das Gelenk betreffende Frakturen des Femurkopfes (7).

Die letzte Zahl legt nun die genaue Bruchlokalisierung fest und lässt außerdem Schlüsse auf die Stabilität der Fraktur zu. 31-A1 beschreibt eine einfache pertrochantäre Fraktur, welche vergleichsweise stabiler ist, während 31-A2 und 31-A3 für instabilere Frakturen stehen (7, 109). Zwei bezieht sich hierbei auf pertrochantäre Frakturen mit mehreren Fragmenten, drei auf intertrochantäre Frakturen (7, 109).

Subtrochantäre Frakturen werden hingegen mit 32-A (1-3).1 klassifiziert (7).

## **1.4 Diagnostik**

Häufig kann die Diagnose der proximalen Femurfraktur ohne weiterführende Diagnostik am Unfallort gestellt werden: Das betroffene Bein präsentiert sich bei einer vorliegenden instabilen Fraktur verkürzt und außenrotiert, zudem zeigt sich häufig ein Trochanterhochstand (19, 42, 54). Zur radiologischen Sicherung der Fraktur werden nach den vorläufigen Leitlinien die tiefe Beckenübersichtsaufnahme und eine axiale Aufnahme des proximalen Femurs gewählt (19, 42). Um eingestauchte Brüche sicher diagnostizieren oder Beckenringfrakturen als Differenzialdiagnose ausschließen zu können, kann eine Computertomographie (CT) -, bzw. Magnetresonanztomographie (MRT) von Nöten sein (19, 54, 132). Weitere Untersuchungen, auch hinsichtlich der Ursachenforschung, können ergänzt werden.

## **1.5 Therapie**

### **1.5.1 Allgemeines**

Für die Versorgung von proximalen Femurfrakturen stehen mehrere Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Sie werden in der Regel operativ versorgt, bei stabilen Brüchen ist prinzipiell auch eine konservative Behandlung möglich. Da aber im weiteren Verlauf das Risiko der sekundären Dislokation besteht (124), ist diese Vorgehensweise den absoluten Ausnahmefällen vorbehalten (19, 42).

Therapieziel ist eine möglichst schnelle Wiederherstellung des Zustandes vor der Fraktur.

Hierfür sollte eine möglichst frühe Vollbelastbarkeit erreicht werden, da für den Großteil der behandelten Patienten eine Teilbelastung aufgrund ihres Alters und der damit verbundenen Komorbidität nicht umsetzbar ist (109).

### **1.5.2 Operative Versorgung**

Wird die operative Versorgung gewählt, sollte eine möglichst zügige Operation angestrebt werden. So zeigte eine 2005 in England durchgeführte prospektive Studie, dass ein Zeitintervall vom Trauma bis zur Operation von über 48 Stunden für Patienten über 60 Jahre mit einem längeren Krankenhaus-



aufenthalt verbunden ist. Patienten, deren gesundheitlicher Allgemeinzustand einen Aufschub der Operation gebot, wurden aus der Studie ausgeschlossen (125). Eine weitere prospektive Studie aus England ging sogar von einem Vorteil von einer sehr zeitnahen Operation innerhalb von 12 Stunden aus (140).

#### **1.5.2.1 Versorgungsverfahren**

Generell kann zwischen der hüftkopferhaltenden (osteosynthetischen) und der hüftkopfersetzenden (endprothetischen Versorgung) unterschieden werden (19, 42), welche im Folgenden eingehend erläutert werden sollen. Welches Versorgungsverfahren für einen Patienten gewählt werden sollte, hängt von verschiedenen Faktoren wie Lokalisation der Fraktur, aber auch Alter des Patienten, dessen Aktivitätsniveau, Zeitraum zwischen Trauma und Operationszeitpunkt, sowie Klassifikation des Bruchs ab (19).

#### **1.5.2.2 Anästhesieverfahren**

Als Anästhesieverfahren stehen die Regional- und die Allgemeinanästhesie zur Verfügung. Der Effekt des Anästhesieverfahrens auf den postoperativen Zustand ist durch mehrere Einflüsse wie z.B. dem perioperativen Verlauf, Komorbiditäten sowie dem klinische Management stark überlagert und kann nur ungefähr abgeschätzt werden (88). Die Regionalanästhesie scheint sich u.a. durch ein geringeres Risiko für cerebrovaskuläre Zwischenfälle und Lungenembolien auszuzeichnen, während die Allgemeinanästhesie seltener mit Hypotensionen einhergeht und eine kürzere OP Dauer ermöglicht (88). Die Wahl des Anästhesieverfahrens sollte je nach Zustand des Patienten getroffen werden (99).

#### **1.5.3 Hüftkopferhaltende Therapie**

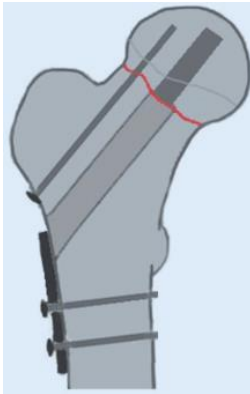
Frakturen der Trochanterregion werden vornehmlich osteosynthetisch versorgt (42). Neben diesen Patienten können prinzipiell auch jüngere, aktivere Patienten mit einer Schenkelhalsfraktur und einer Klassifikation von Garden I-III durch die hüftkopferhaltende Therapie, also mittels der osteosynthetischen Versorgung versorgt werden (109).

Generell muss aber gerade bei dislozierten Schenkelhalsfrakturen auf ein erhöhtes Risiko von Hüftkopfnekrosen und eine ausbleibende Frakturheilung aufgrund von Durchblutungsstörungen hingewiesen werden, was eine erneute Operation zur Folge hätte (16). Zusätzlich hat sich gezeigt, dass die Rate an postoperativen Komplikationen bei diesen Patienten signifikant höher ist, wenn sie sekundär einen Gelenkersatz erhalten, als bei solchen, die primär als Osteosynthese versorgt worden sind (93). Die frühzeitige Operation innerhalb von sechs Stunden kann sich gerade bei Frakturen dieser Klassifikation positiv auf das Operationsergebnis mit osteosynthetischer Versorgung auswirken, um eine Gefährdung der Durchblutung des Hüftkopfes zu vermeiden (17).

Es stehen generell die dynamische Hüftschraube (DHS) (19, 42), die Schraubenosteosynthese (19) oder die intramedulläre Versorgung (42) zur Verfügung.

#### **1.5.3.1 Dynamische Hüftschraube**

Die DHS bietet, wie auch der Marknagel mit Gelenkkomponente, den Vorteil, dass die Osteosynthese früh belastbar ist und kann sowohl bei Schenkelhalsfrakturen als auch pertrochantären Frakturen Anwendung finden (19, 42). Die Schraube greift im Hüftkopf und gleitet distal des Bruches in einer Hülse, welche ihrerseits mit einer Platte am oberen Schaft des Femurs verbunden ist. Durch das Gleiten der Schraube in der Hülse mit gleichzeitigem Druck auf den Trochanterpalt soll eine Perforation des oft osteoporotischen Hüftkopfes durch die sonst fixierte Schraube verhindert werden. Auch eine sekundäre Drehung des Hüftkopfes ist durch diese Konstruktion nicht mehr möglich (43, 101). Durch die Möglichkeit des Gleitens der Schraube in der Hülse kann der Frakturspalt durch die axiale Wirkung des Körpergewichts bei Belastung weiter komprimiert und somit durch den fortwährenden Knochenkontakt das Risiko zur Ausbildung von Pseudoarthrosen minimiert werden (101).

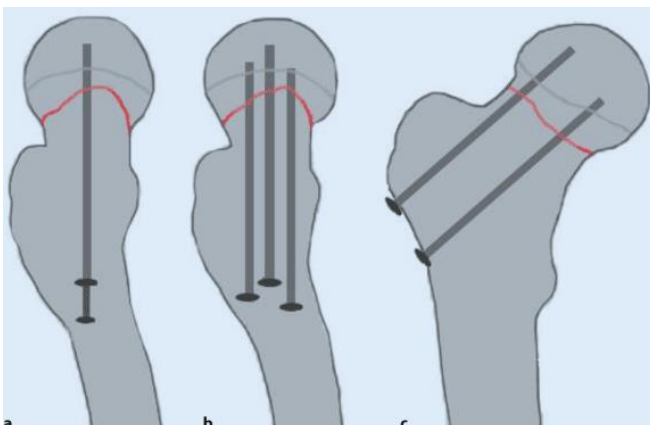


**Abbildung 3: Schematische Darstellung der Versorgung einer Schenkelhalsfraktur mittels dynamischer Hüftschraube, aus „Schenkelhalsfraktur des jungen Patienten“ (45) © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016**

Zu typischen Komplikationen des Verfahrens zählt beispielsweise ein erhöhtes Risiko für verzögerte Knochenheilung oder tiefe Beinvenenthrombosen (84). Wie alle osteosynthetische Verfahren bietet auch die DHS gerade bei falscher Indikationsstellung das Risiko einer Hüftkopfnekrose (43).

### 1.5.3.2 Schraubenosteosynthese

Geringdislozierte Schenkelhalsfrakturen können prinzipiell mit drei Spongiosaschrauben osteosynthetisch adressiert werden. Hierbei werden die Schrauben so in das Femur eingebracht werden, dass sie im gedachten Querschnitt des Femurs ein Dreieck bilden (15).



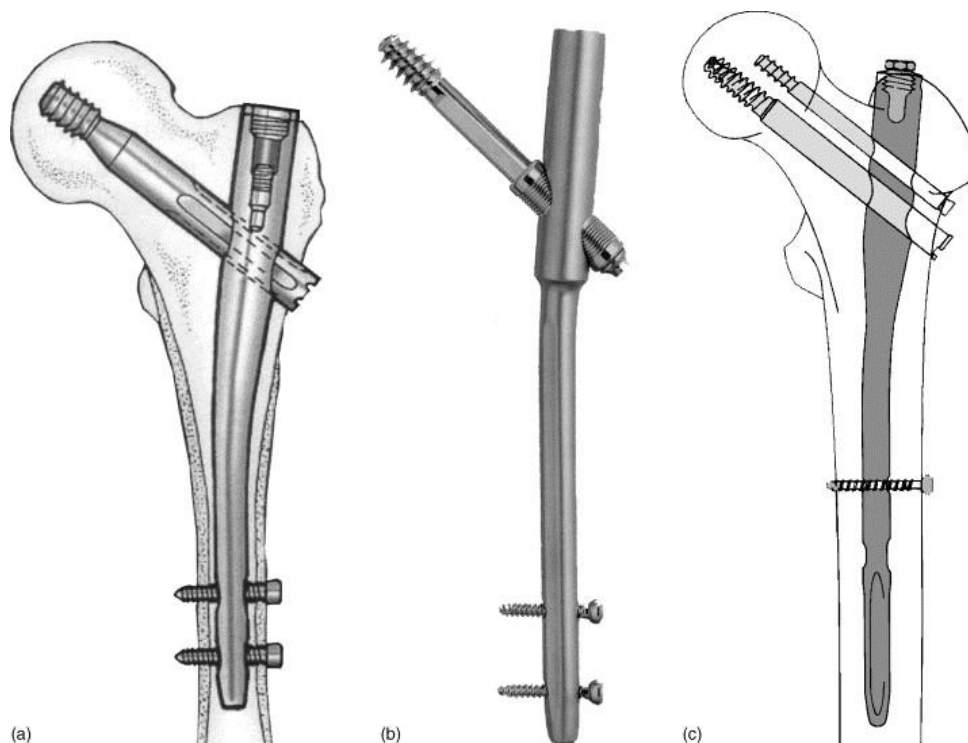
**Abbildung 4: Schematische Darstellung der Versorgung einer Schenkelhalsfraktur mittels Schraubenosteosynthese, aus „Schenkelhalsfraktur des jungen Patienten“ (45) © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016**

Aufgrund der hohen Komplikationsraten dieses Verfahrens, spielt es in der gegenwärtigen Versorgung von Patienten mit Schenkelhalsfrakturen eine

untergeordnete Rolle. Insbesondere das häufige Auftreten von periosteosynthetischen Frakturen, sowie Pseudarthrosen und Materialversagen sind hier zu nennen (69).

### 1.5.3.3 Intramedulläre Osteosynthese

Als intramedulläres Verfahren hat sich die Marknagelosteosynthese durchgesetzt. Sowohl Schaft- als auch Schenkelhalskomponente werden hierbei perkutan in das proximale Femur eingebracht und können mittels zusätzlicher Bolzen im Bereich der Schaftkomponente dynamisch oder statische verriegelt werden (121). Varianten der Marknagelosteosynthese zeigt Abbildung 5.



**Abbildung 5: Intramedulläre Osteosynthesen, a) Schematische Darstellung eines Gamma-Nagels b) Modell einer intramedullären Hüftschraube, c) Schematische Darstellung eines proximalen Femurnagels. Aus „Unstable trochanteric fractures: Extramedullary or Intramedullary fixation“ (121) Copyright © 2017 Elsevier Inc.**

Die intramedulläre Versorgung ist bei höhergradig instabilen pertrochantären oder für die seltenere subtrochantäre Femurfraktur die Therapie der Wahl (91, 109). Selten wird sie auch zur Versorgung von Schenkelhalsfrakturen angewendet (19, 91). Gerade für die subtrochantären und pertrochantären Frakturen hat sich gezeigt, dass die Versorgung mit einem Marknagel im

Vergleich zu der Versorgung mit einer DHS eine niedrigere Zahl an Revisionen aufweist (91). Auch im Hinblick auf postoperative Schmerzen, Mobilität und Lebensqualität zeigt eine Operation mit einem Marknagel etwas bessere Ergebnisse (91).

Neben der sekundären Frakturdislokation und dem Durchschneiden der Gelenkkomponente durch den Femurkopf gehören z.B. Schaftsprengungen zu den möglichen Komplikationen der intramedullären Versorgung von Frakturen (1).

#### **1.5.4 Hüftkopfersetzende Therapie**

Für ältere Patienten die eine Schenkelhalsfraktur erlitten haben, wird eher eine prothetische Versorgung in Betracht gezogen (19). Aufgrund früherer Schmerzfreiheit und kürzerer Heilungszeit im Rahmen von endoprothetischen Versorgungen bei dislozierten Schenkelhalsfrakturen, kann die Hypothese aufgestellt werden, dass Rehabilitationsmaßnahmen durch diese Versorgungsart erleichtert werden (148).

Unabhängig vom Alter sollten aber der Aktivitätsgrad, Vorerkrankungen sowie der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten berücksichtigt werden. So sprechen schwere Osteoporose, sekundäre Dislokation und/oder eine vorbestehende Coxarthrose ebenfalls für eine endoprothetische Versorgung einer proximalen Femurfraktur (18).

Die prothetische Versorgung hat gerade bei dislozierten Schenkelhalsfrakturen gegenüber osteosynthetischen Verfahren den Vorteil, dass durch den Ersatz des Hüftkopfes kein Risiko für eine Hüftkopfnekrose mehr besteht. Sie birgt aber andererseits eine höhere Gefahr für tiefe Wundinfektionen, höherem Blutverlust und einer längeren Operationsdauer (148).

##### **1.5.4.1 Hemiendoprothesen und Totalendoprothesen**

In der endoprothetischen Versorgung stehen sich Hemiendoprothesen, bei denen nur der Hüftkopf, heutzutage in Form einer Duokopfprothese, ersetzt wird, welcher dann mit der natürlichen Pfanne artikuliert, sowie Totalendoprothesen (TEP), in denen sowohl Hüftkopf als auch Pfanne ersetzt werden, gegenüber.

Vergleicht man Totalendoprothesen und Hemiendoprothesen miteinander, so hat sich gezeigt, dass Totalendoprothesen im Vergleich zu Hemiendoprothesen bei aktiven Patienten mit Schenkelhalsfraktur mit einem besseren klinischen Ergebnis im Hinblick auf postoperativen Schmerzen und Revisionen, sowie langfristig mit einer besseren Funktion in Verbindung gebracht werden können (9, 62), wenn auch ein etwas höheres Risiko der Dislokation der Prothese besteht (66).

Die Implantation einer Duokopfprothese hingegen ist im Vergleich zur TEP mit einer kürzeren Operationsdauer und einer etwas weniger invasiven Operationstechnik (62, 99) assoziiert. Dies kommt vor allem geriatrischen, multimorbiden Patienten zugute.

### **1.6 Komplikationen der proximalen Femurfraktur**

Die Komplikationen, die im Rahmen einer proximalen Femurfraktur auftreten können, sind vielfältig.

Bis zu 20 Prozent der Patienten, die aufgrund einer Femurfraktur stationär aufgenommen und operiert werden, erleiden mindestens eine postoperative Komplikation (113). Die Mortalität nach einer Fraktur des proximalen Femurs nach 90 Tagen liegt bei ungefähr acht Prozent (56).

Des Weiteren konnte eine prospektive Studie nachweisen, dass die Mortalität der Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe noch sechs Jahre nach dem Ereignis erhöht ist (57). Allerdings waren nur Frauen in diese Studie eingeschlossen. Erklärungsansätze dieser langen Zeitspanne sind eine reduzierte Mobilität nach dem Trauma und daraus resultierende verringerte Muskel- und Körpermasse, was wiederum zu einem schlechteren gesundheitlichen Status führen kann (57).

Als häufige Todesursachen der in Studien untersuchten Patienten konnten Herzinsuffizienz, Herzinfarkte, Lungenembolien und Infektionen, vor allem in Form von Pneumonien, identifiziert werden (24, 85). Zudem konnte erfasst werden, dass Herzrhythmusstörungen häufig mit einem kardial bedingten Tod

nach einer Femurfraktur zusammenhängen (24). Weitere, die Lunge betreffende Komplikationen sind die Exazerbation einer bereits bestehenden Erkrankung, die Bildung von Atelektasen, sowie die Entstehung eines Acute Respiratory Distress Syndrom (ARDS) (86). Die häufige und schwerwiegende Komplikation einer Atemwegsinfektion wird u.a. durch die Einnahme von Steroiden begünstigt (113).

Auch die nicht unmittelbar lebensbedrohlichen Komplikationen sind vielfältig und zahlreich. Ohne Thromboembolieprophylaxe bildet sich bei einem relevanten Patientenanteil eine tiefe Beinvenenthrombose (12), was wiederum zu einer Lungenembolie oder über gekreuzte Embolien zu einem Apoplex führen kann. Eine weitere Komplikation ist beispielsweise die postoperative Anämie (25).

13 Prozent der Patienten, bei denen keine dementielle Vorerkrankung bekannt war, leiden bereits zum Aufnahmezeitpunkt unter einem Delir (39). Bei etwa 18 Prozent der Patienten mit akuten Hüftfrakturen tritt postoperativ ein Delir auf (78). Begünstigt wird diese Komplikation von den Faktoren männliches Geschlecht, Bluttransfusionen, kognitive Einschränkungen, aber auch möglicherweise durch das perioperative Verwenden von Zement (75). Außerdem ist die Gefahr eines Delirs auch vom perioperativem Management wie beispielsweise der Anästhesiewahl abhängig (25).

Faktoren, die das Auftreten einer Komplikation wahrscheinlich machen, sind beispielsweise ein hohes Lebensalter, mehr als zwei Nebendiagnosen (113), bzw. eine Einordnung des Patienten in die ASA (American Society of Anaesthesiologist) Klassifikation Kategorie drei oder vier (40).

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten wie auch die Art der Komplikation nach Versorgung einer proximalen Femurfraktur ist u.a. von der Frakturklassifikation und der gewählten Versorgung abhängig. Die versorgungsspezifischen Komplikationen, beispielsweise das Risiko einer Hüftkopfnekrose oder einer ausbleibenden Heilung, wurden bereits in Zusammenhang mit den unterschiedlichen Therapiemöglichkeiten besprochen.

## 1.7 Schnittstellen proximale Femurfraktur und Immunsuppression

Wie bereits beschrieben, ist die proximale Femurfraktur aufgrund der für sie prädestinierenden Risikofaktoren eine Erkrankung des alten Menschen (54, 64). Auch Erkrankungen, die selbst oder durch ihre Therapie modulierend ins Immungeschehen eines Menschen eingreifen, es also schwächen, sind aufgrund steigender Multimorbidität bei älteren Menschen häufiger.

Beispielhaft können hier verschiedene Krebserkrankungen angeführt werden, deren Manifestationsrate zusammen mit dem Lebensalter ansteigt (22, 129). Da sich Autoimmunerkrankungen wie beispielsweise Vaskulitiden (150) oder die rheumatoide Arthritis (41, 129) meist in der vierten bis sechsten Lebensdekade manifestieren, ist folglich die Prävalenz dieser Erkrankungen mit einem höheren Lebensalter assoziiert. Tritt die bereits beschriebene Alterung der Gesellschaft so ein, wie es statistisch vorausgesagt wird, könnte sowohl die Inzidenz als auch die Prävalenz dieser Erkrankungen, ebenso wie die der Femurfraktur, ansteigen.

Doch nicht nur das Alter der Patienten ist eine potentielle Schnittstelle, auch die Therapie von Autoimmunerkrankungen, die häufig in der Gabe von Glukokortikoiden besteht, begünstigt das Auftreten von Frakturen: In der Vergangenheit zeigten Patienten, die im Rahmen ihrer Grunderkrankung mit Glukokortikoiden (7,5 mg pro Tag Prednisolon oder Äquivalent) therapiert wurden, im ersten Jahr der Therapie eine um etwa 50% erhöhte Inzidenz für Frakturen außerhalb der Wirbelkörper (143). Begründet liegt diese Zunahme an Frakturen in der bereits erwähnten osteoporotischen Wirkung der Glukokortikoide.

Hinzu kommt, dass diese Patienten in der Vergangenheit nur zurückhaltend den eigentlich empfohlenen präventiven Maßnahmen zugeführt wurden, die Frakturen verhindern sollen (35, 116). Somit kann dieses Patientenkollektiv, welches eine Einschränkung des Immunsystems aufweist, spätestens ab einem Glukokortikoidgebrauch von über 90 Tagen (89) als besondere Risikogruppe für Femurfrakturen gelten (72). Auch nach einer Nierentransplantation, nach der



die Patienten lebenslang unter immunsupprimierenden Medikamenten stehen, ist das Risiko für eine proximale Femurfraktur erhöht (133).

Zusammenfassend scheint die nähere Betrachtung der Kombination einer proximalen Femurfraktur mit vorliegender Immunsuppression aufgrund der gleichen betroffenen Alters- und Risikogruppe sinnvoll. Hinzu kommt die zunehmende Relevanz der Krankheitsbilder älterer Patienten im klinischen Alltag (54, 87).

### **1.8 Was soll in dieser Studie unter Immunsuppression verstanden werden**

Ziel der Arbeit war es unter anderem, eine möglichst hohe Relevanz für die alltägliche Versorgung von Patienten zu erreichen. Es sollten deswegen alle Patienten, die in irgendeiner Form einer immunsupprimierenden Medikation unterlagen oder sich in den letzten sechs Monaten vor der Operation einer Radio- bzw. Chemotherapie unterziehen mussten, in die Studie mit einbezogen werden, um ein möglichst reales Bild des klinischen Alltags wiedergeben zu können. Eine Mindestdosis der Medikation ist nicht eingeführt worden.

Dieses Vorgehen basierte unter anderem darauf, dass sich gezeigt hat, dass die Nebenwirkungen der Glukokortikoide nicht ausschließlich anhand der Cushing-Schwelle von 7,5 mg Prednisolonäquivalent pro Tag beurteilt werden kann. Vielmehr zeigte sich, dass beispielsweise das Risiko für Infektionen unter Glukokortikoidtherapie für jede Dosis erhöht ist (38), auch osteoporotische Veränderungen treten schon ab einer Dosis von 2,5 mg Prednisolonäquivalent auf (142). Das Risiko steigt für beide Nebenwirkungen mit höherer Dosis.

Es scheint somit - gerade in Hinblick auf ein älteres Patientenkollektiv, dessen Immunsystem ohnehin Alterungsprozessen unterworfen ist (22) - nicht sinnvoll die Klassifikation ‚immunsupprimiert‘ erst ab einer bestimmten Dosis zu vergeben. Auch ist es durchaus möglich, da bei Patienten mit einer rheumatischen Erkrankung das Immunsystem ohnehin solchen Veränderungen unterliegt, dass das Risiko für Infektionen schon ohne medikamentöse

Behandlung erhöht ist (8). Nichtsteroidale Antirheumatika (NSARs) wurden nicht mit in die Studie einbezogen.

## **1.9 Immunsuppressive Medikation dieser Studie im Vergleich zu weiteren Studien und aktuellen Empfehlungen**

Das Spektrum der Erkrankungen, die mit einer Immunsuppression einhergehen können - ob durch Medikation oder durch den Pathomechanismus der Erkrankung selbst - ist, wie schon angedeutet, breit. Ebenso ist die Wirkweise immunsuppressiver Medikamente sehr unterschiedlich.

Die jeweiligen Merkmale der Medikamente, die in dieser Studie eine Rolle spielten, sollen im Folgenden kurz vorgestellt werden.

### **1.9.1 Methotrexat**

Methotrexat (im Folgenden MTX) hemmt als Folsäureanalogon die De-novo-Synthese von Purinen und Pyrimidinen (70).

Es kommt zu einem Mangel an Purinen, der vor allem T- und B - Lymphozyten betrifft, da diese nicht in selben Maße in der Lage sind Purine wieder zu verwerten, wie viele andere Zellen es tun (3, 4).

Es resultiert eine Störung der RNA- und DNA-Synthese und somit eine verminderte Proliferation von T- und B-Lymphozyten, sowie deren verminderte Aktivierung (57, 70).

MTX wird bei der Behandlung einer Vielzahl von Erkrankungen eingesetzt, der rheumatoiden Arthritis (79), Psoriasis vulgaris (117), Multipler Sklerose, der Prävention von Transplantatabstoßung u.a.. Seine zytostatische Wirkung kann auch bei der Tumorthherapie eine Rolle spielen (28).

MTX ist hepatotoxisch, neben weiteren Nebenwirkungen kann es eine u.a. Alveolitis bzw. eine interstitielle Pneumonitis auslösen (77).

### **1.9.1.1 Mögliche Konsequenzen der MTX Therapie für den peri- und postoperativen Verlauf**

Durch die gestörte RNA- und DNA-Synthese, sowie die Störung der Proliferation der Lymphozyten ist die Immunantwort auf eventuelle Infektionen des Patienten möglicherweise geschwächt.

Bisherige Studien konnten einen solchen Effekt vor allem im Hinblick auf MTX bei Patienten mit rheumatoider Arthritis jedoch nicht nachweisen (58, 98).

Nach den „Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur perioperativen Vorgehensweise unter Therapie mit DMARDs und Biologika“ wird daher bei einer MTX-Dosis von 20 mg die Fortführung der Medikation auch bei elektiven Operationen empfohlen (80). Gleichzeitig verweist die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie auf die unterschiedlichen Bedingungen, unter denen die Studien durchgeführt wurden, und empfiehlt die Evidenz „kritisch zu betrachten“ (80). In der Praxis wird eine Operation unter MTX oft in Abwägung des operativen Risikos pausiert (61).

### **1.9.2 Azathioprin/ 6-Mercaptopurin**

Azathioprin wird als Prodrug aufgenommen und in vivo in 6-Mercaptopurin umgewandelt, welches ebenso mehrere enzymatische Schritte durchläuft, um letztendlich als falsches Nukleotid die DNA- und RNA-Synthese zu hemmen (57, 82). Neue Erkenntnisse zeigen, dass Azathioprin neben dieser Wirkweise auch eine T-Zell Apoptose auslösen kann (137).

Indiziert ist Azathioprin insbesondere bei der Schubtherapie des Morbus Crohn, wenn der Patient nicht auf Glukokortikoide anspricht, bzw. diese in der Therapie eingespart werden sollen (118). Weiterhin eignet sich Azathioprin ebenfalls zur Remissionserhaltung (108), sowohl beim Morbus Crohn auch bei der Colitis ulcerosa (53).

Generell sollte in der Therapie berücksichtigt werden, dass der volle Wirkeintritt von Azathioprin erst nach mindestens 4 Monaten eintritt (118).

Eine schwere Nebenwirkung ist die Myelosuppression, diese Gefahr macht in der Praxis regelmäßige Blutbildkontrollen notwendig (31).

#### **1.9.2.1 Mögliche Konsequenzen der Azathioprin Therapie für den peri- und postoperativen Verlauf**

Durch die Beeinflussung aller proliferierenden Zellen kann nach einer Operation, je nach Dosis und Allgemeinzustand, das vermehrte Auftreten von Wundheilungsstörungen befürchtet werden.

Derzeit gibt es für Patienten, die unter der Therapie mit Azathioprin stehen keine evidenzbasierten Empfehlungen (80), so dass hier keine Rückschlüsse getroffen werden können. Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie empfiehlt aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Azathioprin eine Pausierung des Medikamentes für ein bis zwei Tage präoperativ (80).

#### **1.9.3 Glukokortikoide**

Endogene Glukokortikoide, reguliert durch die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse (144), beeinflussen den Glukosemetabolismus, den Mineralhaushalt, aber auch die Stress- und Immunantwort des Körpers (128).

Glukokortikoide können auf unterschiedlichen Wegen antiinflammatorisch wirken: Als Steroidderivate können sie in die Zelle diffundieren (23) und dort einerseits über Bindung an den Glukokortikoidrezeptor die Transkription von antiinflammatorischen Mediatoren induzieren (126, 144), andererseits könne sie an proinflammatorischen Transkriptionsfaktoren binden und deren Eintritt in den Zellkern verhindern (57).

Auch die Funktionen von Zytokinen wie Interleukin-1 oder Corticotropin-releasing Factor werden beeinflusst. Diese hemmen die Migration von Leukozyten und regulieren deren Überleben/Apoptose (92). Wie komplex aber das Zusammenspiel der einzelnen Komponenten des Immunsystems ist, wird darin deutlich, dass Glukokortikoide, je nach Zeitpunkt der Exposition des Individuums und Medikamentengabe, durch vermehrte Expression von Zytokinen auch eine immunstimulierende Wirkung entfalten können (10).

Die Indikationen für Glukokortikoide sind vielfach. Hierzu zählen u.a. die Rheumatoide Arthritis (23), Multiple Sklerose (126), und Vaskulitiden (130), sowie entzündliche Darmerkrankungen (139). Zudem spielen sie in der Dauertherapie nach Organtransplantationen eine große Rolle.

Unerwünschte Wirkungen sind oft dosisabhängig und manifestieren sich in vielfältiger Form, dazu gehören kardiovaskulären Erkrankungen (151), Diabetes mellitus (144), Hautatrophie und Striae (123), Verlust von Knochenmasse (96) und viele mehr.

### **1.9.3.1 Mögliche Konsequenzen der Glukokortikoidtherapie für den peri- und postoperativen Verlauf**

Nach einem 2010 in der Zeitschrift *Rheumatology International* erschienenen Artikel, sind Dosen bis 7,5 mg Prednisolonäquivalent wahrscheinlich unbedenklich. Dieser Schluss der Autoren beruht auf der körpereigenen Cortisolproduktion von etwa einem Milligramm pro Stunde (61). Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie folgt dieser Schlussfolgerung (80).

Andererseits zeigte eine groß angelegte englische Kohortenstudie aus 2010, dass das Infektionsrisiko zwar mit steigender Dosis zunimmt, Glukokortikoide aber unabhängig ihrer Dosis Infektionen fördern. Für nicht bedrohliche Infektionen wird das Risiko unter laufender Cortisoltherapie hier mit 20 Prozent angegeben (38). Eine Betrachtung der Infektionsrate unter Steroiden im Zusammenhang mit Operationen ist in dieser Studie nicht erfolgt.

Trotzdem empfiehlt es sich nicht, Cortisol im Rahmen von Operationen abzusetzen, da einerseits ein Schub der behandelten Grunderkrankung erwartet werden kann, welcher die postoperative Mobilisierung behindert. Außerdem droht unter höherdosierter, länger bestehender Cortisoltherapie bei abrupten Absetzen eine Addisonkrise (80). Um den bei Traumata oder Infektionen erhöhten Glukokortikoidverbrauch decken zu können, erhalten Patienten beispielsweise im Rahmen von Operationen als so genannte Addisonprophylaxe sogar eine erhöhte Cortisolmedikation. Denn durch die langfristige Einnahme von Glukokortikoiden kann die körpereigene

Glukokortikoidproduktion durch einen negativen Feedback-Mechanismus eingeschränkt sein und in einer Nebenniereninsuffizienz resultieren. Glukokortikoide sind nicht nur für eine Immunantwort, sondern beispielsweise auch für die Modulation von Katecholaminen zuständig. Entsteht - wie beispielsweise bei einer Operation, oder das abrupte Absetzen der Glukokortikoidtherapie - ein Mangel an Glukokortikoiden, drohen beispielsweise Hypotension, Vigilanzstörungen, Hypoglykämie und Schock (32). Dem soll mittels der Addisonprophylaxe vorgebeugt werden.

#### **1.9.4 Ciclosporin**

Ciclosporin bindet im Zytoplasma der T-Zellen an Cyclophilin. Dieser Komplex wirkt als Calcineurin-Inhibitor (26, 57). Calcineurin ist ein wichtiger Transkriptionsfaktor für Interleukin-2 und CD25. Ohne ihn kommt es zu keinem klonalen Wachstum von T-Zellen (20, 57).

Eine der Hauptindikationen von Ciclosporin findet sich in der Organtransplantation (26).

##### **1.9.4.1 Mögliche Konsequenzen der Ciclosporin Therapie für den peri- und postoperativen Verlauf**

Evidenzbasierte Daten gibt es für dieses Medikament nicht, ähnlich wie für Azathioprin wird die kurze Pausierung vor der Operation empfohlen (80).

#### **1.9.5 Mycophenolatmofetil**

T-Zellen exprimieren nach Kontakt zu Antigenen Interleukin-2, welches selbst die Proliferation von Lymphozyten stark stimuliert (122).

Wie bereits beschrieben ist für Lymphozyten die de-novo Synthese von Purinen von großer Wichtigkeit, da sie nicht in der Lage sind, ihren hohen Verbrauch an Purinen aus dem Salvage-Pathway zu stillen (4). Mycophenolat wird als Prodrug im Körper umgewandelt und greift in die Synthese von Guanin-Nukleotiden ein, indem es das Enzym Inosinmonophosphat-Dehydrogenase hemmt (3). Dieses Enzym wird in durch Interleukin-2 aktivierten Lymphozyten mehr exprimiert, als in anderen Zellen, so dass die Gabe von Mycophenolat besonders das Wirken von aktivierten Lymphozyten stark behindert (3, 57).

Mycophenolat findet in der Prophylaxe von Abstoßungsreaktionen nach Transplantationen Anwendung (3). Seine Nebenwirkungen betreffen vor allem den Magen-Darm-Trakt (94).

#### **1.9.5.1 Mögliche Konsequenzen der Mycophenolatmofetil Therapie für den peri- und postoperativen Verlauf**

Durch die beschriebenen Eingriffe bremst Mycophenolat den Effekt des Zytokins Interleukin-2 und somit die Reaktion und Aktivierung von Lymphozyten auf einen Trigger, zum Beispiel drohende Infektionen. Ob die Hemmung von aktivierten Lymphozyten unter Mycophenolat mit einer Beeinflussung des postoperativen Verlaufs einhergeht, kann anhand der heutigen Studienlage nicht beantwortet werden. Wie auch bei Azathioprin und Mycophenolat wird die kurzfristige Pausierung des Medikamentes empfohlen (80).

#### **1.9.6 Leflunomid**

Ähnlich wie Mycophenolat behindert auch Leflunomid als Prodrug die Proliferation und Expansion von Lymphozyten. Angriffspunkt ist hier das Enzym Dihydroorotat - Dehydrogenase, welches zur Pyrimidin - Synthese benötigt wird (152). Auch Pyrimidine stehen aktivierten Lymphozyten nicht genügend aus dem Salvage - Pathway zur Verfügung, um den hohen Bedarf dieser Zellen zu decken (47).

Zu den Indikationen für eine Behandlung mit Leflunomid gehören unter anderem die rheumatoide Arthritis und die Arthritis psoratica (47, 57).

Durch die ausgeprägte hepatische Verstoffwechslung sind vor allem lebertoxische Nebenwirkungen von Bedeutung (57).

#### **1.9.6.1 Mögliche Konsequenzen der Leflunomid Therapie für den peri- und postoperativen Verlauf**

Die bisher für unter Leflunomid durchgeführte Operationen erhobenen Daten sind, da sie sich nur mit kleinen Fallzahlen befassten, nur in geringem Maße aussagekräftig (80). Eine japanische randomisierte Studie mit 82 Patienten konnte 2003 hinsichtlich postoperativer Komplikationen keinen Unterschied

zwischen Patienten erkennen, die während einer Operation Leflunomid pausierten oder weiter einnahmen (134).

Eine weitere Studie, welche 2006 den postoperativen Verlauf von Patienten unter Leflunomid mit Patienten, die unter MTX Therapie standen, verglich, kam zu einem anderen Ergebnis: Hier lag die Komplikationsrate in der mit Leflunomid therapierten Patienten um etwa 40 Prozent höher als in der Kontrollgruppe (49).

Als Prävention ist die Möglichkeit der präoperativen Cholestyramingabe bis zu fünf Tage präoperativ gegeben (80).

### **1.9.7 Rituximab**

CD20 Antigene werden auf vielen Entwicklungsstadien der B-Zellen, bis auf Stamm- und Plasmazellen, exprimiert (111).

Rituximab markiert als Antikörper durch die Bindung an CD-20 Rezeptoren B-Zellen, welche daraufhin zytolytisch zerstört werden. Bedeutung erlangte es ursprünglich zur Behandlung CD20 positiver Non-Hodgkin Lymphome (111), die Indikation zur Anwendung hat sich aber mittlerweile u.a. auch auf die rheumatoide Arthritis ausgeweitet (103).

Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen gehören Fieber, Bronchospasmen, Blutdruckabfälle (90). Gerade bei Patienten mit einer hohen Morbidität und einem niedrigen IgG Level kann die Gabe von Rituximab zu schweren Infektionen führen (56).

#### **1.9.7.1 Mögliche Konsequenzen der Rituximab Therapie für den peri- und postoperativen Verlauf**

Die aktuelle Evidenz über chirurgische Eingriffe unter Rituximabtherapie ist ungenügend (80, 119).

Es liegt beispielsweise eine retrospektive Studie aus dem Jahr 2010 mit einem Patientenkollektiv von 14 Personen vor. An diesen Patienten waren insgesamt 20 orthopädische Eingriffe vorgenommen worden, es kam zu keinerlei Wundheilungsstörungen (74).



Da bekannt ist, dass Patienten, die unter einer rheumatoiden Arthritis leiden und mit Rituximab behandelt wurden, noch ein Jahr eine verzögerte B-Zell Depletion aufweisen können, sollte dies bei Bewertung des individuellen postoperativen Risikos eines Patienten berücksichtigt werden (119). Elektive Operationen sollten daher möglichst nicht in diesen Zeitraum fallen, solange die CD19+ Zellzahl nicht normwertig ist. Bei dringlichen Operationen wird geraten, den Patienten postoperativ genau zu überwachen, um auf mögliche Infektionen schnell reagieren zu können (80, 119).

### **1.9.8 Alkylanzien**

Alkylanzien wie auch die im Folgenden vorgestellten Chemotherapeutika greifen, in den Stoffwechsel von sich schnell teilenden Zellen ein. Sie beeinflussen also nicht nur die sich schnell reproduzierenden Tumorzellen, sondern auch gesunde Zellen, u.a. des Immunsystems.

Eine erst kürzlich veröffentlichte retrospektive Studie über den Zusammenhang von Infektionen nach neurochirurgischen Eingriffen und präoperativer Chemotherapie deutet darauf hin, dass Patienten nach einer Chemotherapie ein höheres Risiko für Infektionen des Organraumes aufweisen, selbst wenn diese präoperativ keine Leukozytopenie aufweisen (93).

Alkylanzien binden an DNA und RNA und induzieren so Quervernetzungen und Strangbrüche dieser, so dass die Zellen untergehen (48, 110).

In dem hier vorliegenden Patientenkollektiv wurden Patienten mit den Alkylanzien Bendamustin und Temozolomid behandelt.

Bendamustin wird bei der Behandlung des Multiplen Myeloms (106), der chronischen lymphatischen Leukämie (44) und dem Non-Hodgkin Lymphom (114) eingesetzt.

Temozolomid ist beispielsweise Bestandteil der Therapie bei Erstdiagnose des Glioblastoma multiforme (30).

### **1.9.8.1 Mögliche Konsequenzen der Therapie mit Alkylanzien für den peri- und postoperativen Verlauf**

Für Temozolomid ist schon seit langem eine myelosuppressive Wirkung bekannt (57, 100). Dies könnte sich postoperativ beispielsweise durch erhöhte Infektion äußern.

Eine 2015 veröffentlichte retrospektive Studie aus Israel, zeigte dass im Zeitraum von 2010 bis 2014 von 234 beobachteten Patienten, die mit Bendamustin behandelt wurden, 46,6 Prozent mindestens eine Infektion entwickelten. 33,76 Prozent der Patienten hatten eine schwere Infektion (50). Auch wenn sich hier wahrscheinlich Auswirkung der Grunderkrankungen und der Therapie überlagern, kann von einer Begünstigung von Infektionen durch Bendamustin ausgegangen werden.

### **1.9.9 Platinanaloga**

Einige der in die Studie mit eingeschlossenen Patienten wurden mit Oxaliplatin und Carboplatin behandelt. Ähnlich wie die zuvor beschriebenen Alkylanzien können auch Platinderivate Quervernetzungen zwischen DNA Strängen verursachen (153), sie können aber auch Punktmutationen auslösen oder DNA Reparaturmechanismen behindern. Oxaliplatin ist ein etwas neueres Platinderivat, welches ähnlich wie herkömmliche Platinderivate wirkt (57). Es wird vor allem in Kombinationsschemata (FOLFOX bestehend aus Oxaliplatin, 5 Fluorouracil und Folinsäure) zur Therapie des kolorektalen Karzinoms eingesetzt (138), während Carboplatin als herkömmliches Platinderivat seine Indikation unter anderem in der Behandlung von urogenitalen Tumoren und als Kombinationstherapeutikum beim Ovarialkarzinom findet (57, 102).

#### **1.9.9.1 Mögliche Konsequenzen der Therapie mit Platinderivaten für den peri- und postoperativen Verlauf**

Unter Carboplatin ist das Risiko für Infektionen erhöht, wie eine retrospektive Studie mit 25 Patienten zeigte, die aufgrund von Plattenepithelkarzinomen der Haut mit Radiotherapie und Carboplatin behandelt wurden (60). Zwar ist die Aussage der Studie durch Studiendesign und Patientenzahl stark limitiert, es ist

jedoch bemerkenswert, dass 24 Prozent der untersuchten Patienten eine starke Infektion erlitten (60).

Oxaliplatin ist nur in geringem Maße myelotoxisch, in Kombinationstherapien aufgetretene Neutropenien wurden in der Vergangenheit eher dem Kombinationstherapeutikum als Oxaliplatin zugeschrieben (97).

### **1.9.10 Nukleosidanaloga**

5-Fluorouracil, im Folgenden 5-FU, wird intrazellulär zu einem Metaboliten umgewandelt, der die Thymidilatsynthese hemmt. Weitere Metaboliten werden als „falsche“ Substrate in die DNA und RNA Synthese eingebaut (135). So wird die DNA Synthese durch 5-FU auf unterschiedlichen Wegen behindert.

5-FU wird unter anderem zur Therapie von kolorektalen Karzinomen (46), Pankreaskarzinomen oder auch Mammakarzinomen eingesetzt (57).

#### **1.9.10.1 Mögliche Konsequenzen der Therapie mit 5-Fluorouracil für den peri- und postoperativen Verlauf**

Auch 5-Fluorouracil greift das Immunsystems an: In einer 1996 durchgeführten Studie zur Therapie von Analkanalkarzinomen erlitten sieben Prozent der mit 5-FU therapierten Patienten eine lebensbedrohliche Infektion, ein Patient starb in Folge einer Infektion (46).

### **1.9.11 Topoisomerase Inhibitoren**

Topoisomerasen sind essentieller Bestandteil der DNA Replikation (147). Etoposid ist ein Hemmstoff der Topoisomerase II, das heißt die Topoisomerase ist in der Lage im Zuge der Replikation einen Doppelstrang zu unterbrechen, durch Etoposid ist es dem Enzym aber nicht mehr möglich, anschließend wieder eine Kontinuität herzustellen (57). Ein Beispiel für das therapeutische Einsatzgebiet von Etoposid ist, in Kombinationen mit anderen Therapeutika, das kleinzellige Bronchialkarzinom (67).

#### **1.9.11.1 Mögliche Konsequenzen der Therapie mit**

##### **Topoisomerasehemmern für den peri- und postoperativen Verlauf**

Auch unter Etoposid werden myelotoxische Nebenwirkungen wie das Auftreten von Neutropenien beschrieben (68). Wie auch bei den zuvor bereits beschriebenen Therapeutika könnten Patienten, deren Operation einer proximalen Femurfraktur im zeitlichen Zusammenhang mit einer Etoposidtherapie steht, durch die gehemmte Replikation von Zellen möglicherweise unter einer höheren Komplikationsrate leiden.

#### **1.9.12 Bedeutung von therapeutischer Bestrahlung für das Immunsystem**

Bestrahlung im Rahmen der Behandlungen maligner Grunderkrankungen haben ihren immunsuppressiven Effekt vermutlich in der Zerstörung kleiner Lymphozyten, so dass sich diese nicht mehr zu aktiven Zellen des Immunsystems weiter entwickeln können (110).

#### **1.9.13 Bedeutung von Leukozytopenien für das Immunsystem**

Da die Leukozyten die Abwehrfunktion des Körpers darstellen, sollen in diese Studie auch Patienten eingeschlossen werden, die ausschließlich unter einer Leukozytopenie leiden, selbst wenn diese nur mild ausgeprägt ist. Ziel hierbei ist es, eine möglichst reale Widerspiegelung der tatsächlichen klinischen Verhältnisse abzubilden und nicht die Patienten zu übersehen, deren Medikamentenanamnese nicht gründlich festgehalten wurde oder deren stärker ausgeprägte Leukozytopenien durch das Trauma der Fraktur und den damit verbundenen Veränderungen auf zellulärer Ebene maskiert werden.

#### **1.10 Nutzen und Zielsetzung der Arbeit**

Eine Beeinflussung des Immunsystems im Rahmen einer Grunderkrankung oder durch die Therapie mit Immunsuppressiva könnte bewirken, dass diese Patienten nach Versorgung einer Femurfraktur ein schlechteres postoperatives Ergebnis haben, als solche, deren Immunsystem weitestgehend uneingeschränkt funktioniert.

Diese Dissertation soll dies in einer retrospektiven Studie anhand von zwei Patientengruppen mit und ohne Immunsuppression im Sinne einer Fall-Kontrollstudie untersuchen.

Die Identifikation von Immunsuppression als zusätzlichen Risikofaktor für einen ungünstigen postoperativen Verlauf könnte dazu beitragen, Komplikationen früher aufzudecken und ihnen adäquat und ursachenorientiert entgegen zu wirken. Beispiele hierfür können eine gezieltere Physiotherapie, die schnellere Indikationsstellung zur antibiotischen Therapie oder der Delirprophylaxe durch häufigeres Kontaktieren der Patienten durch spezielles Pflegepersonal sein. Neben der so verminderten emotionalen, psychischen und physischen Belastung für den einzelnen Patienten, könnte auch ein Beitrag dazu geleistet werden, die in Zukunft vermutlich größer werdende finanzielle Belastung des Gesundheitssystems durch proximale Femurfrakturen (63) zu minimieren.

Würde sich die Hypothese bestätigen, dass immunsupprimierte Patienten nach einer Femurfraktur besonders gefährdet sind, so würde dies einen zusätzlichen Anstoß geben, dieses Kollektiv im präventiven Sinne z.B. durch Gabe von Bisphosphonaten und Vitamin D besonders zu schützen, bzw. die schon existierenden Richtlinien verstärkt umzusetzen.

Da zu der beschriebenen Fragestellung bisher nur wenige, und zudem uneinheitliche Daten veröffentlicht wurden (80), soll diese Dissertation einen Hinweis auf mögliche Zusammenhänge schaffen und eine Einschätzung geben, ob weitere und tiefgehende Forschung in diesem Bereich von wissenschaftlichen Nutzen sein könnten.

## 2. Methoden

### 2.1 Identifikation der Indexpatienten

Die Datenerhebung wurde im Rahmen einer retrospektiven Fall-Kontrollstudie durchgeführt.

Grundlage der Datenerhebungen bildeten alle während des Zeitraumes vom 01.01.2007 bis zum 20.11.2012 am Universitätsklinikum Gießen-Marburg (im Folgenden UKGM) Standort Marburg aufgrund einer proximalen Femurfraktur (ICD 10 Score 72.0-72.2) operierten Patienten. Aus der Gesamtzahl der Fälle wurden anhand der elektronisch hinterlegten Arztbriefe jene identifiziert, welche mindestens eines der folgenden Kriterien der Immunsuppression erfüllten. Anschließend wurden Patienten, für die nur unzureichende Daten über den stationären Aufenthalt vorlagen, ausgeschlossen.

Kriterien für eine Immunsuppression waren:

- Strahlen- und/oder chemotherapeutische Therapie zum Operationszeitpunkt oder in den letzten sechs Monaten
- Zum Operationszeitpunkt Therapie mit einem Medikament immunsupprimierender Wirkung
- Präoperativ dokumentierte Leukozytopenien (unter 3000/ $\mu$ l)

Um einen Patienten in das Studienkollektiv einschließen zu können, mussten die genannten immunsupprimierenden Merkmale schon zum Operationszeitpunkt bekannt sein. Patienten, denen im Verlauf des stationären Aufenthaltes eine Erkrankung mit rückblickend wahrscheinlicher Immunsuppression zum Operationszeitpunkt diagnostiziert wurde, wurden nicht in den Patientenpool aufgenommen. Die Einschlusskriterien beschränken sich also auf den bekannten Zustand bei Aufnahme. So sollte sichergestellt werden, dass in den Studienergebnissen die klinische Realität abgebildet wird.

Anschließend wurde die Krankenakte des stationären Aufenthaltes der ausgewählten Patienten angefordert, um diese Kriterien anhand der darin enthaltenden Informationen erneut zu überprüfen und die relevanten Daten erheben zu können. Von besonderer Bedeutung war hierbei das Erfassen und Bewerten der Nebendiagnosen der jeweiligen Patienten nach dem Charlson Comorbidity Index (CCI) (29), um im *matching* die Zuordnung eines anderen Patienten zu ermöglichen. Hierauf soll in Kapitel „Methoden, 2.4.1 Erläuterung des CCI Scores“ näher eingegangen werden

## 2.2 Identifikation des Kontrollkollektivs

Folgende Patienten bildeten das Kontrollkollektiv: Im Zeitraum ein Jahr vor und nach einer Operation eines Indexpatienten wurden in der Gesamtheit der Patienten, welche eine proximale Femurfraktur erlitten hatten, solche gesucht, die sich bestmöglich als Kontrolle eigneten. Als zu erfüllende Kriterien für die Auswahl eines Partners wurden folgende Merkmale in absteigender Priorität festgelegt:

- Geschlecht,
- Alter zum Operationszeitpunkt weniger als 10 Jahre von der Indexperson abweichend,
- Versorgung der Fraktur (Osteosynthese vs. Prothese),
- Punktezahl für relevante Nebendiagnosen nach dem Charlson Comorbidity Index (29) im Folgenden CCI, nicht mehr als 2 Punkte von dem Score der Indexperson abweichend

Bei mehreren Auswahlmöglichkeiten wurde der Patient ausgewählt, welcher den geringsten Altersunterschied zu dem Indexpatienten aufwies. Als weitere, untergeordnete Kriterien wurden möglichst Patienten mit den gleichen CCI relevanten Nebendiagnosen bzw. Patienten deren Frakturklassifikation übereinstimmte einander zugeordnet.

Patienten mit einer Malignomerkrankung oder einer Nebendiagnose, die den Richtlinien folgend mit Immunsuppressiva behandelt werden würde, wurden nur als zweite Wahl als Kontrollpatienten eingesetzt, auch wenn die Therapie mit einem solchen Medikament oder einer Chemotherapie nicht dokumentiert wurde. Patienten ohne eine solche Erkrankung wurden als Kontrolle bevorzugt. So sollten Dokumentationsmängel zu umgangen und eine bestmögliche Abgrenzung zwischen den beiden Kollektiven zu erreicht werden.

### **2.3 Datenerhebung**

Die Grundlage der zu erhebenden Daten bildeten, wie bereits beschrieben, die Patientenakten des jeweiligen stationären Aufenthaltes. Anhand der dort enthaltenden Pflegedokumentationen, Arztbriefe, Operations- und Anästhesieberichte wurden folgende Daten erhoben und mit Microsoft Excel® 2010 dokumentiert.

#### **2.3.1 Zu erhebende Parameter**

In diesem Abschnitt sollen die einzelnen, bei Bearbeitung der Patientenakten erhobenen Parameter aufgeführt werden. Im Anschluss sollen im folgenden Kapitel „2.4 Weitere Erläuterung der jeweiligen Parameter“ ausgewählte Parameter näher erläutert werden.

- Basisdaten (Aufnahmedatum, Alter, Geschlecht, Body Mass Index, Raucher/Nichtraucher, Nebendiagnosen, CCI Score)
- Medikation bei Aufnahme
- Immunsuppression (Grund der Immunsuppression, Medikament und Dosis, übergeordnete Kategorie des Immunsuppressivums nach Wirkweise)
- Zuordnung der Immunsuppression in Überkategorien (Glukokortikoide, Glukokortikoide über der Cushingschwelle, Methotrexat, Azathioprin, Chemotherapeutikum, Strahlentherapie, Ciclosporin, Mycophenolat-Mofetil, Tyrosinkinasehemmer, CD-20 Antikörper, mehr als ein immunsuppressives Therapeutikum, ausschließlich Leukopenie)



- Labor vor der Operation (Leukozyten, Erythrozyten, Hämatokrit, Hämoglobin, Transaminasen, glomeruläre Filtrationsrate, Laktat Dehydrogenase, Gamma-Glutamyltransferase, partielle Thrombo-plastinzeit, Quick/International normalized Ratio, Thrombozyten, Kreatinin, Glukose, Natrium, Kalium, C reaktives Protein (im folgenden CRP))
- Allgemeinzustand vor der Operation (präklinische Zeit in Stunden, Dauer ab Aufnahme bis zur Operation in Stunden, Unfallmechanismus, Frakturklassifikation, vorliegende Infektionen, um Dokumentationsungenauigkeiten abzufangen, auch immer unter Berücksichtigung des CRPs)
- Operationsverlauf (Dauer der Operation in Minuten, Anästhesieverfahren, intraoperative antibiotische Therapie, Katecholaminbedarf, Kortisonbolus, Menge des Blutverlustes in Millilitern, Bedarf an Blutprodukten in Konserven, Versorgung der Fraktur, Anästhesiezwischenfall, Operationskomplikationen)
- Allgemeinzustand nach der Operation (Dauer der Betreuung des Patienten auf einer Intensivstation in Tagen, mögliche Rückverlegung auf eine Intensivstation, gesamte Dauer des Krankenhausaufenthaltes in Tagen, postoperative Komplikationen wie im Arztbrief dokumentiert, Revision innerhalb von vier Wochen dokumentiert, gesamter postoperativer Opioidbedarf, Anzahl der Tage an denen der Patient beatmet wurde, Bedarf an Nicht-Opioidanalgetika in den ersten drei Tagen, Bedarf an Blutprodukten im Zeitraum nach der OP, Anzahl der Tage, an denen poststationär Antibiotika verordnet wurden)
- Labor nach der Operation (neben der bereits oben genannten Laborparametern außerdem Verlauf der Leukozyten und des CRP-Werts während des stationären Aufenthaltes)

## 2.4 Weitere Erläuterung der jeweiligen Parameter

### 2.4.1 Erläuterung des CCI Scores

1987 entwickelten Mary E. Charlson, Peter Pompei, Kathy L. Ales, und Ronald MacKenzie einen Score, mit Hilfe dessen es möglich sein sollte, anhand von Nebendiagnosen die Mortalitätswahrscheinlichkeit innerhalb eines Jahres vorherzusagen (29). Die Vergabe der Punkte ist in Tabelle 1 beschrieben.

Punktwert	Nebendiagnosen
1	Myokardinfarkt Herzinsuffizienz Periphere Gefäßerkrankungen Zerebrovaskuläre Erkrankungen Demenz Chronische Lungenerkrankungen Kollagenosen Ulcer Milde Lebererkrankungen Diabetes mellitus
2	Hemiplegie Jedes Tumorleiden Leukämie Lymphom Diabetes mellitus mit Endorganschäden Moderate bis schwere Nierenerkrankungen
3	Moderate bis schwere Lebererkrankungen
6	AIDS Tumorleiden mit metastatischer Streuung

**Tabelle 1: Kriterien der Punktevergabe nach dem Charlson Comorbidity Index (29)**

Um eine Verzerrung der Studienergebnisse durch unterschiedlich schwere Nebendiagnosen zu vermeiden, wurden diese anhand des CCI klassifiziert. Aufgrund der Vielzahl an Matchingkriterien und der relativ kleinen Indexpopulation wurde das Abweichen der einzelnen CCI Werte um 2 Punkte unter der Voraussetzung, dass beide Populationen insgesamt den gleichen Punktwert aufweisen würden, toleriert. Um für beide Kollektive die gleiche Gesamtsumme des CCI zu erreichen, wurden in zwei Fällen nicht die Patienten

als Kontrolle ausgewählt, die formal und einzeln betrachtet den am besten passenden Werte zu ihrem Indexpatienten aufwiesen. Das Kriterium, dass der CCI Punktwert nicht mehr als zwei Punkte abweichen sollte, wurde hierbei berücksichtigt.

#### **2.4.2 Erhebung der Medikation bei Aufnahme**

Es wurden die bei Aufnahme dokumentierten Medikamente erhoben. Um einen weiteren Parameter für die Bewertung der Qualität des *matching* zu erhalten, wurde die Anzahl der Medikamente bei Aufnahme bestimmt.

#### **2.4.3 Erhebung der Immunsuppression zugrunde liegenden Erkrankung**

Die Grunderkrankungen, die der Immunsuppression zugrunde lagen, wurden folgenden Kategorien zugeordnet:

- Erkrankung des rheumatischen Formenkreises
- Zustand nach Transplantation
- Lungenerkrankungen
- Maligne Erkrankungen
- Weitere Erkrankungen des Knochenmarks
- Weitere Autoimmunerkrankungen
- Splenektomierte Patienten

Außerdem wurde dokumentiert, wenn für einen Patienten mehr als eine Kategorie zutraf.

#### **2.4.4 Erläuterung der Immunsuppression**

Die Einteilung der Immunsuppressiva in Kategorien erfolgte nach der Wirkungsweise des jeweiligen Medikaments, um einen Überblick der verwendeten Substanzklassen zu erleichtern und ggf. eine Beeinflussung des Ergebnisses abhängig von dem jeweiligen Wirkmechanismus untersuchen zu können. Bei Patienten die Glukokortikoide erhielten, wurde dokumentiert ob die jeweilige Dosis ober- oder unterhalb der Cushingschwelle lag.

#### **2.4.5 Erhebung des präklinischen Zustandes**

Die Erhebung der präklinischen Zeit in Stunden sowie die verstrichene Zeit von Aufnahme bis zur Operation wurden nur selten exakt in der Dokumentation festgehalten. Anhand der Daten, z.B. anhand des Notarztprotokolls, konnte die Stundenanzahl zwischen Trauma und Aufnahme, bzw. Aufnahme und Versorgung meist grob abgeschätzt werden. Die Patienten wurden der für sie wahrscheinlichsten Kategorie zugeordnet, wobei unterschieden wurde nach: Aufnahme nach Trauma, bzw. Versorgung nach Aufnahme innerhalb von sechs, zwölf, oder 24 Stunden, bzw. nach mehr als 24 Stunden.

#### **2.4.6 Erhebung der Operationsdauer**

Die Operationsdauer wurde in den Akten sowohl von Seiten der Operateure als auch im Anästhesieprotokoll dokumentiert. Primär wurde versucht die Schnitt-/Nahtzeit von chirurgischer Seite zu erheben, da diese keinen Interpretationsspielraum lässt und im Protokoll als Zahlenwert festgehalten wird. War für einen Patienten die Dauer der OP nur aus anästhesiologischer Sicht in der Akte gegeben, so wurde versucht bei dem jeweiligen Partner in der Auswertung auch die Daten der Anästhesie zu wählen. So sollte sichergestellt werden, dass für beide Gruppen möglichst Daten aus der gleichen Quelle ausgewertet wurden.

#### **2.4.7 Analyse der postoperativen Komplikationen**

Um den postoperativen Verlauf der Patientengruppen miteinander vergleichen zu können, wurden neben den oben genannten, objektiven Parametern wie beispielsweise Laborparametern, die postoperativen Komplikationen erhoben. Damit diese vergleichbar und nach chirurgischem Standard betrachtet werden können, wurden die Komplikationen nach der Clavien-Dindo Klassifikation (37) fünf verschiedenen Kategorien zugeordnet, welche in Tabelle 2 aufgeführt sind.

Kategorie	Beschreibung
Kategorie 1	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf, ohne das radiologische, endoskopische oder chirurgische Interventionen nötig wären. Als pharmakologische Intervention ist die Therapie mit Antiemetika, antipyretischen und analgetischen Medikamenten, Diuretika und Elektrolyten erlaubt. In diese Kategorie fallen ebenfalls Komplikation, die mit Physiotherapie behandelt werden können, oder Wundinfektionen, deren Eröffnung am Patientenbett geschehen kann.
Kategorie 2	Notwendigkeit der Behandlung mit anderen Medikamenten als in Kategorie eins beschrieben, außerdem Komplikationen die durch Bluttransfusionen oder parenterale Ernährung
Kategorie 3	Komplikationen mit der Notwendigkeit der Behandlung durch radiologische, endoskopische oder chirurgische Interventionen (a - ohne der Notwendigkeit von Allgemeinanästhesie/ b - mit der Notwendigkeit von Allgemeinanästhesie)
Kategorie 4	Lebensbedrohliche Komplikationen mit der Notwendigkeit der Behandlung des Patienten auf einer Intensivstation ( a - Versagen eines Organs/b - Multiorganversagen)
Kategorie 5	Tod des Patienten

**Tabelle 2: Postoperative Komplikationen nach Clavien-Dindo (37)**

#### **2.4.8 Erhebung des Schmerzmittelbedarfs der Patienten**

Der Schmerzmittelbedarf der Patienten wurde an den Tagen gemessen, an denen diese Opiode erhielten. Es konnte anhand dieser Daten der Mittelwert der Verabreichung von Opioiden pro Patient und Gruppe errechnet werden.

#### **2.4.9 Erhebung der Antibiotikagabe**

Es wurde zunächst erhoben, wie viele Patienten pro Gruppe postoperativ ein Antibiotikum erhielten. Des Weiteren wurde die Anzahl der Tage, an denen Patienten antibiotisch behandelt wurden, bestimmt. Aus diesen Daten konnte errechnet werden, wie lange Patienten der jeweiligen Gruppen im Mittel antibiotisch behandelt wurden.

Um Verzerrungen zu vermeiden, wurde zusätzlich dokumentiert, ob die antibiotische Therapie schon vor dem OP Antritt begonnen wurden. Die Entlassung der Patienten wurde mit Beendigung der Gabe gleichgesetzt, da nach Entlassung keine verwendbaren Daten vorlagen und die Compliance der Patienten nicht sichergestellt ist.

#### **2.4.10 Erhebung der Gabe von Blutprodukten**

Es wurde für jeden Patienten eine einfache Erhebung durchgeführt, ob Blutprodukte verabreicht wurden, oder nicht. Anschließend wurde dokumentiert, um welches Blutprodukt es sich im Einzelnen handelte und wie viele Einheiten der Patient während seines stationären Aufenthaltes jeweils erhielt.

Sowohl im Hinblick auf die Verabreichung von Schmerzmitteln und Blutprodukten wurden nur solche mit in die Wertung genommen, bei denen die Gabe in der Patientenakte dokumentiert wurde. Die bloße Verordnung von Medikamenten ging nicht in die Studie mit ein.

#### **2.4.11 Erhebung des postoperative Leukozyten- und CRP Verlaufs**

Eine Nachuntersuchung im Verlauf war bei den meisten Patienten nicht dokumentiert. Um den postoperativen Zustand einschätzen zu können, wurden sämtlichen allgemeinen Laborwerte am ersten Tag postoperativ erfasst. Des Weiteren wurde der Verlauf der Leukozyten- und CRP- Werte im Verlauf des klinischen Aufenthaltes dokumentiert, um so einen weiteren, möglichst objektiven Parameter zu gewinnen, der einen Hinweis auf den Allgemeinzustand nach einer OP gibt.

## 2.5 Statistische Auswertung der Daten

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe der SPSS Software ®. Für folgende Parameter wurde eine Häufigkeitstabelle für beide Populationen erstellt: Alter, BMI, CCI Score, Zahl der Medikamente, Zeit bis zur Aufnahme in Stunden, Zeit von Aufnahme bis zur Operation in Stunden, Operationsdauer in Minuten, Aufenthaltsdauer in Tagen, Zahl der Tage auf einer Intensivstation, Zahl der Todesfälle, Zahl der notwendigen Revisionen.

Anhand dieser Tabellen konnte für jeden Parameter ein minimaler sowie ein maximaler Wert, sowie der jeweilige Mittelwert und die Standardabweichung bestimmt werden.

Aufgrund der kleinen Größe der jeweiligen Populationen wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test in Kombination mit der Signifikanzkorrektur nach Lilliefors gewählt, um zu prüfen, ob in beiden Populationen eine Normalverteilung hinsichtlich der Parameter vorliegt.

Im anschließenden T-Test für paarige Stichproben wurden die Unterschiede der erfassten Parameter zwischen Index- und Kontrollgruppe auf tatsächliche Signifikanz geprüft. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt.

Lag keine Normalverteilung vor, wurde stattdessen der Wilcoxon-Vorzeichenrangtest durchgeführt.

Anhand des McNemar Tests wurde die Einflussnahme des Merkmales „Immunsuppression“ auf die Wahrscheinlichkeit für Ereignisse wie Todesfälle, Revisionen, Komplikationen nach der Clavien-Dindo Klassifikation geprüft. Außerdem wurde mit Hilfe dieses Tests das Matching hinsichtlich der operativen Versorgung überprüft.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Zahl der Patienten**

Die Erhebung der Operationen an proximalen Femurfrakturen im beschriebenen Zeitraum ergab 1883 Fälle. 78 Patienten waren anhand der elektronisch hinterlegten Daten nach den oben genannten Kriterien als immunsupprimiert zu klassifizieren. Von diesen Patienten waren für 55 Patienten ausreichend Information in Form von Akten und ausreichender Dokumentation über die Grunderkrankung verfügbar, um sie in die Studie mit einbinden zu können. Für zwei dieser Patienten konnte im weiteren Verlauf kein Matchingpartner gefunden werden, so dass die Populationen sich je auf 53 Individuen beliefen.

Folgende Parameter wurden in der weiteren Auswertung nicht weiter berücksichtigt, weil sie nur ungenügend dokumentiert waren: Nikotinkonsum, Beatmungsdauer sowie intraoperativer Blutverlust.

#### **3.2 Basisdaten**

##### **3.2.1 Geschlechterverteilung**

Die Gruppen setzten sich aus je 34 weiblichen und 19 männlichen Patienten zusammen.

##### **3.2.2 Alter**

Der Altersdurchschnitt betrug in der Indexpopulation 76,94 (SD 8,96) Jahre, die Kontrollgruppe war im Durchschnitt 78,26 (SD 8,92) Jahre alt. Nach Anwendung des Kolmogorov-Smirnov-Tests konnte für beide Gruppen keine Normalverteilung angenommen werden. Zur Überprüfung der Nullhypothese wurde deshalb der Wilcoxon-Vorzeichenrangtest durchgeführt. Die Hypothese, es gäbe hinsichtlich des Alters keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen, musste bei  $p=0,019$  zurückgewiesen werden, die Indexpopulation war signifikant jünger.



### 3.2.3 Grundmedikation

Die Grundmedikation der als immunsupprimiert klassifizierten Patienten konnte für 51 Patienten bestimmt werden. Diese nahmen zum Zeitpunkt der Aufnahme in der Summe 441 Medikamente als Grundmedikation ein, 54 Medikamente davon wirkten immunsuppressiv. Die durchschnittliche Anzahl an Medikamenten pro Patient betrug 8,65 (SD 3,27).

Die nicht immunsupprimierten Patienten nahmen in der Summe 395, im Durchschnitt 7,45 (SD 3,12) Medikamente ein.

Nach Anwendung des Kolmogorov-Smirnov-Tests wurde unter Annahme einer Normalverteilung beider Gruppen ein T-Test für Stichproben mit paarigen Werten durchgeführt. Die Annahme, beide Kollektive würden sich hinsichtlich der Medikation nicht signifikant unterscheiden, musste bei  $p=0,025$  verworfen werden.

### 3.2.4 Charlson Comorbidity Index

Der berechnete Charlson Comorbidity Index betrug für die Indexpatienten im Durchschnitt 3,64 (SD 2,47), für die Kontrollgruppe 3,62 Punkte (SD 2,45). Durch die Prüfung der Werte durch den Wilcoxon-Vorzeichenrangtest konnte die Annahme, dass kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen besteht, bei einer Signifikanz von 0,9 beibehalten werden.

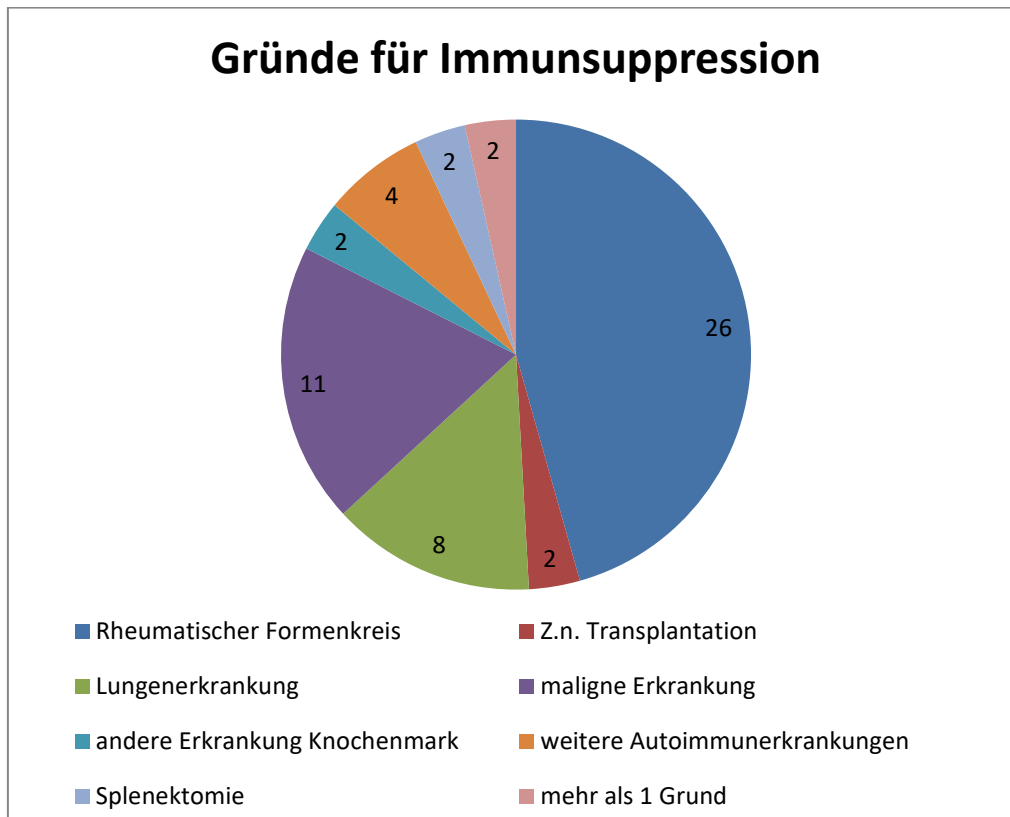
### 3.2.5 Body Mass Index

Der durchschnittliche Body Mass Index (BMI) der 47 Indexpatienten, bei denen Gewicht und Größe dokumentiert waren, betrug  $24,38 \text{ kg/m}^2$  (SD 3,19).

Auch in der Kontrollgruppe waren in den Akten bei sechs Patienten Größe und Gewicht nicht dokumentiert. Diese Patienten ausgeschlossen, belief sich der durchschnittliche BMI in dieser Gruppe auf  $25,2 \text{ kg/m}^2$  (SD 4,44).

Nach Durchführung des Kolmogorov-Smirnov-Test wurde unter Annahme einer Normalverteilung ein T-Test für paarige Stichproben durchgeführt. Bei  $p=0,27$  konnte die Hypothese, dass kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bestehe, beibehalten werden.

### 3.3 Immunsuppression



**Abbildung 6: Verteilung der Immunsuppression zugrundeliegenden Erkrankungen nach den in der Legende dargestellten Obergruppen**

Die obenstehende Grafik verdeutlicht die Verteilung der Erkrankungen, die in der Indexpopulation als Grund für die Immunsuppression anzusehen sind. Bei zwei Patienten konnte mehr als ein Grund festgestellt werden.

Die immunsuppressive Medikation, die die Patienten erhielten, wird in Tabelle drei dargestellt. Zwölf Patienten konnte mehr als ein Therapeutikum zugeordnet werden.

Immunsuppressivum	Zahl der Patienten
Glukokortikoide	35
Davon über der Cushing-schwelle	16
Methotrexat	8
Azathioprin	2
Chemotherapie	7
Strahlentherapie	6
Ciclosporin	3
Mycophenolat-Mofetil	3
Tyrosinkinasehemmer	1
CD 20 Antikörper	1
Leflunomid	2

Tabelle 3: Immunsuppressive Medikation der Indexpatienten

### 3.4 Zustand vor der Operation

#### 3.4.1 Präklinische Zeit

In drei Fällen war der Aktenlage die präklinische Zeit der Indexpatienten nach erfolgtem Trauma nicht zu entnehmen. In der Kontrollgruppe fehlten für sechs Patienten die Informationen, um den Zeitraum bis zur Aufnahme ausreichend abschätzen zu können. Tabelle vier zeigt die Verteilung der Zeiträume von Trauma bis zur Aufnahme in beiden Gruppen.

Zeiträume	Gültige Prozentzahl der Indexgruppe	Gültige Prozentzahl der Kontrollgruppe
<6 Stunden	30 % (15 Patienten)	23,4 % (11 Patienten)
6 - 12 Stunden	18 % (9 Patienten)	31,9 % (15 Patienten)
12 - 24 Stunden	42 % (21 Patienten)	42,6 % (20 Patienten)
>24 Stunden	10 % (5 Patienten)	2,1% (1 Patient)

Tabelle 4: Zeiträume von Trauma bis zur Aufnahme

Die Durchführung des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests ergab bei  $p=0,455$  keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen.

### 3.4.2 C-reaktives Protein bei Aufnahme

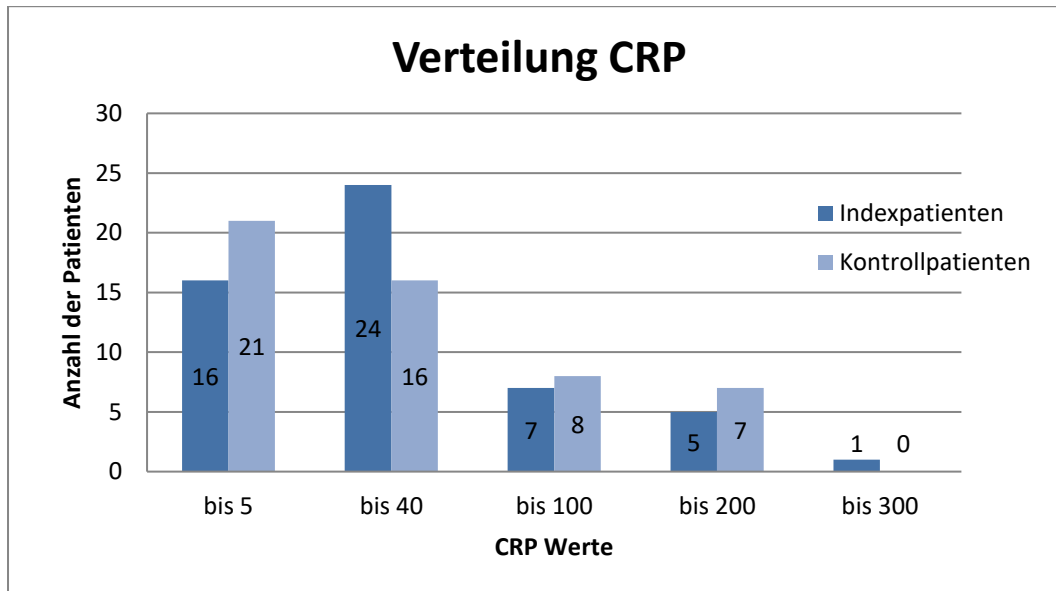


Abbildung 7: CRP Werte der Index- und Kontrollgruppe bei Aufnahme

Nach den Referenzwerten des UKGM ist ein CRP Wert über fünf mg/l als erhöht anzusehen. Die Indexgruppe wies im Durchschnitt ein CRP von 35,37 mg/l (SD 52,88) bei Aufnahme auf. In der Kontrollgruppe betrug der Durchschnitt 36,46 mg/l (SD 44,86). Bei einem Patienten der Kontrollgruppe war bei Aufnahme der CRP Wert nicht bestimmt worden.

Bei elf Patienten der Indexgruppe war schon bei Aufnahme eine Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes dokumentiert (z.B. Dekubiti, Infektionen, weitere Frakturen o.ä.). In der Kontrollgruppe war dies bei sechs Patienten der Fall.

### 3.4.3 Unfallhergang

Bei allen Patienten der Indexgruppe war als Frakturursache ein Sturz dokumentiert. Dies gilt auch für 52 Patienten der Kontrollgruppe, einem Patienten war laut Dokumentation ein schwerer Gegenstand auf das Bein gefallen.

### **3.5 Operationsverlauf**

Bei einem Patienten der Kontrollgruppe war weder ein Anästhesie-, noch ein Operationsbericht verfügbar. Daten dieses Patienten lagen ausschließlich für die Auswertung der Wahl des Operationsverfahrens vor.

#### **3.5.1 Frakturversorgung**

26 der Index-, sowie 26 der Kontrollpatienten wurde mittels einer Osteosynthese versorgt. Je 27 Patienten der beiden Kollektive erhielten eine Prothese.

#### **3.5.2 Operationsdauer**

Die ermittelte durchschnittliche Operationsdauer betrug in der Gruppe der Indexpatienten 79,11 (SD 35,37) Minuten. Der Mittelwert der Kontrollgruppe betrug 80,19 (SD 31,70) Minuten. Für 22 Patientenpaare konnte die Schnitt-Naht Zeit als Wert verwendet werden, für 30 Patientenpaare musste auf die durch die Anästhesie protokollierte Operationsdauer ausgewichen werden. Bei einem Patientenpaar konnte keine Operationsdauer erhoben werden. Nach Durchführung des Kolmogorov-Smirnov-Tests konnte für beide Populationen nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden. Es wurde ein Wilcoxon-Vorzeichenrangtest durchgeführt. Bei  $p=0,715$  kann die Hypothese, dass kein signifikanter Unterschied bezüglich der Operationsdauer zwischen beiden Gruppen vorliegt, beibehalten werden.

#### **3.5.3 Anästhesieverfahren**

47 der Indexpatienten waren während des Eingriffes in Vollnarkose versetzt. Sechs hingegen wurden in Spinalanästhesie operiert.

In der Kontrollgruppe erfolgte die Operation bei allen Patienten, für die diese Information vorhanden war (52 Individuen) in Vollnarkose.

#### **3.5.4 Dokumentierte intraoperativ verabreichte Medikamente**

Nach der Dokumentationslage erhielten 45 der Indexpatienten intraoperativ eine antibiotische Therapie. In zwei Fällen war dies nicht leserlich dokumentiert, so dass diese Patienten nicht in die Auswertung mit einbezogen werden konnten.

In der Kontrollgruppe wurden 44 Patienten während der Operation laut Dokumentation ein Antibiotikum verabreicht. Insgesamt fehlten ebenfalls die Daten zweier Patienten, so dass nur 51 Patienten in die Auswertung mit einbezogen werden konnten.

Bei 14 der Indexpatienten erfolgte intraoperativ die Gabe von Glukokortikoide, des Weiteren wurden acht Patienten Blutprodukte verabreicht.

In der Kontrollgruppe erhielten zwölf Patienten von 51 Patienten Glukokortikoide und es wurden insgesamt fünf Patienten Blutprodukte gegeben.

### **3.5.5 Intraoperativer Blutverlust**

Der intraoperative Blutverlust der Patienten zeigte sich während der Auswertung als nicht verlässlich dokumentiert, so dass keine validen Ergebnisse erhoben werden konnten.

### **3.5.6 Intraoperative Besonderheiten**

Während der Operation war einer der Indexpatienten reanimationspflichtig.

In der Kontrollgruppe wurden drei intraoperative Komplikationen dokumentiert, hiervon waren zwei Reanimationen, im dritten Fall handelte es sich um eine verstärkte intraoperative Blutung.

## **3.6 Postoperativer Zustand**

### **3.6.1 Stationärer Gesamtaufenthalt**

Insgesamt belief sich der gesamte stationäre Aufenthalt der Indexpopulation auf 748 Tage, das ergibt eine mittlere Aufenthaltsdauer von 14,11 (SD 4,78) Tagen. Der kürzeste Aufenthalt betrug fünf, der längste 28 Tage.

Die Kontrollgruppe hingegen war in der Summe 667 Tage im Krankenhaus, hier beträgt die mittlere Aufenthaltsdauer 12,58 (SD 4,5) Tage. Die kürzeste stationäre Verweildauer betrug drei, die längste 31 Tage.

Nach dem Kolmogorov-Smirnov-Test lag keine Normalverteilung vor. Der anschließende Wilcoxon-Vorzeichenangtest ergab für  $p = 0,029$  einen

signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen, die Indexpatienten blieben signifikant länger stationär.

### **3.6.2 Postoperativer Aufenthalt auf einer Intensivstation**

Von den insgesamt 748 Tagen, die die Indexpatienten postoperativ stationär verbrachten, wurden 157,5 direkt postoperativ auf der Intensivstation verbracht. Im Schnitt verbrachte jeder Patient direkt nach seiner Operation 2,97 (SD 4,64) Tage dort. Sechs Patienten verbrachten ihren gesamten postoperativen Aufenthalt auf der Intensivstation.

In der Kontrollgruppe verbrachten die Patienten insgesamt 113 Tage unmittelbar postoperativ auf der Intensivstation. Dies ergibt im Schnitt 2,13 (SD 2,67) Tage pro Patient. Fünf Patienten blieben dort während ihres gesamten stationären Aufenthaltes.

Nach dem Kolmogorov-Smirnov-Test konnte keine Normalverteilung angenommen werden, es erfolgte die Auswertung per Wilcoxon-Vorzeichenrangtest. Bei  $p=0,316$  kann von einer Gleichheit der beiden Populationen hinsichtlich des direkten postoperativen Aufenthaltes auf einer Intensivstation ausgegangen werden.

### **3.6.3 Rückverlegung auf die Intensivstation**

Bei weiteren sechs Indexpatienten kam es im Verlauf mindestens einmal zu einer Rückverlegung auf die Intensivstation, wo sie insgesamt weitere 18,5 Tage verbrachten. Der insgesamt postoperativ auf der Intensivstation verbrachte Zeitraum belief sich somit auf 176 Tage.

Neun Kontrollpatienten wurden während des stationären Aufenthaltes rückverlegt, so dass sie insgesamt 27 weitere Tage auf der Intensivstation verbrachten. Die Summe der insgesamt auf einer Intensivstation verbrachten Tage beläuft sich in dieser Gruppe auf 140 Tage.

### **3.6.4 Medikamentöse Behandlung postoperativ**

Die Daten über den postoperativen Aufenthalt waren in der Indexgruppe bei 48 Patienten vollständig, bei fünf Patienten waren zum Teil die Patientenkurven der auf Station verbrachten Tage nicht verfügbar.

In der Kontrollgruppe waren die Patientenkurven von 49 Patienten komplett vollständig.

Die Patientenkurven sind die Informationsgrundlage für die Auswertung der Medikamentengabe, der Beatmungsdauer und der Gabe von Blutprodukten. Die Daten über diese Parameter konnten bei diesen Patienten also nicht vollständig erfasst und in die Auswertung einbezogen werden.

#### **3.6.4.1 Tage, an denen postoperativ Opioide verordnet wurden**

Insgesamt konnte in der Indexgruppe postoperativ die Verordnung von Opioiden an 239 Tagen nachvollzogen werden. 50 Patienten konnten in die Auswertung einbezogen werden, von diesen 50 fehlten für zwei Patienten einzelne Tage die Pflegeunterlagen. Dies ergibt einen durchschnittlichen Opioidbedarf von 4,78 Tagen pro Patient und Aufenthalt.

Für die Kontrollgruppe ergaben sich aus der vorhandenen Dokumentation für 52 Patienten 273 Tage postoperativ, an denen Opiate verordnet wurden. Für drei Patienten fehlten zusätzlich einzelne Tage in der Pflegedokumentation. Der für dieses Kollektiv ermittelte Durchschnitt beträgt 5,25 Tage.

#### **3.6.4.2 Blutprodukte postoperativ**

In der Gruppe der Indexpatienten war anhand der vorhandenen Dokumentation für 25 der Patienten die postoperative Gabe von Blutprodukten nachvollziehbar.

In der Kontrollgruppe waren es 27 Patienten.

Die Zahl der verabreichten Erythrozytenkonzentrate (EK), Thrombozytenkonzentrate (TK), sowie die Einheiten an Fresh Frozen Plasma (FFP) und Albumin sind in Tabelle fünf dargestellt.



Gruppe	EK	Abumin	FFP	TK
Indexpatienten	66	98	27	4
Kontrollpatienten	75	50	20	1

Tabelle 5: Anzahl der verabreichten Blutprodukte

### 3.6.5 Komplikationen

Sechs Indexpatienten verstarben im Rahmen ihres postoperativen Aufenthaltes. In der Kontrollgruppe starben 4 Patienten. Nach Durchführung des McNemar Tests bei verbundenen Stichproben muss bei  $p=0,727$  die Hypothese, dass das Ereignis „Tod“ für beide Gruppen gleich wahrscheinlich ist, beibehalten werden.

Zwei Indexpatienten und vier Kontrollpatienten mussten sich noch während ihres Aufenthaltes einer Revision unterziehen. Auch hier kann nach Durchführung des McNemar Tests bei verbundenen Stichproben kein signifikanter Unterschied in der Wahrscheinlichkeit für eine Revision festgestellt werden ( $p=0,688$ ).

Die Häufigkeiten der Komplikationen der beiden Populationen nach der Clavien-Dindo Klassifikation ist in Tabelle 6 dargestellt.

Clavien- Dindo Klassifikation	Zahl der Patienten der Indexgruppe	Zahl der Patienten der Kontrollgruppe
I	2	4
II	26	22
III	3	3
IV	6	7
V	6	4

Tabelle 6: Komplikation der beiden Gruppen nach der Clavien Dindo Klassifikation

Der McNemar Test für verbundene Stichproben ergibt keinen Hinweis auf einen signifikanten Unterschied ( $p=0,607$ ) in der Wahrscheinlichkeit der Verteilung der Schweregrade der Komplikationen.

## **4. Diskussion**

### **4.1 Die Bedeutung der proximalen Femurfraktur anhand aktueller Studien**

Die mit der Femurfraktur verbundenen Kosten für die Gesellschaft sind enorm. Durch Osteoporose bedingte Frakturen verursachten beispielsweise 2005 in den USA Kosten von 16,9 Milliarden Dollar, wobei Femurfrakturen 14 % der Gesamtzahl der Frakturen, aber 72 % der Kosten ausmachten (21). Ähnliche Daten ließen sich im Jahre 2010 in Europa erheben: Hier wurden die Gesamtkosten auf 37,4 Milliarden geschätzt, von denen 54% die Versorgung von Hüftfrakturen ausmachten (63).

Auch für den betroffenen Patienten sind die Folgen einer Femurfraktur oft weitreichend, die Mortalität im ersten Jahr nach Frakturversorgung ist in allen Altersgruppen erhöht (27), es wird von einer Reduktion der verbleibenden Lebenszeit von bis zu 20 Prozent ausgegangen (73). Australische Studien kamen zu dem Schluss, dass Patienten ca. vier bis sechs Monate brauchen, um funktionell wieder hergestellt zu sein und ca. 29% der Patienten nach einer Femurfraktur ihre ursprüngliche Mobilität nicht wiedererlangen (14). Ähnliche Werte ermittelte eine englische Studie (76). Gleichzeitig muss bedacht werden, dass das Lebenszeitrisiko für eine Frau, eine proximale Femurfraktur zu erleiden, bei 20 Prozent liegt (136).

### **4.2 Studiendesign und -thematik**

Anhand der retrospektiven Betrachtung von Patientendaten sollte in dieser Studie die Hypothese geprüft werden, ob Patienten, deren Immunsystem medikamentös oder krankheitsbedingt in seiner Funktion eingeschränkt ist, in der Vergangenheit im Vergleich zu Kontrollpatienten postoperativ häufiger Komplikationen aufwiesen oder eine längere Zeit im Krankenhaus verbrachten.

Diese Fragestellung wurde am Beispiel der proximalen Femurfraktur untersucht, da diese eine der häufigsten Frakturen ist, und sie in der Regel operativ versorgt wird. Somit kann davon ausgegangen werden, dass bei der

Stellung der Operationsindikation keine Vorselektion stattgefunden hat, somit alle immunsupprimierten Patienten bei der Datenerhebung erfasst und realistisch abgebildet werden konnten.

Soweit bekannt, ist die vorliegende Studie die erste, die sich mit der Fragestellung der Folgen einer breiten Immunsuppression in einer Population mit proximaler Femurfraktur befasst. Sie bildet hinsichtlich der behandelten Thematik einen wichtigen Baustein, um die Risiken für postoperative Komplikationen und die komplexe Wirkweise des Immunsystems besser zu verstehen und einschätzen zu können.

Denn gerade im Hinblick auf das eher ältere Patienten Klientel mit proximalen Femurfrakturen ist die genaue Beachtung des Immunsystems interessant: Bisherige Studien legen die Vermutung nahe, dass auch das Immunsystem einem gewissen Alterungsprozess unterliegt (105, 155). So wurde zum Beispiel nach einer Hüftfraktur in älteren Patienten kein adäquates Abfallen des Tumornekrosefaktors- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) beobachten, wie es bei jüngeren Patienten mit vergleichbarer Fraktur der Fall ist (145). TNF- $\alpha$ , der selbst u.a. von TH-1 Zellen gebildet wird (126), bewirkt bei älteren Patienten vermutlich eine erhöhte Apoptoserate von Lymphozyten (55). Es wird ein Zusammenhang zu der erhöhten Morbidität und Mortalität (27) älterer Patienten nach proximalen Femurfrakturen vermutet (145).

Aufgrund des gewählten retrospektiven Studiendesigns, und der relativ kleinen Größe der Indexpopulation ist die Aussagekraft der Ergebnisse limitiert. Hinzukommt, dass - abgesehen von Laborwerten - alle gewonnenen Informationen auf durch das Krankenhauspersonal dokumentierten Daten beruhen. Somit muss darauf vertraut werden, dass dies sorgfältig geschehen ist. Zudem waren viele Dokumente nicht mehr auffindbar, was die exakte Datenbestimmung weiter erschwerte. Durch das Erheben von mehreren Größen, die untereinander unabhängig voneinander dokumentiert wurden, sollten diese Fehlerquellen möglichst umgangen werden.

### 4.3 Qualität der Auswahl der Kontrollgruppe

Um die Fragestellung trotzdem so verlässlich wie möglich untersuchen zu können, ist das korrekte Zuordnen von Index- und Kontrollpatient essentiell, um Verzerrungen des Ergebnisses durch andere Faktoren zu verhindern. Grundlegend hierfür ist eine gleiche Geschlechterverteilung, die in dieser Studie vorlag.

Außerdem ist, wie ausführlich in der Einleitung dargestellt, die Wahrscheinlichkeit für verschiedene Komplikationen von der gewählten Versorgung des Bruchs abhängig. Deshalb bildet das *matching* nach osteosynthetischer und prothetischer Versorgung eine solide Grundlage, um die Komplikationsraten beider Gruppen miteinander vergleichen zu können.

Die statistische Analyse der beiden Gruppen zeigte allerdings, dass die Paarung der Patienten in Hinblick auf ihr Alter nicht erfolgreich war, sondern ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand ( $p=0,019$ ). Die Indexpatienten waren also im Schnitt signifikant jünger als die Kontrollpatienten. Dies muss darauf zurückzuführen sein, dass die Toleranz hinsichtlich des Altersunterschieds von bis zu zehn Jahren zwischen Indexpatient und Kontrolle zu weit gefasst ist. Dieser weite Zeitraum wurde aufgrund des ohnehin schon kleinen Patientenkollektivs gewählt, da sonst zu viele Patienten aufgrund eines fehlenden Kontrollpartners von der Studie hätten ausgeschlossen werden müssen. Ob dieser Altersunterschied mit einer klinischen Signifikanz einhergeht, scheint allerdings fraglich.

Erfolgreich war das *matching* des BMI beider Gruppen. Hier konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $p=0,27$ ). Dies ist für die vorliegende Fragestellung von großer Bedeutung, da bei älteren Patienten (Altersdurchschnitt der Kollektive 76,94 und 78,26 Jahre) im Gegensatz zu jüngeren Individuen schon ab einem BMI von  $20 \text{ kg/m}^2$  von einer Mangelernährung ausgegangen werden muss, die dann in dieser Altersgruppe mit einer erhöhten Komplikationsrate einhergeht (146).

Auch hinsichtlich des CCI war das *matching* laut statistischer Analyse erfolgreich ( $p=0,9$ ). So kann im günstigsten Fall davon ausgegangen werden, dass die Komorbiditäten beider Gruppen zum Operationszeitpunkt vergleichbar waren. Es muss aber angemerkt werden, dass die Beurteilung der Nebendiagnosen nur aufgrund der vorliegenden medizinischen Dokumentation erfolgen konnte.

Ein Indiz dafür, dass hier eine Verzerrung vorliegt, und doch ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen besteht, kann in der unterschiedlichen Anzahl der eingenommenen Medikamente gesehen werden: Die Indexpatienten nahmen signifikant mehr Medikamente zu sich als die Kontrollpatienten ( $p=0,025$ ).

#### **4.4 Diskussion der Ergebnisse**

Neben den beschriebenen Basisdaten, beeinflussen noch weitere Parameter die Komplikationswahrscheinlichkeit nach einer proximalen Femurfraktur. Hierzu zählt beispielsweise, wie in der Einleitung beschrieben, die vergangene Zeit zwischen Trauma und operativer Versorgung (125).

Als Prädiktor hierfür wurde in dieser Studie die Zeitspanne zwischen Trauma und Aufnahme abgeschätzt. Da es hier keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen gab ( $p=0,455$ ), kann davon ausgegangen werden, dass die Ausgangssituation für Index- und Kontrollpatienten hinsichtlich dieser Komponente gleich war.

Auch eine längere Operationsdauer kann durch das länger andauernde Trauma, und der längeren offenen Exposition der Wunde die postoperative Rate an Komplikationen erhöhen, dies gilt insbesondere für die Implantation einer TEP (83). Außerdem können grobe Rückschlüsse über die Komplexität des Eingriffes getroffen werden (83). Da kein signifikanter Unterschied ( $p=0,715$ ) zwischen beiden Gruppen festgestellt werden konnte, kann auch im Hinblick auf diesen Parameter davon ausgegangen werden, dass keine Verzerrung der Ergebnisse zu erwarten ist.

Auffällig hingegen ist, dass die Indexgruppe einen relevanten Teil an Patienten aufweist, die in Spinalanästhesie operiert wurden, wohingegen die Kontrollgruppe, soweit nachvollziehbar, ausschließlich in Vollnarkose operiert wurde. Eine Spinalanästhesie ist im Vergleich zur Vollnarkose mit weniger Komplikationen vergesellschaftet (11). Dieser Umstand lässt zwei mögliche Schlussfolgerungen zu: Einerseits könnten die Indexpatienten doch deutlich morbider gewesen sein, als es aus den Daten hervorging, weshalb die Entscheidung für eine Spinalanästhesie getroffen wurde.

Andererseits ist es auch möglich, dass für Patienten, die sich zum Operationszeitpunkt zum Beispiel einer Chemotherapie unterziehen mussten, aus Sorge vor möglichen Komplikationen die weniger invasive Anästhesiemethode gewählt wurde. Dieser Annahme steht allerdings entgegen, dass in beiden Kollektiven intraoperativ nahezu gleich häufig auf eine antibiotische Prophylaxe bzw. die Gabe Glukokortikoiden verzichtet wurde, obwohl eine antibiotische Prophylaxe für alle Patientin indiziert gewesen wäre. Wäre eine erhöhte Alarm-bereitschaft seitens der Anästhesie dem immunsupprimierten Kollektiv gegenüber Grund für die häufigere Wahl der Spinalanästhesie, so würde man auch eine häufigere – leitlinengerechte - antibiotische Prophylaxe erwarten.

Im postoperativen Verlauf konnte ausschließlich im Hinblick auf die Dauer des gesamten stationären Aufenthaltes ( $p=0,029$ ) ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden. Die Indexpatienten blieben länger im Krankenhaus als die Kontrollpatienten.

Ähnlich wie bei der Betrachtung der Anästhesiewahl, könnte der Grund für den längeren Aufenthalt der Indexpatienten sowohl in einer tatsächlich erhöhten Vulnerabilität der Indexpatienten gegenüber den Kontrollpatienten liegen, so dass für sie ein längerer postoperativer Aufenthalt nötig war, als auch durch eine besondere Vorsicht seitens des medizinischen Personals gegenüber der vermeintlich gefährdeteren Population erklärt werden.

Es muss berücksichtigt werden, dass weder eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Komplikationen, noch ein längerer postoperativer intensivstationärer Aufenthalt der Indexpatienten festgestellt werden konnte. Dies wäre bei einer erhöhten Vulnerabilität zu erwarten gewesen.

Hinzu kommt, dass für beide Kollektive nicht ausreichend erfasst wurde, wohin eine Entlassung erfolgte. Wurden Patienten beispielsweise in ein anderes Krankenhaus entlassen, oder gingen gegen ärztlichen Rat, so konnte dies in dem vorliegenden Studiendesign nicht berücksichtigt werden. Die Patienten, die im Kontrollkollektiv verstarben, verstarben innerhalb ihres stationären Aufenthaltes etwas früher als die Indexpatienten. Auch dies könnte dazu beigetragen haben, dass die Kontrollgruppe eine signifikant kleinere Zahl an postoperativen Tagen aufweist.

Für die weiteren erhobenen Parameter wie der direkte postoperative Intensivaufenthalt ( $p=0,316$ ), als auch für die Wahrscheinlichkeit von Komplikationen nach der Clavien-Dindo Klassifikation ( $p=0,607$ ) musste die Hypothese, dass sich beide Gruppen im postoperativen Verlauf gleichen, beibehalten werden. Es sei dabei besonders auf die gleiche Wahrscheinlichkeit für eine Revision ( $p=0,688$ ), bzw. für das Versterben ( $p=0,727$ ) im stationären postoperativen Verlauf hingewiesen.

Gestützt wird dieses Ergebnis außerdem dadurch, dass in beiden Gruppen nahezu die gleiche Zahl an Patienten postoperativ Blutprodukte erhielt (Indexpopulation: 25, Kontrollgruppe: 27).

#### **4.5 Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien**

Die Erhebung verschiedener Parameter innerhalb dieser Studie ergab zusammengefasst einen signifikant längeren stationäre Aufenthaltsdauer für Patienten des UKGM Standort Marburg, deren Immunsystem einer medikamentösen oder durch Krankheit bedingten Beeinträchtigung unterlag, sowie eine höhere Zahl an Spinalanästhesien gegenüber der Kontrollgruppe.

Es konnte aber kein häufigeres Auftreten von Komplikationen in der Vergangenheit nachgewiesen werden.

Da das betrachtete Kollektiv hinsichtlich seiner Immunsuppression relativ breit gefasst war, gestaltet es sich schwierig die Ergebnisse mit weiteren aktuellen Studien vergleichen zu können. Wie im vorherigen Kapitel vorgestellt, liegen für die einzelnen Medikamente, gerade im Zusammenhang mit operativen Eingriffen, häufig nur wenige evidenzbasierte Daten vor. Zusätzlich ist die Datenlage oft kontrovers.

Zu den vorliegenden Studien gehört eine 2012 veröffentlichte prospektiv durchgeführte Studie der Stanford University, die sich mit dem Risiko für proximale Femurfrakturen und darauf folgenden Komplikationen bei nierentransplantierten Patienten beschäftigte. Diese kam, verglichen mit der Mortalität in Studien an der Allgemeinbevölkerung, zu einer geringeren 30-Tages Mortalität (133). Wie auch in der vorliegenden Studie kam es also trotz vorliegender Immunsuppression nicht zu einer höheren Sterblichkeitsrate als in der Allgemeinbevölkerung.

Allerdings war das durch die University Stanford betrachtete Kollektiv um mehrere Jahrzehnte jünger als die nicht transplantierten Patienten, die in die Vergleichsstudien einbezogen waren. Es erfolgte kein an Kriterien gebundene Zuordnung von Kontrollpatienten. Die geringere Komplikationsrate lässt sich vermutlich durch den Altersunterschied in den verschiedenen Studien erklären (133).

Eine retrospektive schweizer Studie, die 2013 veröffentlicht wurde, untersuchte das Infektionsrisiko von Patienten mit rheumatoider Arthritis 30 Tage nach einem orthopädischen Eingriff. Für eine Monotherapie eines Disease-modifying Antireumathic Drug (DMARD) oder einer präoperativen oralen Therapie mit Glukokortikoiden konnte kein Unterschied im postoperativen Infektionsrisiko im Vergleich zu einer Kontrollgruppe festgestellt werden. Für Patienten mit mehr als einem DMARD oder einem TNF- $\alpha$  Inhibitor in der präoperativen Therapie zeigte sich jedoch ein signifikant erhöhtes Infektionsrisiko (120).



Da in der vorliegenden Studie nur zwölf Patienten mehr als ein Therapeutikum erhielten und keiner mit einem TNF- $\alpha$  Inhibitor behandelt wurde, sind die Ergebnisse der beiden Studien miteinander vereinbar. Wie auch in unserer Studie wurde keine Mindestdosis für die Glukokortikoidtherapie gefordert. Medikamente wie Chemotherapeutika oder der Einfluss von Strahlentherapie bzw. Leukozytopenien wurde nicht untersucht.

Auch eine prospektive Studie, die die postoperativen Komplikationen von Patienten mit rheumatoider Arthritis nach elektiven orthopädischen Eingriffen untersuchte, ergab keine erhöhte Komplikationsrate für Patienten, die mit MTX behandelt wurden. Als Nebenprodukt war in dieser Studie aber ein erhöhtes Risiko für Patienten unter Prednisolon und Ciclosporintherapie aufgefallen (58).

Eine andere retrospektive erst kürzlich veröffentlichte Studie, untersuchte den Einfluss von immunsupprimierenden Medikamenten auf das Auftreten früher Komplikationen in der Adipositaschirurgie anhand von 1277 Indexpatienten. Hier wurden – wie auch in der hier vorgestellten Studie - alle Medikamente, die immunsuppressiv wirken, in die Studie mit einbezogen, so z.B. Steroide, Zytostatika und Biologika. Die Indexpopulation zeigte also eine vergleichsweise breite Variabilität. Diese Studie zeigte eine deutliche höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Komplikationen unter immunsuppressiver Therapie als in der Kontrollgruppe (5) und steht mit ihren Ergebnissen also im Widerspruch zu den Resultaten der vorliegenden Studie. Die Vergleichbarkeit der beiden Studien ist allerdings nur gering: Die Patienten, die Adipositaschirurgie unterlaufen, weisen einen deutlich höheren BMI auf als die Indexpatienten dieser Studie, sie sind im Schnitt deutlich jünger und auch die zu erwartenden Komplikationen nach einem viszeralchirurgischen Eingriff sind andere, als nach der operativen Versorgung einer proximalen Femurfraktur.

Im Vergleich mit anderen Studien ist zu beachten, dass das in der vorliegenden Studie betrachtete immunsupprimierte Patientenkollektiv eine sehr heterogene Gruppe darstellt. Die Erfassung der jeweiligen immunmodulierenden Medikation ergab elf Untergruppen. Dies bildet zwar die reale Situation in einem Krankenhaus der Maximalversorgung ab, Rückschlüsse über den Einfluss

einzelner Medikamente auf den postoperativen Verlauf sind anhand dieser Studie nicht möglich. Somit ist auch die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit Studien, die sich auf ein Medikament konzentrierten, sehr begrenzt. Hierfür wäre eine gesonderte Betrachtung der einzelnen Untergruppen der Indexpopulation nötig, die in dieser Studie aber zu klein wären, als dass stichhaltige Aussagen zu treffen wären. Der negative Effekt einzelner Medikamente auf den peri- und postoperativen Verlauf könnte durch Medikamente ohne solche Auswirkungen abgeschwächt bzw. verwässert worden sein, so dass sich hiermit auch die unterschiedlichen Ergebnisse der verschiedenen Studien erklären könnten.

Zudem kann, insbesondere bei größeren operativen Eingriffen, nicht ausgeschlossen werden, dass eine medikamentöse Immunsuppression vor einem Trauma auch einen protektiven Faktor aufweisen könnte: Durch ein Trauma wird häufig eine Hyperinflammation ausgelöst. Um dieser entgegen zu wirken folgt oft eine endogene Immundepression, das so genannte Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrom (CARs) (149). In Folge der Hyperinflammation und der darauf folgenden Überkompensation gerät das Immunsystem aus dem Gleichgewicht. In der klinischen Praxis wird das CARs häufig als ursächlich für sekundäre Infektionen bei Patienten nach Trauma angesehen (6, 149). Wird nun schon der Hyperinflammation durch immunsuppressive Medikamente entgegengewirkt, fehlt theoretisch der Trigger zur Entwicklung eines CARs und somit ein wichtiger Faktor in der Ausbildung von Komplikationen nach einem Trauma.

#### **4.6 Verbesserungsmöglichkeiten zukünftiger Studien**

Aufgrund der bereits beschriebenen möglichen Fehlerquellen dieser Arbeit, können die Ergebnisse und Schlussfolgerungen nur als eine Einschätzung angesehen werden. Um die bisher immer noch unzureichend geklärte Frage, inwieweit eine latente Immunsuppression das Auftreten von Komplikationen begünstigt, mit größerer Sicherheit beantworten zu können, sind noch weitere Studien notwendig.

Diese sollten idealerweise ein prospektives Studiendesign aufweisen, und größere Gruppen betrachten. So würde sich auch ein größerer Spielraum für ein optimales Matching der Patienten bieten. Dies könnte beispielsweise im Zusammenschluss mehrerer Krankenhäuser geschehen. Idealerweise sollte auch die Dauer der bestehenden immunsuppressiven Medikation und der zugrundeliegenden Erkrankung mit berücksichtigt werden – dies war rückblickend bei Erhebung der Daten für diese Studie nicht mehr zu eruieren.

Zudem sollte nach Entlassung ein weiteres Follow-Up erfolgen, da der in dieser Studie betrachtete Zeitraum für die Indexpatienten im Schnitt nur bei 14,11 Tage, maximal bei 28 Tagen lag. Es war weder möglich, verlässlich zu eruieren, wohin die Patienten entlassen wurden, noch konnten Komplikationen erhoben werden, die über diesen Zeitraum hinaus auftraten. Da bei einer Femurfraktur die 1- Jahres Mortalität bei bis zu 33% liegt (113), und die Folgen nach der Fraktur, wie in der Einleitung beschrieben, teilweise noch nach Jahren nachzuweisen sind, sollte dies in einem zukünftigen Studiendesign mit einbezogen werden.

#### **4.7 Schlussfolgerung und weiterer Ausblick**

Die vorliegende Studie zeigt, dass immunsupprimierte Patienten, die aufgrund einer proximalen Femurfraktur in den vergangenen Jahren am UKGM operiert wurden, im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv direkt postoperativ keine höhere Komplikationsrate zeigten. Dies ist besonders deswegen bemerkenswert, da die Indexpatienten zwar signifikant jünger als die Kontrollpatienten waren, allerdings mehr Medikamente einnahmen als die Kontrollgruppe, sie also eigentlich noch zusätzliche Risikofaktoren aufwies.

Einen signifikanten Unterschied gab es hinsichtlich der Länge des stationären Aufenthaltes ( $p=0,029$ ), da die Indexpatienten im Durchschnitt 1,5 Tage länger im Krankenhaus blieben, als die Kontrollpatienten. Ob dies der Immunsuppression, einem möglicherweise schlechern Allgemeinzustand, der Polypharmazie oder der Vorsicht der behandelnden Ärzte geschuldet ist, konnte

in dieser Studie nicht geklärt werden. Ähnlich verhält es sich mit der höheren Zahl an Spinalanästhesien (Fünf vs. Null) in der Indexgruppe.

Die vorliegenden Daten geben keinen Hinweis dafür, dass es nötig wäre in Zukunft hinsichtlich des hier betrachteten Kollektivs und dem Auftreten von sehr frühen Komplikationen besondere Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, die über die bisher bestehenden Leitlinien hinausgehen. Auch wenn die Studie aufgrund des retrospektiven Studiendesigns eine limitierte Aussagekraft hat, so stützen sich doch die einzelnen erhobenen Parameter wie zum Beispiel die Komplikationsrate nach Clavien Dindo oder die Zahl der postoperativ auf der Intensivstation verbrachten Tage in dieser Aussage. Diese Erkenntnis könnte dazu führen, dass auch für andere chirurgische Prozeduren eine großzügigere Indikation für Operationen in diesem Patientenkollektiv gestellt werden kann.

Außerdem kann die Studie als weiteres Indiz dafür genutzt werden, immunsuppressive Therapien vor einer Operation nicht zwangsläufig abzusetzen. Dies könnte das postoperative Ergebnis dieser Patienten verbessern, da es durch ein unnötiges Absetzen der Medikation zu einem erneuten Aufflammen der Grunderkrankungen kommen kann, was wiederum zu einem erhöhten Glukokortikoidbedarf und erhöhten postoperativen Komplikationsrate führen kann (98, 104). Auch ein eventueller protektiver Nutzen einer Immunsuppression vor einem chirurgischen Trauma durch Prävention eines CARS kann nicht ausgeschlossen werden.

Trotzdem, und dies zeigt sowohl die zum Teil uneinheitliche Studienlage (80, 104) und als auch der längere stationäre Aufenthalt der Indexpatienten, sollte der Einfluss einzelner Immunsuppressiva auf das postoperative klinische Ergebnis in weiteren, größere Patientenkollektive umfassende Studien gezielt untersucht werden, um die Komplikationsraten und die Versorgung der chirurgischen Patienten zu optimieren.

## 5. Zusammenfassung

### **Die Auswirkung von Immunsuppression auf den perioperativen Verlauf in der Versorgung von Patienten mit Frakturen des proximalen Femur**

Die proximale Femurfraktur ist weltweit ein häufiger Grund für operative Eingriffe. Meist betrifft sie ältere Patienten, so dass für die Zukunft auf Grund des demographischen Wandels mit einem deutlichen Anstieg der Inzidenz gerechnet werden kann.

Die proximale Femurfraktur geht mit einer relevanten Komplikationsrate einher, viele Patienten können zudem nach dem Erleiden einer proximalen Femurfraktur ihre ursprüngliche Lebensqualität nicht wiederherstellen. Sie stellt somit eine relevante Belastung für das Gesundheitssystem, als auch für den einzelnen Patienten dar. Gleichzeitig ist die Bestimmung des individuellen präoperativen Komplikationsrisikos aufgrund der vielfältigen Faktoren weiterhin schwierig. Ein Risikofaktor für eine erhöhte Komplikationsrate könnte beispielsweise eine bestehende Immunsuppression sein.

Diese Arbeit untersuchte anhand einer Fall-Kontroll Studie den Einfluss von Immunsuppression auf den stationären Verlauf von Patienten, welche zwischen 01/2007 und 11/2012 am "Universitätsklinikum Gießen Marburg" aufgrund einer proximalen Femurfraktur operiert wurden. Eingeschlossen wurden Patienten, welche innerhalb der letzten 6 Monate Chemo- oder Radiotherapie erhielten, und-/oder zum Operationszeitpunkt eine Leukopenie aufwiesen, bzw. mindestens ein Medikament mit immunsupprimierender Wirkung einnahmen.

Nach Anwendung dieser Kriterien konnten 34 weibliche sowie 19 männliche Indexpatienten identifiziert werden. Unter Berücksichtigung des Alters, Geschlechts, des Charlson Comorbidity Index (CCI), sowie der Methodik der Frakturversorgung wurden diesen ein Kontrollpatient zugeordnet.

Im weiteren Verlauf wurden u.a. folgende Parameter statistisch ausgewertet: BMI, CCI, Zeitraum von Trauma bis Aufnahme, Dauer des Krankenhausaufenthaltes, postoperative Komplikationen nach der Clavien

Dindo Klassifikation, Dauer des Intensivaufenthaltes, Operationsablauf, sowie Verabreichung von Medikationen wie beispielsweise Schmerzmitteln.

Zwischen beiden Gruppen lag kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des BMI, CCI, Zeitraum von Trauma bis zur Aufnahme oder der Dauer der Operation vor.

Die Indexpatienten waren signifikant jünger, und nahmen zudem mehr Medikamente ein als die Kontrollgruppe. Sechs Patienten der Indexgruppe erhielten eine Lokalanästhesie, wohingegen alle Patienten der Kontrollgruppe in Vollnarkose operiert wurden.

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich der Dauer der intensivmedizinischen Behandlung festgestellt werden, obwohl die Indexgruppe insgesamt signifikant länger im Krankenhaus behandelt wurde. Bezüglich der perioperativen Komplikationen konnte unter Nutzung der Clavien Dindo Klassifikation kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Soweit bekannt, ist die vorliegende Studie die erste, die sich mit der Auswirkung von Immunsuppression auf den perioperativen Verlauf von Patienten mit proximaler Femurfraktur befasst. Sie bildet hinsichtlich der behandelten Thematik einen wichtigen Baustein, um die Risiken für postoperative Komplikationen und die komplexe Wirkweise des Immunsystems besser verstehen und einschätzen zu können, insbesondere da die bisherige Studienlage, welche die Einflüsse von Immunsuppression auf den perioperativen Verlauf elektiver Operationen untersucht, uneinheitlich ist.

Aufgrund des gewählten retrospektiven Studiendesigns, der relativ kleinen Größe der Indexpopulation, welche zudem sehr heterogene Gründe für eine Immunsuppression aufweist, ist die Aussagekraft der Ergebnisse limitiert.

Die Ergebnisse stützen die bisherige Empfehlung, immunsupprimierende Medikation vor einem chirurgischen Eingriff nicht zwangsläufig pausieren zu müssen. Weitere Studien sind jedoch notwendig, um eindeutige Empfehlungen aussprechen zu können.

**„The impact of immunosuppression on patient outcome during the early peri-operative period following proximale femoral fractures“**

The proximal femur fracture is a frequent reason for orthopedic surgery worldwide. Most of the patients with proximal femoral fractures are elderly and its incidence is expected to rise due to the increasing life expectancy.

The proximal femoral fracture is related with a relevant rate of complications and mortality, thus resulting not only in a financial burden for health systems, but also in a turning point in each patient's life. Furthermore, a relevant number of patients do not recover completely and fail to regain the pretraumatic life quality. The assessment of the individual risk for complications remains to be difficult.

One of the risk factors for complications during the peri-operative period could be immunosuppression. This case control study tried to evaluate the impact of immunosuppression on the peri-operative period in patients with a proximal femoral fracture who underwent surgery at the "Universitätsklinikum Gießen Marburg" during 01/2007-11/2012.

Immunosuppressed patients were defined by receiving chemotherapy or radiotherapy during the last 6 months before surgery, at least one medication with an immunosuppressiv effect at the time of surgery or suffering from leukopenia. Using these criterias, 34 female and 19 male index patients were identified and matched with a control group. Matching criteria were sex, age, score in the Charlson Comorbidity Index and type of surgical procedure (prothesis vs. osteosynthesis). In each group, 26 patients received an osteosynthesis and 27 patients an endoprothesis.

The following items were analyzed by comparative statistics: BMI, CCI, time from trauma until admission, length of the patients hospital stay, length of inpatient treatment, postoperative complications using the Clavien Dindo classification, number of days at intensive care unit, operation procedure and number of medications.

Comparing both groups, there were no significant difference in BMI, CCI, time from trauma until hospital admission, time of surgery or antibiotic prophylaxis. The index group was statistically younger and took significantly more medication. Six patients of the index group received local anesthesia, while all patients in the control group received general anaesthesia. There was no significant difference between both groups regarding the post-operative duration at the intensive care unit, even though the index group stayed significantly longer in the hospital overall. There were no significant differences in the perioperative complications between immunosuppressed and immune-competent patients as assessed by the Clavien-Dindo classification.

To the best of our knowledge, this is the only study that has analysed the influence of immunosuppression on patients with proximal femoral fractures and the data provided by studies analyzing to the influence of immunosuppression on the peri- operative period after elective surgery is inconsistent.

The main limitations of this case control study are the small number of cases of the the index group, the heterogenous reasons resulting in immunosuppression and its retrospective study design. While our results do support the current recommendations to not necessarily stop immunosuppression before a surgical intervention, prospective multicentric studies are needed to further clarify the role of immunosuppression in patients with proximal femoral fractures.



## 6. Literaturverzeichnis

1. **Aguado-Maestro I, Escudero-Marcos R, García-García JM, Alonso-García N, Pérez-Bermejo D, Aguado-Hernández HJ, Nistal-Rodríguez J, García-Alonso M.** Results and complications of pertrochanteric hip fractures using an intramedullary nail with a helical blade (proximal femoral nail antirotation) in 200 patients. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (English Edition)* 57: 201–207, 2013; doi:10.1016/j.recote.2013.03.005.
2. **Alazawi W, Pirmadjid N, Lahiri R, Bhattacharya S.** Inflammatory and Immune Responses to Surgery and Their Clinical Impact. *Annals of Surgery* 264: 73–80, 2016; doi:10.1097/SLA.0000000000001691.
3. **Allison AC, Eugui EM.** Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology* 47: 85–118, 2000; doi:10.1016/S0162-3109(00)00188-0.
4. **Allison AC, Hovi T, Watts RW, Webster AD.** The role of de novo purine synthesis in lymphocyte transformation. *Ciba Found Symp*: 207–224, 1977.
5. **Andalib A, Aminian A, Khorgami Z, Jamal MH, Augustin T, Schauer PR, Brethauer SA.** Early Postoperative Outcomes of Primary Bariatric Surgery in Patients on Chronic Steroid or Immunosuppressive Therapy. *Obes Surg* 26: 1479–1486, 2016; doi:10.1007/s11695-015-1923-0.
6. **Angele MK, Chaudry IH.** Surgical trauma and immunosuppression: pathophysiology and potential immunomodulatory approaches. *Langenbecks Arch Surg* 390: 333–341, 2005; doi:10.1007/s00423-005-0557-4.
7. **AOTrauma.** AO/OTA Fracture and Dislocation Classification. <https://www.aofoundation.org/Structure/resource/AO-OTA-Fracture-Dislocation-Classification/Pages/AO-OTA-Fracture-Dislocation-Classification-Long-Bones.aspx>.
8. **Atzeni F, Bendtzen K, Bobbio-Pallavicini F, Conti F, Cutolo M, Montecucco C, Sulli A, Valesini G, Sarzi-Puttini P.** Infections and treatment of patients with rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 26: S67-73, 2008.
9. **Avery PP, Baker RP, Walton MJ, Rooker JC, Squires B, Gargan MF, Bannister GC.** Total hip replacement and hemiarthroplasty in mobile, independent patients with a displaced intracapsular fracture of the femoral neck: a seven- to ten-year follow-up report of a prospective randomised controlled trial. *J Bone Joint Surg Br* 93: 1045–1048, 2011; doi:10.1302/0301-620X.93B8.27132.
10. **Barber AE, Coyle SM, Marano MA, Fischer E, Calvano SE, Fong Y, Moldawer LL, Lowry SF.** Glucocorticoid therapy alters hormonal and

- cytokine responses to endotoxin in man. *J. Immunol.* 150: 1999–2006, 1993.
11. **Basques BA, Toy JO, Bohl DD, Golinvaux NS, Grauer JN.** General compared with spinal anesthesia for total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 97: 455–461, 2015; doi:10.2106/JBJS.N.00662.
  12. **Beaupre LA, Jones CA, Saunders LD, Johnston, D William C, Buckingham J, Majumdar SR.** Best practices for elderly hip fracture patients. A systematic overview of the evidence. *J Gen Intern Med* 20: 1019–1025, 2005; doi:10.1111/j.1525-1497.2005.00219.x.
  13. **Benetos IS, Babis GC, Zoubos AB, Benetou V, Soucacos PN.** Factors affecting the risk of hip fractures. *Injury* 38: 735–744, 2007; doi:10.1016/j.injury.2007.01.001.
  14. **Bertram M, Norman R, Kemp L, Vos T.** Review of the long-term disability associated with hip fractures. *Inj. Prev.* 17: 365–370, 2011; doi:10.1136/ip.2010.029579.
  15. **Bhandari M, Tornetta P3, Hanson B, Swiontkowski MF.** Optimal internal fixation for femoral neck fractures: multiple screws or sliding hip screws? *J Orthop Trauma* 23: 403–407, 2009; doi:10.1097/BOT.0b013e318176191f.
  16. **Blomfeldt R, Törnkvist H, Ponzer S, Söderqvist A, Tidermark J.** Comparison of internal fixation with total hip replacement for displaced femoral neck fractures. Randomized, controlled trial performed at four years. *J Bone Joint Surg Am* 87: 1680–1688, 2005; doi:10.2106/JBJS.D.02655.
  17. **Bonnaire F, Lein T, Engler K-J.** Behandlung der Schenkelhalsfrakturen. *Chirurg* 79: 595-611; quiz 612, 2008; doi:10.1007/s00104-008-1551-5.
  18. **Bonnaire F, Lein T, Hohaus T, Weber A.** Prothetische Versorgung der proximalen Femurfrakturen. *Unfallchirurg* 108: 387-399; quiz 400, 2005; doi:10.1007/s00113-005-0942-z.
  19. **Bonnaire F, Weber A.** *Schenkelhalsfraktur des Erwachsenen. ICD-Nr. 72.0* (Leitlinien Unfallchirurgie - überarbeitete Leitlinie), 2015. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/012-001l\\_S2e\\_Schenkelhalsfraktur\\_2015-10\\_01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/012-001l_S2e_Schenkelhalsfraktur_2015-10_01.pdf) [7 Jan. 2018].
  20. **Borel JF, Feurer C, Gubler HU, Stähelin H.** Biological effects of cyclosporin A: A new antilymphocytic agent. *Agents and Actions* 6: 468–475, 1976; doi:10.1007/BF01973261.
  21. **Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A.** Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. *J. Bone Miner. Res.* 22: 465–475, 2007; doi:10.1359/jbmr.061113.
  22. **Busse PJ, Mathur SK.** Age-related changes in immune function: effect on airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 126: 690-9; quiz 700-1, 2010; doi:10.1016/j.jaci.2010.08.011.

23. **Buttgereit F, Wehling M, Burmester G-R.** A new hypothesis of modular glucocorticoid actions: Steroid treatment of rheumatic diseases revisited. *Arthritis Rheum.*: 761–767, 1998.
24. **Cameron ID, Chen JS, March LM, Simpson JM, Cumming RG, Seibel MJ, Sambrook PN.** Hip fracture causes excess mortality owing to cardiovascular and infectious disease in institutionalized older people: a prospective 5-year study. *J. Bone Miner. Res.* 25: 866–872, 2010; doi:10.1359/jbmr.091029.
25. **Carpintero P, Caeiro JR, Carpintero R, Morales A, Silva S, Mesa M.** Complications of hip fractures: A review. *World J Orthop* 5: 402–411, 2014; doi:10.5312/wjo.v5.i4.402.
26. **Cattaneo D, Perico N, Gaspari F, Remuzzi G.** Nephrotoxic aspects of cyclosporine. *Transplant. Proc.* 36: 234S-239S, 2004; doi:10.1016/j.transproceed.2004.01.011.
27. **Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA.** Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *The Lancet* 353: 878–882, 1999; doi:10.1016/S0140-6736(98)09075-8.
28. **Chan ES, Fernandez P, Cronstein BN.** Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 3: 27–33, 2007; doi:10.1586/1744666X.3.1.27.
29. **Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie C.** A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases* 40: 373–383, 1987; doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8.
30. **Cohen MH, Johnson JR, Pazdur R.** Food and Drug Administration Drug approval summary: temozolomide plus radiation therapy for the treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Clin Cancer Res* 11: 6767–6771, 2005; doi:10.1158/1078-0432.CCR-05-0722.
31. **Colombel J, Ferrari N, Debuysere H, Marteau P, Gendre J, Bonaz B, Soulé J-c, Modigliani R, Touze Y, Catala P, Libersa C, Broly F.** Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. *Gastroenterology* 118: 1025–1030, 2000; doi:10.1016/S0016-5085(00)70354-4.
32. **Coursin DB.** Corticosteroid Supplementation for Adrenal Insufficiency. *JAMA* 287: 236, 2002; doi:10.1001/jama.287.2.236.
33. **Cummings SR, Melton LJ.** Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *The Lancet* 359: 1761–1767, 2002; doi:10.1016/S0140-6736(02)08657-9.
34. **Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM.** Risk factors for hip fracture in white women.

- Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N. Engl. J. Med.* 332: 767–773, 1995; doi:10.1056/NEJM199503233321202.
35. **Curtis JR, Westfall AO, Allison JJ, Becker A, Casebeer L, Freeman A, Spettell CM, Weissman NW, Wilke S, Saag KG.** Longitudinal patterns in the prevention of osteoporosis in glucocorticoid-treated patients. *Arthritis Rheum.* 52: 2485–2494, 2005; doi:10.1002/art.21194.
  36. **Dargent-Molina P, Favier F, Grandjean H, Baudoin C, Am Schott, Hausherr E, Meunier PJ, Bréart G.** Fall-related factors and risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. *The Lancet* 348: 145–149, 1996; doi:10.1016/S0140-6736(96)01440-7.
  37. **Dindo D, Demartines N, Clavien P-A.** Classification of Surgical Complications. *Annals of Surgery* 240: 205–213, 2004; doi:10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
  38. **Dixon WG, Kezouh A, Bernatsky S, Suissa S.** The influence of systemic glucocorticoid therapy upon the risk of non-serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 70: 956–960, 2011; doi:10.1136/ard.2010.144741.
  39. **Dolan MM, Hawkes WG, Zimmerman SI, Morrison RS, Gruber-Baldini AL, Hebel JR, Magaziner J.** Delirium on Hospital Admission in Aged Hip Fracture Patients: Prediction of Mortality and 2-Year Functional Outcomes. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 55: M527-M534, 2000; doi:10.1093/gerona/55.9.M527.
  40. **Donegan DJ, Gay AN, Baldwin K, Morales EE, Esterhai JL, Mehta S.** Use of medical comorbidities to predict complications after hip fracture surgery in the elderly. *J Bone Joint Surg Am* 92: 807–813, 2010; doi:10.2106/JBJS.I.00571.
  41. **Doran MF, Pond GR, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE.** Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis Rheum.* 46: 625–631, 2002; doi:10.1002/art.509.
  42. **Dresing K.** *Pertrochantäre Oberschenkelfraktur. ICD 10 S72.10 (Leitlinien Unfallchirurgie - überarbeitete Leitlinie)*, 2015. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/012-002l\\_S2e\\_Petrochantaere\\_Oberschenkelfraktur\\_2015-07.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/012-002l_S2e_Petrochantaere_Oberschenkelfraktur_2015-07.pdf). Abfragezeitpunkt 30.03.2019
  43. **Euler E, Krueger P, Schweiberer L.** Die Behandlung hüftnaher Femurfrakturen mit der dynamischen Hüftschraube (DHS). *Operat Orthop Traumatol* 2: 203–214, 1990; doi:10.1007/BF02511344.
  44. **Fischer K, Cramer P, Busch R, Stilgenbauer S, Bahlo J, Schweighofer CD, Böttcher S, Staib P, Kiehl M, Eckart MJ, Kranz G, Goede V, Elter T, Bühler A, Winkler D, Kneba M, Döhner H, Eichhorst BF, Hallek M, Wendtner C-M.** Bendamustine combined with rituximab in patients with

- relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 29: 3559–3566, 2011; doi:10.1200/JCO.2010.33.8061.
45. **Fitschen-Oestern S, Lippross S, Klüter T, Behrend P, Weuster M, Seekamp A.** Schenkelhalsfraktur des jungen Patienten. *Unfallchirurg* 119: 763–780, 2016; doi:10.1007/s00113-016-0215-z.
  46. **Flam M, John M, Pajak TF, Petrelli N, Myerson R, Doggett S, Quivey J, Rotman M, Kerman H, Coia L, Murray K.** Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 14: 2527–2539, 1996.
  47. **Fox RI, Herrmann ML, Frangou CG, Wahl GM, Morris RE, Strand V, Kirschbaum BJ.** Mechanism of action for leflunomide in rheumatoid arthritis. *Clin. Immunol.* 93: 198–208, 1999; doi:10.1006/clim.1999.4777.
  48. **Fu D, Calvo JA, Samson LD.** Balancing repair and tolerance of DNA damage caused by alkylating agents. *Nat Rev Cancer* 12: 104–120, 2012; doi:10.1038/nrc3185.
  49. **Fuerst M, Möhl H, Baumgärtel K, Rüter W.** Leflunomide increases the risk of early healing complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopedic surgery. *Rheumatol Int* 26: 1138–1142, 2006; doi:10.1007/s00296-006-0138-z.
  50. **Gafter-Gvili A, Ribakovsky E, Mizrahi N, Avigdor A, Aviv A, Vidal L, Ram R, Perry C, Avivi I, Kedmi M, Nagler A, Raanani P, Gurion R.** Infections associated with bendamustine containing regimens in hematological patients: a retrospective multi-center study. *Leuk Lymphoma*: 1–7, 2015; doi:10.3109/10428194.2015.1046862.
  51. **Gale CR, Cooper C, Aihie Sayer A.** Prevalence and risk factors for falls in older men and women: The English Longitudinal Study of Ageing. *Age Ageing*, 2016; doi:10.1093/ageing/afw129.
  52. **GARDEN RS.** STABILITY AND UNION IN SUBCAPITAL FRACTURES OF THE FEMUR. *J Bone Joint Surg Br* 46: 630–647, 1964.
  53. **Gearry RB, Barclay ML.** Azathioprine and 6-mercaptopurine pharmacogenetics and metabolite monitoring in inflammatory bowel disease. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 20: 1149–1157, 2005; doi:10.1111/j.1440-1746.2005.03832.x.
  54. **Gierer P, Mittlmeier T.** Schenkelhalsfraktur. *Unfallchirurg* 118: 259–270, 2015; doi:10.1007/s00113-014-2729-6.
  55. **Ginaldi L, Martinis M de, Monti D, Franceschi C.** The Immune System in the Elderly: Activation-Induced and Damage-Induced Apoptosis. *IR* 30: 81–94, 2004; doi:10.1385/IR:30:1:081.

56. **Gottenberg J-E, Ravaud P, Bardin T, Cacoub P, Cantagrel A, Combe B, Dougados M, Flipo RM, Godeau B, Guillevin L, Le Loët X, Hachulla E, Schaeffer T, Sibilia J, Baron G, Mariette X.** Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum.* 62: 2625–2632, 2010; doi:10.1002/art.27555.
57. **Graefe K-H, Lutz W, Bönisch H, Hahn J-M.** *Pharmakologie und Toxikologie.* Stuttgart: Thieme, 2011.
58. **Grennan DM.** Methotrexate and early postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery. *Annals of the Rheumatic Diseases* 60: 214–217, 2001; doi:10.1136/ard.60.3.214.
59. **Haasters F, Prall WC, Himmler M, Polzer H, Schieker M, Mutschler W.** Prävalenz und Management der Osteoporose in der Unfallchirurgie. Umsetzung der DVO-Empfehlungen in der stationären Frakturbehandlung. *Unfallchirurg* 118: 138–145, 2015; doi:10.1007/s00113-013-2500-4.
60. **Hamauchi S, Yokota T, Onozawa Y, Ogawa H, Onoe T, Kamijo T, Iida Y, Nishimura T, Onitsuka T, Yasui H.** Safety and efficacy of concurrent carboplatin plus radiotherapy for locally advanced head and neck cancer patients ineligible for treatment with cisplatin. *Jpn J Clin Oncol* 45: 1116–1121, 2015; doi:10.1093/jjco/hyv142.
61. **Härle P, Straub RH, Fleck M.** Perioperative management of immunosuppression in rheumatic diseases--what to do? *Rheumatol Int* 30: 999–1004, 2010; doi:10.1007/s00296-009-1323-7.
62. **Hedbeck CJ, Enocson A, Lapidus G, Blomfeldt R, Törnkvist H, Ponzer S, Tidermark J.** Comparison of bipolar hemiarthroplasty with total hip arthroplasty for displaced femoral neck fractures: a concise four-year follow-up of a randomized trial. *J Bone Joint Surg Am* 93: 445–450, 2011; doi:10.2106/JBJS.J.00474.
63. **Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Jönsson B, Kanis JA.** Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 8: 69, 2013; doi:10.1007/s11657-013-0136-1.
64. **Hoffmann F, Glaeske G.** Inzidenz proximaler Femurfrakturen in Deutschland--Personenbezogene Analyse einer Versichertenpopulation. *Gesundheitswesen* 68: 161–164, 2006; doi:10.1055/s-2006-926637.
65. **Holmberg AH, Johnell O, Nilsson PM, Nilsson J-A, Berglund G, Akesson K.** Risk factors for hip fractures in a middle-aged population: a

- study of 33,000 men and women. *Osteoporos Int* 16: 2185–2194, 2005; doi:10.1007/s00198-005-2006-1.
66. **Hopley C, Stengel D, Ekkernkamp A, Wich M.** Primary total hip arthroplasty versus hemiarthroplasty for displaced intracapsular hip fractures in older patients: systematic review. *BMJ* 340: c2332, 2010; doi:10.1136/bmj.c2332.
67. **Ihde DC.** Chemotherapy of lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 327: 1434–1441, 1992; doi:10.1056/NEJM199211123272006.
68. **Jagodic M, Cufer T, Zakotnik B, Cervek J.** Selection of candidates for oral etoposide salvage chemotherapy in heavily pretreated breast cancer patients. *Anticancer Drugs* 12: 199–204, 2001.
69. **Jettoo P, James P.** Dynamic hip screw fixation versus multiple screw fixation for intracapsular hip fracture. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 24: 146–149, 2016.
70. **Johnston A, Gudjonsson JE, Sigmundsdottir H, Ludviksson BR, Valdimarsson H.** The anti-inflammatory action of methotrexate is not mediated by lymphocyte apoptosis, but by the suppression of activation and adhesion molecules. *Clin. Immunol.* 114: 154–163, 2005; doi:10.1016/j.clim.2004.09.001.
71. **Kanis J, Johnell O, Gullberg B, Allander E, Elffors L, Ranstam J, Dequeker J, Dilsen G, Gennari C, Lopes Vaz A, Lyritis G, Mazzuoli G, Miravet L, Passeri M, Perez Cano R, Rapado A, Ribot C.** Risk Factors for Hip Fracture in Men from Southern Europe: The MEDOS Study. *Osteoporosis International* 9: 45–54, 1999; doi:10.1007/s001980050115.
72. **Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV.** Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int* 22: 809–816, 2011; doi:10.1007/s00198-010-1524-7.
73. **Kannus P, Parkkari J, Sievänen H, Heinonen A, Vuori I, Järvinen M.** Epidemiology of hip fractures. *Bone* 18: 57S-63S, 1996.
74. **Kaufmann D, Arbogast M.** Prä- und postoperatives Management von Patienten unter Rituximab-Therapie. *Akt Rheumatol* 35: 386–388, 2010; doi:10.1055/s-0030-1267181.
75. **Kavouspour C, Wang N, Mears SC, Oh ES, Sieber FE.** Surgical procedure and postoperative delirium in geriatric hip fracture patients. *Eur J Anaesthesiol* 33: 230–231, 2016; doi:10.1097/EJA.0000000000000309.
76. **Keene GS, Parker MJ, Pryor GA.** Mortality and morbidity after hip fractures. *BMJ* 307: 1248–1250, 1993.
77. **Kinder AJ, Hassell AB, Brand J, Brownfield A, Grove M, Shadforth MF.** The treatment of inflammatory arthritis with methotrexate in clinical practice: treatment duration and incidence of adverse drug reactions. *Rheumatology (Oxford)* 44: 61–66, 2005; doi:10.1093/rheumatology/keh512.

78. **Koskderelioglu A, Onder O, Gucuyener M, Altay T, Kayali C, Gedizlioglu M.** Screening for postoperative delirium in patients with acute hip fracture: Assessment of predictive factors. *Geriatr Gerontol Int*, 2016; doi:10.1111/ggi.12806.
79. **Kremer JM.** Rational Use of New and Existing Disease-Modifying Agents in Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med* 134: 695, 2001; doi:10.7326/0003-4819-134-8-200104170-00013.
80. **Krüger K, Albrecht K, Rehart S, Scholz R.** Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur perioperativen Vorgehensweise unter Therapie mit DMARD und Biologicals bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. *Z Rheumatol* 73: 77–84, 2014; doi:10.1007/s00393-013-1301-z.
81. **Lamb SE, Ferrucci L, Volapto S, Fried LP, Guralnik JM, Gustafson Y.** Risk Factors for Falling in Home-Dwelling Older Women With Stroke: The Women's Health and Aging Study \* Editorial Comment. *Stroke* 34: 494–501, 2003; doi:10.1161/01.STR.0000053444.00582.B7.
82. **Lennard L.** The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. *Eur J Clin Pharmacol* 43: 329–339, 1992; doi:10.1007/BF02220605.
83. **Leong G, Wilson J, Charlett A.** Duration of operation as a risk factor for surgical site infection: comparison of English and US data. *J Hosp Infect* 63: 255–262, 2006; doi:10.1016/j.jhin.2006.02.007.
84. **Li H, Wang Q, Dai G-G, Peng H.** PFNA vs. DHS helical blade for elderly patients with osteoporotic femoral intertrochanteric fractures. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 22: 1–7, 2018; doi:10.26355/eurrev\_201807\_15346.
85. **Liem IS, Kammerlander C, Raas C, Gosch M, Blauth M.** Is there a difference in timing and cause of death after fractures in the elderly? *Clin Orthop Relat Res* 471: 2846–2851, 2013; doi:10.1007/s11999-013-2881-2.
86. **Lo I-L, Siu C-W, Tse H-F, Lau T-W, Leung F, Wong M.** Pre-operative pulmonary assessment for patients with hip fracture. *Osteoporos Int* 21: S579-86, 2010; doi:10.1007/s00198-010-1427-7.
87. **Lohmann R, Haid K, Stöckle U, Raschke M.** Epidemiologie und Perspektiven der Alterstraumatologie. *Unfallchirurg* 110: 553-60; quiz 561-2, 2007; doi:10.1007/s00113-007-1286-7.
88. **Luger TJ, Kammerlander C, Luger MF, Kammerlander-Knauer U, Gosch M.** Mode of anesthesia, mortality and outcome in geriatric patients. *Z Gerontol Geriatr* 47: 110–124, 2014; doi:10.1007/s00391-014-0611-3.
89. **Majumdar SR, Morin SN, Lix LM, Leslie WD.** Influence of recency and duration of glucocorticoid use on bone mineral density and risk of fractures: population-based cohort study. *Osteoporos Int* 24: 2493–2498, 2013; doi:10.1007/s00198-013-2352-3.
90. **Maloney DG, Liles TM, Czerwinski DK, Waldichuk C, Rosenberg J, Grillo-Lopez A, Levy R.** Phase I clinical trial using escalating single-dose



- infusion of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B-cell lymphoma. *Blood* 84: 2457–2466, 1994.
91. **Matre K, Havelin LI, Gjertsen J-E, Vinje T, Espehaug B, Fevang JM.** Sliding hip screw versus IM nail in reverse oblique trochanteric and subtrochanteric fractures. A study of 2716 patients in the Norwegian Hip Fracture Register. *Injury* 44: 735–742, 2013; doi:10.1016/j.injury.2012.12.010.
  92. **McEwen BS, Biron CA, Brunson KW, Bulloch K, Chambers WH, Dhabhar FS, Goldfarb RH, Kitson RP, Miller AH, Spencer RL, Weiss JM.** The role of adrenocorticoids as modulators of immune function in health and disease: neural, endocrine and immune interactions. *Brain Research Reviews* 23: 79–133, 1997; doi:10.1016/S0165-0173(96)00012-4.
  93. **McKinley JC, Robinson CM.** Treatment of displaced intracapsular hip fractures with total hip arthroplasty: comparison of primary arthroplasty with early salvage arthroplasty after failed internal fixation. *J Bone Joint Surg Am* 84-A: 2010–2015, 2002.
  94. **Mele TS, Halloran PF.** The use of mycophenolate mofetil in transplant recipients. *Immunopharmacology* 47: 215–245, 2000; doi:10.1016/S0162-3109(00)00190-9.
  95. **Melton LJ.** Hip fractures: A worldwide problem today and tomorrow. *Bone* 14: 1–8, 1993; doi:10.1016/8756-3282(93)90341-7.
  96. **Minetto M, Reimondo G, Osella G, Ventura M, Angeli A, Terzolo M.** Bone loss is more severe in primary adrenal than in pituitary-dependent Cushing's syndrome. *Osteoporos Int* 15: 855–861, 2004; doi:10.1007/s00198-004-1616-3.
  97. **Misset JL.** Oxaliplatin in practice. *Br J Cancer* 77 Suppl 4: 4–7, 1998.
  98. **Murata K, Yasuda T, Ito H, Yoshida M, Shimizu M, Nakamura T.** Lack of increase in postoperative complications with low-dose methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopedic surgery. *Mod Rheumatol* 16: 14–19, 2006; doi:10.1007/s10165-005-0444-4.
  99. **Neuerburg C, Gosch M, Böcker W, Blauth M, Kammerlander C.** Hüftgelenknahe Femurfrakturen des älteren Menschen. *Z Gerontol Geriatr*, 2015; doi:10.1007/s00391-015-0939-3.
  100. **Newlands ES, Stevens M, Wedge SR, Wheelhouse RT, Brock C.** Temozolomide: a review of its discovery, chemical properties, pre-clinical development and clinical trials. *Cancer Treatment Reviews* 23: 35–61, 1997; doi:10.1016/S0305-7372(97)90019-0.
  101. **Osterwalder A, Dietschi C, Martinoli S.** Initial results with the AO Dynamic Hip Screw (DHS). *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 123: 193–200, 1985; doi:10.1055/s-2008-1045134.

102. **Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, Mannel RS, DeGeest K, Hartenbach EM, Baergen R.** Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 21: 3194–3200, 2003; doi:10.1200/JCO.2003.02.153.
103. **Pescovitz MD.** Rituximab, an anti-cd20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. *Am J Transplant* 6: 859–866, 2006; doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01288.x.
104. **Pieringer H, Stuby U, Biesenbach G.** Patients with rheumatoid arthritis undergoing surgery: how should we deal with antirheumatic treatment? *Semin Arthritis Rheum* 36: 278–286, 2007; doi:10.1016/j.semarthrit.2006.10.003.
105. **Plonquet A, Bastuji-Garin S, Tahmasebi F, Brisacier C, Ledudal K, Farcet J, Paillaud E.** Immune risk phenotype is associated with nosocomial lung infections in elderly in-patients. *Immun Ageing* 8: 8, 2011; doi:10.1186/1742-4933-8-8.
106. **Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K, Herold M, Assmann M, Wilhelm G, Dachzelt K, Richter P, Schirmer V, Schulze A, Subert R, Harksel B, Grobe N, Stelzer E, Schulze M, Bittrich A, Freund M, Pasold R, Friedrich T, Helbig W, Niederwieser D.** Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone--a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol* 132: 205–212, 2006; doi:10.1007/s00432-005-0074-4.
107. **Pouwels S, Lalmohamed A, Leufkens B, Boer A de, Cooper C, van Staa T, Vries F de.** Risk of hip/femur fracture after stroke: a population-based case-control study. *Stroke* 40: 3281–3285, 2009; doi:10.1161/STROKEAHA.109.554055.
108. **Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, Cepoiu M.** Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*: CD000067, 2009; doi:10.1002/14651858.CD000067.pub2.
109. **Raschke MJ, Alt N.** Komplikationen nach Osteosynthese des proximalen Femurs. *Orthopade* 43: 35–46, 2014; doi:10.1007/s00132-013-2122-0.
110. **Rasmussen L, Arvin A.** Chemotherapy-induced immunosuppression. *Environ Health Perspect* 43: 21–25, 1982.
111. **Reff ME, Carner K, Chambers KS, Chinn PC, Leonard JE, Raab R, Newman RA, Hanna N, Anderson DR.** Depletion of B cells in vivo by a

- chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 83: 435–445, 1994.
112. **Robinson CM, Court-Brown CM, McQueen MM, Christie J.** Hip fractures in adults younger than 50 years of age. Epidemiology and results. *Clin Orthop Relat Res*: 238–246, 1995.
113. **Roche, J J W, Wenn RT, Sahota O, Moran CG.** Effect of comorbidities and postoperative complications on mortality after hip fracture in elderly people: prospective observational cohort study. *BMJ* 331: 1374, 2005; doi:10.1136/bmj.38643.663843.55.
114. **Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, Grünhagen U von, Losem C, Kofahl-Krause D, Heil G, Welslau M, Balser C, Kaiser U, Weidmann E, Dürk H, Ballo H, Stauch M, Roller F, Barth J, Hoelzer D, Hinke A, Brugger W.** Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet* 381: 1203–1210, 2013; doi:10.1016/S0140-6736(12)61763-2.
115. **Ryynänen OP, Kivelä SL, Honkanen R, Laippala P, Saano V.** Medications and chronic diseases as risk factors for falling injuries in the elderly. *Scand J Soc Med* 21: 264–271, 1993.
116. **Saag KG, Gehlbach SH, Curtis JR, Youket TE, Worley K, Lange JL.** Trends in prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. *J. Rheumatol.* 33: 1651–1657, 2006.
117. **Said S, Jeffes EW, Weinstein GD.** Methotrexate. *Clinics in Dermatology* 15: 781–783, 1997; doi:10.1016/S0738-081X(97)00014-X.
118. **Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, May G, Modigliani R, Prantera C.** Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*: CD000545, 2000; doi:10.1002/14651858.CD000545.
119. **Scanzello CR, Figgie MP, Nestor BJ, Goodman SM.** Perioperative management of medications used in the treatment of rheumatoid arthritis. *HSS J* 2: 141–147, 2006; doi:10.1007/s11420-006-9012-5.
120. **Scherrer CB, Mannion AF, Kyburz D, Vogt M, Kramers-de Quervain, Inès A.** Infection risk after orthopedic surgery in patients with inflammatory rheumatic diseases treated with immunosuppressive drugs. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 65: 2032–2040, 2013; doi:10.1002/acr.22077.
121. **Schipper I, Marti R, van der Werken C.** Unstable trochanteric femoral fractures. Extramedullary or intramedullary fixation. *Injury* 35: 142–151, 2004; doi:10.1016/S0020-1383(03)00287-0.
122. **Shen M, Wang C, Chen H, Rui Y-F, Zhao S.** An update on the Pauwels classification. *J Orthop Surg Res* 11: 161, 2016; doi:10.1186/s13018-016-0498-3.

123. **Shibli-Rahhal A, van Beek M, Schlechte JA.** Cushing's syndrome. *Clinics in Dermatology* 24: 260–265, 2006; doi:10.1016/j.clindermatol.2006.04.012.
124. **Shuqiang M, Kunzheng W, Zhichao T, Mingyu Z, Wei W.** Outcome of non-operative management in Garden I femoral neck fractures. *Injury* 37: 974–978, 2006; doi:10.1016/j.injury.2006.04.136.
125. **Siegmeth AW, Gurusamy K, Parker MJ.** Delay to surgery prolongs hospital stay in patients with fractures of the proximal femur. *J Bone Joint Surg Br* 87: 1123–1126, 2005; doi:10.1302/0301-620X.87B8.16357.
126. **Sloka JS, Stefanelli M.** The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. *mult scler* 11: 425–432, 2005; doi:10.1191/1352458505ms1190oa.
127. **Smebye KL, Granum S, Wyller TB, Mellingsæter M.** Medical findings in an interdisciplinary geriatric outpatient clinic specialising in falls. *Tidsskr Nor Laegeforen* 134: 705–709, 2014; doi:10.4045/tidsskr.13.1287.
128. **Spies CM, Strehl C, van der Goes, Marlies C, Bijlsma, Johannes W J, Buttgereit F.** Glucocorticoids. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 25: 891–900, 2011; doi:10.1016/j.berh.2011.11.002.
129. **St Sauver, Jennifer L, Boyd CM, Grossardt BR, Bobo WV, Finney Rutten, Lila J, Roger VL, Ebbert JO, Therneau TM, Yawn BP, Rocca WA.** Risk of developing multimorbidity across all ages in an historical cohort study: differences by sex and ethnicity. *BMJ Open* 5: e006413, 2015; doi:10.1136/bmjopen-2014-006413.
130. **Stahn C, Buttgereit F.** Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol* 4: 525–533, 2008; doi:10.1038/ncprheum0898.
131. **Statistisches Bundesamt.** *Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten 2014 (Datensatzstruktur).*
132. **Stiris MG, Lilleås FG.** MR findings in cases of suspected impacted fracture of the femoral neck. *Acta Radiol* 38: 863–866, 1997; doi:10.1080/02841859709172425.
133. **Sukumaran Nair S, Lenihan CR, Montez-Rath ME, Lowenberg DW, Chertow GM, Winkelmayr WC.** Temporal trends in the incidence, treatment and outcomes of hip fracture after first kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 14: 943–951, 2014; doi:10.1111/ajt.12652.
134. **Tanaka N, Sakahashi H, Sato E, Hirose K, Ishima T, Ishii S.** Examination of the risk of continuous leflunomide treatment on the incidence of infectious complications after joint arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 9: 115–118, 2003; doi:10.1097/01.RHU.0000062514.54375.bd.

135. **Thomas DM, Zalcborg JR.** 5-fluorouracil: a pharmacological paradigm in the use of cytotoxics. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 25: 887–895, 1998.
136. **Thorngren K-G.** Fractures in the elderly. *Acta Orthopaedica Scandinavica*: 208–210, 1995.
137. **Tiede I, Fritz G, Strand S, Poppe D, Dvorsky R, Strand D, Lehr HA, Wirtz S, Becker C, Atreya R, Mudter J, Hildner K, Bartsch B, Holtmann M, Blumberg R, Walczak H, Iven H, Galle PR, Ahmadian MR, Neurath MF.** CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *J. Clin. Invest.* 111: 1133–1145, 2003; doi:10.1172/JCI200316432.
138. **Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Landi B, Colin P, Louvet C, Gramont A de.** FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 22: 229–237, 2004; doi:10.1200/JCO.2004.05.113.
139. **Tremaine WJ.** Gastrointestinal Crohn's Disease: Medical Management. *Inflammatory Bowel Diseases* 9: 127–128, 2003; doi:10.1097/00054725-200303000-00008.
140. **Uzoigwe CE, Burnand, Henry Guy Francis, Cheesman CL, Aghedo DO, Faizi M, Middleton RG.** Early and ultra-early surgery in hip fracture patients improves survival. *Injury* 44: 726–729, 2013; doi:10.1016/j.injury.2012.08.025.
141. **van Embden D, Rhemrev SJ, Genelin F, Meylaerts SAG, Roukema GR.** The reliability of a simplified Garden classification for intracapsular hip fractures. *Orthop Traumatol Surg Res* 98: 405–408, 2012; doi:10.1016/j.otsr.2012.02.003.
142. **van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C.** Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J. Bone Miner. Res.* 15: 993–1000, 2000; doi:10.1359/jbmr.2000.15.6.993.
143. **van Staa, T P, Leufkens, H G M, Cooper C.** The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 13: 777–787, 2002; doi:10.1007/s001980200108.
144. **Vegiopoulos A, Herzig S.** Glucocorticoids, metabolism and metabolic diseases. *Mol. Cell. Endocrinol.* 275: 43–61, 2007; doi:10.1016/j.mce.2007.05.015.
145. **Vester H, Huber-Lang MS, Kida Q, Scola A, van Griensven M, Gebhard F, Nüssler AK, Perl M.** The immune response after fracture trauma is different in old compared to young patients. *Immun Ageing* 11: 20, 2014; doi:10.1186/s12979-014-0020-x.
146. **Volkert D.** Leitlinie Enterale Ernährung der DGEM und DGG: Ernährungszustand, Energie- und Substratstoffwechsel im Alter. *Akt Ernähr Med* 29: 190–197, 2004; doi:10.1055/s-2004-828308.

147. **Vologodskii A.** Disentangling DNA molecules. *Phys Life Rev*, 2016; doi:10.1016/j.plrev.2016.05.001.
148. **Wang J, Jiang B, Marshall RJ, Zhang P.** Arthroplasty or internal fixation for displaced femoral neck fractures: which is the optimal alternative for elderly patients? A meta-analysis. *Int Orthop* 33: 1179–1187, 2009; doi:10.1007/s00264-009-0763-8.
149. **Ward NS, Casserly B, Ayala A.** The compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) in critically ill patients. *Clin Chest Med* 29: 617-25, viii, 2008; doi:10.1016/j.ccm.2008.06.010.
150. **Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DGI.** Epidemiology of systemic vasculitis. A ten-year study in the United Kingdom. *Arthritis & Rheumatism* 43: 414, 2000; doi:10.1002/1529-0131(200002)43:2<414:AID-ANR23>3.0.CO;2-0.
151. **Wei L.** Taking Glucocorticoids by Prescription Is Associated with Subsequent Cardiovascular Disease. *Ann Intern Med* 141: 764, 2004; doi:10.7326/0003-4819-141-10-200411160-00007.
152. **Williamson RA, Yea CM, Robson PA, Curnock AP, Gadher S, Hambleton AB, Woodward K, Bruneau J-M, Hambleton P, Moss D, Thomson TA, Spinella-Jaegle S, Morand P, Courtin O, Sautes C, Westwood R, Hercend T, Kuo EA, Ruuth E.** Dihydroorotate Dehydrogenase Is a High Affinity Binding Protein for A77 1726 and Mediator of a Range of Biological Effects of the Immunomodulatory Compound. *Journal of Biological Chemistry* 270: 22467–22472, 1995; doi:10.1074/jbc.270.38.22467.
153. **Woynarowski JM, Faivre S, Herzig MC, Arnett B, Chapman WG, Trevino AV, Raymond E, Chaney SG, Vaisman A, Varchenko M, Juniewicz PE.** Oxaliplatin-induced damage of cellular DNA. *Mol Pharmacol* 58: 920–927, 2000.
154. **Zetterberg CH, Irstam L, Andersson, Gunnar B. J.** Femoral Neck Fractures in Young Adults. *Acta Orthopaedica Scandinavica* 53: 427–435, 2009; doi:10.3109/17453678208992237.
155. **Zhao H, Roychoudhury J, Doggett TA, Apte RS, Ferguson TA.** Age-dependent changes in FasL (CD95L) modulate macrophage function in a model of age-related macular degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 54: 5321–5331, 2013; doi:10.1167/iovs.13-12122.

## **7. Anhang**

### **Danksagung**

An dieser Stelle bedanke ich mich bei allen Mitarbeitern der Unfallchirurgie für die Bereitstellung der hier verwendeten Daten, eines Arbeitsplatzes sowie der täglichen Unterstützung.

Ein großes Dankeschön an meinen Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Michael Frink sowie meinen Betreuer Herrn Professor Dr. med. Philipp Lechler, für die Ermöglichung dieser Arbeit und die ausgezeichnete Betreuung in den letzten Jahren.

Meinen zusätzlichen Dank möchte ich Frau Petra Heuser aussprechen, die mich mit ihrer freundlichen und hilfsbereiten Art in der Beschaffung der Patientenakten unterstützte.

Zutiefst zu Dank verpflichtet bin ich meiner Familie und meinen Freunden, die mir während der gesamten Arbeitsphase auch in schwierigen Zeiten stets zur Seite gestanden haben.

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Die Auswirkung von Immunsuppression auf den perioperativen Verlauf in der Versorgung von Patienten mit Frakturen des proximalen Femur“ in der Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie unter Leitung Herrn Prof. Dr. med. Frink mit Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. med. Lechler ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Ich versichere, dass ich sämtliche wörtlichen oder sinngemäßen Übernahmen und Zitate kenntlich gemacht habe.

Mit dem Einsatz von Software zur Erkennung von Plagiaten bin ich einverstanden.

Vorliegende Arbeit wurde bisher nicht veröffentlicht.

Hamburg, den 27.01.2020



## **Verzeichnis akademischer Lehrer**

Meine akademischen Lehrer waren die Damen/Herren:

In Marburg: Adamkiewicz, Alter, Barth, Bartsch, Baum, Baumann, Becker, Bette, Best, Berger, Bertoune, Bien, Bliemel, Bösner, Bohlander, Carl, Cetin, Cordes, Cottebrune, Czubayko, Daut, Dempfle, Del Rey, Decher, Dietz, Dinges, Dodel, Donner-Banzhoff, Eickmann, Ellenrieder, Eberhart, Efe, Eivazi, Fendrich, Feuser, Fritz, Fuchs-Winkelmann, Geks, Goetze, Görg, Greene, Gress, Hegele, Hertl, Heverhagen, Höffken, Holland, Hoyer, Hundt, Jaques, Jerentrupp, Josephs, Kann, Kaufmann, Kill, Kim-Berger, Kinscherf Kircher, Kiriazidis, Klose, Knöppel, Köhler, Koczulla, Kolb-Niemann, König, Konrad, Koolmann, Kühne, Kühnert, Kroh, Kruse, Leonhardt, Lill, Lingenfelder, Lohoff, Mahnke, Magel, Maier, Meissner, Merte, Mirow, Moll, Moosdorf, Mueller, Neubauer, Neumüller, Nikolaizik, Nimsky, Oertel, Oliver, Opitz, Pagenstecher, Plant, Preisig-Müller, Printz, Quaschner, Ramaswamy, Reese, Renz, Richter, Riemer, Röhm, Ruchholtz, Schade, Schäfer, Schmidt, Schieffer, Schoner, Schu, Schul, Schütz, Seifart, Seipelt, Seitz, Sekundo, Sevinc, Sommer, Stahl, Steiniger, Strzelczyk, Teymoortash, Thieme, Thum, Timmesfeld, Vogelmeier, Vogt, Wagner, Waldmann, Weihe, Werner, Westermann, Wiegand, Wilhelm, Wiesmann, Wrocklage, Wulf, Zemlin, Ziring, Zoremba

In Porz, Deutschland: Holtmeier, Horlitz, Kroesen, Strunk

In Berlin, Deutschland: Heinz, Hellweg, Müller, Sterzer

In Tucson, Vereinigte Staaten von Amerika: Constantino, Piedrahita, Schilling

## Lebenslauf

Name, Vorname: Reußner, Bettina

Geburtsdatum: 26. September 1989

Geburtsort: Neumünster

Familienstand: Ledig

Konfession: Evangelisch

### Beruflicher Werdegang

10/2016 Beginn der Weiterbildung als Assistenzärztin für Innere Medizin, Abteilung für Pneumologie, Asklepios Klinik Harburg, Hamburg

### Studium

05/2016 Absolvierung des 3. Staatsexamens (Note 1)

10/2014 Absolvierung des 2. Staatsexamens (Note 2)

09/2011 Absolvierung des 1. Staatsexamens (Note 1,5)

01/2010 Aufnahme in die Studienstiftung des deutschen Volkes

09/2009 Beginn des Medizinstudiums an der Philipps-Universität Marburg

Praktisches Jahr

12/2015 – 04/2016

Klinikum für Psychiatrie und Psychotherapie,  
Campus Charité Mitte, Berlin

09/2015 - 12/2015

Innere Medizin, Krankenhaus Porz am Rhein,  
Köln

05/2015 - 09/2015

Chirurgie, Tucson Medical Center, Arizona,  
USA

Promotionsvorhaben:

„Die Auswirkung von Immunsuppression auf  
den perioperativen Verlauf in der Versorgung  
von Patienten mit Frakturen des proximalen  
Femurs“ Leitung: Prof. Dr. med. Frink, Klinik  
für Unfall-, Hand- und  
Wiederherstellungschirurgie,  
Universitätsklinikum Marburg

Famulaturen

09/2013

Internistische Notaufnahme,  
Universitätsklinikum Marburg

03/2013

Pädiatrie, Schwerpunkt Neurologie,  
Universitätsklinikum Marburg

09/2012

Allgemeinmedizin, Praxis Dr. med. Wächtler,  
Thielsen und Dr. med. Marxen, Schleswig

03/2012 Gynäkologie und Geburtshilfe  
Marienkrankenhaus, Hamburg

Schulische Ausbildung

2000-2009 Gymnasium Lornsenschule Schleswig,  
Abschluss: Abitur (Numerus clausus 1,5)

1996-2000 Grund- und Hauptschule Wittorf

Sprachen

Englisch Fließend

Französisch Gute Kenntnisse