

Aus der

Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen

Abteilung VIII, Medizinische Onkologie und Pneumologie,

**"Retrospektive Analyse der Ursachen, Diagnostik und  
Therapie  
pulmonaler Hämorrhagien am Universitätsklinikum  
Tübingen zur Optimierung der aktuellen Versorgung  
und Erarbeitung  
neuer Diagnostik- und Therapiealgorithmen"**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Böhm, Sebastian Thomas**

**2025**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Apl. Professor Dr. U. Lauer

2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. D. Wichmann

Tag der Disputation: 14.07.2025

*Für Toni*

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	17
1.1	Allgemeines .....	17
1.2	Definitionen .....	17
1.3	Pathogenese und Anatomie .....	19
1.4	Ätiologie .....	20
1.5	Diagnostik .....	22
1.5.1	Anamnese .....	23
1.5.2	Körperliche Untersuchung, Vitalparameter .....	24
1.5.3	Laboruntersuchungen .....	26
1.5.4	Echokardiographie/Thoraxsonographie .....	27
1.5.5	Radiologische Diagnostik .....	27
1.5.5.1	Röntgen-Thorax .....	28
1.5.5.2	Computertomographie des Thorax .....	29
1.5.5.3	Angiographie .....	30
1.5.6	Bronchoskopie .....	30
1.5.7	Fächerübergreifende Diagnostik .....	30
1.6	Management .....	31
1.6.1	Management „nicht lebensgefährlicher Hämoptysen“ .....	36
1.6.2	Management „lebensgefährlicher Hämoptysen“ .....	36
1.7	Therapieoptionen .....	37
1.7.1	Bronchoskopische Therapie .....	37
1.7.1.1	Saugung .....	37
1.7.1.2	Kryotherapie .....	37
1.7.1.3	Eiswasser .....	38
1.7.1.4	Vasokonstriktive Substanzen .....	38
1.7.1.5	Tranexamsäure .....	38
1.7.1.6	Fibrinogen/Thrombin .....	38
1.7.1.7	ORC - Oxidized regenerated Cellulose .....	39
1.7.1.8	Blockierende Verfahren .....	39
1.7.1.9	Einseitige Intubation .....	39
1.7.1.10	Ballontamponade .....	39
1.7.1.11	Tamponade (Silikon-Spigot oder Tupfer) .....	40

1.7.1.12	Argon-Plasma-Koagulation (APC), YAG-Laser .....	43
1.7.2	Bronchialarterienembolisation (BAE).....	44
1.7.3	Chirurgische Therapie .....	45
1.7.4	Medikamentöse Blutstillung.....	46
2	Fragestellung .....	48
3	Patientenkollektiv und Methoden .....	49
3.1	Studienpopulation .....	49
3.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	49
3.3	Datenerhebung .....	50
3.4	Patientenspezifische Parameter .....	51
3.4.1	Allgemeines und demographische Daten .....	51
3.4.2	Verlauf .....	54
3.4.2.1	Aufnahmemodalitäten und Intensivaufenthalt.....	54
3.4.3	Diagnostik.....	54
3.4.4	Therapie .....	56
3.4.4.1	Medikamentöse Therapie und Transfusionen .....	56
3.4.4.2	Endoskopische Therapie .....	56
3.4.4.3	Angiographie/Embolisation.....	57
3.4.4.4	Bestrahlung .....	57
3.4.4.5	Operative Versorgung .....	57
3.5	Statistische Analyse .....	58
4	Ergebnisse.....	59
4.1	Charakteristika der Studienpopulation .....	59
4.1.1	Studienpopulation.....	59
4.1.1.1	ICD 10 Code.....	59
4.1.1.2	Alter bei Aufnahme.....	60
4.1.1.3	Body-Mass-Index .....	61
4.1.1.4	Herkunft.....	61
4.1.1.5	Nikotinabusus.....	62
4.1.1.6	Vorerkrankungen.....	62
4.1.1.7	ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status bei Aufnahme/Erstereignis .....	64
4.1.1.8	Antikoagulation.....	65
4.1.2	Blutungsursachen, -quelle, -lokalisation und – rezidive .....	67

4.1.2.1	Blutungsursache.....	67
4.1.2.2	Blutungsquelle.....	68
4.1.2.3	Blutungslokalisierung.....	68
4.1.2.4	Blutungsrezidive .....	69
4.2	Verlauf.....	70
4.2.1	Aufnahmemodalitäten.....	70
4.2.2	Ersteinschätzung.....	72
4.2.3	Intensivaufenthalt .....	74
4.2.4	Krankenhausaufenthaltsdauer.....	74
4.2.5	Mortalität.....	75
4.3	Diagnostik .....	76
4.3.1	Anamnese .....	76
4.3.2	Labor .....	76
4.3.2.1	Hämoglobin .....	77
4.3.2.2	Gerinnungswerte .....	78
4.3.2.3	Nierenwerte .....	79
4.3.2.4	Entzündungswerte.....	80
4.3.2.5	Laktatdehydrogenase (LDH) .....	81
4.3.2.6	Sauerstoffsättigung und Blutgaswerte.....	81
4.3.2.7	Immunpathologische Diagnostik.....	83
4.3.2.8	Quantiferontest und weiterführende Tuberkulosediagnostik.....	83
4.3.3	Radiologische Diagnostik .....	84
4.3.3.1	Röntgen-Thorax .....	84
4.3.3.2	Computertomographie.....	85
4.3.4	Endoskopische Diagnostik .....	86
4.3.5	Gastroskopie .....	88
4.3.6	Hals-Nasen-Ohren-Abteilung .....	88
4.4	Therapie.....	89
4.4.1	Antibiotische Therapie .....	89
4.4.2	Hustenstillung.....	89
4.4.3	Systemische Gerinnungsoptimierung .....	89
4.4.4	Transfusion.....	89
4.4.5	Bronchoskopische Therapie .....	90
4.4.5.1	Erste endoskopische Untersuchung.....	91

4.4.5.2	Zweite endoskopische Untersuchung.....	92
4.4.5.3	Dritte endoskopische Untersuchung.....	94
4.4.5.4	Vierte endoskopische Untersuchung.....	95
4.4.6	Angiographie/Embolisation.....	96
4.4.7	Bestrahlung .....	97
4.4.8	Operative Versorgung .....	97
4.5	Risikofaktoren für einen schweren Verlauf.....	97
4.5.1	30-Tage Überlebenswahrscheinlichkeit von Patientinnen und Patienten in Abhängigkeit der Blutungsursache .....	98
4.5.1.1	Subgruppenanalyse der Patientinnen und Patienten mit Infektionen.....	99
4.5.1.2	Subgruppenanalyse der Patientinnen und Patienten mit Malignomen.....	101
4.5.1.3	Subgruppenanalyse der Patientinnen und Patienten mit Gerinnungsstörungen.....	102
4.5.2	Gegenüberstellung der 30-Tage Überlebenswahrscheinlichkeit von Patientinnen und Patienten i.R. eines Blutungsereignisses mit und ohne intensivmedizinische Betreuung .....	104
4.5.2.1	Subgruppenanalyse der Patientinnen und Patienten die auf der Intensivstation betreut wurden.....	105
4.5.3	Risikofaktoren, die das Überleben i.R. einer pulmonalen Blutung beeinflussen.....	107
4.5.4	Diagnostische und therapeutische Maßnahmen die das Überleben beeinflussen.....	108
4.5.5	Risikofaktoren, die einen intensivmedizinischen Aufenthalt beeinflussen.....	109
4.5.6	Risikofaktoren, die die Krankenhausaufenthaltsdauer beeinflussen 111	
4.5.7	Prädiktive Faktoren, die einen verlängerten Krankenhausaufenthalt vorhersagen.....	112
5	Diskussion .....	114
5.1	Darstellung des Patientenkollektivs.....	114
5.2	Innerklinischer Verlauf.....	117
5.2.1	Diagnostik.....	119
5.2.1.1	Allgemeine Diagnostik .....	119
5.2.1.2	Radiologische Diagnostik .....	120
5.2.1.3	Endoskopische Diagnostik .....	121

5.2.2	Therapie .....	122
5.2.2.1	Allgemeine Therapie.....	122
5.2.2.2	Bronchoskopische Therapie .....	123
5.2.2.3	Bronchialarterienambolisation .....	125
5.2.2.4	Bestrahlung .....	125
5.2.2.5	Operative Versorgung .....	125
5.3	Risikofaktoren für einen schweren Verlauf.....	126
5.4	Schlussfolgerung.....	134
6	Zusammenfassung .....	138
7	Literaturverzeichnis.....	141
8	Erklärung zum Eigenanteil .....	147
9	Danksagung.....	148

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADP-Rez.-Hemmer	Adenosin-Diphosphat-Rezeptor-Hemmer
AIDS	acquired immune deficiency syndrome (englisch) erworbenes Immunschwächesyndrom (deutsch)
Amp.	Ampulle
ANA	antinukleäre Antikörper
ANCA	Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper
APC	Argon-Plasma-Koagulation
art.	Arteriell
Art. H.	Arterielle Hypertonie
ASS	Aspirin
AUC	Area under the curve (englisch); Fläche unter der Kurve (deutsch)
BAE	Bronchialarterienembolisation
Bds.	beidseits
BGA	Blutgasanalyse
BIPO	Bipolare Pinzette zur Koagulation mittels Strom
BMI	Body-Mass-Index (englisch); Körpermasseindex (deutsch)
BSK	Bronchoskopie
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa

CAR	Chimärer Antigen Rezeptor
CF	Cystische Fibrose
chron.	chronisch
chron. NI	chronische Niereninsuffizienz
CI	Confidence Interval (englisch); Konfidenzintervall (deutsch)
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
d	day (englisch) Tag (deutsch)
D.m.	Diabetes mellitus
DIC	disseminated intravascular coagulation (englisch); disseminierte intravasale Gerinnung (deutsch)
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
etc.	et cetera
et al.	et alii
E-Zigarette	Elektronische Zigarette
FFP	Fresh Frozen Plasma
g/dl	Gramm/Deziliter
GFR-MDRD	glomeruläre Filtrationsrate - Modification of Diet in Renal Disease
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
Gp IIb/IIIa-Hemmer	Glycoprotein IIb/IIIa-Hemmer

h	hour (englisch), Stunde (deutsch)
HB	Hauptbronchus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HMPV	Humanes Metapneumovirus
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HR	Hazard-Ratio
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICU	Intensive-Care-Unit (englisch); Intensivstation (deutsch)
inkl.	inklusive
INR	International Normalized Ratio
i.R.	im Rahmen
ITP	idiopathisch thrombozytopenische Purpura
kap.	kapillär
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAE	Lungenarterienembolie
LDH	Laktatdehydrogenase
li. OL	Linker Oberlappen
li. UL	Linker Unterlappen
Lsg.	Lösung
LVAD	Left Ventricular Assist Device
LZ	Leberzirrhose
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
Max.	maximal

mg	Milligramm
mg/dl	Milligramm/Deziliter
mg/kg KG	Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht
min.	Minute
ml	Milliliter
ML	Mittellappen
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MOTT	mycobacteria other than tuberculosis (englisch) nichttuberkulöse Mykobakterien (deutsch)
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
n	Stichprobe
NaCl	Natriumchlorid
NOAK	Neue orale Antikoagulanzen
NMH	niedermolekulares Heparin
NSCLC	Non-small cell lung cancer (englisch); Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (deutsch)
o.n.A.	ohne nähere Angaben
ORC	Oxidized regenerated Cellulose
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
pCO <sub>2</sub>	Kohlendioxidpartialdruck
PH	Pulmonale Hypertonie
pO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
PPSB	Prothrombinkonzentrat
PTT	Partial Thromboplastin Time (englisch) Partielle Thromboplastinzeit (deutsch)
Pulm. Met.	Pulmonale Metastasen
p-Wert	Signifikanzwert (lat. probabilitas)

R	Korrelationskoeffizient
Re. OL	rechter Oberlappen
Re. UL	rechter Unterlappen
ROC	Receiver Operating Characteristic
s.	siehe
sek.	Sekunden
SEM	standard area of the mean
SCLC	Small cell lung cancer (englisch); Kleinzelliges Lungenkarzinom (deutsch)
Tab.	Tabelle
Tausd./ $\mu$ l	Tausend/Mikroliter
TBC	Tuberkulose
Trpf.	Tropfen
U/l	Units/Liter
UFH	unfraktioniertes Heparin
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
USA	United States of America (englisch); Vereinigte Staaten von Amerika (deutsch)
Vasc.	Vaskulitis
V.a.	Verdacht auf
v.a.	vor allem
YAG-Laser	Yttrium-Aluminium-Granat-Laser
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach
$\mu$ g/kg KG	Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht
%	Prozent
®	eingetragenes Warenzeichen
<	kleiner als
>	größer als

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Hämoptysen im Rahmen einer Infarktpneumonie bei Lungenarterienembolie.....	28
Abbildung 2: Hämoptysen im Rahmen einer Infarktpneumonie bei beidseitiger Lungenarterienembolie.....	30
Abbildung 3: Algorithmus bei Hämoptysen, der „Freiburger Weg“ nach Hümmler .....	32
Abbildung 4: Diagnostischer Algorithmus bei Hämoptysen/Hämoptoe nach Costabel .....	33
Abbildung 5: Algorithm of multidisciplinary management of massive hemoptysis nach Sakr .....	34
Abbildung 6: Ablauf in Diagnostik und Therapie von Hämoptysen nach Ittrich	35
Abbildung 7: endobronchial einliegender Fogartykatheter .....	40
Abbildung 8: Watanabe Spigots NOVATECH® EWS™ .....	41
Abbildung 9: endobronchial einliegende Watanabe Spigots NOVATECH® EWS™ .....	42
Abbildung 10: endoskopisches Bild einer Tupferblockade im Mittellappen .....	43
Abbildung 11: Bronchialarterienembolisation; a) pathologisch veränderte Gefäße im linken Unterlappen, b) technisch erfolgreiches Coiling einer Bronchialarterie links mit 6 Microcoils .....	45
Abbildung 12: Selektion der Studienteilnehmer.....	51
Abbildung 13: Geschlechterdistribution .....	59
Abbildung 14: Verteilung der ICD 10 Codes.....	60
Abbildung 15: Alter bei Aufnahme.....	61
Abbildung 16: Vorerkrankungen.....	64
Abbildung 17: ECOG Performance Status .....	65
Abbildung 18: Antikoagulation .....	66
Abbildung 19: Blutungsursachen.....	68
Abbildung 20: Blutungslokalisation.....	69
Abbildung 21: Erstereignisse und Blutungsrezidive.....	69
Abbildung 22: Blutungsrezidive nach aktuellem Fall .....	70
Abbildung 23: Aufnahmemodalität 1.....	71

Abbildung 24: Aufnahmemodalität 2.....	72
Abbildung 25: Ersteinschätzung retrospektiv .....	73
Abbildung 26: Ersteinschätzung der Schwere der pulmonalen Hämorrhagie... 73	
Abbildung 27: Tage Intensivaufenthalt. ....	74
Abbildung 28: Krankenhaus-Aufenthaltsdauer. ....	75
Abbildung 29: Mortalität im Rahmen der Blutung .....	76
Abbildung 30: Hämoglobinverlauf; a) geschlechtsspezifischer Unterschied des Aufnahme Hb Wertes; b) Verlaufsbestimmung des Hb Wertes, Männer, c) Verlaufsbestimmung des Hb Wertes, Frauen; d) prozentuale Änderungen des Hb Wertes im Verlauf .....	78
Abbildung 31: Kapilläre oder arterielle BGA bei Aufnahme. ....	82
Abbildung 32: Kapilläre oder arterielle BGA im Verlauf. ....	83
Abbildung 33: Ursachen für eine pulmonale Blutung im Röntgen-Thorax .....	85
Abbildung 34: Nachweis und Lokalisation einer pulmonalen Blutung im CT-Thorax .....	86
Abbildung 35: Endoskopischer Nachweis und Lokalisation einer pulmonalen Blutung .....	87
Abbildung 36: Bronchoskopien pro Fall.....	88
Abbildung 37: Therapien i.R. der ersten Endoskopie .....	92
Abbildung 38: Therapien i.R. der zweiten Endoskopie .....	93
Abbildung 39: Therapien i.R. der dritten Endoskopie .....	95
Abbildung 40: Therapien i.R. der vierten Endoskopie .....	96
Abbildung 41: 30-Tage Überlebenswahrscheinlichkeit von Patientinnen und Patienten in Abhängigkeit der Blutungsursache; a) Bronchiektasen, b) Herzinsuffizienz, c) Vaskulitis, d) Trauma, e) sonstige, f) iatrogen, g) unbekannt, h) Infektion, i) Tumor, j) Gerinnungsstörung.....	99
Abbildung 42: Gegenüberstellung der 30-Tage Überlebenswahrscheinlichkeit von Patientinnen und Patienten i.R. eines Blutungsereignisses mit und ohne intensivmedizinische Betreuung .....	104
Abbildung 43: Blutungsursachen in der Subgruppe der intensivmedizinisch Betreuten Patientinnen und Patienten.....	106

Abbildung 44: Risikofaktoren, die das Überleben beeinflussen (multifaktorielle Analyse) .....	108
Abbildung 45: Diagnostische und therapeutische Maßnahmen die das Überleben beeinflussen.....	109
Abbildung 46: Risikofaktoren, die einen intensivmedizinischen Aufenthalt beeinflussen (multifaktorielle Analyse) .....	110
Abbildung 47: Risikofaktoren, die die Krankenhausaufenthaltsdauer beeinflussen (multifaktorielle Analyse) .....	112
Abbildung 48: Prädiktive Faktoren, die einen verlängerten Krankenhausaufenthalt vorhersagen; a) SO <sub>2</sub> , b) LDH, c) Thrombozyten, d) CRP.....	113
Abbildung 49: Diagnostik und Therapiealgorithmus i.R. von Hämoptysen .....	137

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Definitionen Hämoptysen, Hämoptoe, Pseudohämoptysen, lebensgefährliche Hämoptysen, nicht lebensgefährliche Hämoptysen.....	18
Tabelle 2: Geographische Schwankungen in der Ätiologie von Hämoptysen aus uptodate 2024 .....	21
Tabelle 3: anamnestische Hinweise zur Genese von Hämoptysen adaptiert nach Costabel .....	24
Tabelle 4: klinische Hinweise zur Genese von Hämoptysen nach Costabel ....	25
Tabelle 5: medikamentöse Blutstillung bei Hämoptysen nach Costabel .....	47
Tabelle 6: ICD-10 Codes .....	49
Tabelle 7: ECOG Performance Status. ....	52
Tabelle 8: Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität .....	140
Tabelle 9: Risikofaktoren für ein Blutungsrezidiv .....	140

## **1 Einleitung**

### **1.1 Allgemeines**

Die pulmonale Blutung mit Expektoration von Blut ist ein häufig letales Symptom und bedarf in der Notfallsituation eines schnellen Handelns. Während Crocco et al. 1968 noch über eine Mortalität von 75% im Rahmen lebensbedrohlicher Hämoptysen (definiert als > 600 ml in 48h) berichteten, wird die Mortalität in neueren Studien zwischen 7 und 31 Prozent angegeben [1-4].

Um die richtigen diagnostischen und therapeutischen Schritte in einer Notfallsituation einzuleiten, bedarf es einer guten Kenntnis über die zugrundeliegende Physiologie/Pathophysiologie und Anatomie sowie der möglichen Ursachen und der Behandlungsoptionen.

Der initialen Einschätzung hinsichtlich des Risikos für einen schweren Verlauf kommt eine besondere Bedeutung zu. Bisher identifizierte Risikofaktoren sind z.B. ein fortgeschrittenes Malignom, eine Aspergillus Infektion, die Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung i.R. der Blutung, ausgeprägte radiologische Veränderungen, Alkoholkonsum und Blutungen aus einer Pulmonalarterie [2, 4-6].

In dieser Arbeit soll eine Analyse der Versorgungsqualität pulmonaler Hämorrhagien am Universitätsklinikum Tübingen erfolgen, um daraus einen an die abteilungsinternen Gegebenheiten angepassten Diagnostik- und Therapiealgorithmus zu etablieren. Zudem soll diese Arbeit Kriterien für einen im Einzugsgebiet des Universitätsklinikums Tübingen potenziell schweren Verlauf identifizieren.

### **1.2 Definitionen**

Definitionsgemäß handelt es sich bei Hämoptysen um die Expektoration von geringen Mengen Blut bzw. Blutbeimengungen im Speichel aus dem unteren Respirationstrakt [7]. Hiervon abzugrenzen sind die Pseudohämoptysen, die ihren Ursprung im Bereich der oberen Atemwege oder im Bereich des Gastrointestinaltraktes (Hämatemesis) haben. Unter der Hämoptoe versteht man

die Expektoration größerer Mengen reinen Blutes, das häufig hellrot und schaumig erscheint [7]. Hämoptysen und Hämoptoe aufgrund einer genauen Mengenangabe des expektorierten Blutvolumens einzuordnen, ist in der Klinik nicht praktikabel. Zudem bestehen in der Literatur sehr unterschiedliche Angaben diesbezüglich. Praktikabler erscheint eine Unterteilung in „lebensgefährliche Hämoptysen“ (massive Hämoptysen, Hämoptoe) und „nicht lebensgefährliche Hämoptysen“ anhand klinischer Kriterien wie Vorhandensein einer Atemwegsverlegung, einer Gasaustauschstörung oder einer hämodynamischen Instabilität. Natürlich sollte die Menge des abgehusteten Blutvolumens nicht gänzlich außer Acht gelassen werden. Das geringste Blutvolumen, das eine lebensgefährliche Situation hervorgerufen hatte, ist in der Literatur mit 100ml/24h beschrieben und kann somit als „Richtwert“ genommen werden [8, 9].

<b>Hämoptysen</b>	Expektoration von geringen Mengen Blut bzw. Blutbeimengungen im Speichel aus dem unteren Respirationstrakt.
<b>Hämoptoe</b>	Expektoration größerer Mengen reinen Blutes, das häufig hellrot und schaumig erscheint.
<b>Pseudohämoptysen</b>	Blutungsursprung im Bereich der oberen Atemwege oder im Bereich des Gastrointestinaltraktes (Hämatemesis).
<b>„lebensgefährliche Hämoptysen“ (massive Hämoptysen, Hämoptoe)</b>	Expektoration von Blut (> 100ml/24h) aus dem unteren Respirationstrakt, die mit einer Atemwegsverlegung, einer Gasaustauschstörung oder einer hämodynamischen Instabilität einhergehen.
<b>„nicht lebensgefährliche Hämoptysen“</b>	Expektoration von Blut (<100ml/24h) aus dem unteren Respirationstrakt ohne eine Atemwegsverlegung, eine Gasaustauschstörung oder eine hämodynamische Instabilität.

*Tabelle 1: Definitionen Hämoptysen, Hämoptoe, Pseudohämoptysen, lebensgefährliche Hämoptysen, nicht lebensgefährliche Hämoptysen [2] [12].*

### 1.3 Pathogenese und Anatomie

Grundlage für die Entstehung von Hämoptysen/Hämoptoe bzw. „lebensgefährlichen Hämoptysen“ und „nicht lebensgefährliche Hämoptysen“ ist die Verletzung oder Gefäßpermeabilitätssteigerung von arteriellen oder venösen Blutgefäßen [7].

Die Lunge wird über zwei Kreisläufe mit Blut versorgt; Zum einen über den „kleinen Kreislauf“ bzw. Pulmonalkreislauf; hierzu gehören die Pulmonalarterien, die sauerstoffarmes Blut in die Lunge, genauer gesagt in das Kapillarsystem der Alveolen transportieren. Hier erfolgt der Gasaustausch. Anschließend gelangt das sauerstoffangereicherte Blut in die Pulmonalvenen, über die das Blut zum linken Herzen geführt und dann in den großen Kreislauf eingespeist wird. Die Gefäße des kleinen Kreislaufes werden „Vasa publica“ genannt und gehören zum Niederdrucksystem in dem der Blutdruck physiologisch nicht höher als ca. 20 mmHg beträgt.

Dem gegenüber steht das Hochdrucksystem, welches dem „großen Kreislauf“ zugehörig ist. Hier herrschen wesentlich höhere Drücke (Systemdrücke). Relevant für die Lungenversorgung sind hier die Bronchialarterien (Rami bronchiales) und die Bronchialvenen auch „Vasa privata“ der Lunge genannt. [10]. Die Anatomie der Bronchialarterien variiert stark. Nach Cauldwell et al. unterscheidet man 9 Varianten. In der Regel entspringen sie der Aorta descendens [11].

Zwischen beiden Kreisläufen können Anastomosen bestehen. Im Rahmen entzündlicher Veränderungen kann es hier zu strukturellen Gefäßveränderungen und einem vermehrten Blutfluss, auch über Kollateralen, kommen, die das Risiko für schwere pulmonale Blutungen erhöhen [12].

„Lebensgefährliche Hämoptysen“ (massive Hämoptysen, Hämoptoe) haben ihren Ursprung in 90% der Fälle im bronchialarteriellen System. Aufgrund des hohen intravaskulären Druckes der Bronchialarterien ist die Gefahr der Entwicklung von lebensbedrohlichen Blutungen hier deutlich höher und es bedarf einer schnellen therapeutischen Intervention mit dem Ziel der Blutstillung. In ca. 5 % der Fälle ist die Aorta, z.B. im Rahmen einer aortobronchialen Fistel, oder

ein anderes Gefäß des systemischen Kreislaufes (z.B. Intercostalgefäße) Ursprung der Blutung. Selten, ebenfalls 5%, kommt es im Rahmen einer pulmonalarteriellen Blutung zu „lebensgefährlichen Hämoptysen“ [13].

#### **1.4 Ätiologie**

Eine Vielzahl von Erkrankungen können ursächlich für Hämoptysen sein. In bis zu 50 % der Fälle kann jedoch keine Ursache gefunden werden [14].

Die nachvollziehbaren Ursachen unterliegen starken geographischen Schwankungen (s. Tab. 2). So sind z.B. in Industrieländern v.a. Infektionen, Bronchiektasen und Neoplasien führend [15-19].

In den letzten Jahrzehnten ist es in der westlichen Welt zu einer Veränderung gekommen. So ist die Tuberkulose als Ursache für eine pulmonale Blutung in den Hintergrund gerückt. In Entwicklungsländern spielt die Tuberkulose weiterhin eine wichtige Rolle in der Entstehung von pulmonalen Blutungen [15, 16, 20].

### Etiology of massive hemoptysis in international case series

	South Africa <sup>[1]</sup> 1983-1990 (%)	New York City <sup>[2]</sup> 1991-1992 (%)	Jerusalem <sup>[3]</sup> 1980-1995 (%)
Bronchiectasis	51 <sup>¶</sup>	25	20
Tuberculosis	73	16	0
Bronchogenic carcinoma	5	12	15
Aspergilloma/mycetoma	0	12	0
Pneumonia	4	5	23
Bleeding diathesis	0	0	15
Other	10	5	20
Undefined/idiopathic	8	19	0
"Bronchitis"	0	5	7

	Hong Kong <sup>[4]</sup> 2000-2005 (%)	Seoul <sup>[5]</sup> 2005-2010 (%)	Italy* <sup>[6]</sup> 2013-2015 (%)
Bronchiectasis		33	19
Tuberculosis	22	18.5	9 (5 active; 4 inactive)
Bronchogenic carcinoma	55	6	28 (25 primary; 3 metastatic)
Aspergilloma/mycetoma	7	11	1
Pneumonia	8		11
Bleeding diathesis	7		0.5
Other			8
Undefined/idiopathic	2 <sup>Δ</sup>		9
"Bronchitis"			14

Data from:

1. Knott-Craig, C.J., Oosthuizen, J.B., Rossouw, G., et al, *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105:394.
2. McGuinness, G., Beacher, J.R., Harkin, T.J., et al, *Chest* 1994; 105:1155.
3. Hirschberg, B., Biran, I., Glazer, M., Kramer, M., *Chest* 1997; 112:440.
4. Shigemura N, Wan IY, Yu SC, et al. Multidisciplinary management of life-threatening massive hemoptysis: a 10-year experience. *Ann Thorac Surg* 2009; 87:849.
5. Lee BR, Yu JY, Ban HJ, et al. Analysis of patients with hemoptysis in a tertiary referral hospital. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2012; 73:107.
6. Mandoni M, Carlucci P, Job S, et al. Observational multicentre study on the epidemiology of haemoptysis. *Eur Respir J* 2018; 51.

Graphic 66122 Version 2.0

© 2024 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved.

Tabelle 2: Geographische Schwankungen in der Ätiologie von Hämoptysen aus uptodate 2024[24-27][18]

Seltener sind Erkrankungen aus dem Gebiet der Rheumatologie (z.B. Vaskulitiden wie die GPA) [21], Hämostaseologie (z.B. Thrombozytopenien, DIC, etc.), Gynäkologie (Endometriose) [22] und der Genetik (z.B. Ehlers-Danlos-Syndrom, Loey-Dietz-Syndrom) [23]. Auch Fremdkörperaspiration, Traumata,

manche Medikamente/Toxine (z.B. Kokain, E-Zigarette) [24, 25] oder pulmonal vaskuläre Erkrankungen (z.B. Pulmonal- und Bronchialarterienaneurysma, arteriovenöse Malformation, Fisteln) [26] können verantwortlich sein.

Letztlich können alle Ursachen, die zu „nicht lebensbedrohlichen Hämoptysen“ führen auch lebensbedrohliche Verläufe hervorrufen. Zu „lebensbedrohlichen Hämoptysen“ kommt es v.a. bei Bronchiektasen, Tuberkulose, malignen Neoplasien und Aspergillus Infektionen [18, 19].

### **1.5 Diagnostik**

Erstes Ziel der Diagnostik ist die Differenzierung von „lebensbedrohlichen Hämoptysen“ gegenüber „nicht lebensbedrohlichen Hämoptysen“ sowie die Abgrenzung von Pseudohämoptysen.

Aufgrund der potenziellen Gefahr einer Atemwegsverlegung mit konsekutiver respiratorischer Insuffizienz und hämodynamischer Instabilität ist bei „lebensbedrohlichen Hämoptysen“ eine rasche Versorgung dringend notwendig. Diese beinhaltet primär die Sicherung des Atemweges, die Lokalisation der Blutungsquelle und natürlich deren Verschluss. Diese Anforderungen machen ein schnelles, interdisziplinäres Vorgehen unumgänglich.

Zentrale Bedeutung haben hier Anamneseerhebung und klinische Untersuchung, die radiologische Diagnostik und die Bronchoskopie wobei letztgenannter eine Doppelfunktion zukommt. Die Bronchoskopie kann einerseits die Blutungsquelle detektieren, andererseits mittels einer Vielzahl von Optionen (topische Medikation, Ballon- oder Tupperblockade etc.) die Blutung beherrschen und somit die benötigte Zeit schaffen, um weitere diagnostische Schritte zur Ursachenabklärung durchzuführen bzw. zusätzliche Methoden zur Blutstillung (Bestrahlung, Embolisation, Operation) zu evaluieren.

Lebensbedrohliche Hämoptysen sind nach Ibrahim et al. definiert als die Expektoration von Blut mit einem Volumen von mehr als 100ml/24h aus dem unteren Respirationstrakt die mit einer Atemwegsverlegung, einer Gasaustauschstörung oder einer hämodynamischen Instabilität einhergehen [8].

Hieraus folgt, dass für das initiale Management die Anamnese, die Bestimmung der Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung bzw. Blutgasanalyse) [27] und die körperliche Untersuchung wegweisend sind. Natürlich hängt die Erhebung aber vom Zustand des Patienten ab. Die Stabilisierung des Patienten und die Sicherung des Atemweges haben immer Vorrang.

### **1.5.1 Anamnese**

Die Anamnese ist zentraler Baustein in der Diagnostik von Hämoptysen und sollte, wenn möglich, immer der weiteren apparativen Diagnostik vorrausgehen.

Um die Schwere der Hämoptysen einzuschätzen, sollte nach der expektorierten Blutmenge gefragt werden. Da dies für die Patientin/den Patienten häufig schwierig einzuschätzen ist, kann man sich hier mit Quantifizierungshilfen wie z.B. dem bekannten Teelöffel oder der Kaffeetasse behelfen [27]. Hilfreich für die Einschätzung ist auch die Frage seit wann und wie oft die Hämoptysen bereits aufgetreten sind. Eine zusätzlich angegebene Dyspnoe kann Hinweis auf einen lebensgefährlichen Verlauf sein.

Hinweise für die Ursache der Hämoptysen ergeben sich aus begleitenden Symptomen, Krankheitsgeschichte, Medikamentenanamnese (insbesondere Antikoagulation) und der Sozial-, Reise-, Berufs- und Familienanamnese.

Anamnestische Hinweise	Mögliche Ursachen
Antikoagulation	Koagulopathie
Assoziation mit Menses	Pulmonale Endometriose
Dyspnoe/Ödeme	Kardiale Ursache, Lungenarterienembolie
Thorakale Schmerzen	Pleuritis, kardiale Ischämie, Lungenarterienembolie, Trauma
Thrombosezeichen	Lungenarterienembolie
Fieber, produktiver Husten	Pulmonale Infektionen
Bekannte chron. Lungenerkrankung	Bronchiektasen
Nikotinabusus	Chron. Lungenerkrankung, Bronchialkarzinom
Gewichtsverlust	Chron. Lungenerkrankung, Bronchialkarzinom
Bekanntes Malignom	Pulmonale Metastasen
HIV/AIDS, Z.n. Transplantation	Infektion insbesondere Tuberkulose und opportunistische Erreger, Malignom
Auslandsaufenthalte	Tuberkulose
Abdominelle Beschwerden, Teerstuhl, Hämatochezie, Alkoholismus, Zeichen der Leberzirrhose	Blutung aus Gastrointestinaltrakt (Pseudohämoptysen)
Nasenbluten	Blutung aus den oberen Atemwegen (Pseudohämoptysen)

Tabelle 3: anamnestische Hinweise zur Genese von Hämoptysen adaptiert nach Costabel [2].

### 1.5.2 Körperliche Untersuchung, Vitalparameter

Die körperliche Untersuchung inklusive der Erhebung der Vitalparameter dient ebenso wie die Anamnese der Primäreinschätzung, ob ein lebensbedrohlicher Zustand vorliegt oder eintreten könnte. Zudem kann man weitere Indizien hinsichtlich der Genese der Blutung erlangen. Die hier erhebbaren Befunde sind mannigfaltig und sind in Tabelle 4 durch Costabel et al. zusammengefasst.

Klinischer Hinweis	Mögliche Ursache
Kachexie, Heiserkeit, Cushing-Syndrom, Hyperpigmentierung, Horner-Syndrom	Bronchialkarzinom (v.a. SCLC), andere extrapulmonale Malignome
Uhrglasnägel, Trommelschlegelfinger	Bronchialkarzinom, Bronchiektasen, Lungenabszess, chronische Herzinsuffizienz, Herzvitium
Fieber, einseitig (umschriebene) ohrnahe, feinblasige, feuchte Rasselgeräusche	Pneumonie
Druck- und Klopfeschmerz über Stirnhöhlen, mukopurulenten nasales Sekret	Akute bakterielle Infektion der oberen Atemwege, akute bakterielle Sinusitis
Fieber, Tachykardie, Hypoxie, Zyanose, Orthopnoe, Hypertrophie der akzessorischen Atemmuskulatur, Faszthorax, interkostale Einziehungen, spontane Atmung mit Lippenbremse, Giemen, Brummen, hypersonorer Klopfeschall, leise Herztöne	Akute Exazerbation COPD/Emphysem, stenosierendes Bronchialkarzinom (Retentionspneumonie), Pneumonie
Gingivaverdickung, „Maulbeeren“-Gingivitis, Sattelnase, nasale Septumperforation	Granulomatose mit Polyangiitis (GPA)
Herzgeräusch, Pectus excavatum	Mitralklappenstenose
Lymphadenopathie, Kachexie, violettfarbene Hauttumoren	Kaposi-Sarkom
Epistaxis, orofaziale und muköse Teleangiektasien	Morbus Osler-Weber-Rendu
Tachykardie, Tachypnoe, Hypoxie, Zyanose, Orthopnoe, prominente Jugularvenen, S3-Galopp, abgeschwächtes Atemgeräusch, beidseitige feuchte (feinblasige) Nebengeräusche, perkutorische Dämpfung in den basalen Lungenbereichen	Herzinsuffizienz, Ventrikeldysfunktion durch schwere Mitralklappenstenose
Tachykardie, Tachypnoe, Dyspnoe, Hypoxie, fixiert gespaltener 2. Herzton, einseitige Beinbeschwerden (Schwellung, Schmerzen)	Thromboembolie
Tympanisch, hypersonorer Klopfeschall über Lungenspitzen, Kavernen	Tuberkulose
Blasses bis rosafarbenes Hautkolorit	Intoxikation (z.B. CO, Zyanid)

*Tabelle 4: klinische Hinweise zur Genese von Hämoptysen nach Costabel [2]. V.a. = vor allem, SCLC = kleinzelliges Bronchialkarzinom, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, CO = Kohlenstoffmonoxid)*

Ein Hauptaugenmerk sollte im Rahmen der körperlichen Untersuchung auf die Differenzierung von „echten“ Hämoptysen gegenüber Pseudohämoptysen gelegt werden. Hiernach kann entschieden werden, ob eine HNO-ärztliche oder gastroenterologische Diagnostik indiziert ist.

Die zu erhebenden Vitalparameter sind die Herzfrequenz, der Blutdruck, die Atemfrequenz und die Sauerstoffsättigung. Sie dienen der Primäreinschätzung hinsichtlich eines lebensbedrohlichen Verlaufs. Die Temperatur gibt zusätzlich Aufschluss über eine möglicherweise zugrundeliegende Infektion (Pneumonie) bzw. eine Infektion, die konsekutiv durch die Blutansammlung im Respirationstrakt entstanden ist.

### **1.5.3 Laboruntersuchungen**

Zur Abklärung von Hämoptysen kann eine Vielzahl von Laborparametern notwendig sein. In der Akutsituation beschränkt sich der Fokus allerdings auf wenige wichtige Werte. Initial abgenommen werden sollten ein Blutbild mit besonderem Augenmerk auf den Hämoglobinwert und auf die Thrombozyten. Grosu et al. konnten in ihrer retrospektiven Analyse zeigen, dass höhere Hämoglobinwerte mit einem verbesserten Überleben bei Malignom-Patientinnen und Patienten mit milden Hämoptysen verbunden sind (Hazard ratio [HR], 0.78; 95% CI, 0.67–0.91) [28].

Des Weiteren ist zur vollständigen Einschätzung der Gerinnungssituation die Abnahme von Quick/INR und der PTT sinnvoll. Dorji et al. konnten einen Zusammenhang zwischen der Gerinnungssituation (INR) und der Erfolgsrate einer BAE herstellen [29].

Während Chun et al. in ihrer wesentlich kleineren Kohorte keinen Zusammenhang zeigen konnten [30].

Zur Beurteilung der respiratorischen Situation ist eine Blutgasanalyse (kapillär oder arteriell) essenziell. Hinsichtlich des Hämoglobinwertes bleibt noch zu sagen, dass die Gefahr von Hämoptysen nicht durch den Blutverlust, sondern durch die, durch das endobronchiale Blut, entstehende respiratorische

Insuffizienz bis hin zur Asphyxie entsteht. Ein niedriger Hämoglobinwert bei Tumorpatienten ist nach Grosu et al. aber auch mit einem schlechteren Überleben verknüpft. [28].

Im Rahmen der ersten Blutentnahme empfiehlt es sich trotzdem eine Blutgruppenbestimmung sowie eine Kreuzprobe durchführen zu lassen. Bei Bedarf sollten Erythrozytenkonzentrate bereitgestellt werden.

Zusätzlich von Bedeutung i.R. der Gesamtbeurteilung sind Leber-, Nieren- und Entzündungswerte. Je nach Verdachtsdiagnose müssen dann weitere Laboruntersuchungen wie z.B. Urinalysen, Autoantikörperbestimmung oder mikrobiologische/virologische Tests erfolgen.

#### **1.5.4 Echokardiographie/Thoraxsonographie**

Es empfiehlt sich, sofern möglich, eine Echokardiographie durchzuführen. Hierbei können wichtige Erkenntnisse über eine möglicherweise bestehende kardiale Ursache der Hämoptysen gewonnen werden. Eine Rechtsherzbelastung kann z.B. Hinweis für eine ursächliche Lungenembolie sein [31].

Bei V.a. eine Lungenembolie ist die Thoraxsonographie ein diagnostisches Mittel [31]. Die Thoraxsonographie spielt aber insgesamt eine untergeordnete Rolle in der Abklärung von Hämoptysen.

#### **1.5.5 Radiologische Diagnostik**

Die radiologische Diagnostik ist ein zentraler Baustein in der Abklärung von Hämoptysen. Es stehen das konventionelle Röntgenbild des Thorax, die Computertomographie und die Angiographie zur Verfügung.

Ziel der Diagnostik muss es sein, die Blutung zu lokalisieren und die Ursache der Blutung herauszufinden.

### 1.5.5.1 Röntgen-Thorax

Aufgrund der guten Verfügbarkeit, der vergleichbar geringen Strahlenbelastung und der schnellen Durchführbarkeit ist das Röntgenbild ein etabliertes Verfahren in der Hämoptysendiagnostik [32].

Hinsichtlich des Nutzens des Röntgenbildes bestehen in der Literatur sehr unterschiedliche Angaben. So gelingt eine Lokalisation der Blutung in 35-90% der Fälle. Die tatsächliche Ursache der Blutung festzustellen, gelingt nur bei ca. 30 % der Patienten [33, 34].

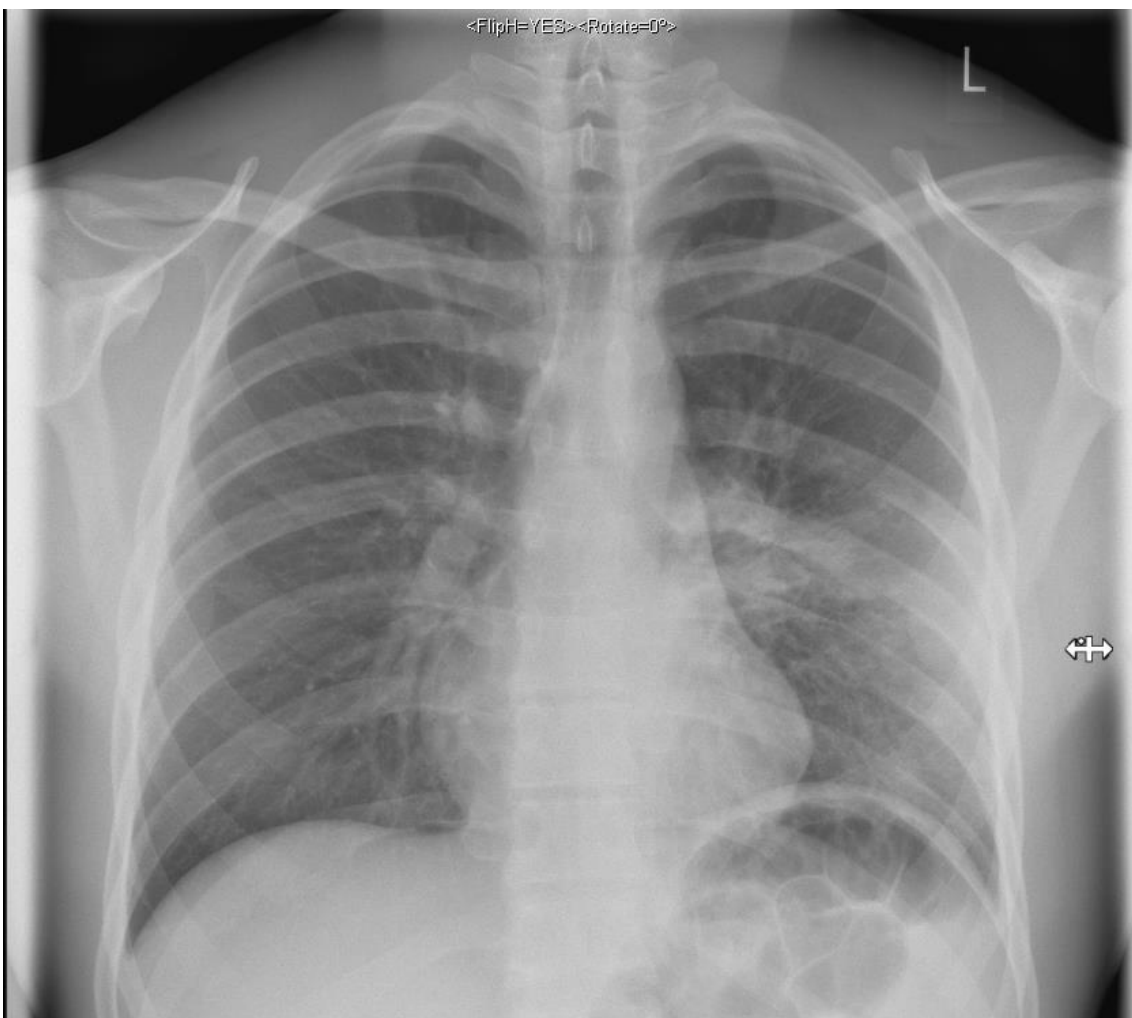


Abbildung 1: Hämoptysen im Rahmen einer Infarktpneumonie bei Lungenarterienembolie; Befund: Infiltrattypische Verschattungen in Projektion auf das linke Lungenunterfeld und das linke Lungenmittelfeld

### 1.5.5.2 Computertomographie des Thorax

Eine Vielzahl von Studien hat die Vorteile der kontrastmittelgestützten Computertomographie im Vergleich zum Röntgenbild und der Bronchoskopie gezeigt. In der Studie von Revel et al. konnte mittels Computertomographie in 77% der Fälle eine Ursache für die Hämoptysen gefunden werden, mittels Bronchoskopie nur in 8%. In der Blutungslokalisierung waren beide Verfahren gleichwertig (70-73%) [33-36].

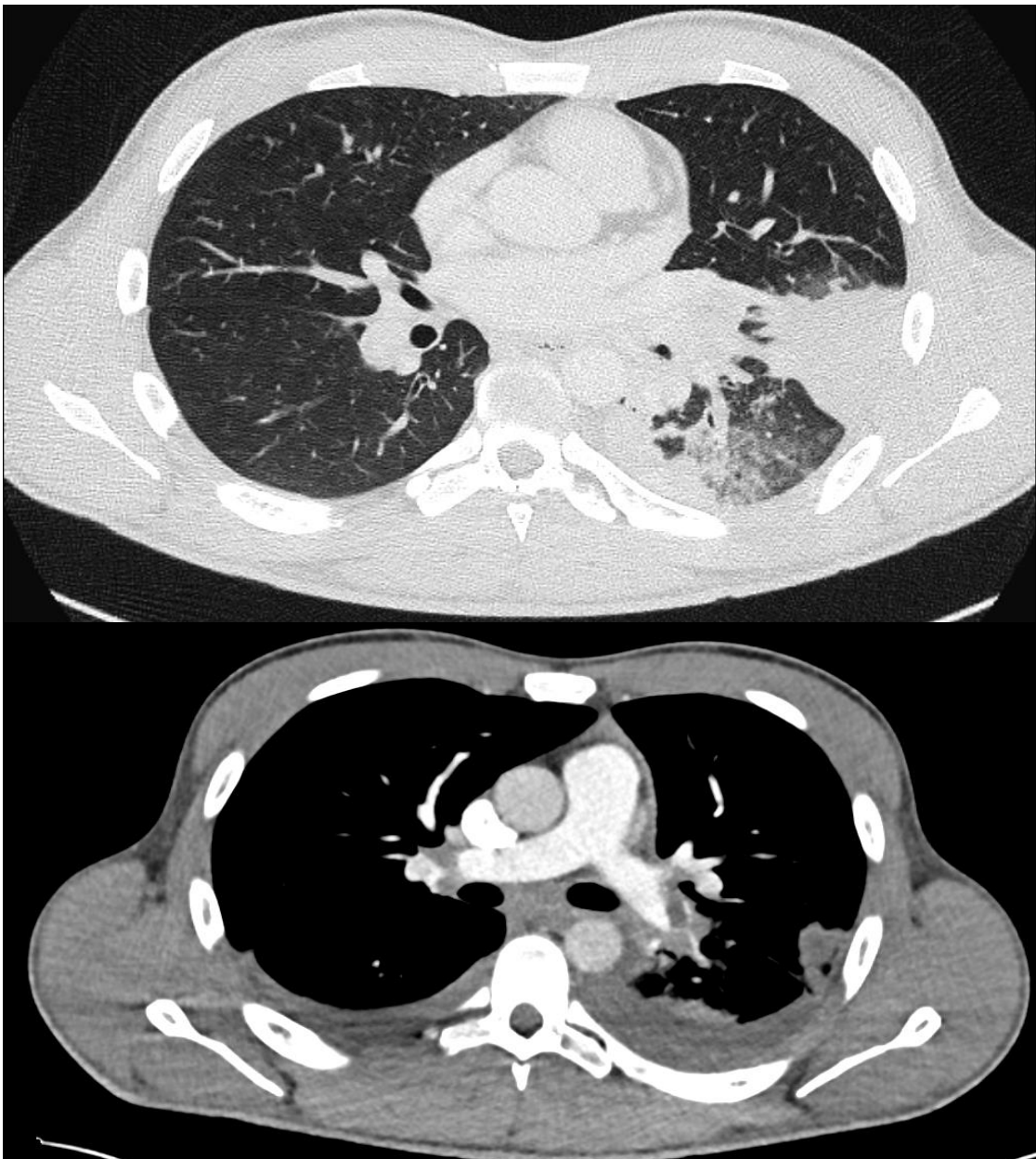


Abbildung 2: Hämoptysen im Rahmen einer Infarktpneumonie bei beidseitiger Lungenarterienembolie.

Die kontrastmittelgestützte Computertomographie bietet die beste Übersicht und kann alle Organe des Thorax, die ursächlich für eine pulmonale Hämorrhagie sein können, darstellen. Zudem ist sie schnell verfügbar und nebenwirkungsarm. Sie bietet zusätzlich wichtige Informationen für weitere therapeutische Informationen. Eine Durchführung ohne Kontrastmittel ist nur bei absoluten Kontraindikationen sinnvoll.

### **1.5.5.3 Angiographie**

Die Angiographie spielt in der primären Diagnostik von Hämoptysen eine untergeordnete Rolle. Sie erfolgt in der Regel mit der Absicht eine Embolisation durchzuführen und ist somit ein wichtiges therapeutisches Instrument [32].

### **1.5.6 Bronchoskopie**

Der Bronchoskopie kommt eine Doppelfunktion zu. Die Bronchoskopie kann einerseits die Blutungsquelle gleichwertig zur Computertomographie detektieren [33], andererseits mittels einer Vielzahl von Optionen (topische Medikation, Ballon- oder Tupferblockade etc.) die Blutung beherrschen und somit die benötigte Zeit schaffen um weiter diagnostische Schritte zur Ursachenabklärung durchzuführen bzw. zusätzliche Methoden zur Blutstillung (Embolisation, Operation) zu evaluieren [13].

### **1.5.7 Fächerübergreifende Diagnostik**

Nicht selten stellt sich im Rahmen der Abklärung von Hämoptysen eine Blutungsquelle im oberen Atemwegstrakt bzw. im Gastrointestinaltrakt heraus [37].

Bei klinischem Verdacht auf Pseudohämoptysen sollte eine Vorstellung in einer Hals-Nasen-Ohren-Abteilung oder in der Gastroenterologie zur Evaluation einer Gastroskopie erfolgen.

## 1.6 Management

Hier sei zuerst nochmals betont, dass aufgrund der potenziell lebensbedrohlichen Situation ein schnelles interdisziplinäres Vorgehen unerlässlich ist. Diagnostik und Therapie gehen Hand in Hand.

Initial ist die Unterscheidung zwischen „lebensgefährlichen Hämoptysen“ (massive Hämoptysen, Hämoptoe) und „nicht lebensgefährlichen Hämoptysen“ anhand klinischer Kriterien wie Vorhandensein einer Atemwegsverlegung, einer Gasaustauschstörung oder einer hämodynamischen Instabilität sowie der expektorierten Blutmenge entscheidend [8].

Sofern möglich sollten die unter 1.5 erwähnten diagnostischen Möglichkeiten (Anamnese, körperliche Untersuchung mit Erhebung der Vitalparameter, Labor, sonographische und radiologische Diagnostik, Bronchoskopie) sukzessive durchgeführt werden.

Natürlich steht aber die Stabilisierung der Patientin/des Patienten und die Sicherung des Atemweges an erster Stelle [38]. Ist die Lokalisation der Blutung bekannt, soll die Patientin/der Patient auf die Seite gelagert werden, auf der die Blutung besteht [13] um das Überlaufen von Blut in die „gesunde Lunge“ zu verhindern und damit die Belüftung aufrechtzuerhalten.

Unterschiedlichste Empfehlungen hinsichtlich des Vorgehens bei Hämoptysen sind beschrieben (s. Abb.3-6). Während sich der Algorithmus von Sakr et al. (Abb. 5) nur auf massive Hämoptysen bezieht und einen Schwerpunkt in der endoskopischen Versorgung setzt, beziehen sich die anderen gezeigten Algorithmen (Abb. 3,4,6) auf die Abklärung von Hämoptysen allgemein und gehen hinsichtlich der endoskopischen Möglichkeiten weniger ins Detail.

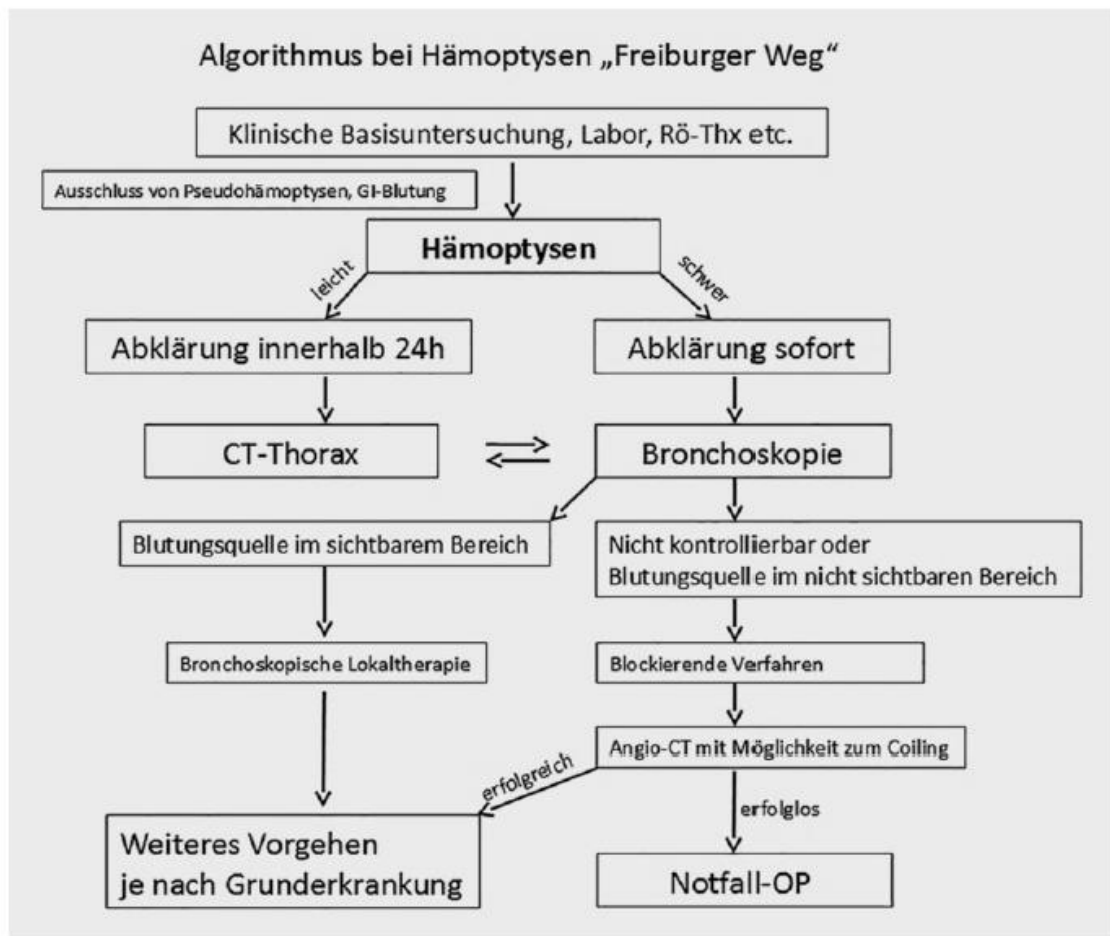


Abbildung 3: Algorithmus bei Hämoptysen, der „Freiburger Weg“ nach Hümmler [1] CT = Computertomographie, RÖ-Thx = Röntgen-Thorax, GI-Blutung = Gastrointestinale Blutung, h = Stunden, OP = Operation

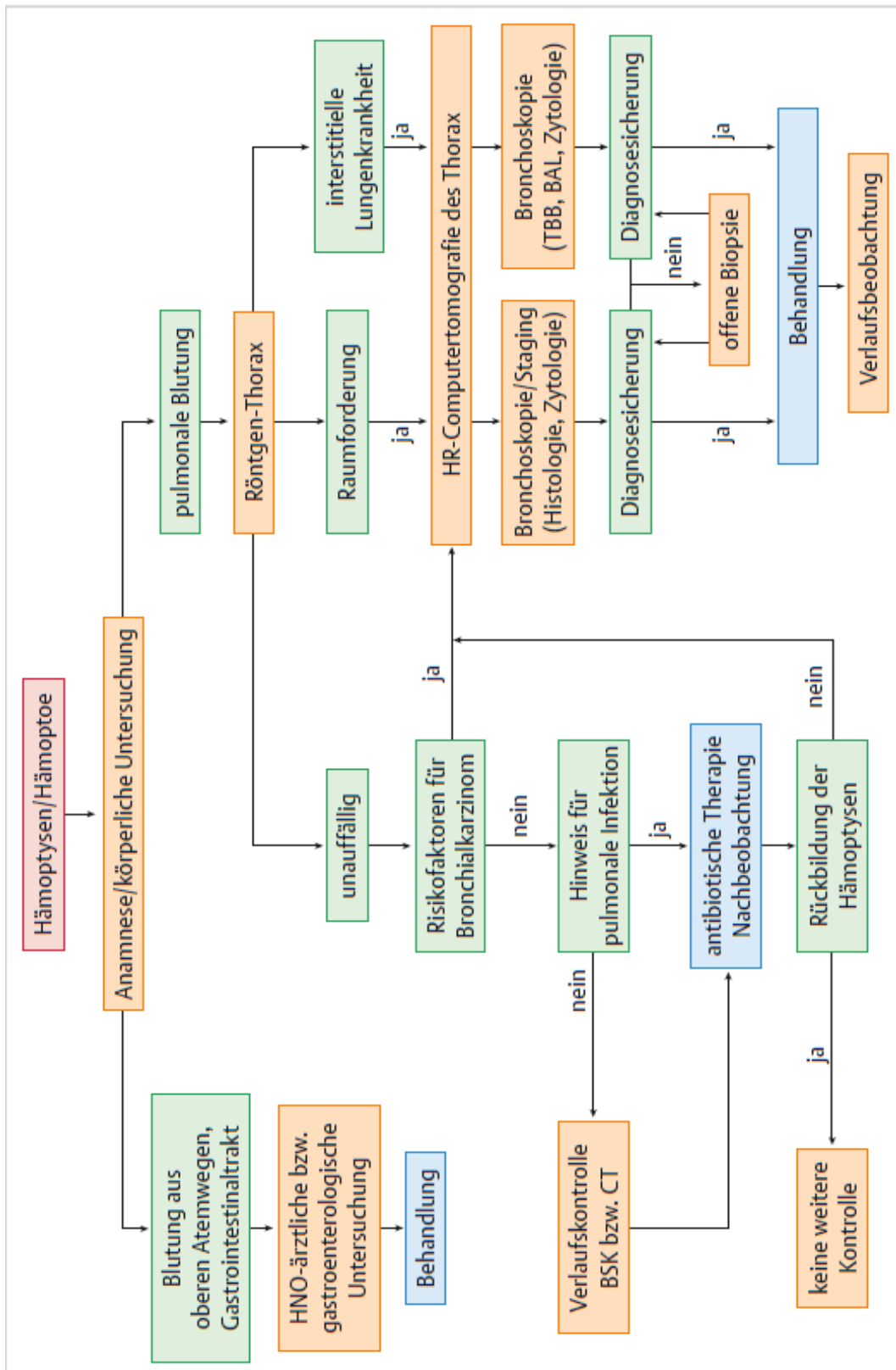


Abbildung 4: Diagnostischer Algorithmus bei Hämoptyesen/Hämoptoe nach Costabel [2]. HR-Computertomographie = high resolution Computertomographie, CT = Computertomographie, TBB = transbronchiale Biopsie, BAL = Bronchoalveoläre Lavage, BSK = Bronchoskopie, HNO = Hals-Nasen-Ohren

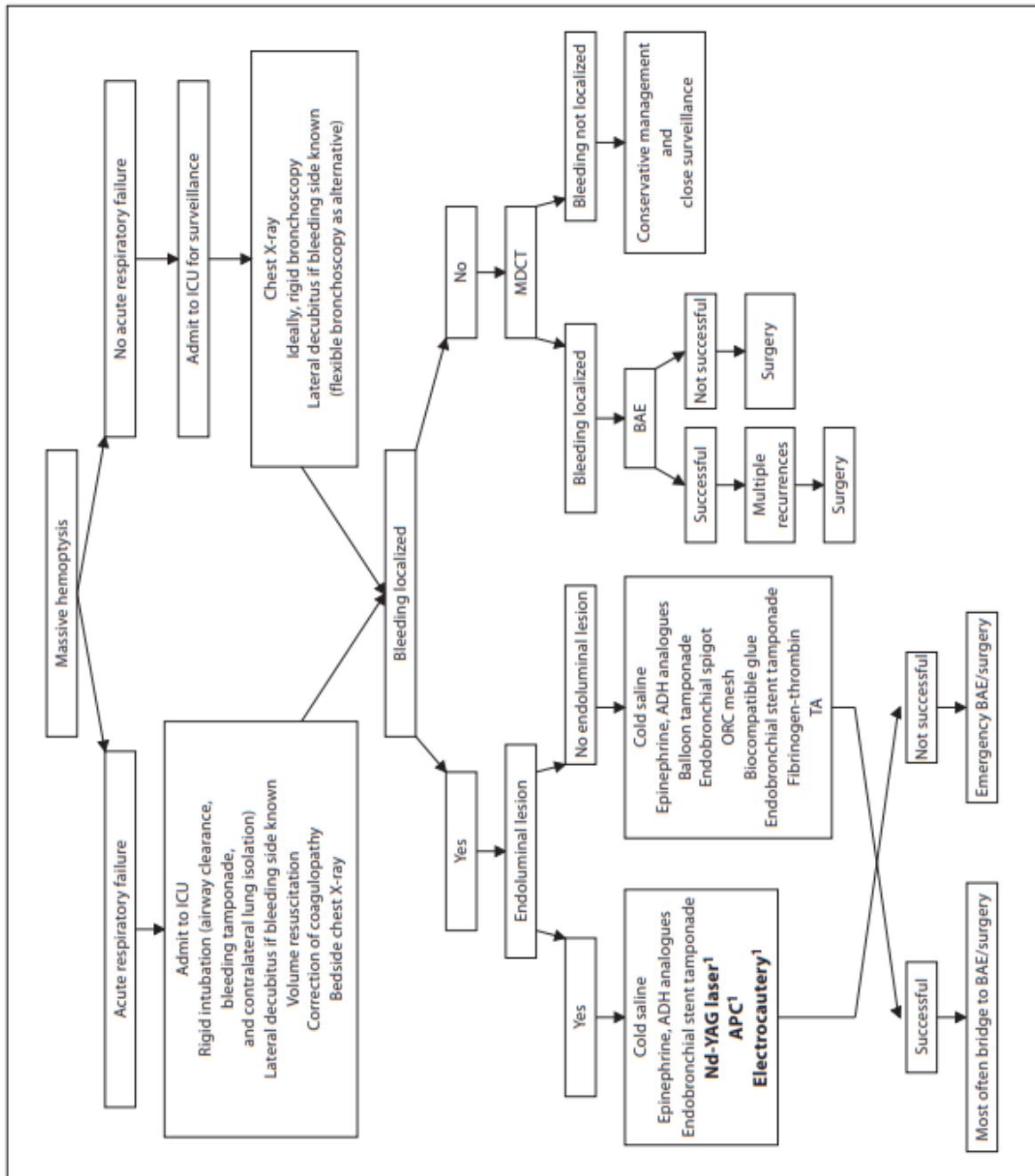


Abbildung 5: Algorithm of multidisciplinary management of massive hemoptysis nach Sakr [3]. ICU = Intensive care unit; ADH = antidiuretic hormone; ORC mesh = oxidized regenerated cellulose mesh. MDCT = multidetector CT. <sup>1</sup> Exclusively for visible endoluminal lesions, BAE = Bronchial Artery Embolization, TA = tranexamacid, APC = Argon-Plasma-Koagulation, YAG-Laser = Yttrium-Aluminium-Granat-Laser

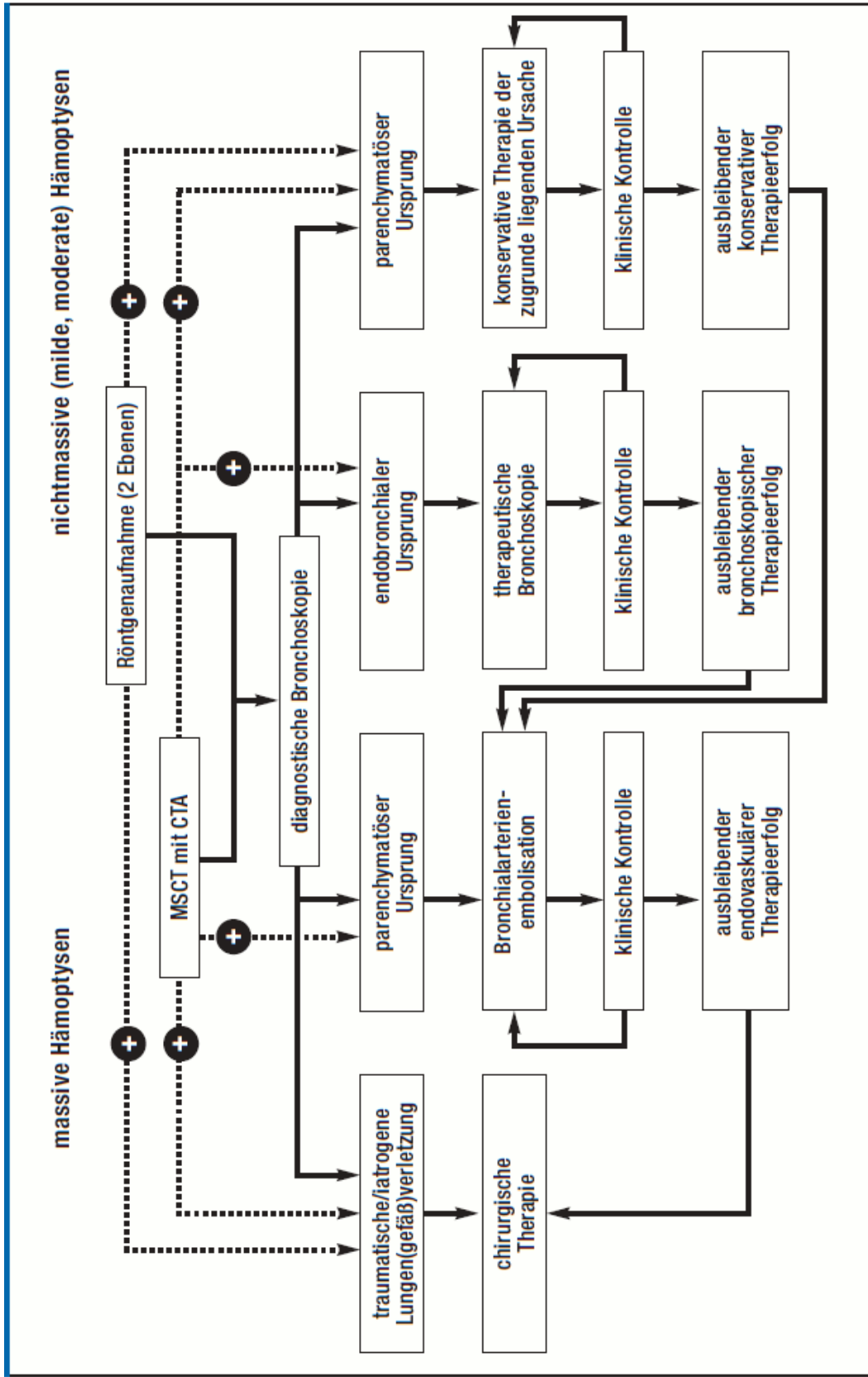


Abbildung 6: Ablauf in Diagnostik und Therapie von Hämoptysen nach Itrich [4]. "+" = eindeutig diagnostisch, CTA = Computertomographische Angiographie, MSCT = Mehrzeilen Computertomographie

### **1.6.1 Management „nicht lebensgefährlicher Hämoptysen“**

Die Schwierigkeit in der Ersteinschätzung von Hämoptysen besteht darin, bedrohliche Verläufe von nicht bedrohlichen zu unterscheiden. Aufgrund dessen muss jede Expektoration von Blut als potenzieller Notfall angesehen werden. Sollten keine Zeichen „lebensgefährlicher Hämoptysen“ bestehen kann die Diagnostik elektiv innerhalb von 24 Stunden erfolgen [39].

### **1.6.2 Management „lebensgefährlicher Hämoptysen“**

Die Stabilisierung des Patienten/der Patientin und die Sicherung des Atemweges stehen an erster Stelle. Ist die Lokalisation der Blutung bekannt, soll der Patient/die Patientin auf die Seite gelagert werden, auf der die Blutung besteht. Eine intensivmedizinische Betreuung ist essenziell. Ziel muss eine zeitnahe Bronchoskopie und falls möglich eine Computertomographie sein.

Es empfiehlt sich eine starre Bronchoskopie oder bei fehlender Expertise eine flexible Bronchoskopie über einen großlumigen Tubus (> 8 mm). Dabei kann im Notfall bei nicht stillbarer Blutung und nach Entfernung des endobronchialen Blutes eine selektive Intubation der nicht betroffenen Lungenseite erfolgen. Alternativ kann auch ein anderes blockierendes Verfahren in Erwägung gezogen werden. Ziel dieser Maßnahmen ist es, die Blutung zu beherrschen und somit die benötigte Zeit zu schaffen, um weiter diagnostische Schritte zur Ursachenabklärung durchführen zu können bzw. zusätzliche Methoden zur Blutstillung (Embolisation, Operation) zu evaluieren.

Aufgrund der Komplexität des Eingriffs und der Notwendigkeit eines im Umgang mit einem Doppellumentubus ausgebildeten Personals ist eine Intubation mit einem Doppellumentubus dem Fachpersonal vorbehalten und sollte erst nach Stabilisierung der Blutung erfolgen [13].

## **1.7 Therapieoptionen**

### **1.7.1 Bronchoskopische Therapie**

An erster Stelle steht die Säuberung der Atemwege. Hierdurch kann bereits eine bessere Oxygenierung erreicht werden. Es empfiehlt sich ein Bronchoskop mit größtmöglichem Arbeitskanal [40].

Ziel der weiteren Untersuchung ist die Detektion der Blutungsquelle. Hierbei unterscheidet man zentrale und periphere Blutungen. Die zentralen Blutungen sind in der Regel einer Lokalthherapie zugänglich, während die peripheren Blutungen aufgrund der endoskopisch nicht zu erreichenden Blutungsquelle nur durch eine „blockierende Therapie“ vorübergehend bis zur definitiven Therapie behandelt werden können [39].

#### **1.7.1.1 Saugung**

Mittels bronchoskopischer Saugung kann einfach und schnell flüssiges Blut aus dem endobronchial System entfernt werden.

Ist eine periphere Blutung lokalisiert und auf ein Segment begrenzt, kann über eine kontinuierliche Saugung via Bronchoskop über mehrere Minuten in Wedge-Position (Bronchoskop liegt fixiert in einem Bronchus und verschließt ihn) versucht werden die Blutung zu stillen (Zavala-Manöver). Pathophysiologische Grundlage der Blutstillung ist der Segmentbronchuskollaps und eine hypoxische Vasokonstriktion (Euler-Liljestrand-Mechanismus) [41].

#### **1.7.1.2 Kryotherapie**

Bei größeren Blutkoageln ist die Saugung häufig ineffektiv und langwierig. Hier hat sich die Kryotherapie zur Extraktion der Blutkoagel als Methode der Wahl etabliert [42, 43].

Auch zur Blutstillung kann bei mildereren Blutungen eine Kryotherapie mit dem Effekt der Vasokonstriktion eingesetzt werden.

#### **1.7.1.3 Eiswasser**

Eiswasser (ca. 4 Grad Celsius) ist seit den 1980er Jahren ein etabliertes Verfahren in der endobronchialen Blutstillung. Conlan et al. konnten bei allen untersuchten Patienten mit massiven Hämoptysen (>600ml/24h) eine Blutstillung mittels Eiswassers erreichen. Das durchschnittliche Eiswasservolumen betrug dabei ca. 500 ml (zwischen 300 und 750 ml). Bei einem Patienten trat eine transiente Sinusbradykardie auf [44].

#### **1.7.1.4 Vasokonstriktive Substanzen**

Die lokale Applikation von vasokonstriktiven Substanzen ist seit Langem als bronchoskopisches Verfahren etabliert, wenngleich auch die Evidenz eher rar ist. Zum Einsatz kommen unterschiedlich verdünnte Adrenalinlösungen,  $\alpha$ -stimulierenden Substanzen wie Noradrenalin oder Nasentropfen (Otriven®, Privin®, Olynth®). Sie können sowohl bei peripheren aber auch für zentrale Blutungen verwendet werden [40, 45].

In unserer Abteilung wird derzeit in der Regel Adrenalin 1 mg auf 10 ml NaCl 0,9% verwendet.

#### **1.7.1.5 Tranexamsäure**

Tranexamsäure wird als Antifibrinolytikum intravenös oder oral regelhaft zur Prophylaxe und Behandlung von Blutungen aufgrund einer lokalen oder generalisierten Hyperfibrinolyse eingesetzt (siehe Fachinformation Cyklokapron®). Tranexamsäure kann aber auch zur lokalen Blutstillung topisch bei endobronchialen Blutungen eingesetzt werden. Die Applikation kann entweder direkt über den Arbeitskanal des Bronchoskops erfolgen oder als Inhalation [46, 47].

#### **1.7.1.6 Fibrinogen/Thrombin**

Die lokale Applikation von Fibrinogen/Thrombin scheint effektiv i.R. von massiven Hämoptysen (definiert nach de Garcia: 150 ml/12h, definiert nach Tsukamoto:

>200 ml, definiert nach Bense: Hämoptysen). Aufgrund der geringen Evidenz besteht hier jedoch keine generelle Empfehlung [48-50].

#### **1.7.1.7 ORC - Oxidized regenerated Cellulose**

Die lokale Applikation von ORC – Oxidized regenerated Cellulose scheint effektiv i.R. von massiven Hämoptysen (definiert nach Valipour: 150 ml/h). Es wird ein Cellulose-Netz mittels Bronchoskop und Zange eingebracht. Aufgrund der geringen Evidenz besteht hier jedoch keine generelle Empfehlung. Aufgrund der Absorption des Materials bestehen zudem Bedenken hinsichtlich eines verzögert eintretenden Blutungsrezidivs [13, 51, 52].

#### **1.7.1.8 Blockierende Verfahren**

Diese Verfahren werden eingesetzt um die Blutung zu stabilisieren und somit Zeit zu schaffen um eine definitive Therapie einleiten zu können [39].

Aufgrund der potenziellen Nebenwirkungen, v.a. der postokklusiven Infektion, sind diese Verfahren nur zeitlich begrenzt anzuwenden. Regelmäßige Kontrollen müssen erfolgen, um mögliche Dislokationen der Tamponaden zu erkennen.

#### **1.7.1.9 Einseitige Intubation**

Im Notfall bei massiven, nicht unmittelbar stillbaren Blutungen kann eine einseitige Intubation erfolgen. Hierzu wird der Tubus im Hauptbronchus des nicht von der Blutung betroffenen Lungenflügels platziert und geblockt [39].

#### **1.7.1.10 Ballontamponade**

Mittels Ballonkatheter erfolgt die Blockade selektiver als mittels einseitiger Intubation. Es kann bis auf Segmentebene blockiert werden (s. Abb. 7) [53].

Das Einbringen des Ballonkatheters gelingt entweder über den Arbeitskanal des Bronchoskops oder aber auch durch das zweite Lumen eines Bronchoflex-Tubus [54].

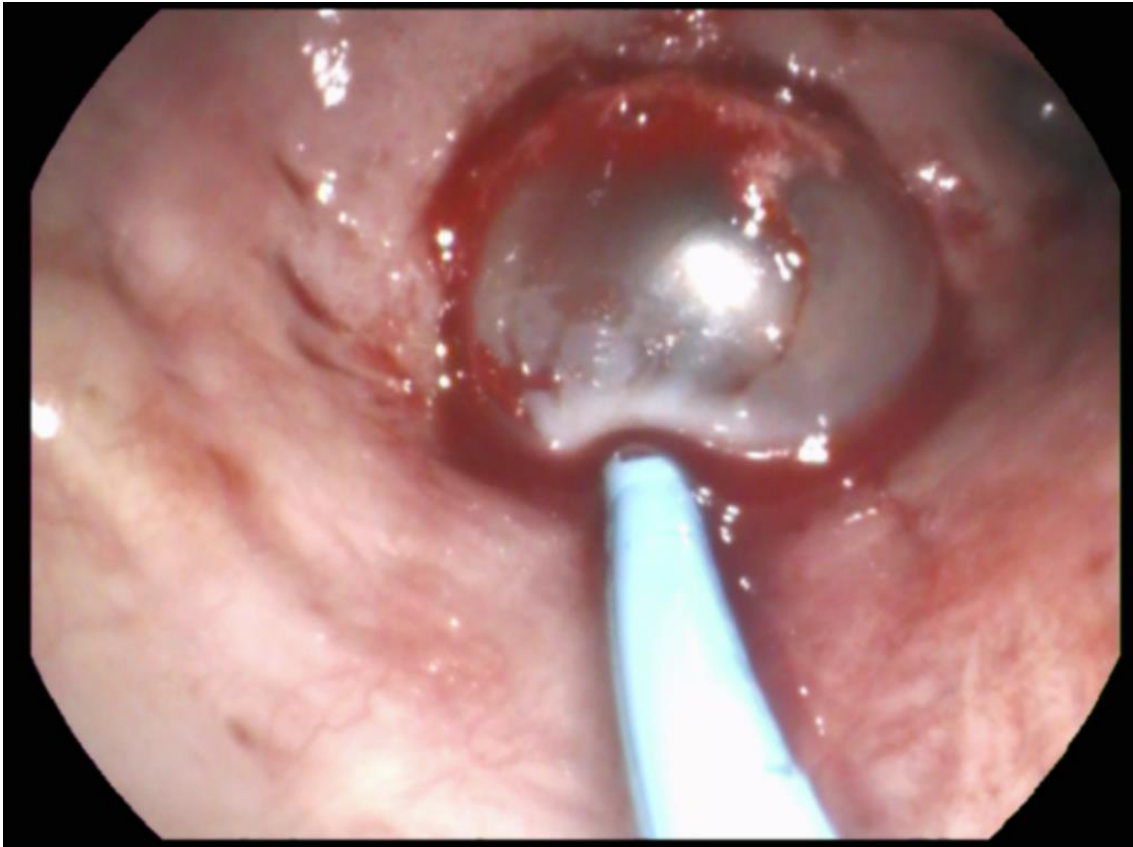


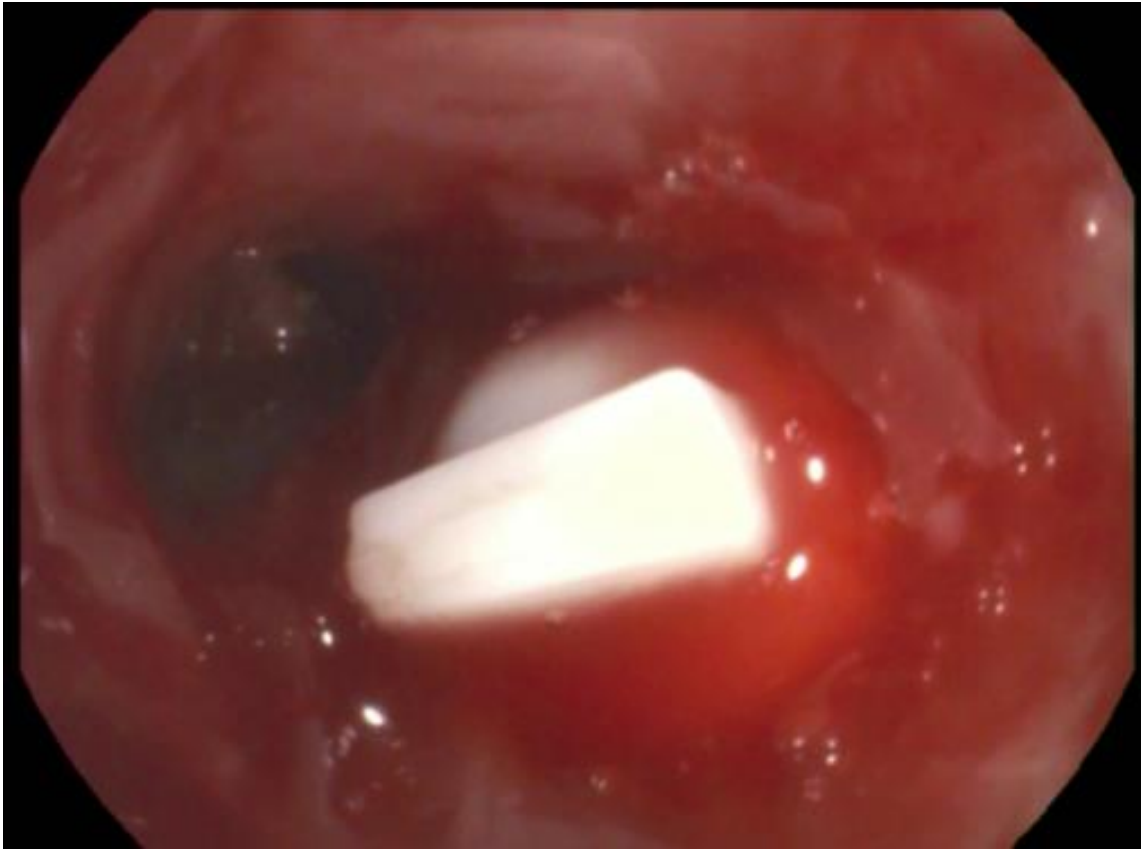
Abbildung 7: endobronchial einliegender Fogartykatheter (eigenes Bild)

#### 1.7.1.11 Tamponade (Silikon-Spigot oder Tupfer)

Durch Tamponaden können Segmente ebenfalls selektiv und effektiv blockiert werden. Hierzu können zum einen Tupfer, häufig getränkt in Suprarenin, verwendet werden, zum anderen kann mit sogenannten Watanabe Spigots (Silikon-Stopfen) gearbeitet werden (s. Abb. 8-10) [55].



*Abbildung 8: Watanabe Spigots NOVATECH® EWS™ (eigenes Bild)*



*Abbildung 9: endobronchial einliegende Watanabe Spigots NOVATECH® EWS™ (mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. B. Atique)*

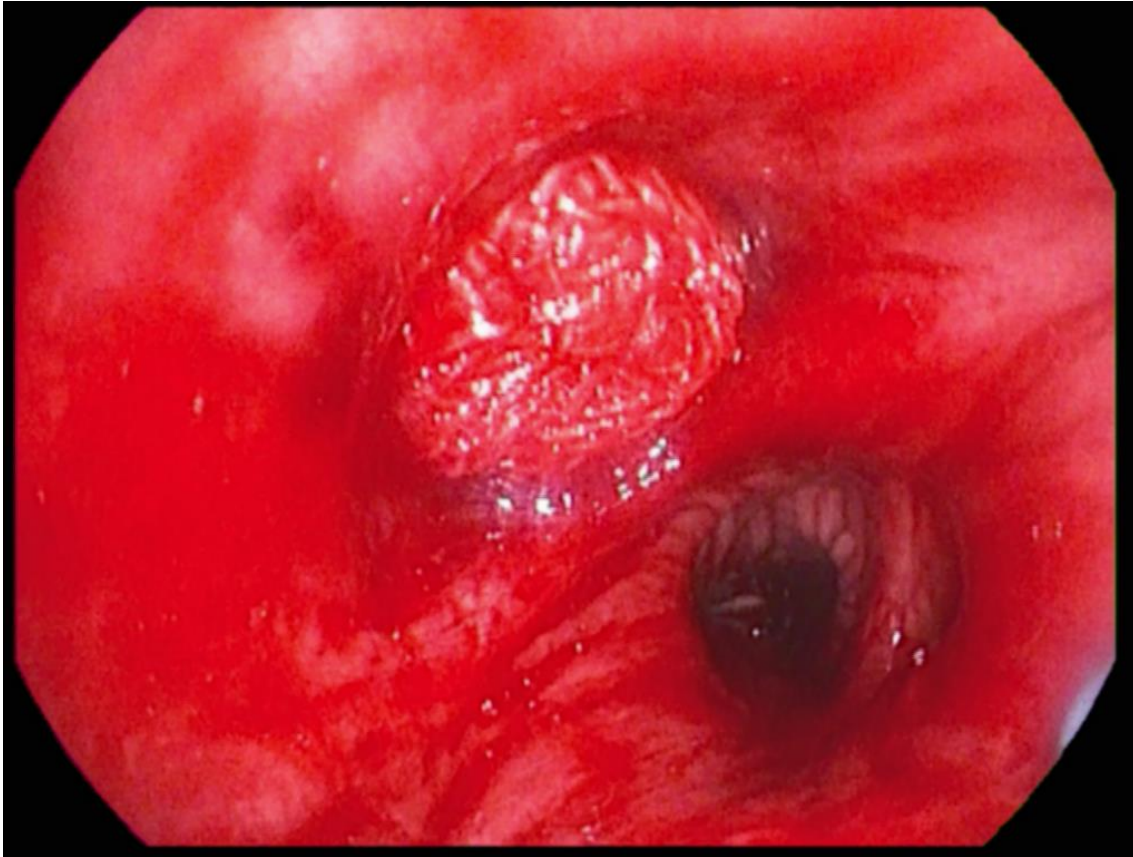


Abbildung 10: endoskopisches Bild einer Tupferblockade im Mittellappen (eigenes Bild)

#### 1.7.1.12 Argon-Plasma-Koagulation (APC), YAG-Laser

Bei der Argon-Plasma-Koagulation handelt es sich um ein Elektrokoagulationsverfahren. Dies funktioniert kontaktlos über eine spezielle APC-Sonde, die über den Arbeitskanal des Bronchoskops eingebracht wird. Ionisiertes Argongas dient als Stromleiter. Durch die Hitzeentwicklung denaturiert das Gewebe und es kommt zur Koagulation. Die Eindringtiefe liegt bei ca. 3 mm. Anwendung findet diese Methode bei zentralen, mit dem Bronchoskop erreichbaren Blutungslokalisationen. Eine Alternative zur APC-Therapie stellt der YAG-Laser dar. Er bietet eine höhere Eindringtiefe und höhere Temperaturen. Die APC-Therapie bietet aber gewisse Vorteile. Dazu gehört v.a., dass sich APC im Gegensatz zum YAG-Laser, der dem geraden Laserstrahl folgen muss, elektrisch leitfähige Bereiche sucht und somit anatomisch schwer zu erreichende

Stellen koaguliert werden können. Zusätzlich entsteht durch die höhere Eindringtiefe des YAG-Lasers eine höhere Perforationsgefahr [13, 56, 57].

Morice et al. konnte zeigen, dass die APC-Therapie auch bei schweren Blutungen eine geeignete Methode zur Blutstillung ist.

Zu beachten ist eine potenzielle Verpuffungsreaktion aufgrund einer zu hohen Sauerstoffzufuhr. Aus diesem Grund sollte die zugeführte Sauerstoffkonzentration <40% liegen [56].

### **1.7.2 Bronchialarterienembolisation (BAE)**

Die Bronchialarterienembolisation durch interventionelle Radiologinnen und Radiologen ist eine sehr effektive Methode zur Blutstillung schwerer oder rezidivierender bronchialarterieller Blutungen [58].

Die Erfolgsquote liegt zwischen 70% und 99%. Allerdings zeigt sich eine Rezidivrate von 10% bis 57%, die dem rein symptomatischen Therapieansatz geschuldet ist. Die Rate schwerer Komplikationen ist insgesamt gering (0-6,6%). Gefürchtetste Komplikation ist die spinale Ischämie durch fälschliche Embolisation einer Spinalarterie [59].

Das zugrundeliegende Prinzip basiert auf dem Verschluss einer Bronchialarterie mittels Mikropartikeln, Flüssigembolisaten oder Embolisationsspiralen mit konsekutiver Senkung des endovaskulären Druckes (Abb. 11) [60].



Abbildung 11: Bronchialarterienembolisation; a) pathologisch veränderte Gefäße im linken Unterlappen, b) technisch erfolgreiches Coiling einer Bronchialarterie links mit 6 Microcoils

### 1.7.3 Chirurgische Therapie

Die Mortalität bei Notfalleingriffen liegt zwischen 37-42 % [61, 62]. Im Rahmen von elektiven Eingriffen lässt sich eine Mortalität von 2-7% erreichen [63, 64]. Nach Etablierung der BAE ist die chirurgische Therapie aufgrund der hohen Mortalitätsraten in der Primärversorgung in den Hintergrund gerückt. Die Operation ist aber mit ihrem kurativen Therapieansatz (Rezidivrate: 2,2%) [63] weiterhin ein probates Mittel zur Behandlung rezidivierender Hämoptysen bei Patientinnen und Patienten, bei denen die BAE keinen ausreichenden Effekt gezeigt hat und die für eine operative Therapie infrage kommen. Zusätzlich kommt eine Operation aufgrund der definitiv kurativen Herangehensweise infrage bei speziellen Situationen wie Traumata, therapieresistenten Aspergillosen oder Tumorleiden [60]. Es empfiehlt sich immer ein schrittweises Vorgehen mit primärer Stabilisierung der Blutung und anschließender Planung einer Operation [63, 65].

#### **1.7.4 Medikamentöse Blutstillung**

Zur vollständigen Behandlung von Hämoptysen gehört die Optimierung einer derangierten Gerinnung. Die Auswahl der Medikation hängt von der Gerinnungsstörung ab. Beispiele zeigt Tabelle 5.

Verabreichung	Generikum (Handelsname)	Dosis	Kommentar/Nebenwirkungen
intravenös	Terlipressin (Glycilpressin, Haemopressin)	1 Amp. (1 mg) alle 4–6 h	max. 3 Tage
	Faktor-VIIa-Konzentrat (NovoSeven)	Initialbolus: 90 µg/kgKG (rasch) wenn nach 2 h kein Effekt: 1. Repetitionsbolus: 90 µg/kgKG	schnelles Ansprechen disseminierte intravasale Koagulation (DIC)
	Vitamin K (Konaktion MM)	1 Amp. (2 mg) 1 × /d	bei Lebererkrankungen bzw. subnormalem Quick-Wert
oral	Tranexamsäure (Cyklokapron)	3 Tbl. 3 × /d	<b>Cave:</b> Thromboembolien
	Vitamin K (Konaktion MM)	3 × 8–12 Tr./d	bei Lebererkrankungen bzw. subnormalem Quick-Wert
	Aprotinin (Trasylol)	1 ml (10000 KIE) alle 30 min, bis Blutung steht	<b>Cave:</b> Thromboembolien
inhalativ	Mikronephrin 2,25 % Lsg. (razemisches Adrenalin)	0,5 mg/kgKG (1 ml = 22,5 mg) z. B. 0,5–1 ml in 4 ml 0,9 %ige NaCl-Lsg. über Feuchtveembler 3 × /d	Herz-Kreislauf-Überwachung, bei Tachykardie oder Rhythmusstörungen Inhalation abbrechen

Tabelle 5: medikamentöse Blutstillung bei Hämoptysen nach Costabel [2] d = day, h = hora, min = Minute, max. = maximal, µg/kg KG = Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht, mg/kg KG = Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht mg = Milligramm, ml = Milliliter, Tbl. = Tab

## 2 Fragestellung

Die Diagnostik und Therapie bei pulmonalen Hämorrhagien bedarf einer interdisziplinären Versorgung. Die gute und schnelle Zusammenarbeit der unterschiedlichen Fachdisziplinen (Notfallmedizin, Pneumologie, Radiologie) ist dabei essenziell für eine gute Versorgung. Der potenziell dramatische Verlauf und das bisher gleichzeitige Fehlen von Leitlinien stellen Medizinerinnen und Mediziner vor eine schwere Aufgabe. Zusätzlich sind die mannigfaltigen Ursachen der pulmonalen Hämorrhagien mit geographischen Unterschieden in der Diagnostik eine Herausforderung. Insbesondere bzgl. Risikofaktoren und Genese der Blutungen scheint eine Aufarbeitung des Themas mit regionaler Datenanalyse von klinischer Relevanz.

Das Universitätsklinikum Tübingen (UKT) stellt eine überregionale Anlaufstelle für Patienten mit pulmonalen Hämorrhagie dar. Betreut werden diese häufig komplexen Patienten überwiegend in der Abteilung Innere Medizin VIII (Abteilung für Medizinische Onkologie und Pneumologie). Im Rahmen des hier vorgelegten Projektes erfolgte eine retrospektive pseudonymisierte Datenauswertung aller Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2022 aufgrund einer pulmonalen Hämorrhagie am UKT behandelt wurden.

Ziel dieser Untersuchung ist es, die Versorgungsqualität, insbesondere lebensbedrohlicher pulmonaler Hämorrhagien zu verbessern und einen an die abteilungsinternen Gegebenheiten angepassten neuartigen Diagnostik- und Therapiealgorithmus zu etablieren. Zudem sollen mit Hilfe der gesammelten Daten Kriterien für einen im überregionalen Einzugsgebiet des UKT potenziell schweren Verlauf identifiziert werden.

Hierzu wurden die Anamnesedaten, Behandlungsverläufe sowie auch Labor-, Histologie-, Mikrobiologie-, Endoskopie- und Bildgebungsbefunde als auch, Liegezeiten, Beatmungszeiten und Dauer der intensivmedizinischen Betreuung von Patientinnen und Patienten mit einer pulmonalen Hämorrhagie ausgewertet. Dies soll dabei helfen, einen umfassenden Überblick über die eingesetzten Therapiealgorithmen zu erlangen und künftige Therapieentscheidungen zu erleichtern.

### 3 Patientenkollektiv und Methoden

#### 3.1 Studienpopulation

Insgesamt konnten in unserer retrospektiven, monozentrischen Analyse 181 Patientinnen und Patienten mit einer pulmonalen Hämorrhagie erfasst werden. Dabei wurden nur diejenigen berücksichtigt, die mit den ICD-10-Codes R04.2, R04.8, R04.9 codiert und am Universitätsklinikum Tübingen behandelt wurden. Der Zeitraum der Analyse erstreckte sich vom 1.1.2022 bis zum 31.12.2022.

Mithilfe der klinisch genutzten Softwareprogramme der Universitätsklinik Tübingen („SAP“, „Meona“, „ICCA“, „Viewpoint“, „PACS“) erfolgte die Datenerhebung. Dabei wurden jegliche Arztbriefe, Patientenkurven, Laborbefunde, mikrobiologische, bildgebende und endoskopische Befunde berücksichtigt.

#### 3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten:

- Mit der Diagnose einer pulmonalen Hämorrhagie (ICD-10 Codes: R04.2, R04.8, R04.9) (s. Tabelle 6).
- Die am Universitätsklinikum Tübingen zwischen dem 1.1.2022 und dem 31.12.2022 behandelt wurden.

Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten:

- Die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung unter 18 Jahren waren.
- Mit Blutungen aus der Nase und dem Rachen (ICD-10 Codes: R04.0, R04.1) (s. Tabelle 6).

<b>R04.0</b>	Epistaxis
<b>R04.1</b>	Blutung aus dem Rachen
<b>R04.2</b>	Hämoptoe inkl.: Bluthusten, Blut im Sputum
<b>R04.8</b>	Blutung aus sonstigen Lokalisationen in den Atemwegen inkl.: Lungenblutung o.n.A.
<b>R04.9</b>	Blutungen aus den Atemwegen, nicht näher bezeichnet

Tabelle 6: ICD-10 Codes, die im Rahmen der Ein- und Ausschlusskriterien dieser Arbeit berücksichtigt wurden [59], ICD = International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

### **3.3 Datenerhebung**

Nach positivem Ethikvotum (572/2022BO2) erfolgte die Datenerhebung pseudonymisiert und retrospektiv mit Recherche aller zur Verfügung stehenden Dokumentationen. Es wurden alle Krankheits-/Behandlungsverläufe aufgearbeitet, rekonstruiert und ausgewertet.

Auf Basis der Krankenakten wurden Anamnesedaten, Behandlungsverläufe sowie Labor-, Histologie-, Mikrobiologie-, Endoskopie- und Bildgebungsbefunde als auch Liegezeiten, Beatmungszeiten und die Dauer der intensivmedizinischen Betreuung von Patientinnen und Patienten mit einer pulmonalen Hämorrhagie ausgewertet.

Das initiale Kollektiv wurde mittels ICD-Code-Suche aus dem Jahr 2022 zusammengestellt.

Insgesamt konnten 440 Patientinnen und Patienten mit der Diagnose einer Blutung aus den Atemwegen (R04.0, R04.1, R04.2, R04.8, R04.9) identifiziert werden.

152 Fälle wurden im Rahmen der Codierungsmodalitäten, z.B. im Rahmen eines Stationswechsels, mehrfach angegeben. Diese Fälle wurden nicht berücksichtigt.

Die ICD-10-Codes R04.0 und R04.1 wurden bei 60 Patientinnen und Patienten codiert und somit ebenfalls nicht berücksichtigt.

In 47 Fällen konnte im Rahmen der Aktenrecherche entweder kein Hinweis für eine pulmonale Hämorrhagie trotz Codierung gefunden werden oder es bestand keine ausreichende Akteneinsicht. Diese Patientinnen und Patienten wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Am Ende resultierte eine Anzahl von 181 Patientinnen und Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden (Abb. 12).

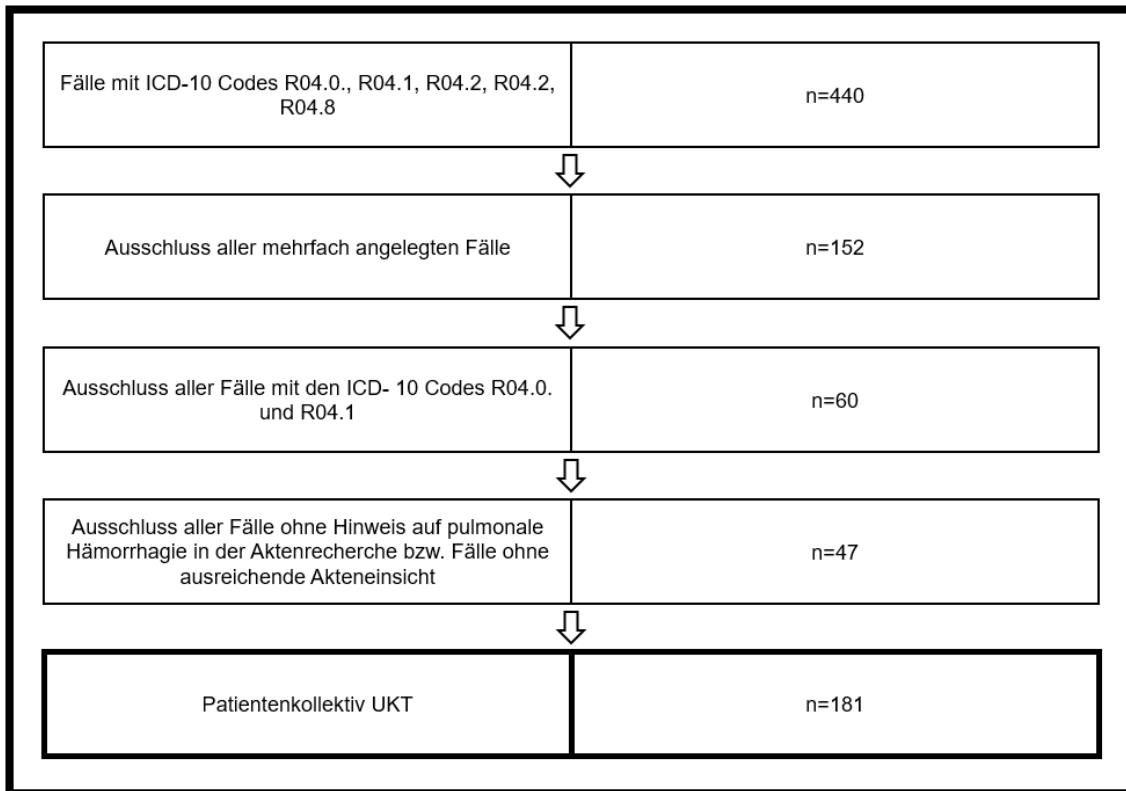


Abbildung 12: Selektion der Studienteilnehmer. UKT = Universitätsklinikum Tübingen, n = Stichprobe, ICD-10 = Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme der WHO

### 3.4 Patientenspezifische Parameter

Die Patientenakten wurden systematisch nach unterschiedlichsten Kriterien durchsucht. Hierzu wurden alle klinischen Softwareprogramme der Universitätsklinik Tübingen („SAP“, „Meona“, „ICCA“, „Viewpoint“, „PACS“) genutzt.

#### 3.4.1 Allgemeines und demographische Daten

Nach Festlegung des zu untersuchenden Patientenkollektivs wurden initial die demographischen Daten (Geschlecht, Alter bei Diagnosestellung, Körpergröße, Körpergewicht, Body-Mass-Index (BMI), Herkunft und Sterbedatum) erfasst.

Um den geographischen Unterschieden in der Genese der pulmonalen Hämorrhagien Rechnung zu tragen, wurden die Herkunft der Patientinnen und Patienten dokumentiert. Um Ungenauigkeiten zu vermeiden, wurden nur die

Patientinnen und Patienten erfasst, bei denen die Herkunft explizit in der Anamnese beschrieben wurde.

Hinsichtlich des Sterbedatums wurde nur eine Recherche der uns vorliegenden Akten durchgeführt. Eine personalisierte Nachverfolgung der Patientinnen und Patienten ist nicht erfolgt. Um die entscheidende Frage zu beantworten, ob es einen unmittelbaren Zusammenhang zwischen der pulmonalen Blutung und dem Versterben der Patientin oder des Patienten gab, wurde dieser Zusammenhang retrospektiv bei allen verstorbenen Patientinnen und Patienten beurteilt. Dieses Vorgehen ist insofern konsistent, da davon auszugehen ist, dass die meisten Patientinnen und Patienten unmittelbar an den Folgen einer pulmonalen Blutung versterben und somit über unsere Aktenrecherche erfassbar sind.

Zusätzlich wurden die Akten auf weitere allgemeine patientenspezifische Parameter durchsucht. Hierzu zählten ein eventueller Nikotinabusus, zum Zeitpunkt der Diagnose, bestehende Vorerkrankungen sowie der ECOG-Score bei Aufnahme. Tab. 7 illustriert die Stadieneinteilung des ECOG Performance Status.

<b>ECOG 0</b>	Normale, uneingeschränkte Aktivität, wie vor der Erkrankung
<b>ECOG 1</b>	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, gehfähig, leichte körperliche Arbeit möglich
<b>ECOG 2</b>	Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig, kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen
<b>ECOG 3</b>	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden
<b>ECOG 4</b>	Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich, völlig an Bett oder Stuhl gebunden

*Tabelle 7: ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status [5].*

Bei den Vorerkrankungen wurden Erkrankungen gesucht, die in einen Zusammenhang mit einem schweren Verlauf einer pulmonalen Blutung bzw. mit deren Entstehung gesetzt werden können.

Hierbei handelte es sich um:

- arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus
- Arteriosklerose mit Nachweis einer koronaren Herzerkrankung und/oder einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (KHK/PAVK)
- Malignome, unterteilt in primäre (NSCLC/SCLC) und nicht primäre Lungenkarzinome
- COPD und Asthma
- Bronchiektasen
- Lungenfibrose
- Cystische Fibrose
- Pulmonale Hypertonie
- Leberzirrhose
- Kollagenosen/Vaskulitiden
- Sarkoidose
- Gefäßmalformation
- Chronische Niereninsuffizienz
- Mykobakteriosen (MOTT/TBC)

Um einen weiteren Risikofaktor einer pulmonalen Hämorrhagie zu beurteilen, haben wir die Patientenakten auf eine bestehende medikamentöse Blutverdünnung gescreent.

Dabei wurde unterteilt in:

- Einfache Thrombozytenaggregationshemmung
- Doppelte Thrombozytenaggregationshemmung
- Therapeutisches Antikoagulation mittels NOAK
- Prophylaktischen Antikoagulation mittels NOAK
- Therapeutische Antikoagulation mittels NMH/UFH
- Prophylaktische Antikoagulation mittels NMH/UFH

Der ECOG-Score wurde, falls nicht in den Daten ersichtlich, anhand der Anamnesedaten retrospektiv ergänzt.

### **3.4.2 Verlauf**

Zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs wurden die Aufnahmemodalitäten, ein möglicher Intensivstationsaufenthalt und die Krankenhausverweildauer erfasst.

#### **3.4.2.1 Aufnahmemodalitäten und Intensivaufenthalt**

In Bezug auf die Aufnahmemodalitäten wurde unterschieden in eine notfallmäßige Aufnahme über die Notaufnahme des Universitätsklinikums Tübingen und einer elektiven Aufnahme sowie von einem Auftreten der Blutung im Rahmen einer elektiven Bronchoskopie. Anschließend wurden die elektiven Patientinnen und Patienten noch spezifiziert in „Zuweisungen aus anderen Krankenhäusern“ und „Zuweisungen von ambulanten Kolleginnen und Kollegen“. Zudem erfolgte noch eine weitere Unterteilung in Patientinnen und Patienten, deren pulmonale Blutung während eines Krankenhausaufenthaltes am Universitätsklinikum Tübingen oder während einer Bronchoskopie aufgetreten ist.

Auf Basis der Art der Vorstellung, der Anamnesebeschreibungen und der Vitalzeichen erfolgte retrospektiv eine subjektive Einschätzung der Dringlichkeit der Versorgung in 3 Kategorien. Es wurde randomisiert in „dringlich“, „elektiv“ und „nicht beurteilbar“.

Ebenfalls subjektiv wurde anhand der Beschreibung der expektorierten Blutmenge und des klinischen Zustandes in leichte und schwere Hämoptysen unterschieden.

Im Falle einer intensivmedizinischen Betreuung wurde die Gesamtzeit auf der Intensivstation und die Beatmungszeit (invasiv) in Tagen festgehalten.

### **3.4.3 Diagnostik**

Radiologische und endoskopischen Befunde halfen dabei eine Blutungsquelle (bronchialarteriell, pulmonalarteriell oder gemischt) und deren Lokalisation (diffuse beidseitige Blutung, rechter und linker Oberlappen, rechter und linker Unterlappen, Mittellappen, Lingula, Trachea, rechter und linker Hauptbronchus, Ösophagus, Nase, Larynx) zu erheben.

Blutungsrezidive wurden anhand einer Aktenrecherche erfasst. Dies erfolgte zum einen in einer Analyse der vorangehenden Akten und zum anderen in einer Analyse der darauffolgenden Akten. Somit konnte eine Rezidivblutung zum Zeitpunkt des Auftretens der aktuellen Blutung erfasst werden und ob es nach dem Ereignis eine weitere Blutung gab.

Zur Einschätzung der Schwere der Hämoptysen wurden die Anamnesetexte evaluiert.

Im Rahmen der Datenerhebung wurden diverse Laborparameter, die im Zusammenhang mit Blutungsentstehung gesehen werden können, bei Aufnahme bzw. bei Erstereignis der pulmonalen Blutung und im Verlauf erhoben. Hierzu zählen der Hämoglobinwert, Gerinnungswerte (Quick, INR, PTT und Thrombozyten), Nierenwerte (Kreatinin, GFR-MDRD, und Harnstoff), Entzündungswerte (Leukozyten und CRP) und die LDH.

Zusätzliche wurden respiratorische Werte erhoben. Die Blutgaswerte (art./kap. pO<sub>2</sub> und pCO<sub>2</sub>) wurden bei Aufnahme und vor Entlassung erfasst. Gleiches gilt für die Sättigungswerte.

Zudem wurde die Häufigkeit einer immunpathologischen Diagnostik (ANA/ANCA) und einer Tuberkulosedagnostik mittels Quantiferontest erfasst.

Zur Einschätzung der Qualität der radiologischen Diagnostik wurde sowohl für das Röntgen-Thorax als auch für die Computertomographie des Thorax folgende Parameter ausgewertet:

- Anzahl der in der Initialdiagnostik durchgeführten Röntgenbilder des Thorax/ Computertomographien des Thorax.
- Unterteilung der notfallmäßig und elektiv durchgeführten radiologischen Diagnostik (Röntgenbild des Thorax/ Computertomographie des Thorax)
- Zeit bis zur Durchführung der radiologischen Diagnostik (Röntgenbild des Thorax/ Computertomographie des Thorax) im Rahmen eines Notfalls (Als Notfalluntersuchungen deklariert wurden die Untersuchungen, die am selben Tag bzw. unmittelbar durchgeführt wurden)
- Blutung nachweisbar oder nicht

Die Zeit, die zwischen Aufnahme/Erstereignis bis zur Durchführung des Röntgenbildes/Computertomographie verstrich, wurde definiert durch die angegebene Zeit der ersten Dokumentation von Vitalwerten in der Patienten-kurve (MEONA) und der dokumentierten Zeit der Durchführung der Bildgebung im radiologischen Dokumentationssystem (PACS).

Zur Einschätzung der Qualität der endoskopischen Diagnostik wurden dieselben Parameter bestimmt wie für die radiologische Diagnostik.

- Anzahl der in der Initialdiagnostik durchgeführten endoskopischen Untersuchungen.
- Unterteilung der notfallmäßig und elektiv durchgeführten endoskopischen Untersuchungen.
- Zeit bis zur Durchführung der endoskopischen Untersuchungen im Rahmen eines Notfalls
- Blutung nachweisbar oder nicht

Zudem wurde die Gesamtzahl an notwendigen endoskopischen Untersuchungen festgehalten.

Die Anzahl an Gastroskopien und HNO-ärztlichen Mitbeurteilung i.R. einer pulmonalen Hämorrhagie wurde zusätzlich erfasst.

### **3.4.4 Therapie**

#### **3.4.4.1 Medikamentöse Therapie und Transfusionen**

Zur Evaluation der durchgeführten Therapien wurden Daten über eine erfolgte antibiotische Therapie, eine hustenstillende Therapie sowie eine erfolgte systemische Gerinnungsoptimierung und den Transfusionsbedarf (Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate und FFP) gesammelt.

#### **3.4.4.2 Endoskopische Therapie**

Um die endoskopischen Interventionen zur Blutstillung zu beurteilen, wurden maximal 4 Endoskopie/Bronchoskopien, die am Universitätsklinikum Tübingen durchgeführt wurden, pro Patientin/Patient beurteilt.

Hierbei wurde primär festgestellt, ob die Blutung in der Endoskopie/ Bronchoskopie nachweisbar war oder nicht. Patientinnen und Patienten, die extern endoskopisch untersucht wurden, wurden nicht mit aufgenommen.

Folgend wurde evaluiert, welche Interventionen zur Blutstillung durchgeführt wurden und welche Komplikationen in direktem Zusammenhang mit der Intervention auftraten. Gescreent wurde auf die lokale Applikation von Adrenalin, Tranexamsäure und Eiswasser.

Zudem wurde festgehalten, ob eine blockierende Therapie mittels Tupferblockade, Watanabe-Spigot oder einem Ballon erfolgt ist.

Im Falle einer Balloneinlage wurde unterteilt in notfallmäßige und prophylaktische Einlage eines Ballons z.B. im Rahmen einer geplanten Biopsie. Die Häufigkeit einer APC-Therapie wurde ebenfalls detektiert.

Im Fall einer notwendigen Koagelextraktion wurde differenziert mit welcher Methode (Saugung, Kryosonde, Zange) dies erfolgte.

#### **3.4.4.3 Angiographie/Embolisation**

Zur Beurteilung der radiologischen Intervention wurde die Anzahl an durchgeführten Angiographien/Embolisationen und deren Komplikationen bestimmt.

#### **3.4.4.4 Bestrahlung**

Zur Beurteilung der radioonkologischen Intervention wurde die Anzahl an durchgeführten Bestrahlungen und deren Komplikationen bestimmt.

#### **3.4.4.5 Operative Versorgung**

Zur Beurteilung der thoraxchirurgischen Intervention wurde die Anzahl an durchgeführten Operationen und deren Komplikationen bestimmt.

### 3.5 Statistische Analyse

Die erhobenen Patientendaten wurden mit Hilfe einer EXCEL-Tabelle in pseudonymisierter Form festgehalten.

Die statistische Analyse erfolgte unter Verwendung von EXCEL und GraphPad Prism Version 9.5.1, GraphPad Software, San Diego, Kalifornien, USA, [www.graphpad.com](http://www.graphpad.com). Die graphische Darstellung der Daten erfolgte mittels Mittelwertes und SEM (standard area of the mean).

Das verwendete Signifikanzniveau in dieser Arbeit betrug 95 %. Werte über dieser Grenze (p-Wert  $p \leq 0,05$ ) wurden als signifikant eingestuft. Hochsignifikante Unterschiede wurden bei  $p \leq 0,01$  angenommen. Ab einem Wert  $p \leq 0,001$  wurde ein von einem höchst-signifikanten Unterschied ausgegangen.

Alle statistischen Signifikanzen wurden in dieser Arbeit mit einem, zwei oder drei Asterisk (\*) gekennzeichnet (\* =  $p \leq 0,05$ , \*\* =  $p \leq 0,01$ , \*\*\* =  $p \leq 0,001$ ). Die Überlebensanalysen dieser Arbeit wurde unter Verwendung der Kaplan-Meier Methode durchgeführt.

Um signifikante Unterschiede zwischen Subgruppen zu identifizieren, wurde ein Log-rank (Mantel-Cox) Test durchgeführt.

Um multiple lineare Zusammenhänge zwischen unterschiedlichen Risikofaktoren zu analysieren, wurde eine multiple Pearson-Korrelation mit Bestimmung des Korrelationskoeffizienten (R) durchgeführt.

Die prädiktive Wertigkeit eines identifizierten Risikofaktors wurde mit Hilfe der Receiver Operating Characteristic (ROC) Analyse durchgeführt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Charakteristika der Studienpopulation

#### 4.1.1 Studienpopulation

Insgesamt wurden im Jahr 2022 an der Universitätsklinik Tübingen 181 Patienten über 18 Jahre mit einer pulmonalen Hämorrhagie und den ICD 10 Codes R04.2, R04.8 und R04.9 behandelt. Patienten mit männlichem Geschlecht waren in der Überzahl: 69% (n=125) der Patienten waren männlich, 31% (n=56) weiblich (Abb. 13).

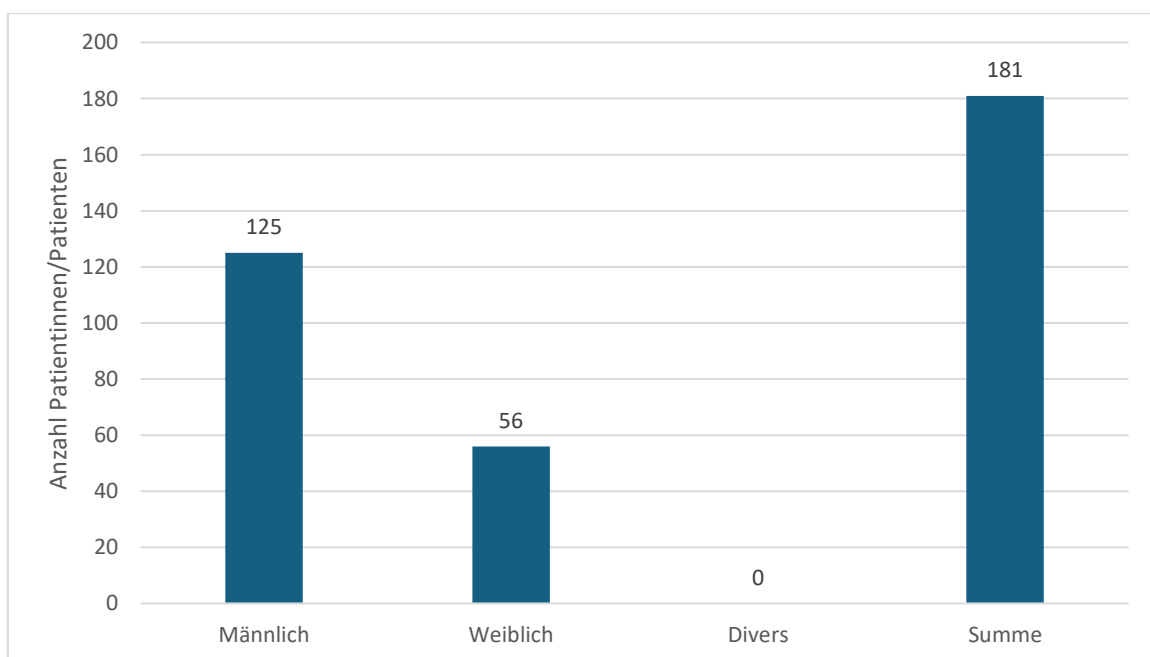


Abbildung 13: Geschlechterdistribution

#### 4.1.1.1 ICD 10 Code

Abb. 14 zeigt, welche ICD 10 Codes am häufigsten codiert wurden.

Der ICD 10 Code R04.2 (Hämoptoe inkl.: Bluthusten, Blut im Sputum) wurde dabei am häufigsten codiert (n=123), gefolgt von R04.8 (Blutung aus sonstigen Lokalisationen in den Atemwegen inkl. Lungenblutung o.n.A., n=55) und R04.9 (Blutungen aus den Atemwegen, nicht näher bezeichnet, n=3).

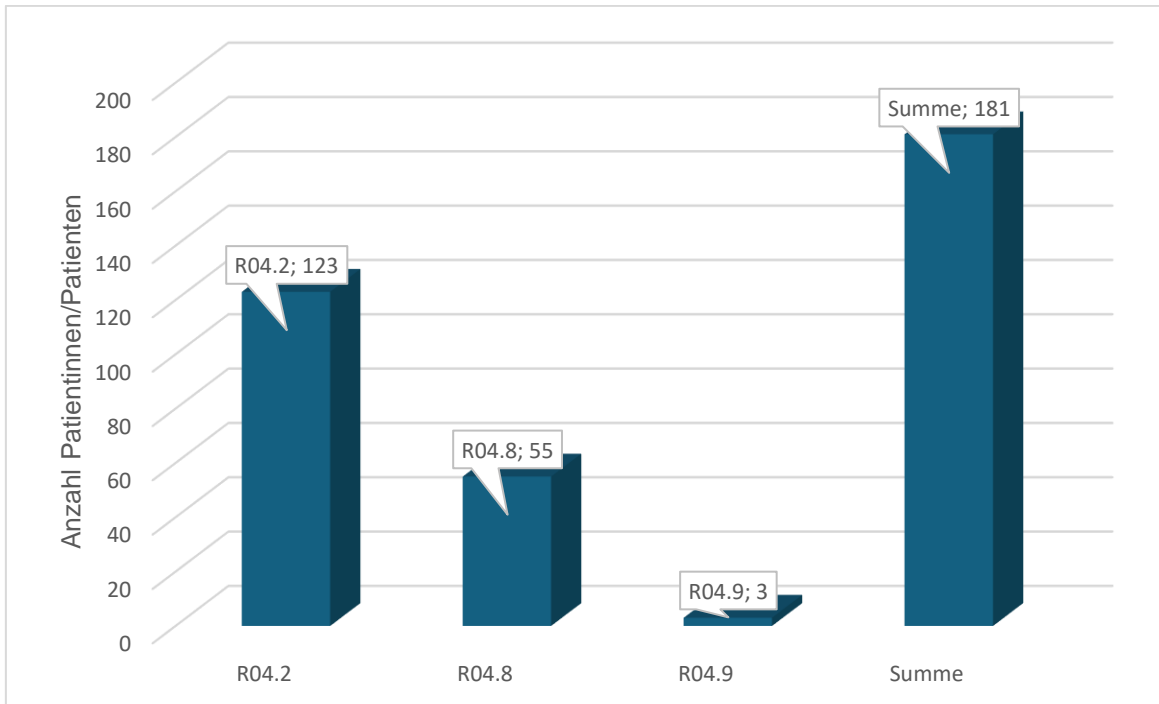


Abbildung 14: Verteilung der ICD 10 Codes. R04.2 = Hämoptoe Inkl.: Bluthusten, Blut im Sputum; R04.8 = Blutung aus sonstigen Lokalisationen in den Atemwegen Inkl.: Lungenblutung o.n.A.; R04.9 = Blutungen aus den Atemwegen, nicht näher bezeichnet

#### 4.1.1.2 Alter bei Aufnahme

Das durchschnittliche Alter bei Aufnahme betrug  $61,14 \pm 17,36$  Jahre (Standardabweichung), im Median 64 Jahre. Das niedrigste Alter bei Aufnahme im Rahmen einer pulmonalen Hämorrhagie lag bei 20 Jahren, das höchste bei 98 Jahren (Abb. 15).

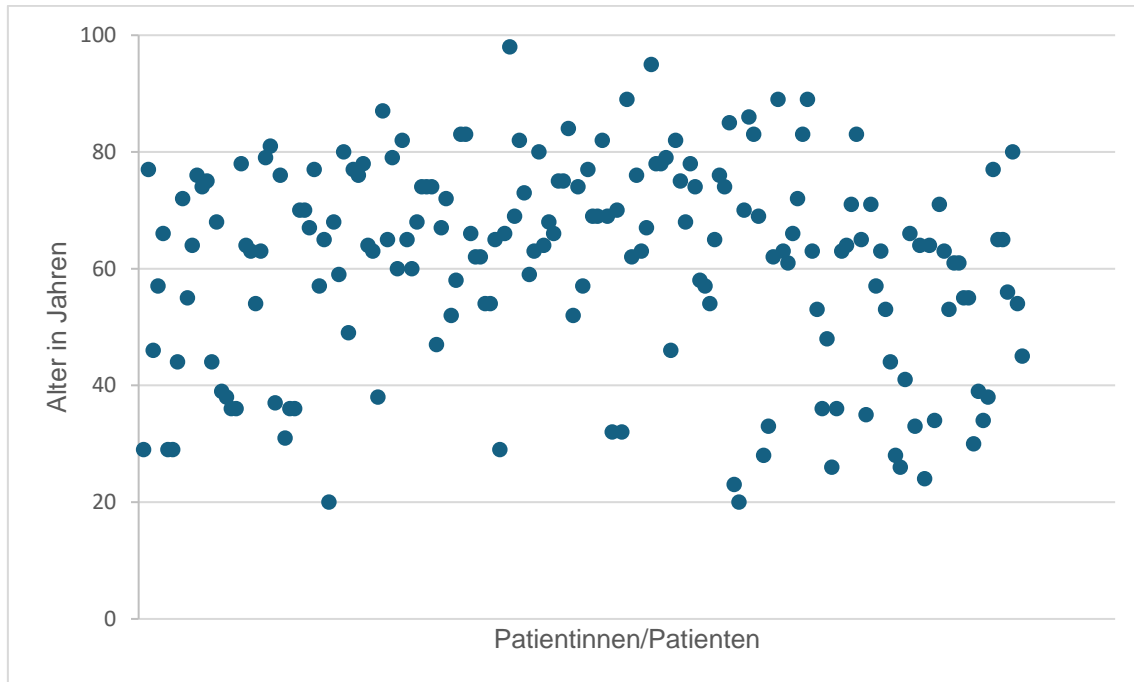


Abbildung 15: Alter bei Aufnahme. Die Punkte stehen für die einzelnen Patientinnen und Patienten.

#### 4.1.1.3 Body-Mass-Index

Bei den Patientinnen und Patienten wurde der Body-Mass-Index errechnet. In 30 Fällen konnte allerdings aufgrund während des stationären Aufenthaltes nicht dokumentierter Körpermaße kein BMI erhoben werden.

Im Mittel ergab sich ein BMI von  $25 \pm 4 \text{ kg/m}^2$ . Der Median lag ebenfalls bei  $25 \text{ kg/m}^2$ . Der Maximalwert betrug  $37 \text{ kg/m}^2$ , der Minimalwert  $11 \text{ kg/m}^2$ .

#### 4.1.1.4 Herkunft

Die Herkunft der Patienten konnte aufgrund häufig fehlender Anamneseangaben nicht suffizient angegeben werden.

Nur bei 8 Patienten konnte aus der Anamnese eindeutig ein Herkunftsland benannt werden. In 2 Fällen konnte die Türkei als Herkunftsland identifiziert werden. In jeweils einem Fall wurde Ungarn, Malta, Syrien, Malaysia, Albanien und Afghanistan als Herkunftsland beschrieben.

Bei 122 Patientinnen und Patienten ist aufgrund des Namens eine Herkunft aus der Bundesrepublik Deutschland oder deutschsprachigen Ländern anzunehmen. Die restlichen Patientinnen und Patienten (n = 51) konnten nicht zugeordnet werden.

#### **4.1.1.5 Nikotinabusus**

98 der Patientinnen/Patienten gaben einen aktiven oder ehemaligen Nikotinkonsum an. Die Anzahl der Nichtraucherinnen/-raucher betrug 19. In 64 Fällen war die Anamneseerhebung diesbezüglich unvollständig.

#### **4.1.1.6 Vorerkrankungen**

Retrospektiv wurden alle Patientinnen und Patienten auf die Vorerkrankungen arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Arteriosklerose (KHK/pAVK), Malignome, obstruktive Ventilationsstörungen (COPD, Asthma), Bronchiektasen, Lungenfibrose, cystische Fibrose, pulmonalarterielle Hypertonie, Leberzirrhose, Kollagenosen, Sarkoidose, Gefäßmalformation, chron. Niereninsuffizienz sowie Mykobakteriosen (MOTT, TBC) gescreent.

In unserem Patientenkollektiv zeigte sich als häufigste Vorerkrankung ein Malignom (n=86). Davon waren 34 primäre Lungenkarzinome, 55 Patientinnen / Patienten hatten eine maligne Erkrankung, die nicht primär von der Lunge ausging. 3 Patientinnen und Patienten waren an einem primären Lungenkarzinom und an einem anderen nicht pulmonalen Malignom erkrankt.

Von den primären Lungenkarzinomen waren 31 nichtkleinzellige Lungenkarzinome und 3 kleinzellige Lungenkarzinome. Pulmonale Metastasen waren bei 17 Patientinnen /Patienten bekannt.

Neben den Malignomen war die arterielle Hypertonie die zweithäufigste Vorerkrankung (n=66), gefolgt von der Arteriosklerose im Sinne einer koronaren Herzerkrankung oder eine peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Eine Arteriosklerose war bei 31 Patientinnen/Patienten bekannt.

Obstruktive Ventilationsstörungen konnten bei 38 Patientinnen/Patienten gefunden werden. Die COPD war hier mit einer Anzahl von 25 führend. Ein Asthma bestand bei 13 Patientinnen/Patienten.

Bei 24 Patientinnen/Patienten war ein Diabetes mellitus bekannt. Eine chronische Niereninsuffizienz in der Vorgeschichte fiel bei 10 Patienten/Patientinnen auf.

Bronchiektasen wurden bei vier Patientinnen/Patienten beschrieben. Drei Patientinnen/Patienten hatten eine cystische Fibrose, eine Patientin/Patient hatte eine Lungenfibrose.

Zwei Patientinnen/Patienten hatten eine Kollagenose. Eine bekannte Sarkoidose wurde einmal detektiert.

Drei Patientinnen/Patienten wiesen Gefäßmalformationen auf. Ein Patient litt an einer pulmonalen Hypertonie.

Eine Leberzirrhose bestand bei acht Patientinnen und Patienten.

Selten waren infektiöse Lungenerkrankungen (atypische Mykobakteriosen und Tuberkulose) bekannt. Zwei Patientinnen/Patienten hatten eine bekannte Tuberkulose, eine Patientin/ein Patient eine atypische Mykobakteriose.

Zu erwähnen bleibt, dass bei einem Patienten keine Anamnese hinsichtlich Vorerkrankungen erfolgt ist und somit dieser Patient nicht in die Statistik mit eingegangen ist.

Eine Zusammenfassung zeigt Abb.16.

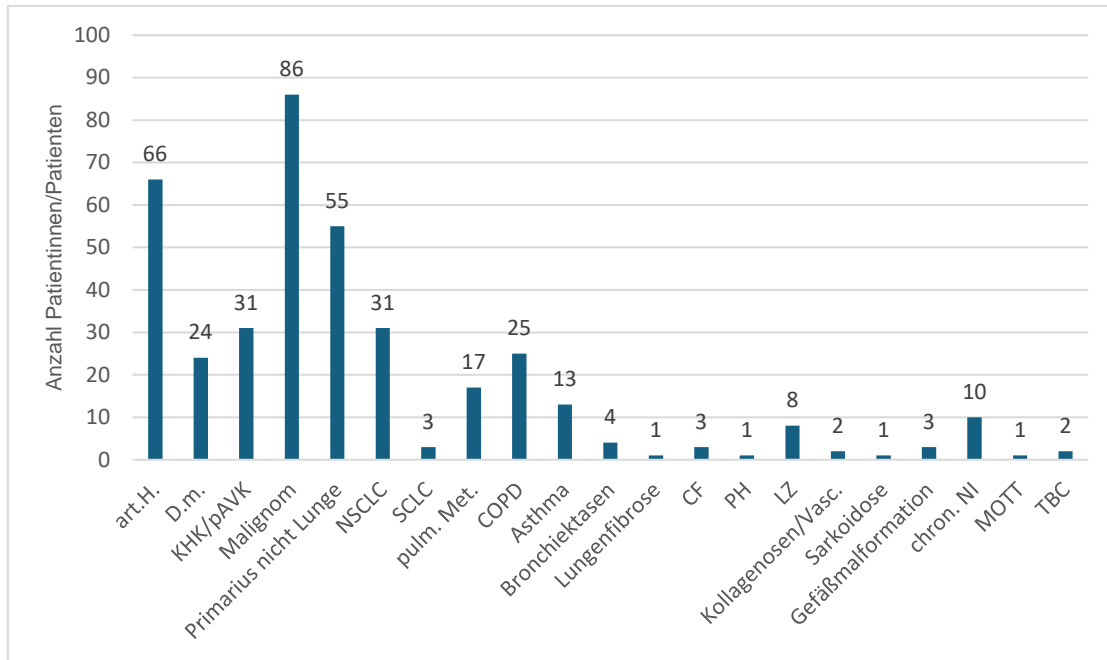


Abbildung 16: Vorerkrankungen. Art. H. = arterielle Hypertonie, D.m. = Diabetes mellitus, KHK = Koronare Herzkrankheit, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, NSCLC = Non small cell lung cancer, SCLC = small cell lung cancer, pulm. Met. = pulmonale Metastasen, COPD = chronisch obstruktive Lungenkrankheit, CF = cystische Fibrose, PH = pulmonale Hypertonie, LZ = Leberzirrhose, Vasc. = Vaskulitis, chron. NI = chronische Niereninsuffizienz, MOTT = mycobacteria other than tuberculosis, TBC = Tuberkulose.

#### 4.1.1.7 ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status bei Aufnahme/Erstereignis

Auf Basis der Anamnesedaten wurde der ECOG Performance Status bestimmt. Abb. 17 zeigt die Zusammenfassung.

Neun der Patienten und Patientinnen wiesen einen ECOG-Scale von 0 auf. Eine leichte Einschränkung (ECOG 1) war bei 66 Patienten/Patientinnen festzustellen. In 60 Fällen lag ein ECOG-Scale von 2 vor. Eine begrenzte Selbstversorgung (ECOG 3) war bei 22 Patienten/Patientinnen möglich. Völlig pflegebedürftig (ECOG 4) waren 23 Fälle. Der Median lag bei 2.

Bei einem Patienten ist keine ausreichende Anamnese zur Einschätzung des ECOG-Performance Status erfolgt. Dieser Patient ist nicht in die Statistik mit eingegangen.

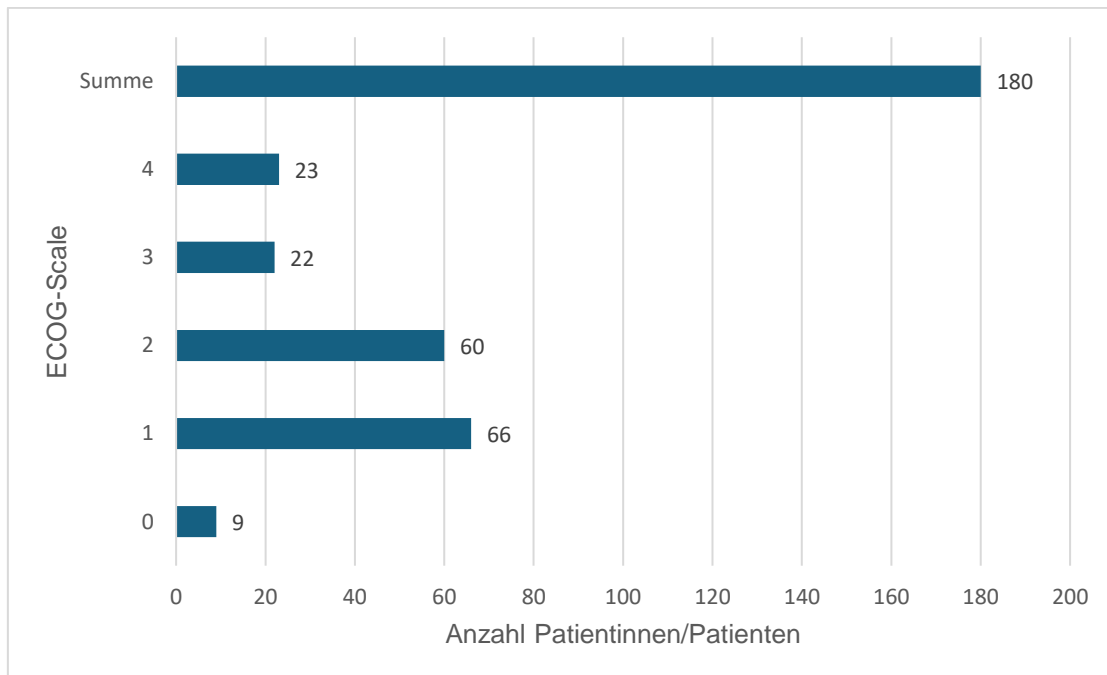


Abbildung 17: ECOG Performance Status

#### 4.1.1.8 Antikoagulation

Von den insgesamt 181 Patientinnen/Patienten mit pulmonaler Hämorrhagie hatten 32 eine Thrombozytenaggregationshemmung mit Aspirin, einer mit Eptifibatid.

Jeweils 2 Patienten hatten Clopidogrel oder Prasugrel in ihrer Medikationsliste. Eine doppelte Thrombozytenaggregationshemmung konnte bei 4 Patientinnen/Patienten festgestellt werden. 14 Patientinnen/Patienten standen unter einer therapeutischen, 6 unter einer prophylaktischen Antikoagulation mit einem NOAK. Bei 11 Fällen bestand eine therapeutische Antikoagulation mittels NMH/UFH. 10 wurden mit einer prophylaktischen Dosierung eines NMH/UFH therapiert.

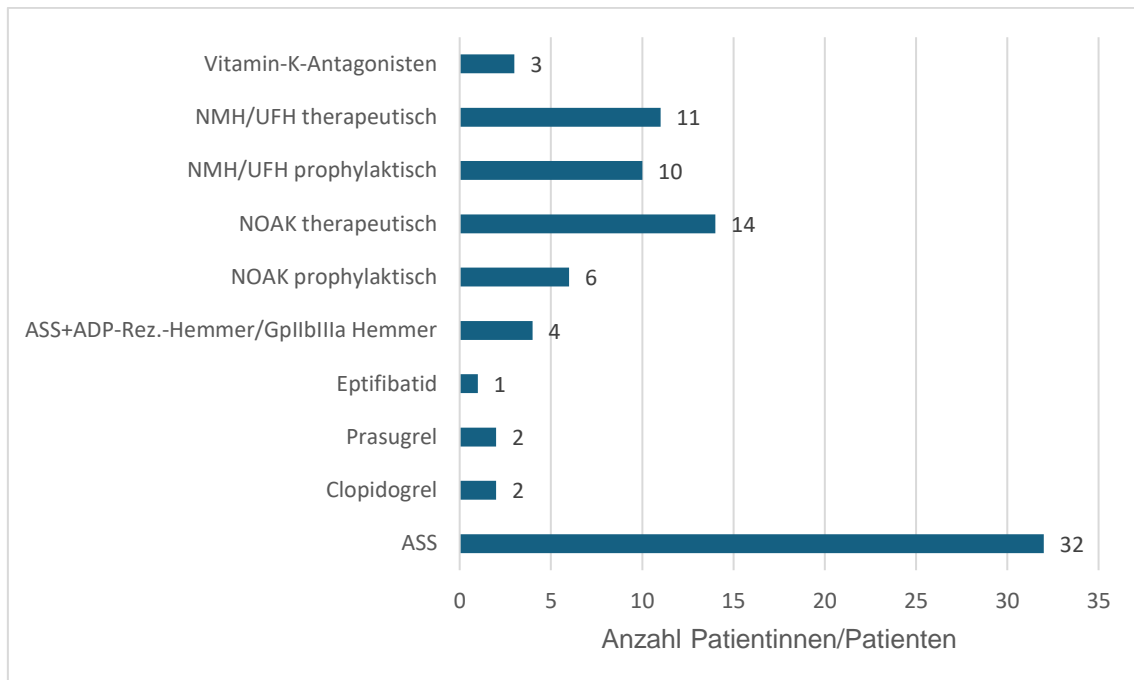


Abbildung 18: Antikoagulation. NMH = Niedermolekulares Heparin, UFH = unfractioniertes Heparin, NOAK = neue orale Antikoagulanzen, ASS = Aspirin, ADP- Rez.- Hemmer = Adenosin-Diphosphat-Hemmer, Gp IIb/IIIa-Hemmer = Glycoprotein IIb/IIIa-Hemmer.

Nach weiterer Aufschlüsselung ergab sich eine ASS-Monotherapie bei 24 Patientinnen und Patienten, eine duale Thrombozytenaggregationshemmung bei 4 Patientinnen und Patienten. In einem Fall handelte es sich um eine kombinierte Therapie mit Clopidogrel und einem NOAK in prophylaktischer Dosierung. 4 Patientinnen und Patienten wurden allein mit einem NOAK in prophylaktischer Dosierung, 14 in therapeutischer Dosierung behandelt. Eine Therapie mit NMH/UFH in prophylaktischer Dosierung erhielten 10 Patientinnen und Patienten, in therapeutischer Dosierung waren es 6 Fälle. 3 Patientinnen und Patienten erhielten einen Vit. K -Antagonisten. Ein Fall erhielt ASS und ein NOAK in prophylaktischer Dosierung. 5 Patientinnen und Patienten wurden mit einer Kombination aus ASS und einem NMH/UHF in therapeutischer Dosierung behandelt.

Für die Patientinnen und Patienten, die mit einer Kombination aus ASS und einem NMH/UHF in therapeutischer Dosierung behandelt wurden ergab sich eine Gesamtmortalität von 80% (Tod: 4 von 5). Für die Fälle, die eine duale

Thrombozytenaggregationshemmung aufwiesen, war die Mortalität bei 25% (Tod: 1 von 4). Die anderen Subgruppen wiesen keine erhöhte Mortalität auf.

#### **4.1.2 Blutungsursachen, -quelle, -lokalisation und – rezidive**

##### **4.1.2.1 Blutungsursache**

Zur Evaluation der Blutungsursache wurden nur die in der Verlaufsdokumentation und den Arztbriefen klar als Ursache definierten Erkrankungen herangezogen. Ein retrospektiver potenzieller Zusammenhang wurde nicht berücksichtigt.

Die häufigste Blutungsursache in unserem Patientenkollektiv waren Malignome (n=48, 27%) gefolgt von Infektionen (n=43, 24%). In 42 Fällen (23%) konnte keine Ursache der pulmonalen Blutung gefunden werden. Eine iatrogene Ursache wurde bei 19 Patientinnen/Patienten (10%) festgestellt. 8 Patientinnen/Patienten (4%) wurden aufgrund einer Gerinnungsstörung mit einer pulmonalen Hämorrhagie auffällig.

Im Kontext mit einem Trauma fielen 4 Patientinnen/ Patienten (2%) auf. Bronchiektasen als Ursache für eine pulmonale Hämorrhagie waren selten (n=2, 1%). Ebenso selten kam es im Rahmen von Kollagenosen/ Vaskulitiden und im Rahmen von Lungenembolien zu Hämoptysen.

Unter einer extrakorporalen Membranoxygenierung kam es im Jahr 2022 zweimal zu einer Blutungssituation pulmonal. Bei 3% der Patientinnen und Patienten (n=6) kam es im Rahmen einer Herzinsuffizienz zu Hämoptysen (Abb. 19).

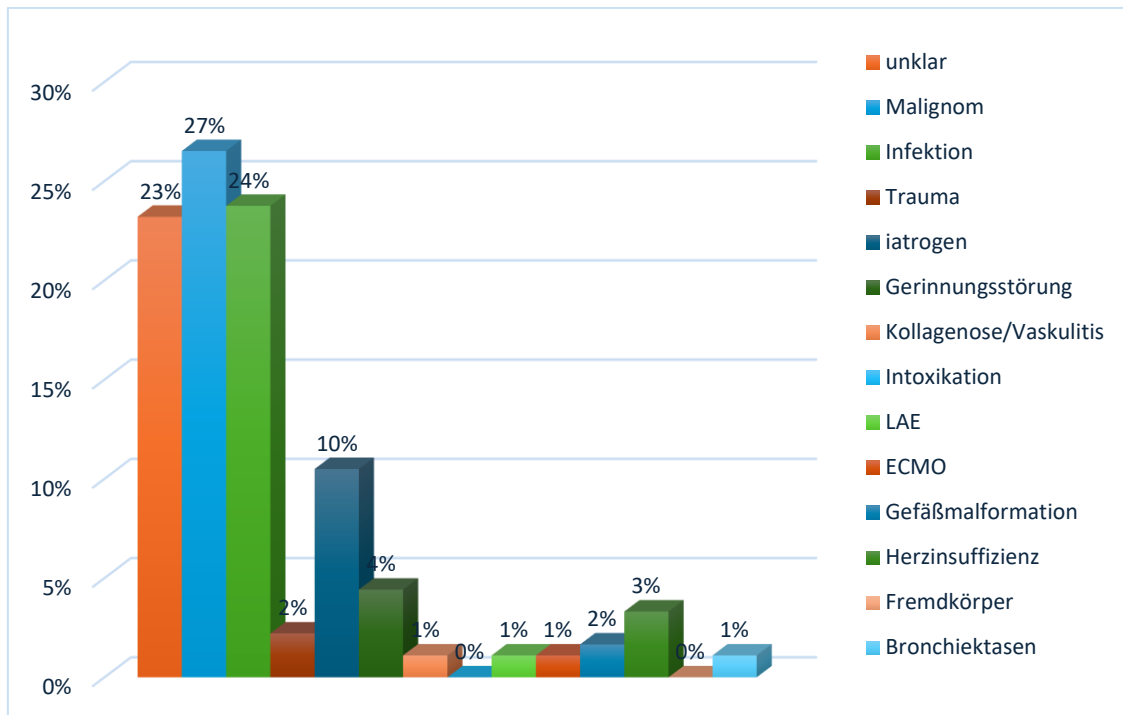


Abbildung 19: Blutungsursachen. ECMO = Extrakorporale Membranoxygenierung, LAE = Lungenarterienembolie.

#### 4.1.2.2 Blutungsquelle

Anhand der diagnostischen Befunde wurde versucht den Ursprung der Blutung aus dem Gefäßsystem zu identifizieren. In 174 Fällen gelang dies aufgrund fehlender bzw. nicht möglicher Angaben nicht. 5 Blutungen wurden in den Befunden als bronchialarteriell, 2 als pulmonalarteriell beschrieben.

#### 4.1.2.3 Blutungslokalisierung

Die Lokalisation der Blutung gelang in 76 Fällen nicht. Am häufigsten zeigte sich eine diffuse beidseitige Blutung (n=22). 18 Blutungen waren im rechten Oberlappen lokalisiert, 14 im linken Oberlappen. In den Unterlappen waren insgesamt 21 Blutungen detektiert worden, rechts 11 und links 10. Im Mittellappen wurde eine Blutung lokalisiert, in der Lingula 6. Blutungen im Bereich der Trachea konnten 9 Mal festgestellt werden. Im rechten Hauptbronchus zeigten sich 6, im linken Hauptbronchus 2 Blutungsquellen. In 6 Fällen handelte es sich um Pseudohämoptysen mit Ursprung im Ösophagus (n=1), in der Nase (n=1) und im Larynx (n=4) (Abb. 20).

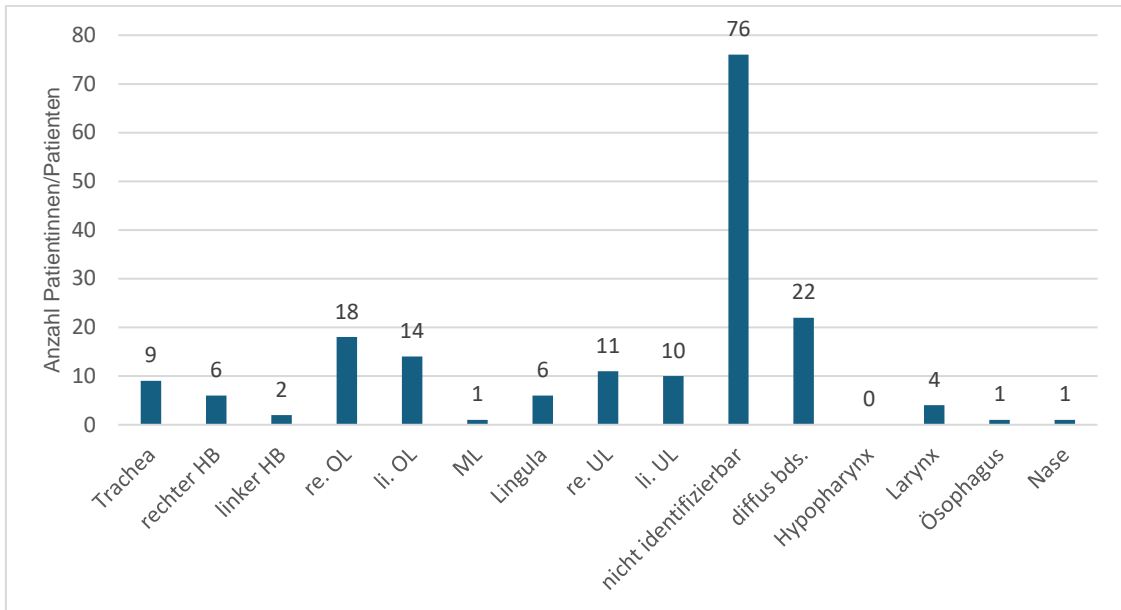


Abbildung 20: Blutungslokalisierung. HB = Hauptbronchus, re. OL = rechter Oberlappen, li. OL = linker Oberlappen, ML = Mittellappen, re. UL = rechter Unterlappen, li. UL = linker Unterlappen, bds. = beidseits.

#### 4.1.2.4 Blutungsrezidive

Bei 20% der im Rahmen einer pulmonalen Hämorrhagie vorstelligen Patientinnen/Patienten handelte es sich um eine Rezidivblutung. 78% waren Erstereignisse. Bei 2% konnte aufgrund der Daten keine Angabe erfolgen (Abb. 21).

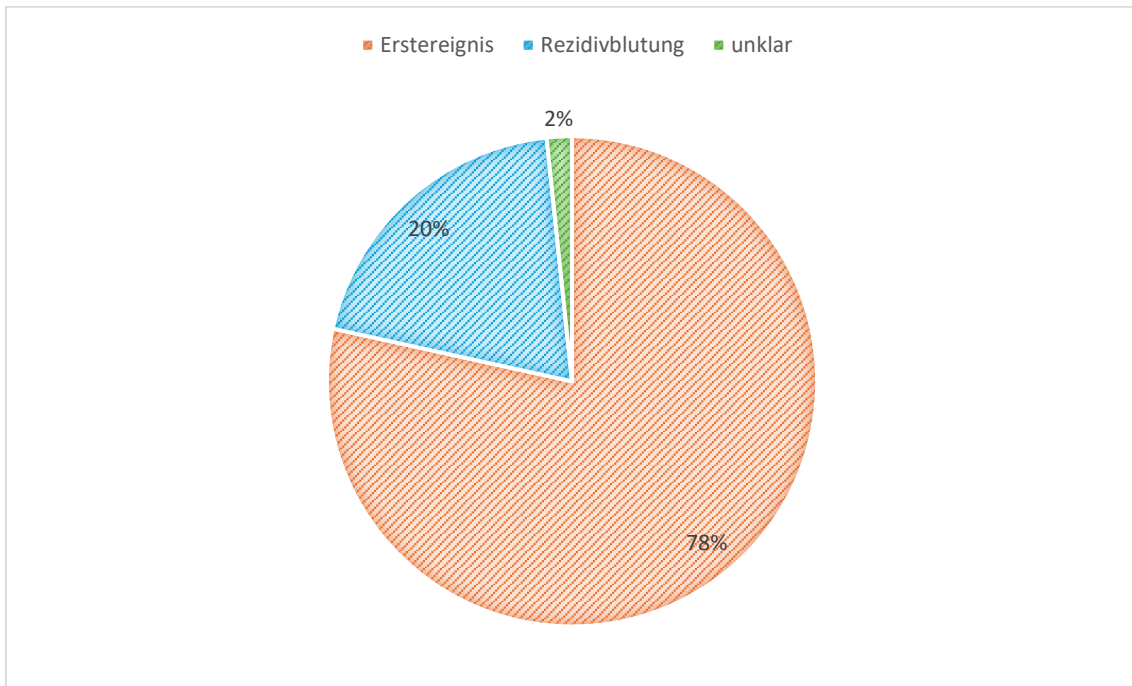


Abbildung 21: Erstereignisse und Blutungsrezidive

Zu einem erneuten Rezidiv nach dem aktuellen Ereignis kam es bei 19% der Patientinnen/Patienten, 81% blieben bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung von einer Rezidivblutung verschont. Bei 1% konnte aufgrund der Daten keine Angabe gemacht werden (Abb. 22).

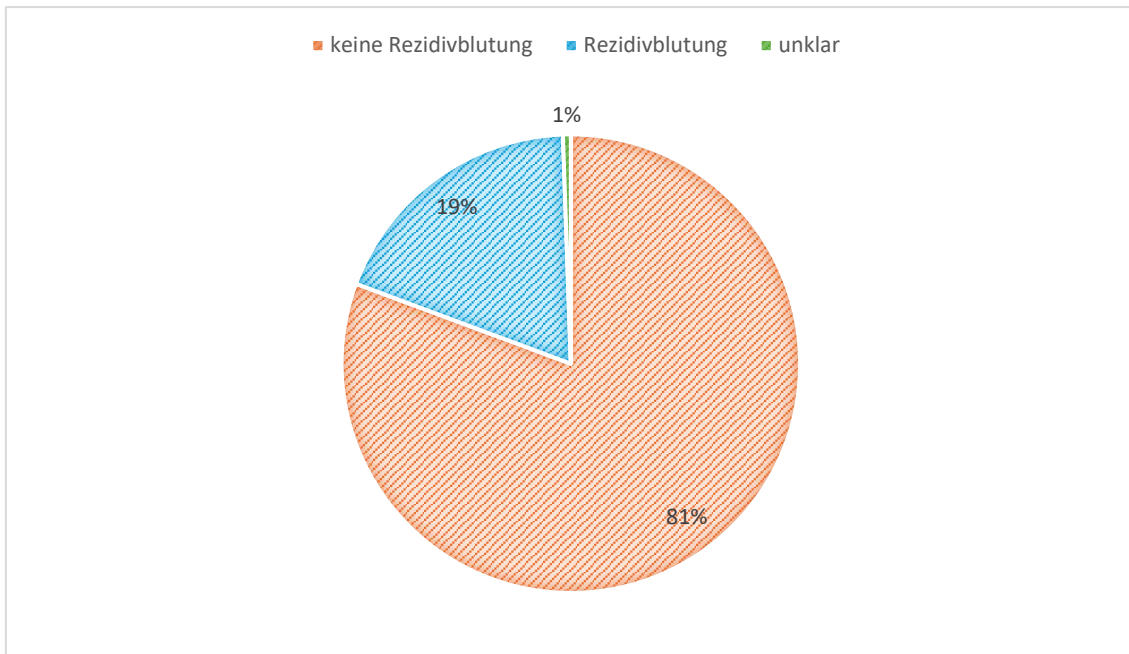


Abbildung 22: Blutungsrezidive nach aktuellem Fall

## 4.2 Verlauf

### 4.2.1 Aufnahmemodalitäten

60 Patientinnen/Patienten wurden elektiv aufgenommen. In 108 Fällen erfolgte die Aufnahme notfallmäßig. Bei 13 Patienten kam es im Rahmen einer Bronchoskopie zu einer pulmonalen Blutung (Abb. 23).

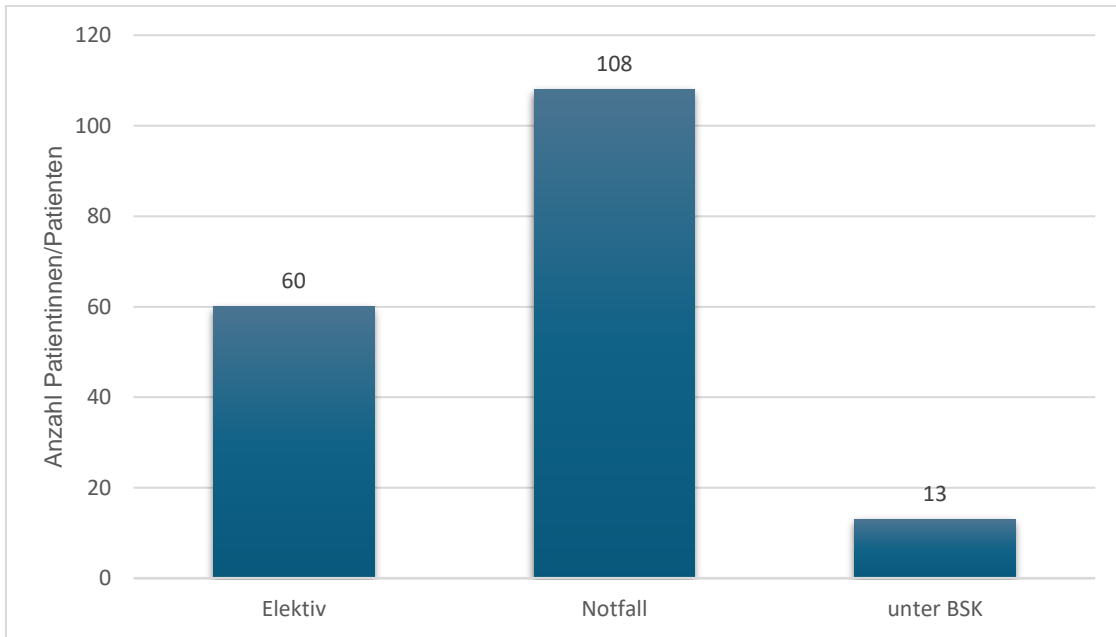


Abbildung 23: Aufnahmemodalität 1. BSK = Bronchoskopie

Der Großteil der Fälle (46%) wurde über die Notaufnahme der Universitätsklinik vorstellig. 22% der Fälle wurden während eines Aufenthaltes am UKT mit einer pulmonalen Blutung auffällig.

Elektiv zur Abklärung/Therapie einer pulmonalen Hämorrhagie aufgenommen wurden 14%. In 11% der Fälle erfolgte die Zuweisung aus einem anderen Krankenhaus.

Im Rahmen einer Bronchoskopie am Universitätsklinikum Tübingen kam es in 7% der Fälle zur Diagnose einer pulmonalen Blutung (Abb. 24).

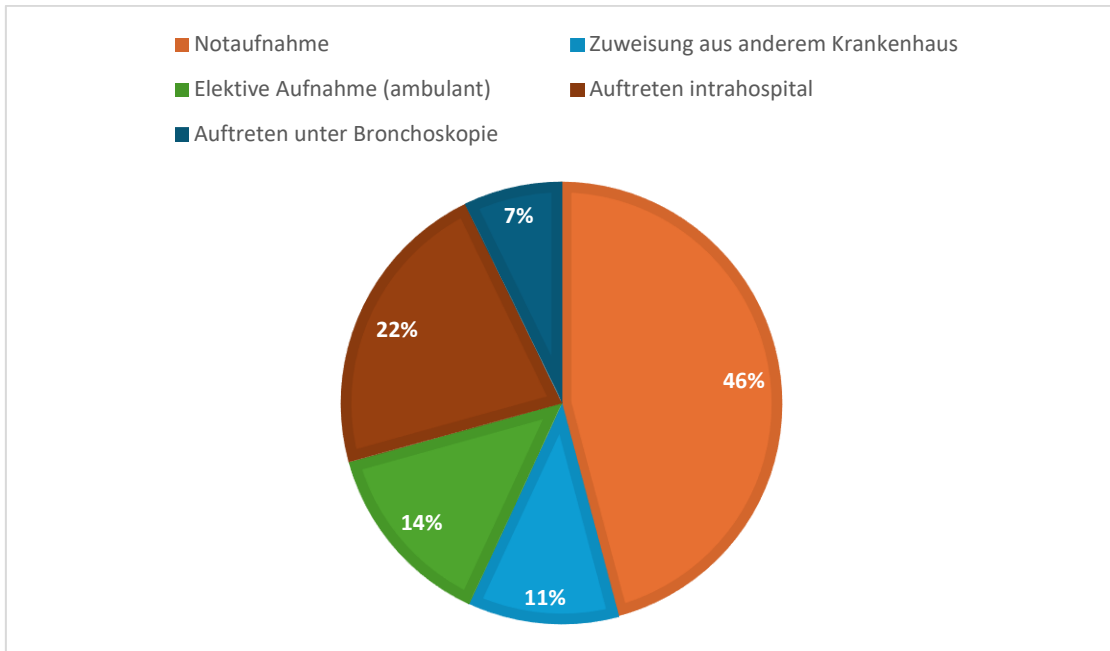


Abbildung 24: Aufnahmemodalität 2

#### 4.2.2 Ersteinschätzung

Auf Basis der Anamnesebeschreibungen erfolgte retrospektiv eine subjektive Einschätzung der Dringlichkeit der Versorgung in 3 Kategorien. Es wurde randomisiert in „dringlich“, „elektiv“ und „nicht beurteilbar“. Als „dringlich“ klassifiziert wurden 86 Fälle, als „elektiv“ 93 Fälle. Nicht beurteilbar waren 2 Fälle (Abb. 25).

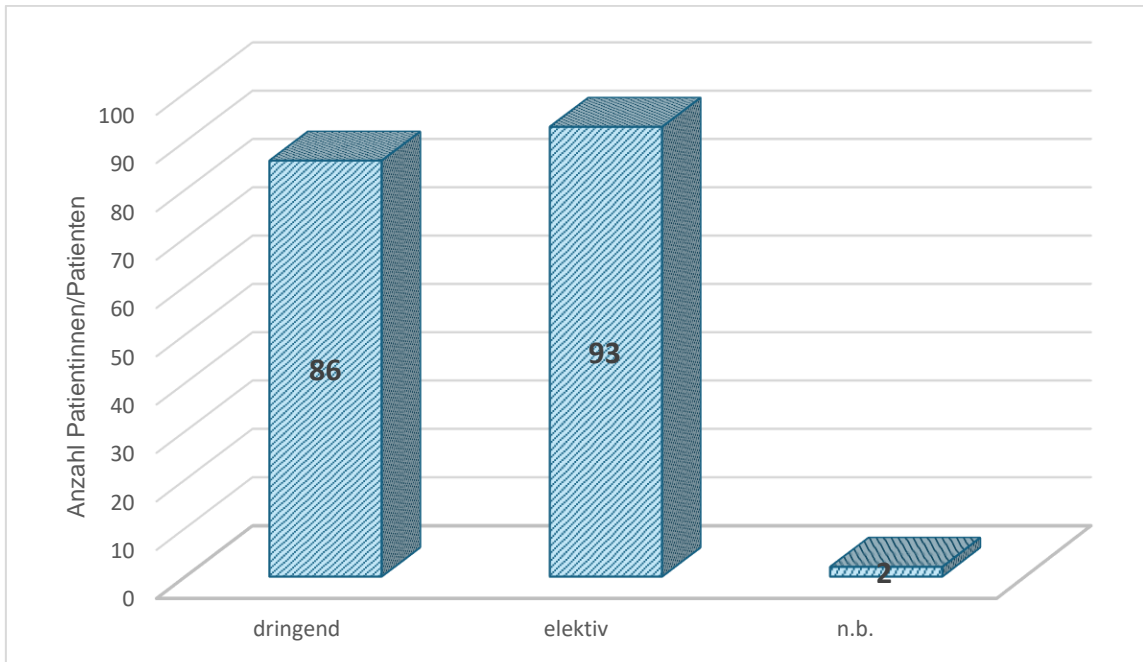


Abbildung 25: Ersteinschätzung retrospektiv. N.b. = nicht beurteilbar

Ebenfalls subjektiv wurde anhand der Beschreibung der expektorierten Blutmenge aus der Anamnese und den Bronchoskopiefunden in leichte und schwere Hämoptysen unterschieden. Dabei wurden 124 Fälle (69%) als leicht und 57 Fälle (31%) als schwer eingestuft (Abb. 26).

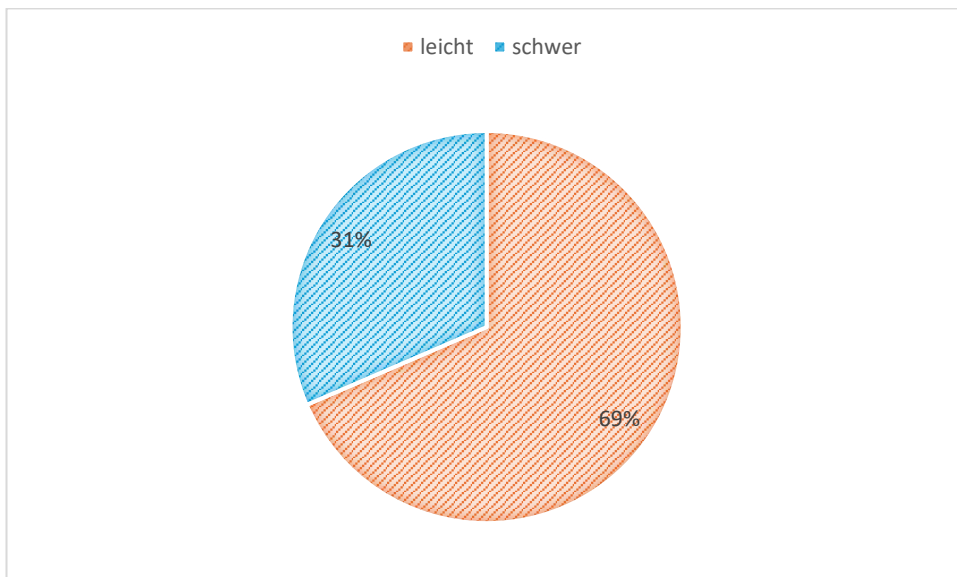


Abbildung 26: Ersteinschätzung der Schwere der pulmonalen Hämorrhagie

### 4.2.3 Intensivaufenthalt

Von den beurteilbaren 180 Patientinnen und Patienten mussten 43 aufgrund der pulmonalen Hämorrhagie intensivmedizinisch behandelt werden. Von diesen 43 wurden 26 invasiv beatmet. Die durchschnittliche Beatmungsdauer (invasiv) lag bei 5,64 Tagen (Median 1). Die durchschnittliche Dauer des Intensivaufenthaltes war  $9,4 \pm 11,04$  Tage (Standardabweichung) (Abb. 27). 53 Tage dauerte der längste Aufenthalt auf der Intensivstation, der kürzeste Aufenthalt dauerte einen Tag.

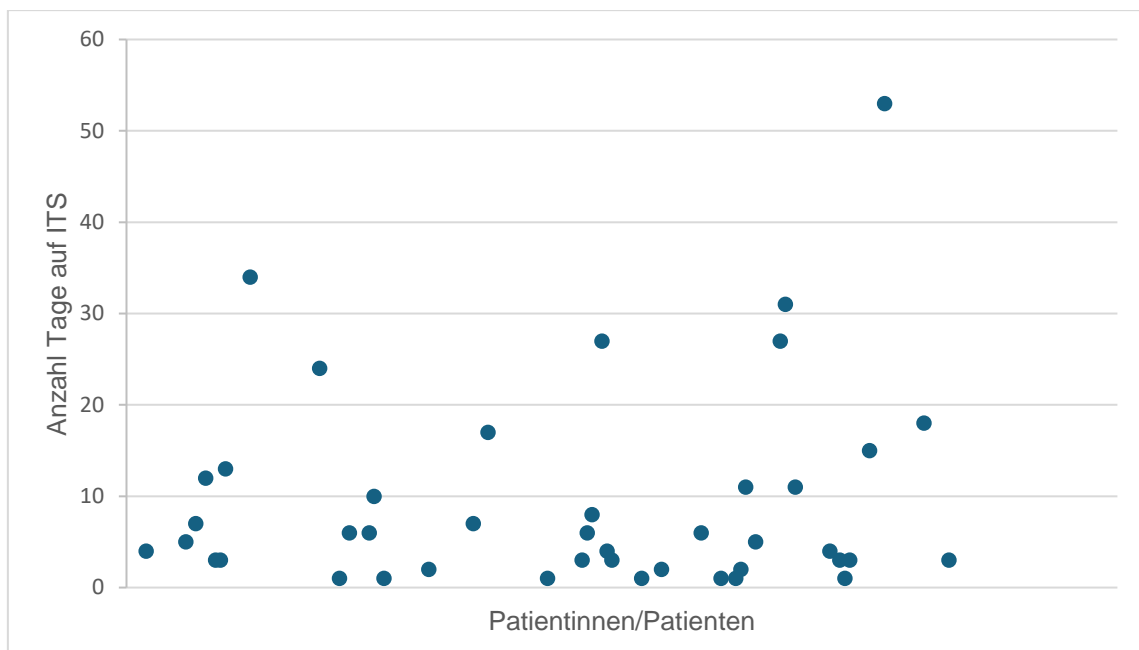


Abbildung 27: Tage Intensivaufenthalt. Die Punkte stehen für die einzelnen Patientinnen und Patienten, die auf der Intensivstation behandelt werden mussten. ITS = Intensivstation.

### 4.2.4 Krankenhausaufenthaltsdauer

Abb. 28 zeigt die Dauer des Krankenhausaufenthaltes. Sie betrug im Schnitt  $11,5 \pm 16,36$  Tage (Standardabweichung). Der längste Aufenthalt dauerte 129 Tage. Einige Patienten konnten noch am Aufnahmetag wieder entlassen werden ( $n=18$ ).

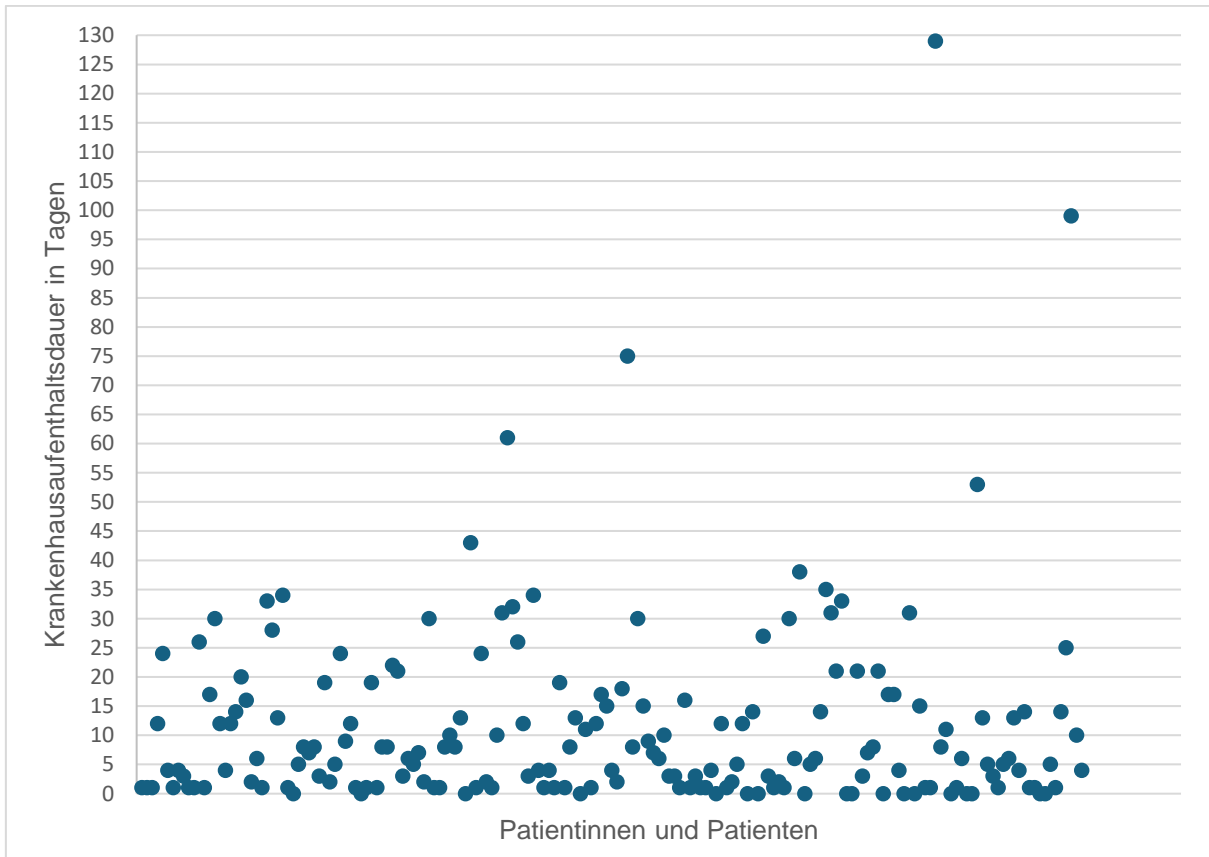


Abbildung 28: Krankenhaus-Aufenthaltsdauer. Die Punkte stehen für die einzelnen Patientinnen und Patienten.

#### 4.2.5 Mortalität

Von den 181 Patientinnen und Patienten sind zum Zeitpunkt der Datensammlung insgesamt 43 Patientinnen und Patienten verstorben. Die Datenerhebung erfolgte ausschließlich über die uns zugänglichen Informationen aus der Aktenrecherche. Eine telefonische Nachverfolgung der Patientinnen und Patienten ist nicht erfolgt.

Abb. 29 zeigt die tatsächlich im Rahmen der pulmonalen Blutung verstorbenen Patientinnen und Patienten. Vom Gesamtkollektiv sind das 8% (n= 15).

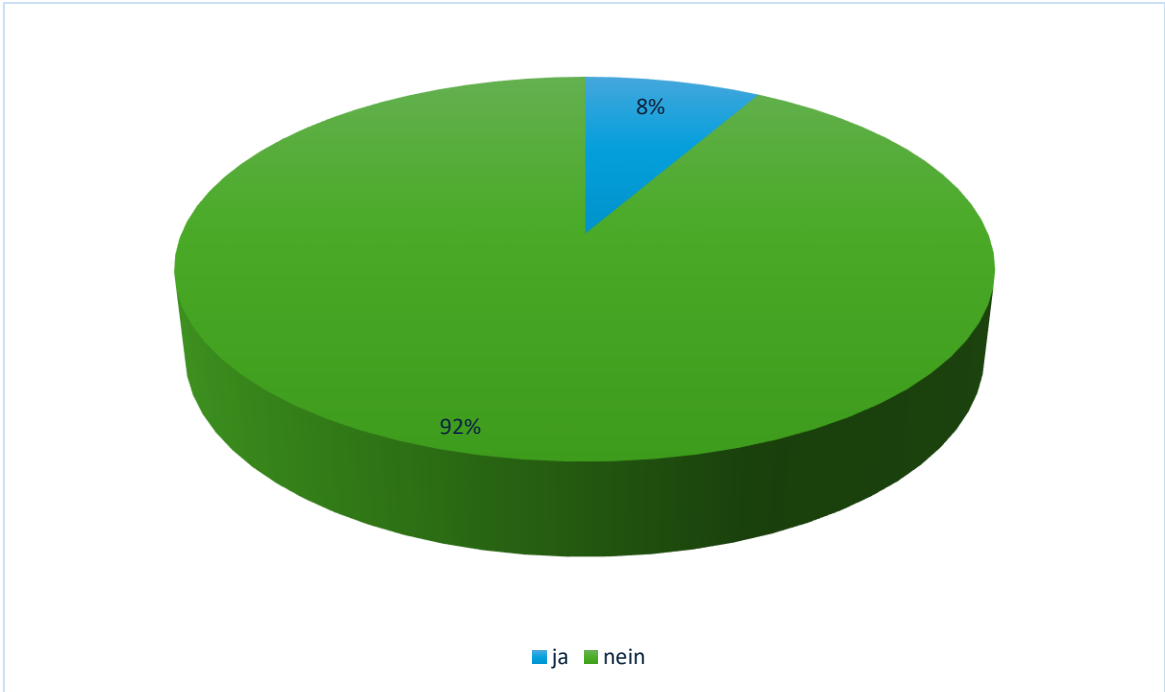


Abbildung 29: Mortalität im Rahmen der Blutung

### 4.3 Diagnostik

#### 4.3.1 Anamnese

Zur Einschätzung der Schwere der Hämoptysen wurden die Anamnesetexte evaluiert.

Im Rahmen der Anamnese fiel eine sehr heterogene Art der Beschreibung der Hämoptysen auf. Teilweise erfolgte eine exakte Beschreibung der Problematik mit Angaben von geschätzten Mengen des expektorierten Blutvolumens bzw. eine Angabe über hilfreiche Beschreibungen wie z.B. Teelöffel etc.. In der Mehrzahl der Fälle sind die Angaben jedoch unzureichend. Zu erwähnen bleibt, dass in 15 Fällen die Diagnose einer pulmonalen Hämorrhagie aufgrund eines Zufallsbefundes im CT gestellt wurde.

#### 4.3.2 Labor

Im Rahmen der Datenerhebung wurden multiple Laborparameter, die im Zusammenhang mit Blutungsentstehung gesehen werden können, bei Aufnahme bzw. bei Erstereignis der pulmonalen Blutung und im Verlauf erhoben. Hierzu

zählen der Hämoglobinwert, Gerinnungswerte (Quick, INR, PTT und Thrombozyten), Nierenwerte (Kreatinin, GFR-MDRD, und Harnstoff), Entzündungswerte (Leukozyten und CRP) und die LDH.

Zusätzliche wurden respiratorische Werte erhoben. Die Blutgaswerte (art./kap. pO<sub>2</sub> und pCO<sub>2</sub>) wurden bei Aufnahme und vor Entlassung erfasst. Gleiches gilt für die Sättigungswerte.

Zudem wurde die Häufigkeit einer immunpathologischen Diagnostik (ANA/ANCA) und einer Tuberkulosedagnostik mittels Quantiferontest erfasst.

#### **4.3.2.1 Hämoglobin**

Der Hämoglobinwert wurde bei Aufnahme bzw. bei Erstereignis der pulmonalen Blutung erfasst. Zudem wurde der jeweils niedrigste Wert während des stationären Aufenthaltes bestimmt. Die daraus resultierende Differenz wurde anschließend berechnet. Bei 7 Patientinnen und Patienten wurde kein initialer Hb-Wert bestimmt. Wurde nur ein Hb-Wert bestimmt wurde dieser auch als niedrigster Wert verwendet.

Der durchschnittliche Hämoglobingehalt bei Aufnahme betrug  $11,62 \pm 2,73$  g/dl (Standardabweichung). Bei insgesamt 118 männlichen und 58 weiblichen Patienten konnte eine weitere Hb Bestimmung nach stattgehabter Blutung ermittelt werden. In dieser Kohorte konnte kein geschlechtsspezifischer Unterschied des Aufnahme Hb Wertes festgestellt werden (Abb. 30 a). Die Verlaufsbestimmung des Hb Werts zeigt jedoch bei beiden Geschlechtern einen signifikanten Abfall des Hämoglobins von  $11,71 \pm 2,893$  g/dL auf  $10,45 \pm 3,145$  g/dL bei Männern und einen Abfall von  $11,43 \pm 2,505$  g/dL auf  $10,43 \pm 2,737$  g/dL bei Frauen (Abb. 30 b,c). Die prozentualen Änderungen des Hb Wertes im Verlauf zeigt hingegen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede (Abb. 30 d). Der ausgeprägteste Abfall des Hb-Wertes während des stationären Aufenthaltes lag bei 11,01 g/dl.

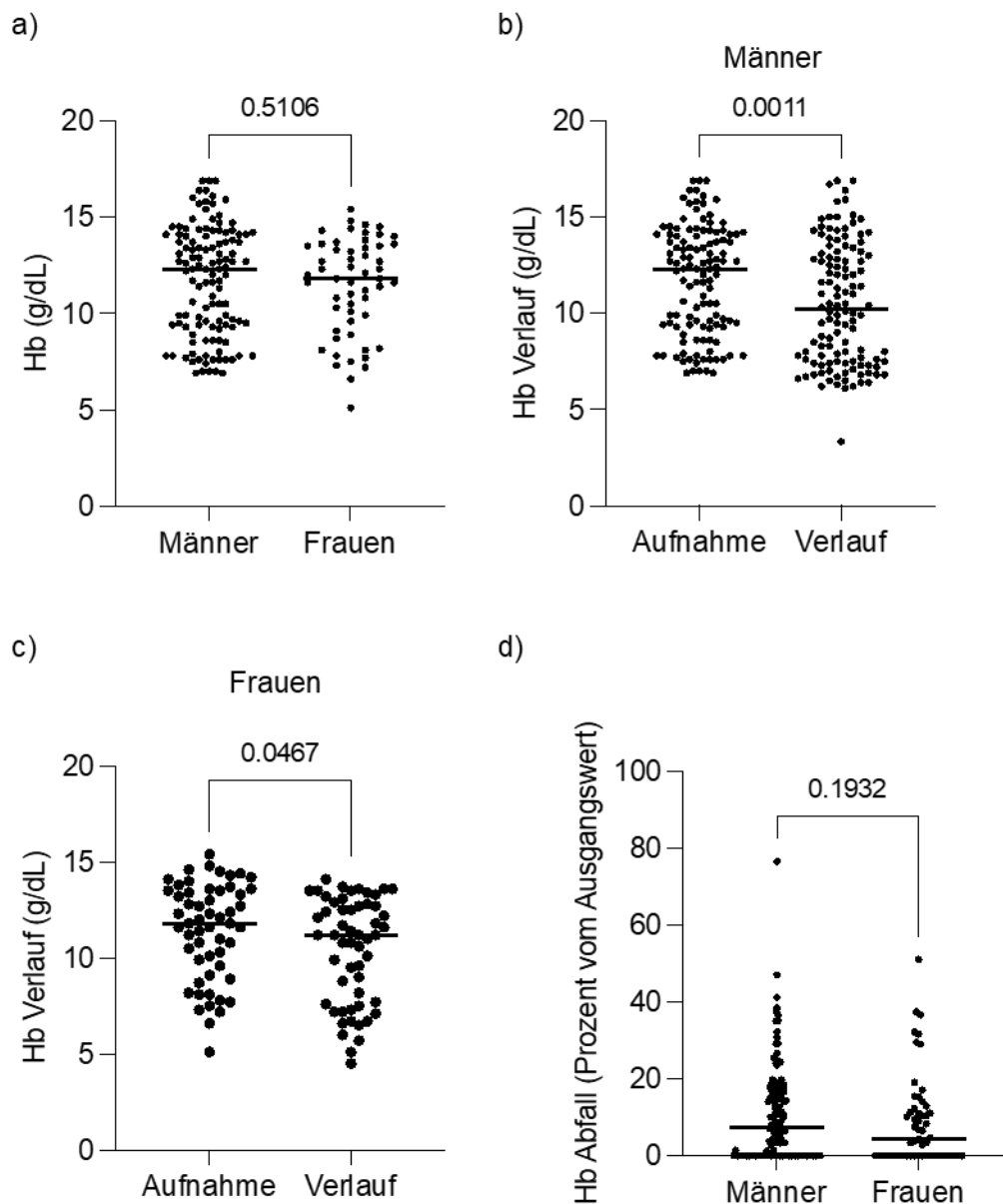


Abbildung 30: Hämoglobinverlauf; a) geschlechtsspezifischer Unterschied des Aufnahme Hb Wertes; b) Verlaufsbestimmung des Hb Wertes, Männer, c) Verlaufsbestimmung des Hb Wertes, Frauen; d) prozentuale Änderungen des Hb Wertes im Verlauf

#### 4.3.2.2 Gerinnungswerte

Die Gerinnungswerte Quick, INR, PTT und Thrombozyten wurden bei Aufnahme bzw. bei Erstereignis der pulmonalen Blutung erfasst. In 11 Fällen wurde keine Gerinnungsdiagnostik (Quick/INR/PTT) durchgeführt.

Der niedrigste gemessene Quick-Wert lag bei 3%. Dies entspricht einem INR von 10. Im Median lag der Quick bei 87% (INR 1,1). Der Mittelwert des Quick betrug

84,73 ± 22,02% Standardabweichung (INR 1,21 ± 0,82). Bei einem Normwert des Quick-Wertes von 70-120% sind die erhobenen Werte hauptsächlich im Bereich der Norm.

Die mittlere PTT lag bei 28,72 ± 17,28 sek.. Der Normwert der PTT wird mit < 40 sek. angegeben. Somit sind auch diese Werte hauptsächlich im Bereich der Norm.

Die durchschnittliche Anzahl der Thrombozyten bei Aufnahme lag bei 222 ± 126 Tausd/μl. Bei einem Patienten konnten im Rahmen einer idiopathisch thrombozytopenischen Purpura (ITP) keine Thrombozyten nachgewiesen werden. Bei 7 Patientinnen und Patienten wurden die Thrombozyten nicht bestimmt. Der Referenzwert von Thrombozyten wird mit 150-450 Tausd/μl angegeben. Die durchschnittlichen Werte liegen im Normbereich.

#### **4.3.2.3 Nierenwerte**

Zu Beurteilung der Nierenfunktion wurden Kreatinin, glomeruläre Filtrationsrate (MDRD) und Harnstoff bei Aufnahme bzw. bei Erstereignis der pulmonalen Blutung erfasst.

Der durchschnittliche Kreatinin-Wert lag bei 1,11 ± 1,12 mg/dl (GFR-MDRD: 88,85 ± 46,69 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Der Median betrug 0,8 mg/dl (Median GFR-MDRD: 84 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Der höchste gemessene Kreatininwert war 11,7 mg/dl (GFR-MDRD: 4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Der Normwert für Kreatinin liegt bei 0,5 – 0,8 mg/dl für Frauen und 0,6 -1,1 mg/dl für Männer. Eine geschlechterspezifische Trennung ist nicht erfolgt. Der Median (0,8 mg/dl) liegt also im Normbereich. Bei 7 Patientinnen und Patienten wurde kein Kreatinin/GFR-MDRD bestimmt.

Der Mittelwert der Harnstoffbestimmung wurde mit 51,76 ± 43,1 mg/dl berechnet. Der Median lag bei 36,5 mg/dl. Der höchste Wert betrug 308 mg/dl. Der Normwert für Harnstoff wird mit 12-46 mg/dl angegeben. Der Median ist im Normbereich. Bei 77 Patientinnen und Patienten wurde kein Harnstoff bestimmt.

#### 4.3.2.4 Entzündungswerte

Die Entzündungswerte (Leukozyten und CRP) wurden bei Aufnahme bzw. bei Erstereignis der pulmonalen Blutung und im Maximum während des Aufenthaltes erfasst. Zudem wurde der CRP-Wert nochmals bei Entlassung oder Tod recherchiert. Der Normwert für CRP liegt bei  $< 0,5$  mg/dl.

Bei 14 Patientinnen und Patienten konnte kein CRP bei Aufnahme bzw. Erstereignis und im Maximum erfasst werden. In 59 Fällen waren keine Daten (CRP) bei Entlassung oder Tod dokumentiert.

Der durchschnittliche CRP-Wert bei Aufnahme oder Erstereignis lag bei  $5,32 \pm 7,56$  mg/dl. Der Median betrug 1,96 mg/dl.

Der im Schnitt höchste gemessene CRP-Wert im Verlauf war  $10,12 \pm 11,85$  mg/dl (Median 6,21 mg/dl).

Bei Entlassung oder Tod lag der CRP-Wert im Schnitt bei  $5,44 \pm 7,6$  mg/dl. Der Median betrug 2,62 mg/dl.

Die erhobenen Werte sind in allen Bereichen erhöht.

Der Leukozyten-Wert konnte bei 7 Patientinnen und Patienten initial und im Maximum aufgrund fehlender Werte nicht dokumentiert werden. In 47 Fällen waren keine Daten (Leukozyten) bei Entlassung oder Tod dokumentiert.

Der durchschnittliche Leukozyten-Wert bei Aufnahme oder Erstereignis lag bei  $13235 \pm 27320/\mu\text{l}$ . Der Median betrug 8285/ $\mu\text{l}$ .

Der im Schnitt höchste gemessene Leukozyten-Wert im Verlauf war  $16097 \pm 27826/\mu\text{l}$  (Median 9875/ $\mu\text{l}$ ).

Bei Entlassung oder Tod lag der Leukozyten-Wert im Schnitt bei  $9087 \pm 10051/\mu\text{l}$ . Der Median betrug 7380/ $\mu\text{l}$ .

Eine geschlechterspezifische Unterscheidung ist nicht erfolgt.

Bei einem Normwert für Leukozyten von 4100 – 11800/ $\mu\text{l}$  bei Frauen und 3800 – 10300/ $\mu\text{l}$  bei Männern zeigte sich im Median jeweils ein Normalbefund.

#### **4.3.2.5 Laktatdehydrogenase (LDH)**

Die LDH wurde bei Aufnahme bzw. bei Erstereignis der pulmonalen Blutung erfasst. Bei 20 Patientinnen und Patienten konnte keine LDH erfasst werden. Der Normwert liegt bei  $\leq 250$  U/l.

Der Mittelwert der LDH-Bestimmung wurde mit  $401,77 \pm 740,54$  U/l berechnet. Der Median lag bei 238 U/l. Der höchste Wert betrug 6105 U/l. Der Median zeigt einen Normalwert.

#### **4.3.2.6 Sauerstoffsättigung und Blutgaswerte**

##### **4.3.2.6.1 Sauerstoffsättigung**

Die Sauerstoffsättigung wurde bei Aufnahme bzw. bei Erstereignis der pulmonalen Blutung erfasst. Zudem wurden der minimalste Wert und der Wert bei Entlassung dokumentiert. Erfasst wurde die Sättigung über die jeweils vorliegenden Werte aus der pulsoxymetrischen Messung oder aus einer kapillären oder arteriellen BGA. Bei 14 Patientinnen und Patienten wurde keine initiale und keine minimale Sauerstoffsättigung dokumentiert. Wurde nur eine Sauerstoffsättigung bestimmt wurde dieser Wert auch als niedrigster Wert verwendet. In 19 Fällen konnte keine Sauerstoffsättigung bei Entlassung erfasst werden. Im Todesfall wurde eine Sauerstoffsättigung von 0% dokumentiert.

Die durchschnittliche Sauerstoffsättigung bei Aufnahme lag bei  $94,37 \pm 4,54$  % (Median 95%). Die niedrigste gemessene Sauerstoffsättigung bei Aufnahme/ Erstereignis betrug 65%. Der im Verlauf minimalste dokumentierte Wert lag bei 50%. Im Durchschnitt lagen die minimalsten Werte bei  $86,49 \pm 13,04$  % (Median 91%). Der Mittelwert der Sauerstoffsättigung bei Entlassung oder Tod wurde mit  $80,29 \pm 34,63$  % (Median 95%) berechnet. Extrahiert man die verstorbenen Patientinnen und Patienten kommt man bei der Entlassung im Schnitt auf einen Wert von  $94,94 \pm 4,33$  %.

#### 4.3.2.6.2 Blutgasanalyse (pO<sub>2</sub> und pCO<sub>2</sub>)

Die Blutgaswerte wurden bei Aufnahme bzw. bei Erstereignis der pulmonalen Blutung erfasst. Um den Verlauf zu beurteilen, wurde zusätzlich die während des Aufenthaltes zuletzt durchgeführte Blutgasanalyse ausgewertet. Bei lediglich 40 Patientinnen und Patienten (22%) ist eine Blutgasanalyse bei Aufnahme bzw. bei Erstereignis der pulmonalen Blutung erfolgt (Abb. 31) Der mittlere pO<sub>2</sub> lag bei 98,28 ± 81,19 mmHg, der Mittelwert für den pCO<sub>2</sub> bei 42,88 ± 10,54 mmHg.

In 35 Fällen (19%) wurde eine Blutgasanalyse im Verlauf bzw. bei Entlassung durchgeführt (Abb. 32). Der mittlere pO<sub>2</sub> lag hier bei 83,3 ± 23 mmHg, der Mittelwert für den pCO<sub>2</sub> bei 43,20 ± 15,95 mmHg.

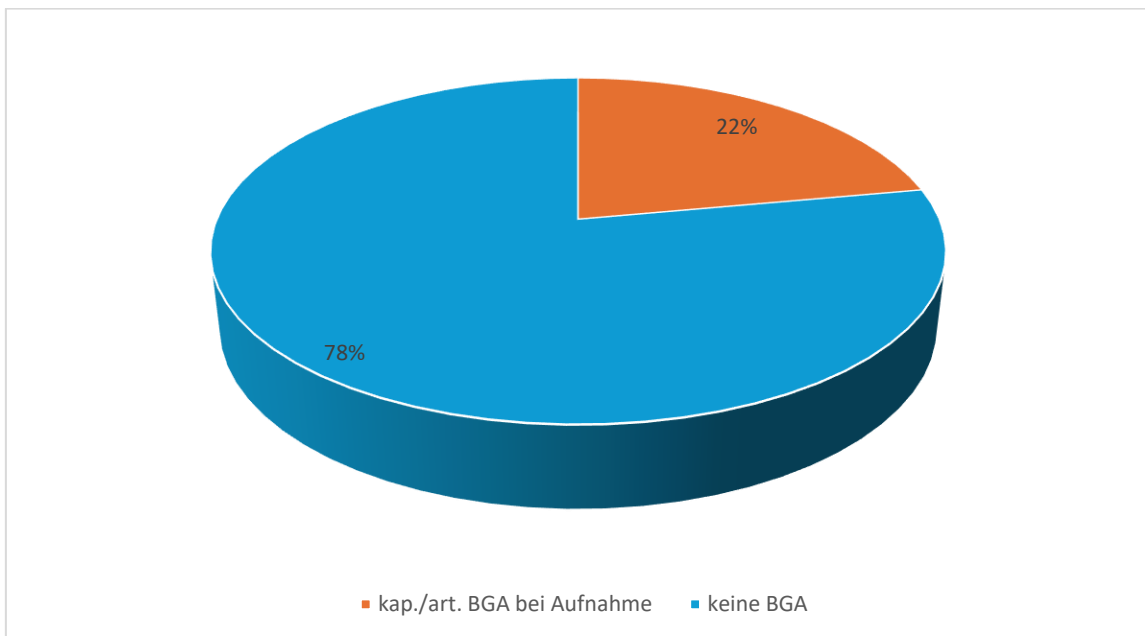


Abbildung 31: Kapilläre oder arterielle BGA bei Aufnahme. Kap = kapillär, art. = arteriell, BGA = Blutgasanalyse

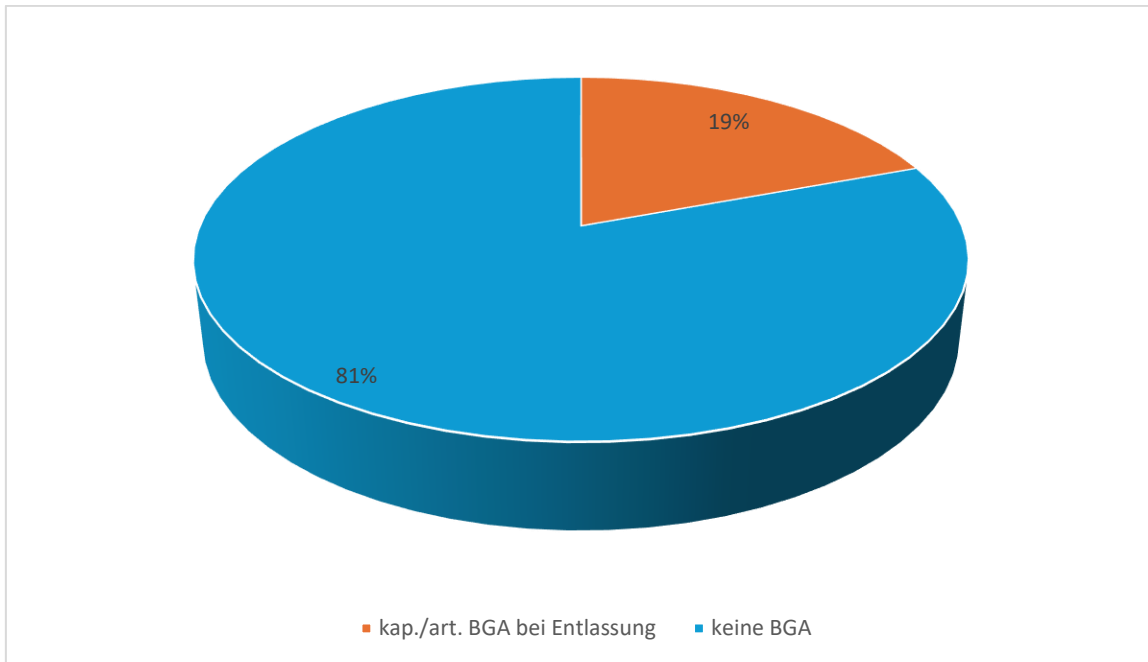


Abbildung 32: Kapilläre oder arterielle BGA im Verlauf. Kap = kapillär, art. = arteriell, BGA = Blutgasanalyse

#### 4.3.2.7 Immunpathologische Diagnostik

Im Rahmen der weiterführenden Diagnostik zur Abklärung möglicher Differentialdiagnosen (Kollagenosen/Vaskulitiden) wurden bei 10 Patientinnen und Patienten (6%) eine immunpathologische Diagnostik durchgeführt. Zwei Testungen waren positiv auf ANCA, keine auf ANA. Bei den positiven Befunden der ANCA konnte jeweils einmal pANCA und einmal cANCA identifiziert werden. Im Falle des cANCA-Nachweises wurde eine Granulomatose mit Polyangiitis diagnostiziert. Der Nachweis von pANCA wurde nicht weiter nachverfolgt, eine darauf basierende Diagnose wurde nicht gestellt. Die pulmonale Hämorrhagie wurde im Rahmen einer traumatischen Genese bei Z.n. Reanimation gewertet.

#### 4.3.2.8 Quantiferontest und weiterführende Tuberkulosedagnostik

Ein Quantiferontest erfolgte bei 20 Patientinnen und Patienten (11%). In 4 Fällen zeigte sich dieser positiv, in 16 negativ.

Eine weiterführende Tuberkulosedagnostik mittels mikrobiologischer Testung von Trachealsekret oder Bronchoalveolärer Lavage wurde bei 48 Patientinnen

und Patienten durchgeführt. Alle 48 Proben wurden mittels Mikroskopie und Kultur auf das Vorliegen einer offenen Tuberkulose gescreent, 32 zusätzlich mittels PCR. Die Mikroskopie und die Kultur blieben in allen untersuchten Fällen negativ. Die PCR fiel einmalig positiv aus.

### **4.3.3 Radiologische Diagnostik**

#### **4.3.3.1 Röntgen-Thorax**

Bei 27 % der Patientinnen und Patienten (n= 49) ist ein Röntgenbild erfolgt. 25 % (n=46) wurden am Uniklinikum Tübingen durchgeführt. Bei 2% (n=3) erfolgte das Röntgenbild des Thorax an einer anderen Klinik. Von den 49 Röntgenbildern erfolgten 21 elektiv, 22 im Rahmen eines Notfalls. Bei 6 Röntgenbildern konnte nicht nachvollzogen werden in welchem Rahmen die Bildgebung erfolgte.

Die durchschnittliche Zeit die zwischen Aufnahme/Erstereignis (definiert als erste Dokumentation von Vitalwerten) bis zur Durchführung des Röntgenbildes (definiert durch die angegebene Zeit im radiologischen Dokumentationssystem (PACS)) im Rahmen eines Notfalls verstrich, lag bei  $144,86 \pm 103,59$  min. In 2 Fällen (4%) wurde eine Blutung im Befund beschrieben, in 45 Fällen (92%) nicht.

Allerdings konnten bei 31 Bildern (63%) aufgrund von radiologischen Veränderungen (Infiltrat, Atelektase, Stauung, Tumor, etc.) eine Verdachtsdiagnose gestellt bzw. die Lokalisation eingeschätzt werden (Abb. 33). Bei 2 Röntgenbildern (4%) konnte keine nähere Aussage getroffen werden.

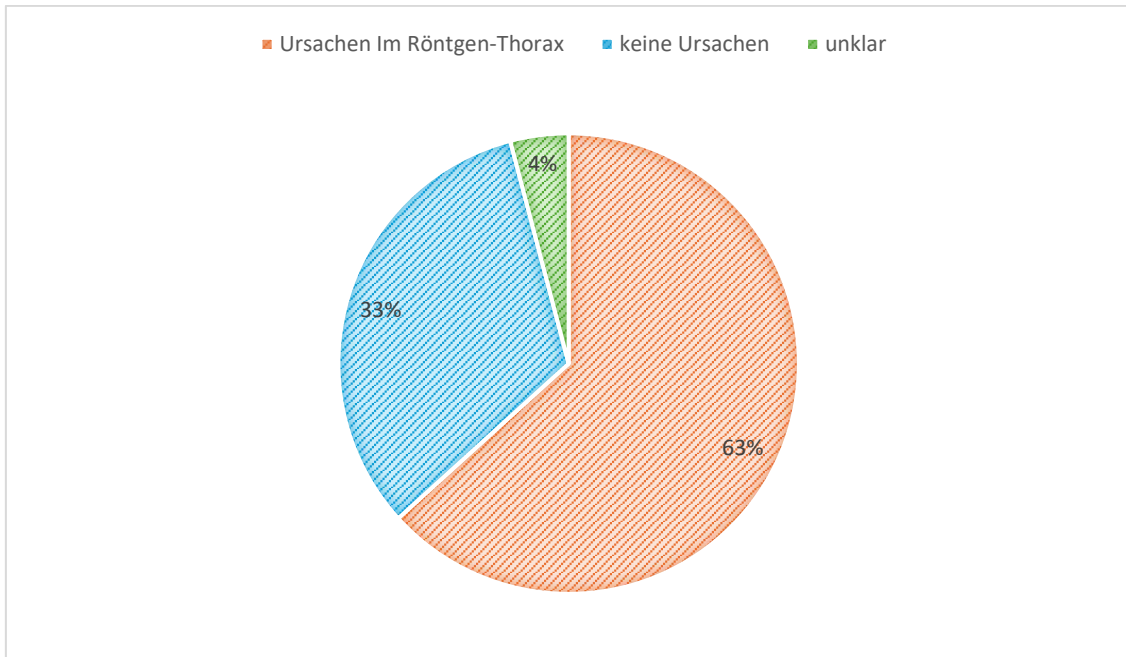


Abbildung 33: Ursachen für eine pulmonale Blutung im Röntgen-Thorax.

#### 4.3.3.2 Computertomographie

Von den insgesamt 181 Patientinnen und Patienten erhielten 107 (59%) eine Computertomographie des Thorax. 13 Untersuchungen (7%) erfolgten dabei nicht am Universitätsklinikum Tübingen.

Von den 107 CTs erfolgten 42 elektiv, 51 im Rahmen eines Notfalls. Bei 14 CTs konnte nicht nachvollzogen werden in welchem Rahmen die Bildgebung erfolgte.

Die durchschnittliche Zeit die zwischen Aufnahme/Erstereignis (definiert als erste Dokumentation von Vitalwerten) bis zur Durchführung des CTs (definiert durch angegebene Zeit im radiologischen Dokumentationssystem (PACS)) im Rahmen eines Notfalls verstrich, lag bei  $129,67 \pm 143,44$  min.

In 46% (n= 49) der Fälle war eine Blutung mit entsprechender Lokalisation im CT nachweisbar. Bei 47% (n=50) konnte keine Blutung nachgewiesen und eine Lokalisation bestimmt werden. Eine vermutete Ursache ließ sich bei 66% (n=71) feststellen. 8 Fälle (7%) blieben unklar (Abb. 34).

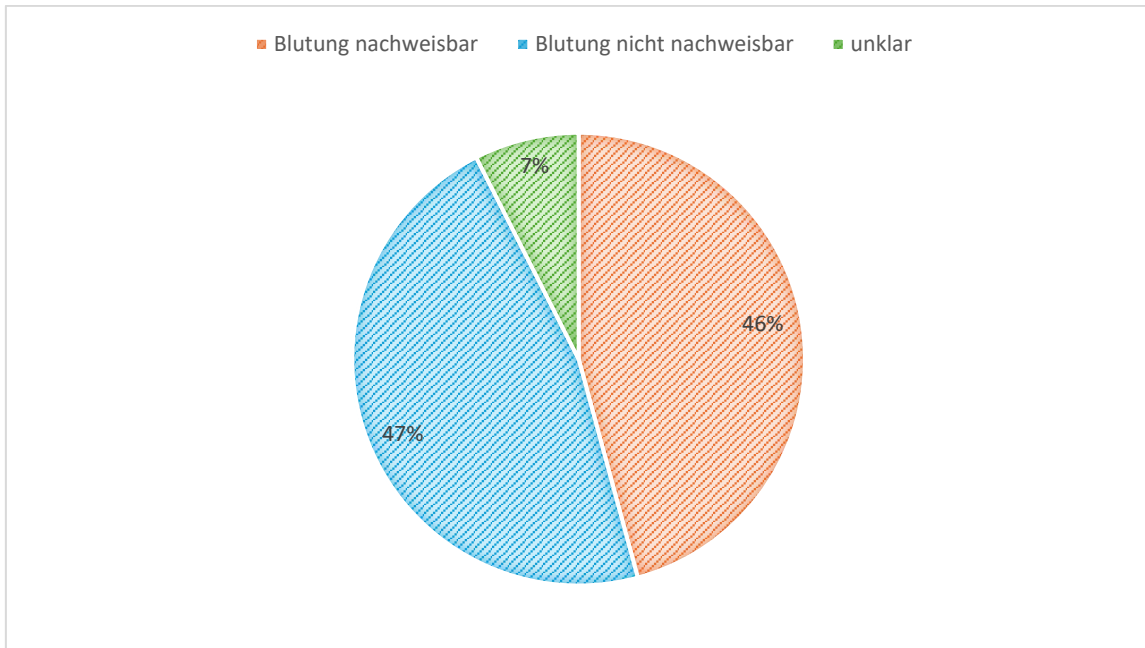


Abbildung 34: Nachweis und Lokalisation einer pulmonalen Blutung im CT-Thorax

#### 4.3.4 Endoskopische Diagnostik

Eine primäre endoskopische Diagnostik (Bronchoskopie oder Laryngoskopie) ist bei 126 Patientinnen und Patienten (70%) erfolgt. Davon wurden 7% (n=12) nicht am Universitätsklinikum Tübingen durchgeführt. 8% (n=14) der Endoskopien wurden nicht in der pneumologischen Fachabteilung durchgeführt. Die Untersuchungen erfolgten durch die HNO-Abteilung oder durch die Anästhesie.

Von den am Universitätsklinikum Tübingen durchgeführten 114 primären Endoskopien erfolgten 69 elektiv und 40 im Rahmen eines Notfalls. Bei 5 Endoskopien konnte nicht nachvollzogen werden in welchem Rahmen die Untersuchung erfolgte.

Die durchschnittliche Zeit die zwischen Aufnahme/Erstereignis (definiert als erste Dokumentation von Vitalwerten) bis zur Durchführung der Endoskopie (definiert durch die angegebene Zeit im endoskopischen Dokumentationssystem (Viewpoint)) im Rahmen eines Notfalls verstrich, lag bei  $135,55 \pm 180,21$  min.

In 73 Fällen (64%) konnte eine Blutung festgestellt und deren Lokalisation bestimmt werden, in 40 Fällen (35%) nicht. In einem Fall konnte keine Aussage getroffen werden (Abb. 35).

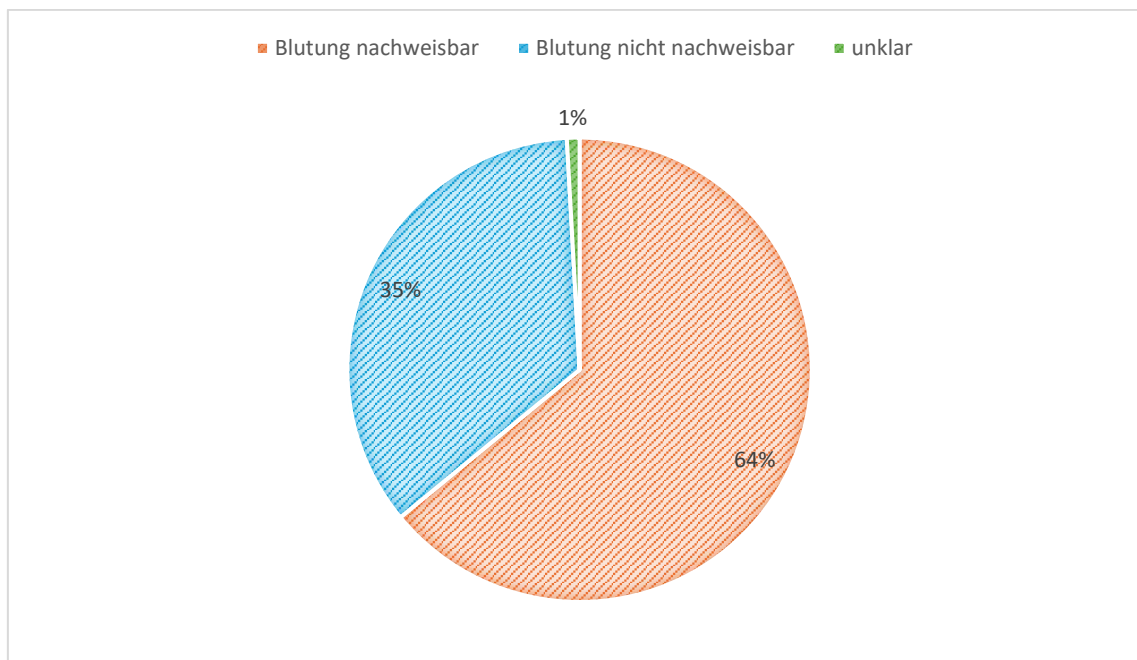
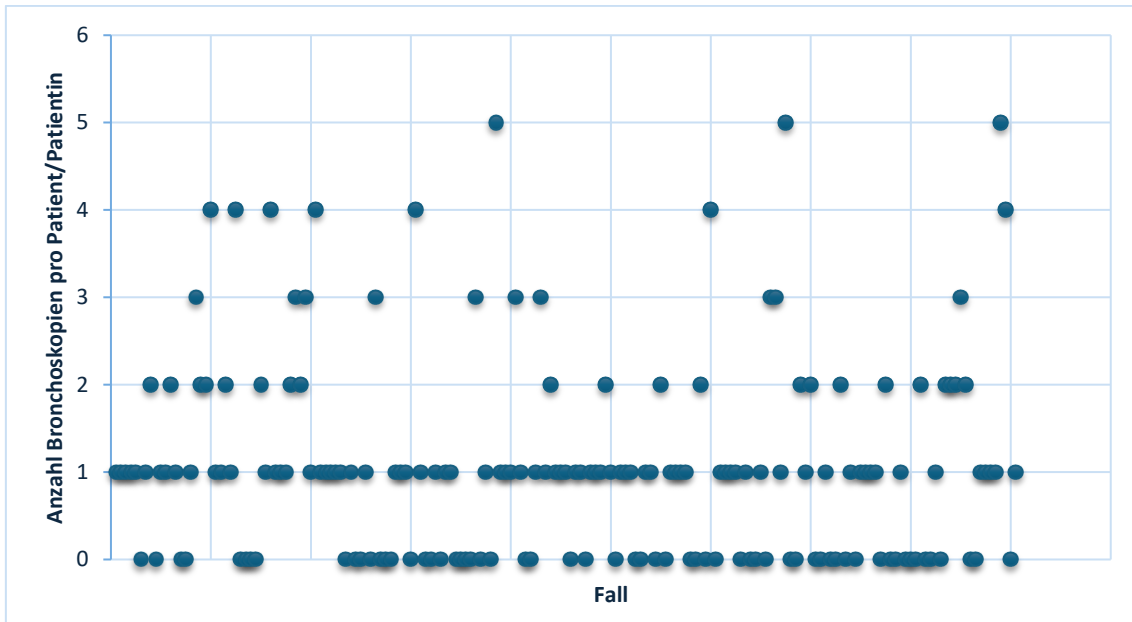


Abbildung 35: Endoskopischer Nachweis und Lokalisation einer pulmonalen Blutung

Bei 36% (n=41) der endoskopischen Untersuchungen konnte eine Ursache für die pulmonale Blutung gefunden werden. In 64% (n=73) der Fälle blieb die Ursache unklar. Die häufigste mittels eines endoskopischen Verfahrens detektierte Ursache für eine pulmonale Hämorrhagie waren Malignome (n=23, 56%).

Durchschnittlich mussten im Rahmen einer pulmonalen Blutung  $1,62 \pm 1,03$  Bronchoskopien erfolgen (Median: 1). Die maximale Anzahl an Bronchoskopien lag bei 5 (Abb. 36).



## **4.4 Therapie**

### **4.4.1 Antibiotische Therapie**

Bei 180 Patientinnen und Patienten konnte eine antibiotische Therapie evaluiert werden. Bei einem Patienten gelang dies aufgrund unzugänglicher Daten nicht.

In 59% der Fälle (n=107) wurden die Patientinnen und Patienten antibiotisch behandelt. 20% (n=21) wurden prophylaktisch antibiotisch therapiert.

Bei 54% (n=58) der Patientinnen und Patienten wurde die Therapie allerdings unabhängig von der Blutung angesetzt. Bei 46% (n=49) erfolgte die Antibiotikagabe im Rahmen der pulmonalen Blutung.

### **4.4.2 Hustenstillung**

Eine hustenstillende Medikation erhielten 54 Patientinnen und Patienten (30%). In 9 Fällen (5%) konnte hierüber keine Angaben gemacht werden. Die restlichen 118 Patientinnen und Patienten (65%) bekamen keine hustenstillende Medikation.

### **4.4.3 Systemische Gerinnungsoptimierung**

Bei 180 Patientinnen und Patienten konnte eine systemische Gerinnungsoptimierung evaluiert werden. Bei einem Patienten gelang dies aufgrund unzugänglicher Daten nicht.

19% der Patientinnen und Patienten (n=34) wurden mit systemisch wirksamen Gerinnungsmedikamenten behandelt. Hierzu zählten Tranexamsäure (8%, n=15), PPSB (4%, n=7), Vitamin K (8%, n=15) und Fibrinogen (5%, n=9).

### **4.4.4 Transfusion**

Bei 180 Patientinnen und Patienten konnte die Gabe von Erythrozyten-, Thrombozytenkonzentraten und FFP evaluiert werden. Bei einem Patienten gelang dies aufgrund unzugänglicher Daten nicht.

25% der Patientinnen und Patienten (n=45) erhielten Erythrozytenkonzentrate. Die maximale Anzahl gegebener Erythrozytenkonzentrate lag bei 20 Stück. Im Mittel wurden  $1,2 \pm 3,08$  Erythrozytenkonzentrate pro Patientin/Patient verabreicht (Median 0).

14% der Patientinnen und Patienten (n=26) erhielten Thrombozytenkonzentrate. Die maximale Anzahl gegebener Thrombozytenkonzentrate lag bei 29 Stück. Im Mittel wurden  $1,25 \pm 4,5$  Thrombozytenkonzentrate pro Patientin/Patient verabreicht (Median 0).

3% der Patientinnen und Patienten (n=5) erhielten FFP. Die maximale Anzahl gegebener FFP lag bei 14 Stück. Im Mittel wurden  $0,12 \pm 1,1$  FFP pro Patientin/Patient verabreicht (Median 0).

#### **4.4.5 Bronchoskopische Therapie**

Um die bronchoskopischen Interventionen zur Blutstillung zu beurteilen, wurden maximal 4 Bronchoskopien, die am Universitätsklinikum Tübingen durchgeführt wurden, pro Patientin/Patient beurteilt. Hierbei wurde primär festgestellt, ob die Blutung in der Bronchoskopie nachweisbar war oder nicht. Die extern durchgeführten endoskopischen Untersuchungen wurden nicht mit aufgenommen.

Folgend wurde evaluiert, welche Interventionen zur Blutstillung durchgeführt wurden und welche Komplikationen in direktem Zusammenhang mit der Intervention auftraten. Gescreent wurde auf die lokale Applikation von Adrenalin, Tranexamsäure und Eiswasser. Zudem wurde festgehalten, ob eine blockierende Therapie mittels Tupperblockade, Spigot oder einem Ballon erfolgt ist. Im Falle einer Balloneinlage wurde unterteilt in notfallmäßige und prophylaktische Einlage eines Ballons z.B. im Rahmen einer geplanten Biopsie. Die Häufigkeit einer APC-Therapie wurde ebenfalls detektiert.

Im Fall einer notwendigen Koagelextraktion wurde differenziert mit welcher Methode (Saugung, Kryosonde, Zange) dies erfolgte.

#### **4.4.5.1 Erste endoskopische Untersuchung**

Am Universitätsklinikum Tübingen wurden 121 endoskopische Untersuchungen im Rahmen einer pulmonalen Blutung bei unserem Patientenkollektiv durchgeführt. Die Differenz zu den oben genannten 114 Primär-Untersuchungen entsteht durch 7 Fälle, die primär extern endoskopiert wurden und anschließend nach Verlegung während des Aufenthaltes am Universitätsklinikum Tübingen erneut untersucht wurden.

In 75 Fällen (62%) waren Blutungszeichen nachweisbar. Bei 45 Patientinnen/Patienten (37%) gelang kein Nachweis einer Blutung, ein Fall (1%) blieb unklar.

39 der Patientinnen und Patienten (32%) wurden im Rahmen der ersten endoskopischen Diagnostik lokal mittels Adrenalinapplikation behandelt. Bei keinem kam es hierbei zu einer unmittelbaren Komplikation. Bei 38 endoskopischen Untersuchungen (31%) wurde Tranexamsäure lokal appliziert. Auch hier traten keine Komplikationen auf. Bei 2 Patientinnen und Patienten wurde Eiswasser zur lokalen Blutstillung ohne nachfolgende Komplikationen genutzt.

Ein blockierendes Therapieverfahren mittels Tupferblockade wurde bei 20% (n=24) der Patientinnen und Patienten durchgeführt. Spigots wurden keine verwendet. In 3 Fällen (13%) kam es im Rahmen der Tupferblockade zu einer dokumentierten Komplikation im Sinne einer poststenotischen Pneumonie.

Hinsichtlich der Anzahl der eingebrachten Tupfer ergab sich ein Mittelwert von  $2,5 \pm 1,41$  und ein Median von 2. Maximal wurden 6 Tupfer eingelegt.

Ein Ballon wurde insgesamt bei 9 Patientinnen und Patienten (7%) verwendet. Davon wurden 7 Ballons (6%) aufgrund eines Notfalls eingelegt und 2 (2%) prophylaktisch vor einer geplanten Biopsie. Komplikationen wurden nicht beschrieben.

Ein elektrisches Verfahren (APC/BIPO) wurde in 4 Fällen (3%) angewendet. Das Verfahren wurde lediglich in endoskopischen Untersuchungen durch die HNO-Klinik eingesetzt. Zu Komplikationen kam es nicht.

Die Extraktion von Koageln war in 21 Fällen (17%) nötig. Dabei gelang die Extraktion der Koagel bei 81% (n=17) mittels Saugung. Bei 3 Patientinnen und Patienten (14%) wurde eine Krysonde verwendet.

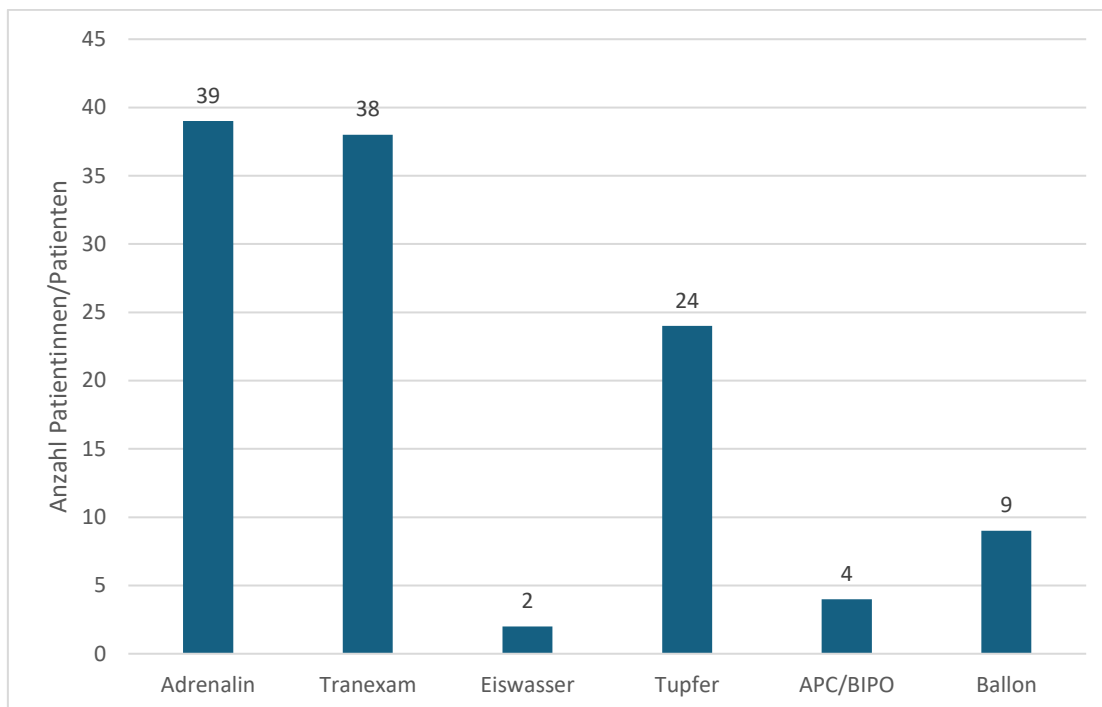


Abbildung 37: Therapien i.R. der ersten Endoskopie

#### 4.4.5.2 Zweite endoskopische Untersuchung

Eine zweite endoskopische Untersuchung der initial am UKT untersuchten Patientinnen und Patienten war in 36 Fällen (30%) notwendig. Bei 17 von diesen Fällen (47%) waren weiterhin Blutungszeichen nachweisbar.

42% der Patientinnen und Patienten (n=15) wurden lokal mittels Adrenalinapplikation behandelt. Bei keiner/keinem kam es hierbei zu einer unmittelbaren Komplikation. Bei 16 endoskopischen Untersuchungen (44%) wurde Tranexamsäure lokal appliziert. Auch hier traten keine Komplikationen auf. In einem Fall (3%) wurde Eiswasser zur lokalen Blutstillung ohne nachfolgende Komplikationen genutzt.

Ein blockierendes Therapieverfahren mittels Tupferblockade wurde bei 19% (n=7) der Patientinnen und Patienten durchgeführt. Spigots wurden keine

verwendet. In einem Fall (14%) kam es im Rahmen der Tupferblockade zu einer dokumentierten Komplikation im Sinne einer poststenotischen Pneumonie.

Hinsichtlich der Anzahl der eingebrachten Tupfer ergab sich ein Mittelwert von  $2,43 \pm 1,4$  und ein Median von 2. Maximal wurden 5 Tupfer eingelegt.

Ein Ballon wurde insgesamt nur bei einer Intervention (3%) verwendet. Dieser wurde in prophylaktischer Intention eingebracht. Komplikationen wurden nicht beschrieben.

Ein elektrisches Verfahren (APC/BIPO) wurde in 2 Fällen (6%) angewendet. Das Verfahren wurde lediglich in endoskopischen Untersuchungen durch die HNO-Klinik eingesetzt. Zu Komplikationen kam es nicht.

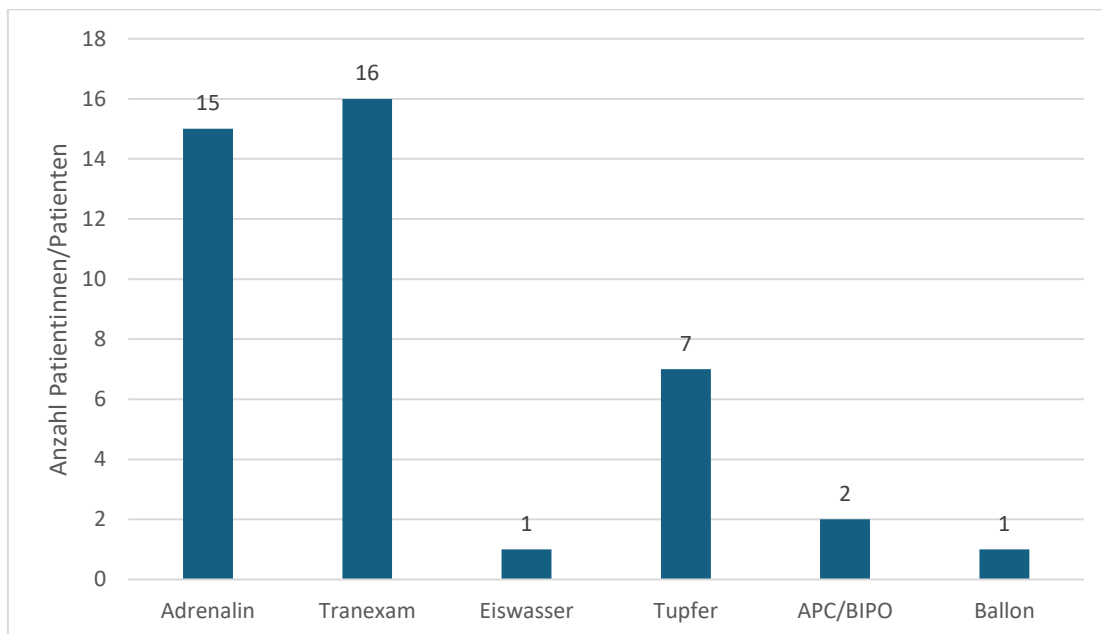


Abbildung 38: Therapien i.R. der zweiten Endoskopie

Die Extraktion von Koageln war in 8 Fällen (22%) nötig. Dabei gelang die Extraktion der Koagel bei 88% (n=7) mittels Saugung. Einmal (12%) wurde eine Kryosonde verwendet.

#### **4.4.5.3 Dritte endoskopische Untersuchung**

Eine dritte endoskopische Untersuchung der initial am UKT untersuchten Patientinnen und Patienten war in 18 Fällen (15%) notwendig. Bei 11 von diesen Fällen (61%) waren weiterhin Blutungszeichen nachweisbar.

39% der Patientinnen und Patienten (n=7) wurden lokal mittels Adrenalinapplikation behandelt. Bei keiner/keinem kam es hierbei zu einer unmittelbaren Komplikation. Bei 8 endoskopischen Untersuchungen (44%) wurde Tranexamsäure lokal appliziert. Auch hier traten keine Komplikationen auf. Eiswasser wurde nicht verwendet.

Ein blockierendes Therapieverfahren mittels Tupferblockade wurde bei 33% (n=6) der Patientinnen und Patienten durchgeführt. Spigots wurden keine verwendet. In einem Fall (17%) kam es im Rahmen der Tupferblockade zu einer dokumentierten Komplikation im Sinne einer poststenotischen Pneumonie.

Hinsichtlich der Anzahl der eingebrachten Tupfer ergab sich ein Mittelwert von  $1,43 \pm 0,98$  und ein Median von 1. Maximal wurden 3 Tupfer eingelegt.

Ein Ballon wurde im Rahmen der 3. endoskopischen Untersuchung nicht verwendet.

Ein elektrisches Verfahren (APC/BIPO) wurde in 2 Fällen (11%) angewendet. Das Verfahren wurde lediglich in endoskopischen Untersuchungen durch die HNO-Klinik eingesetzt. Zu Komplikationen kam es nicht.

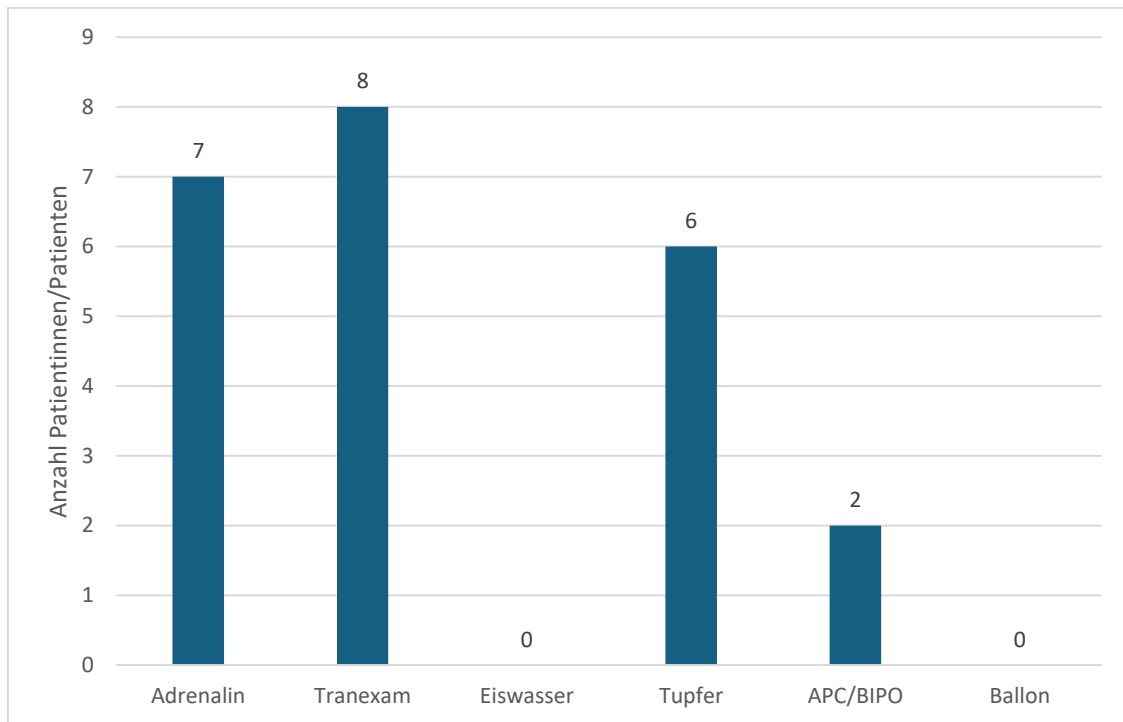


Abbildung 39: Therapien i.R. der dritten Endoskopie

Die Extraktion von Koageln war in 6 Fällen (33%) nötig. Dabei gelang die Extraktion der Koagel bei 83% (n=5) mittels Saugung. Einmal (17%) wurde eine Kryosonde verwendet.

#### 4.4.5.4 Vierte endoskopische Untersuchung

Eine vierte endoskopische Untersuchung der initial am UKT untersuchten Patientinnen und Patienten war in 7 Fällen (6%) notwendig. Bei 3 von diesen Fällen (43%) waren weiterhin Blutungszeichen nachweisbar.

43% der Patientinnen und Patienten (n=3) wurden lokal mittels Adrenalinapplikation behandelt. Einmalig wurde eine Komplikation (Sinustachykardie) dokumentiert. Bei 4 endoskopischen Untersuchungen (57%) wurde Tranexamsäure lokal appliziert. Es traten hierbei keine Komplikationen auf. Eiswasser wurde nicht verwendet.

Ein blockierendes Therapieverfahren mittels Tupferblockade wurde bei 14% (n=1) der Patientinnen und Patienten durchgeführt. Spigots wurden keine

verwendet. Komplikationen wurden nicht dokumentiert. Maximal wurden 3 Tupfer eingelegt.

Ein Ballon wurde nur bei einer Intervention (14%) verwendet. Dieser wurde aufgrund eines Notfalls eingebracht. Komplikationen wurden nicht beschrieben.

Ein elektrisches Verfahren (APC/BIPO) wurde im Rahmen der 4. endoskopischen Untersuchung nicht angewendet.

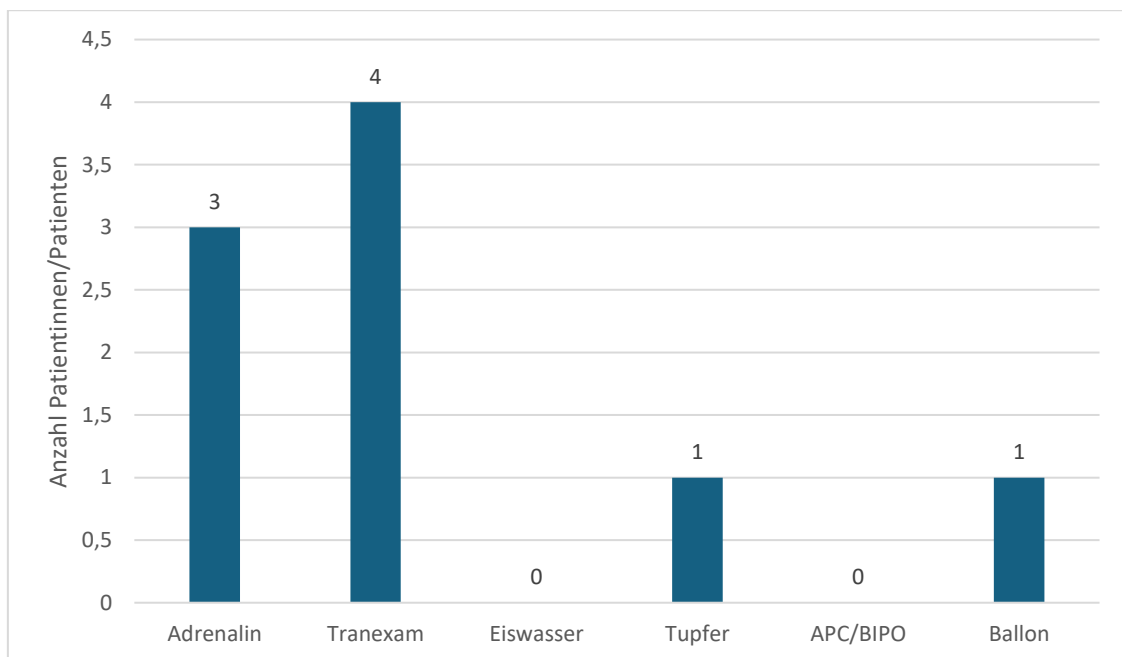


Abbildung 40: Therapien i.R. der vierten Endoskopie

Die Extraktion von Koageln war in 2 Fällen (29%) nötig. Dabei gelang die Extraktion der Koagel bei 50% (n=1) mittels Saugung. Einmal (50%) wurde eine Kryosonde verwendet.

#### 4.4.6 Angiographie/Embolisation

Von insgesamt 181 Patientinnen und Patienten wurden 24 (13%) einer Angiographie zugeführt. Eine Embolisation erhielten 23 Patientinnen und Patienten. Von den insgesamt 24 Patientinnen und Patienten, die eine

Angiographie erhielten, wurden 11 elektiv aus anderen Krankenhäusern mit dem Ziel einer Embolisation zugewiesen. Das sind 46%.

Komplikationen traten bei 3 Interventionen auf. 1 Patientin/Patient klagte über thorakale Schmerzen postinterventionell und einer über ein Taubheitsgefühl im rechten Oberschenkel. Ein Patient verstarb im Rahmen der Intervention.

#### **4.4.7 Bestrahlung**

5 Patientinnen und Patienten (3%) wurden im Rahmen einer pulmonalen Blutung bestrahlt. Die Ursache der Blutung war in diesen Fällen immer ein Malignom.

Bei einer Patientin kam es zu einem Schleimhautödem im Rahmen der Bestrahlung. Andere Komplikationen wurden nicht beschrieben.

#### **4.4.8 Operative Versorgung**

Lediglich 1 Patient wurde im Rahmen einer Blutung notfallmäßig operiert. Hierbei handelte es sich um einen fulminanten Verlauf mit Zustand nach Reanimation i.R. einer Hämoptoe bei einem vorbekannten Bronchialkarzinom und Z.n. Manschettenresektion. Nach Stabilisierung stellte sich intraoperativ eine Arrosion einer Pulmonalarterie heraus. Beim Versuch einer Notfallpneumonektomie verstarb der Patient trotz maximaler Bemühungen.

#### **4.5 Risikofaktoren für einen schweren Verlauf**

Um Risikofaktoren für diese Kohorte zu identifizieren, wurde die 30-Tage Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der Blutungsursache und eines Intensiv Aufenthaltes untersucht. Zudem wurde nach Risikofaktoren sowie diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen, die das Überleben beeinflussen gesucht. Zusätzliche Ziele waren Risikofaktoren für die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus, als auch auf der Intensivstation, zu identifizieren sowie prädiktive Faktoren, die die Krankenhausaufenthaltsdauer beeinflussen zu finden.

#### **4.5.1 30-Tage Überlebenswahrscheinlichkeit von Patientinnen und Patienten in Abhängigkeit der Blutungsursache**

Die Abbildung 41 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patientinnen und Patienten, in Abhängigkeit der Ursache der pulmonalen Blutung. Einfluss auf die 30-Tage Überlebenswahrscheinlichkeit haben Infektionen, Tumore und Gerinnungsstörungen. Die anderen Erkrankungen (Bronchiektasen, Herzinsuffizienz, Vaskulitis, Trauma und sonstige Erkrankungen) hatten keinen Einfluss auf die 30-Tage Überlebenswahrscheinlichkeit.

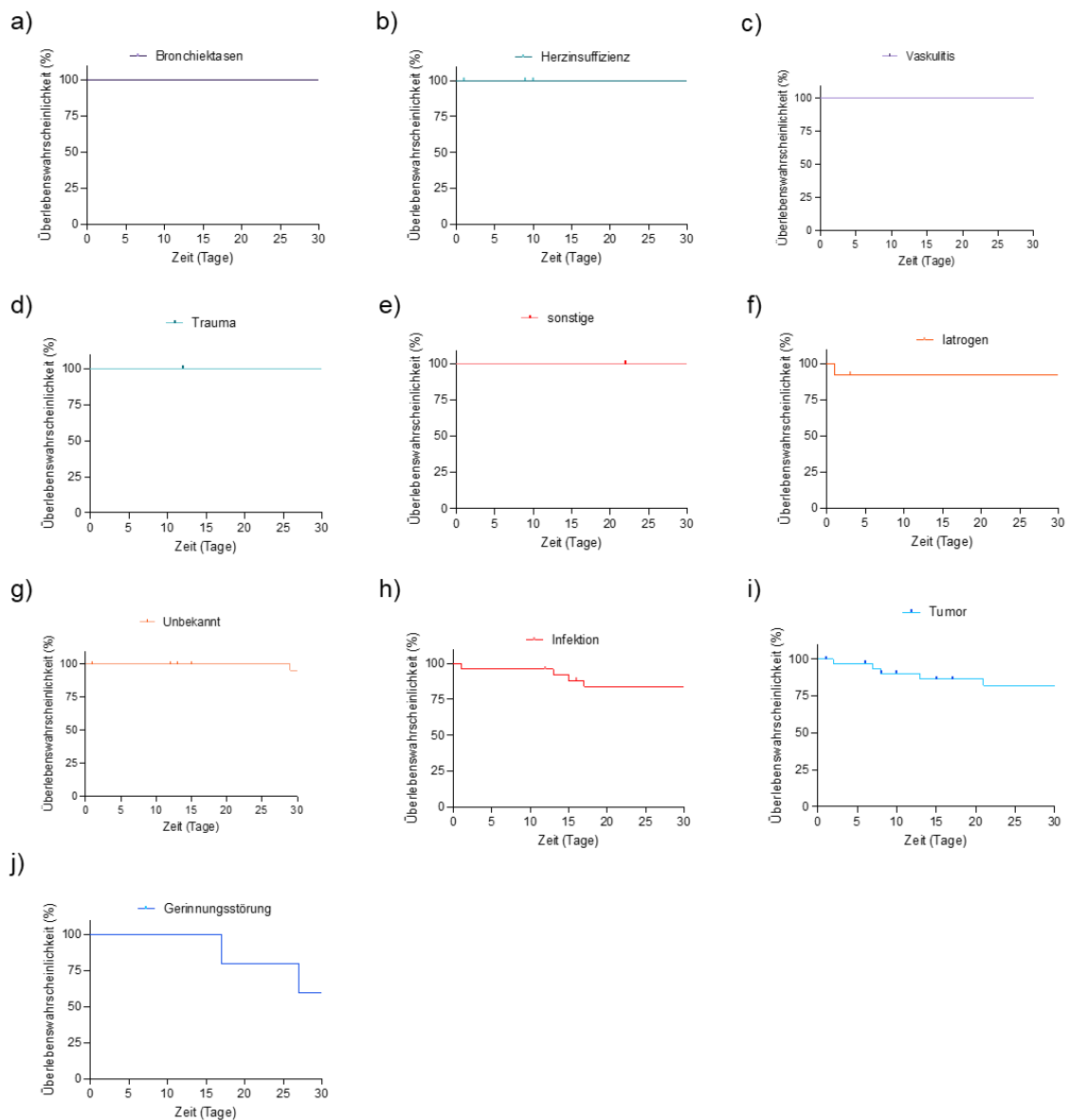


Abbildung 41: 30-Tage Überlebenswahrscheinlichkeit von Patientinnen und Patienten in Abhängigkeit der Blutungsursache; a) Bronchiektasen, b) Herzinsuffizienz, c) Vaskulitis, d) Trauma, e) sonstige, f) iatrogen, g) unbekannt, h) Infektion, i) Tumor, j) Gerinnungsstörung

#### 4.5.1.1 Subgruppenanalyse der Patientinnen und Patienten mit Infektionen

Insgesamt wurden 43 Patientinnen und Patienten mit einer Infektion als Ursache einer pulmonalen Hämorrhagie identifiziert. Das Geschlechterverhältnis war deutlich in Richtung des männlichen Geschlechts verschoben (79%, n=34). Das durchschnittliche Alter der Patientinnen und Patienten betrug  $61,09 \pm 17,21$  Jahre (Standardabweichung), im Median 66 Jahre.

Ein ECOG-Scale von 0 war zweimal vertreten. Eine leichte Einschränkung (ECOG 1) war bei 13 Patientinnen und Patienten festzustellen. In 18 Fällen lag ein ECOG-Scale von 2 vor. Eine begrenzte Selbstversorgung (ECOG 3) war bei 3 Patientinnen/Patienten möglich. Völlig pflegebedürftig (ECOG 4) waren 7 Fälle.

Die durchschnittliche Krankenhausaufenthaltsdauer lag bei  $9,7 \pm 10,35$  Tagen (Median 8 Tage). Auf der Intensivstation mussten 10 Patientinnen /Patienten betreut werden. Im Mittel betrug die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation  $10 \pm 10,1$  Tage (Median 6 Tage). Der längste Aufenthalt auf der Intensivstation waren 34 Tage. 7 der 10 Patientinnen und Patienten mussten beatmet werden. Die durchschnittliche Beatmungszeit war  $8,1 \pm 10,55$  Tage (Median 3,5 Tage). 33 Tage dauerte die längste Beatmung.

9 der 43 Patientinnen und Patienten sind verstorben (21%). Dabei sind 4 (9%) i.R. der pulmonalen Blutung verstorben.

Als „dringlich“ klassifiziert wurden 15 Fälle (35%), als „elektiv“ 27 Fälle (63%). Ein Fall konnte nicht eingestuft werden (2%).

Anhand der Beschreibung der expektorierten Blutmenge aus der Anamnese und den Bronchoskopiebefunden wurden 35 Fälle (81%) als leicht und 8 Fälle (19%) als schwer eingestuft.

Bei 8 Patientinnen und Patienten (19%) handelte es sich um ein Blutungsrezidiv. Zu einem weiteren Rezidiv kam es in 4 Fällen (9%).

Ein Keimnachweis gelang bei 30 Patientinnen und Patienten (70%). Viermal gelang ein Keimnachweis im Sputum, 18mal in einem Trachealsekret, zweimal mittels BAL, einmal nach pathologischer Aufarbeitung einer Gewebeprobe, einmal mittels Blutkultur, einmal mittels Urindiagnostik und fünfmal i. R. eines Rachenabstrichs. Am häufigsten nachgewiesen wurden Staphylokokkus aureus (n=7) und Covid-19 (n=7). Escherichia coli, Klebsiellen und Pseudomonas aeruginosa waren mit je 3 bestätigten Fällen folgend. Serratia marcescens und Proteus konnten je zweimal nachgewiesen werden. Jeweils einmal erfolgte der Nachweis von Aspergillus, MRSA,  $\beta$ -hämolyisierende Streptokokken (Gruppe B), Stenotrophomonas maltophilia, HMPV, Pneumocystis jirovecii, Herpes-simplex-

Virus 1, Pneumokokken, Enterobacter cloacae Komplex, Legionellen, Hämophilus influenzae. Candida spezie waren zwar sehr häufig (n=10) sind aber nur selten als pulmonal pathogen zu werten.

Hinsichtlich der Laborwerte konnten bis auf die Entzündungswerte (Leukozyten und CRP-Wert) keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Die Leukozytenzahl bei Aufnahme war im Vergleich zur Gesamtkohorte leicht erhöht (Median 9490/ $\mu$ l vs. 8285/ $\mu$ l). Im Vergleich deutlich erhöht zeigte sich das CRP bei Aufnahme ( $7,7 \pm 9,63$  mg/dl vs.  $5,32 \pm 7,56$  mg/dl; Median: 4,215 mg/dl vs. 1,96 mg/dl).

#### **4.5.1.2 Subgruppenanalyse der Patientinnen und Patienten mit Malignomen**

Insgesamt wurden 48 Fälle einer pulmonalen Blutung i.R. eines Malignoms identifiziert. Das Geschlechterverhältnis war leicht in Richtung des männlichen Geschlechts verschoben (männlich 58 %, weiblich 42%). Das durchschnittliche Alter der Patientinnen und Patienten betrug  $64,33 \pm 13,67$  Jahre (Standardabweichung), im Median 65,5 Jahre. Das niedrigste Alter betrug 24 Jahre, das höchste 83 Jahre. 65% der Patientinnen und Patienten waren Raucherinnen/Raucher (n=31).

Ein ECOG-Scale von 0 war einmal vertreten. Eine leichte Einschränkung (ECOG 1) war bei 12 Patient/Patientin festzustellen. In 20 Fällen lag ein ECOG-Scale von 2 vor. Eine begrenzte Selbstversorgung (ECOG 3) war bei 12 Patientinnen und Patienten möglich. Völlig pflegebedürftig (ECOG 4) waren zwei Fälle.

Bei 39 Fällen war bereits ein Malignom in der Vorgeschichte bekannt. Hierbei handelte es sich in 26 Fällen um eine NSCLC und in einem Fall um ein SCLC. Bei 11 der Patientinnen und Patienten waren bereits pulmonale Metastasen bekannt. Die retrospektive Analyse der Tumorpatienten ergab bei 27 Patientinnen und Patienten (56%) bereits ein metastasiertes Stadium unabhängig von der Lokalisation. Nach abgeschlossener Diagnostik wurden 13 Plattenepithelkarzinome der Lunge (27%), 16 Adenokarzinome der Lunge (33%),

zwei kleinzellige Lungenkarzinome (5%) und 17 andere Tumorentitäten (35%) identifiziert.

Die durchschnittliche Krankenhausaufenthaltsdauer lag bei  $11,69 \pm 11,6$  Tagen (Median 8 Tage). Auf der Intensivstation mussten 8 Patientinnen/Patienten betreut werden. Im Mittel betrug die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation  $8,5 \pm 9,12$  Tage (Median 4,5 Tage). Drei der 8 Patientinnen und Patienten mussten beatmet werden. Die durchschnittliche Beatmungszeit war  $1,13 \pm 1,81$  Tagen (Median 0 Tage). Fünf Tage dauerte die längste Beatmung.

16 der 48 Patientinnen und Patienten sind verstorben (33%). Dabei sind 6 (13%) i.R. der pulmonalen Blutung verstorben.

Als „dringlich“ klassifiziert wurden 25 Fälle (52%), als „elektiv“ 22 Fälle (46%).

Anhand der Beschreibung der expektorierten Blutmenge aus der Anamnese und den Bronchoskopiebefunden wurden 31 Fälle (65%) als leicht und 17 Fälle (35%) als schwer eingestuft.

In 14 Fällen handelte es sich um eine Rezidivblutung. Ebenfalls in 14 Fällen kam es im weiteren Verlauf zu einer Rezidivblutung.

#### **4.5.1.3 Subgruppenanalyse der Patientinnen und Patienten mit Gerinnungsstörungen**

Insgesamt wurden 8 Patientinnen und Patienten mit einer Gerinnungsstörung als Ursache einer pulmonalen Hämorrhagie identifiziert. Das Geschlechterverhältnis war ausgeglichen (je 50 %). Das durchschnittliche Alter der Patientinnen und Patienten betrug  $72,75 \pm 16,46$  Jahre (Standardabweichung), im Median 71,5 Jahre. Das niedrigste Alter betrug 53 Jahre, das höchste 98 Jahre.

Ein ECOG-Scale von 0 war nicht vertreten. Eine leichte Einschränkung (ECOG 1) war bei 1 Patient/Patientin festzustellen. In zwei Fällen lag ein ECOG-Scale von 2 vor. Eine begrenzte Selbstversorgung (ECOG 3) war bei einem/einer Patient/Patientin möglich. Völlig pflegebedürftig (ECOG 4) waren vier Fälle. Der Median lag bei 3,5.

Die durchschnittliche Krankenhausaufenthaltsdauer lag bei  $38,4 \pm 42,95$  Tagen (Median 22 Tage). Auf der Intensivstation mussten 5 Patientinnen /Patienten betreut werden. Im Mittel betrug die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation  $13,6 \pm 22,18$  Tage (Median 3 Tage). Der längste Aufenthalt auf der Intensivstation waren 53 Tage. 4 der 5 Patientinnen und Patienten mussten beatmet werden. Die durchschnittliche Beatmungszeit war  $9,8 \pm 12,79$  Tage (Median 3 Tage). 30 Tage dauerte die längste Beatmung.

4 der 8 Patientinnen und Patienten sind verstorben (50%). Dabei sind 3 (38%) i.R. der pulmonalen Blutung verstorben.

Als „dringlich“ klassifiziert wurden 6 Fälle (75%), als „elektiv“ 2 Fälle (25%).

Anhand der Beschreibung der expektorierten Blutmenge aus der Anamnese und den Bronchoskopiebefunden wurden 3 Fälle (37%) als leicht und 5 Fälle (63%) als schwer eingestuft.

Am häufigsten wurde eine diffus bds. Lokalisation der Blutung identifiziert (n=3). In 2 Fällen konnte keine Blutungslokalisation bestimmt werden. Jeweils einmal wurde die Blutung im rechten Oberlappen, im rechten Unterlappen und in der Trachea lokalisiert. In einem Fall kam es zu einem Blutungsrezidiv.

Bei 3 Patientinnen und Patienten waren Medikamente für die Gerinnungsstörung verantwortlich. Dabei wurde zweimal ein Eingriff in das Gerinnungssystem mittels ASS und UFH/NMH in therapeutischer Dosierung festgestellt, einmal bestand eine prophylaktische Antikoagulation mit einem NOAK.

Bei 5 Patientinnen und Patienten bestand eine Gerinnungsstörung im Rahmen einer spezifischen Erkrankung. Jeweils einmal bestand eine ITP, eine Autoimmunthrombopenie, eine Leberzirrhose, ein Thrombopenie nach CAR-T-Zell-Therapie sowie einmal eine Thrombopenie i.R. einer Stammzelltransplantation.

Der niedrigste gemessene Quick-Wert lag bei 3%. Dies entspricht einem INR von 10. Im Median lag der Quick bei 77% (INR 1,15). Der Mittelwert des Quick betrug  $68,38 \pm 29,48\%$  Standardabweichung (INR  $2,26 \pm 3,13$ ).

Die mittlere PTT lag bei  $48,63 \pm 46,1$  sek., der Median bei 34.

Die durchschnittliche Anzahl der Thrombozyten bei Aufnahme lag bei  $73 \pm 87$  Tausd./ $\mu\text{l}$ . Der niedrigste Wert war 0 Tausd./ $\mu\text{l}$ .

#### 4.5.2 Gegenüberstellung der 30-Tage Überlebenswahrscheinlichkeit von Patientinnen und Patienten i.R. eines Blutungsereignisses mit und ohne intensivmedizinische Betreuung

Die Abbildung 42 vergleicht die 30-Tage Überlebenswahrscheinlichkeit von Patientinnen und Patienten, die auf einer intensivmedizinischen Station behandelt wurden mit denen bei denen das nicht der Fall war. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,0014^{**}$ ) mit einem 5,799-fach höherem Risiko (CI95%, 1,851 – 18,16) für intensivmedizinisch betreute Patienten im Rahmen von 30 Tagen stationär zu versterben.

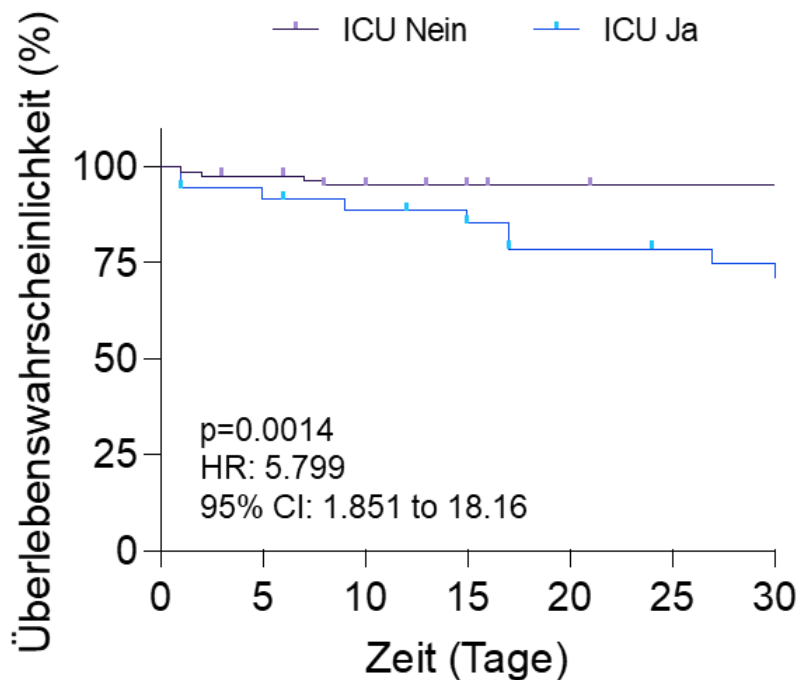


Abbildung 42: Gegenüberstellung der 30-Tage Überlebenswahrscheinlichkeit von Patientinnen und Patienten i.R. eines Blutungsereignisses mit und ohne intensivmedizinische Betreuung; ICU = intensiv-care-unit, CI = Konfidenzintervall, HR = Hazard-Ratio,  $p$  = Signifikanzwert (lat. probabilitas)

#### **4.5.2.1 Subgruppenanalyse der Patientinnen und Patienten die auf der Intensivstation betreut wurden**

Insgesamt wurden 43 Patientinnen und Patienten auf der Intensivstation behandelt.

Das Geschlechterverhältnis war deutlich zugunsten des männlichen Geschlechts verschoben (n= 36, 84%). Das durchschnittliche Alter der Patientinnen und Patienten betrug  $59,7 \pm 17,89$  Jahre (Standardabweichung), im Median 65 Jahre. Das niedrigste Alter betrug 20 Jahre, das höchste 87 Jahre.

Ein ECOG-Scale von 0 war nicht vertreten. Eine leichte Einschränkung (ECOG 1) war bei 6 Patient/Patientin festzustellen. In 10 Fällen lag ein ECOG-Scale von 2 vor. Eine begrenzte Selbstversorgung (ECOG 3) war bei 5 Patient/Patientin möglich. Völlig pflegebedürftig (ECOG 4) waren 21 Fälle. Der Median lag bei 3,5. 1 Fall war nicht beurteilbar.

Die durchschnittliche Krankenhausaufenthaltsdauer lag bei  $21,49 \pm 22,48$  Tagen (Median 17 Tage). Im Mittel betrug die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation  $9,42 \pm 11,05$  Tage (Median 5 Tage). Der längste Aufenthalt auf der Intensivstation waren 53 Tage. 25 Patientinnen und Patienten (58%) mussten beatmet werden. Die durchschnittliche Beatmungszeit war  $5,64 \pm 8,98$  Tage (Median 1 Tage). 33 Tage dauerte die längste Beatmung.

22 der 43 Patientinnen und Patienten sind verstorben (51%). Dabei sind 11 (26%) i.R. der pulmonalen Blutung verstorben.

Als „dringlich“ klassifiziert wurden 33 Fälle (77%), als „elektiv“ 10 Fälle (23%).

Anhand der Beschreibung der expektorierten Blutmenge aus der Anamnese und den Bronchoskopiebefunden wurden 21 Fälle (49%) als leicht und 22 Fälle (51%) als schwer eingestuft.

Bei 3 Patientinnen und Patienten handelte es sich um eine Rezidivblutung. In 30% der Fälle (n=13) kam es während des Verlaufs zu einer Rezidivblutung.

Die häufigste Ursache für die pulmonale Blutung in dieser Subgruppe waren Infektionen (n=10, 23%). Am zweithäufigsten waren Malignome Ursache der Blutung (n=8, 19%). Nachfolgend mit je 12% (n=5) konnten Gerinnungsstörung

als Ursache der Blutung und eine unklare Genese identifiziert werden. Viermal ergab sich eine Herzinsuffizienz als Ursache (9%). In jeweils 3 Fällen konnten traumatische und iatrogenen Ursachen gefunden werden (7%) Zusammengefasst sind die Ursachen in Abbildung 43.

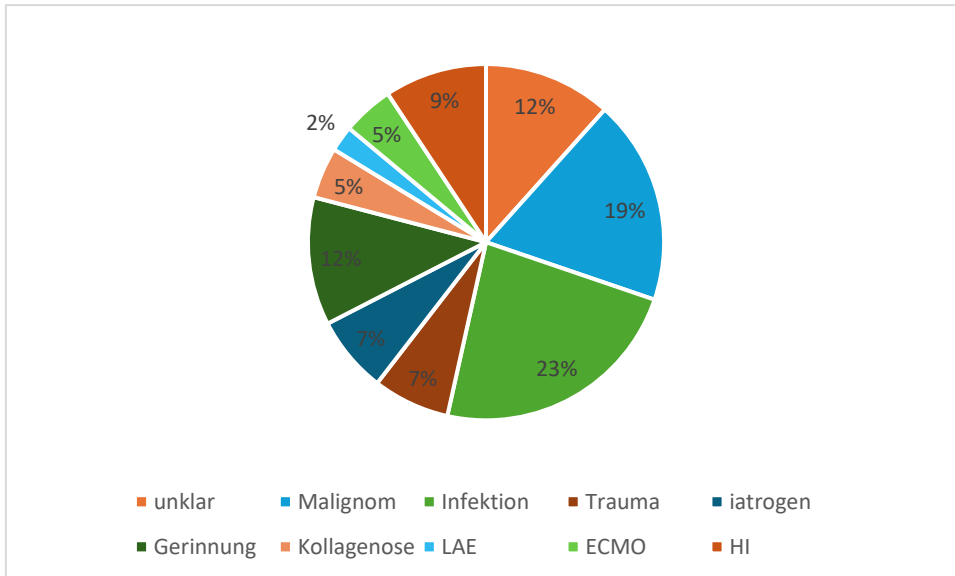


Abbildung 43: Blutungsursachen in der Subgruppe der intensivmedizinisch Betreuten Patientinnen und Patienten; LAE=Lungenarterienembolie, ECMO=, Extrakorporale Membranoxygenierung, HI=Herzinsuffizienz

Hinsichtlich der Laborwerte fiel auf, dass der initiale Hb-Wert niedriger war als der der Gesamtkohorte ( $10,35 \pm 2,92$  g/dl, Median 9,3 g/dl vs.  $11,62 \pm 2,73$  g/dl, Median 12,15 g/dl). Gleiches gilt für den niedrigsten gemessenen Hb-Wert ( $8,9 \pm 2,62$  g/dl, Median 7,4 g/dl vs.  $10,46 \pm 3,01$  g/dl, Median 10,7 g/dl). Dementsprechend war auch der Hb-Abfall in der Subgruppe der intensivmedizinisch betreuten Patientinnen und Patienten größer ( $2,05 \pm 2,32$  g/dl, Median 1,3 g/dl vs.  $1,18 \pm 1,56$  g/dl, Median 0,7 g/dl).

Die Patientinnen und Patienten auf der Intensivstation hatten bei Aufnahme bzw. Erstereignis einen niedrigeren Quickwert ( $76 \pm 21,6\%$ , Median 78% vs.  $84,74 \pm 22,02\%$ , Median 87%) und einen höheren LDH-Wert ( $484,92 \pm 588,58$  U/l, Median 340 U/l vs.  $401,77 \pm 740,54$  U/l, Median 238 U/l). Zudem war der CRP bei Aufnahme/Erstereignis und im Verlauf höher als in der Gesamtkohorte (CRP bei Aufnahme/Erstereignis:  $8,82 \pm 9,94$  mg/dl, Median 6,02 mg/dl vs.  $5,32 \pm 7,56$

mg/dl, Median 1,96 mg/dl; CRP im Verlauf:  $16,72 \pm 11,55$  mg/dl, Median 14 mg/dl vs.  $10,12 \pm 11,85$  mg/dl, Median 6,21 mg/dl).

#### **4.5.3 Risikofaktoren, die das Überleben i.R. einer pulmonalen Blutung beeinflussen**

In 151 Patienten, in denen eine lückenlose Dokumentation aller untersuchten Parameter erfolgte, konnte eine multifaktorielle Analyse erfolgen. Das Ziel hier ist die Identifikation von potenziellen Risikofaktoren, die die Mortalität im Rahmen einer pulmonalen Blutung beeinflussen zu identifizieren.

Diese multifaktorielle Analyse (Abbildung 44) zeigt Risikofaktoren, die die Mortalität i.R. einer pulmonalen Blutung beeinflussen. Faktoren, die das Überleben verkürzen sind positiv (rot), Faktoren die negativ wirken, also das Überleben verlängern, sind blau markiert. Ein Trend kann abgeleitet werden, bei Werten  $< -0,1$  (blau) und  $> 0,1$  (rot) [66].

Ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen den untersuchten Einflussvariablen und der Mortalität konnte hier nicht festgestellt werden. Zwischen Sauerstoffsättigung und Mortalität konnte ein negativer Trend ( $p = 0,1902$ , nicht signifikant) beobachtet werden.

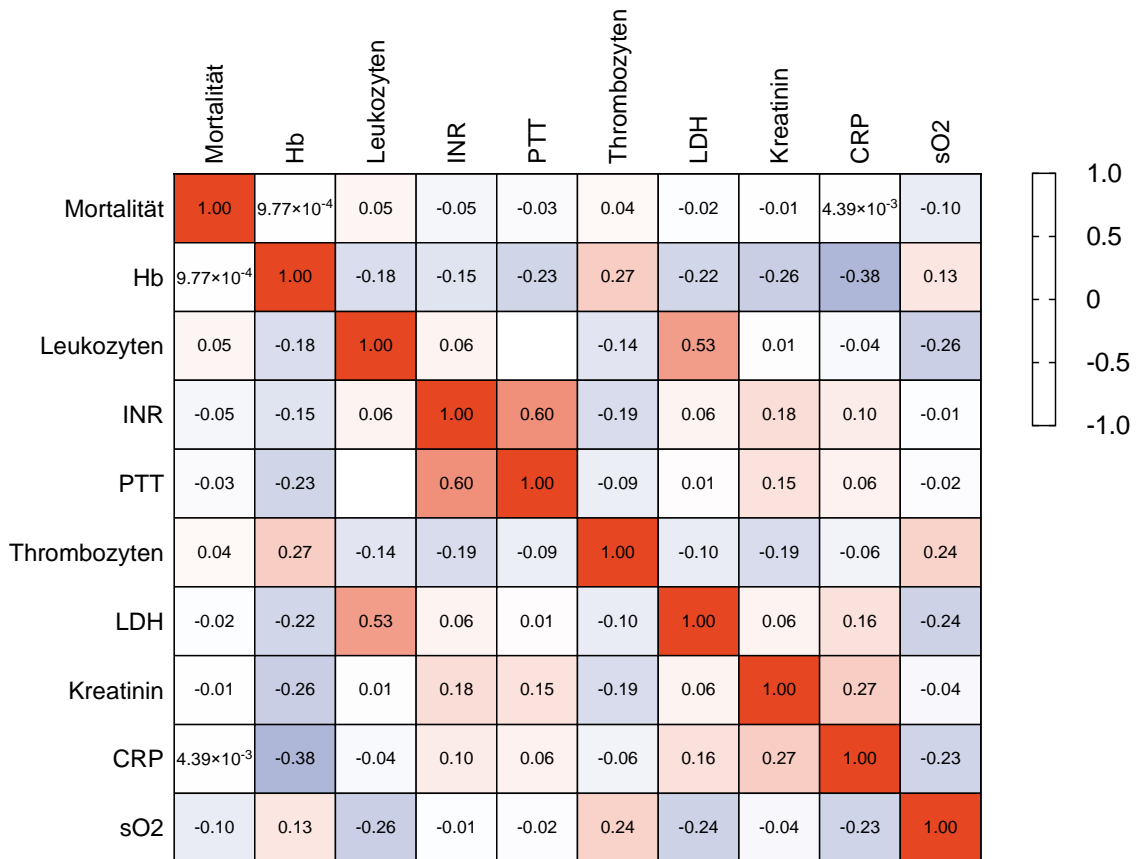


Abbildung 44: Risikofaktoren, die das Überleben beeinflussen (multifaktorielle Analyse); Hb = Hämoglobin, INR = international normalized ratio, PTT = partielle Thromboplastinzeit, LDH = Laktatdehydrogenase, CRP = C reaktives Protein, SO2 = Sauerstoffsättigung

#### 4.5.4 Diagnostische und therapeutische Maßnahmen die das Überleben beeinflussen

In einer weiteren multifaktoriellen Analyse (Abbildung 45) wurde der Zusammenhang zwischen diagnostischen/therapeutischen Maßnahmen und dem Überleben i.R. einer pulmonalen Blutung analysiert. Faktoren, die auf Mortalität hinweisen sind positiv (rot), Faktoren die negativ wirken, also das Überleben verlängern, sind blau markiert.

Die Korrelation zwischen CT und Mortalität ist mit 0,08 eigentlich zu gering, aber tendenziell eher mit einem verbesserten Überleben verknüpft (nicht signifikant  $p = 0,3146$ ). Röntgenbilder hingegen sind schwach positiv mit der Mortalität assoziiert (0,12; nicht signifikant  $p = 0,0972$ ). Die Durchführung der Bronchoskopie zeigte keinen Einfluss auf die Mortalität (-0,01;  $p = 0,910$ ).

Die Angiographie und Embolisation korrelieren negativ (-0,14 und -0,17), verlängern also das Überleben. Hier ist der Werte für die Embolisation signifikant ( $p = 0,0192^*$ ), für die Angiographie an der Grenze der Signifikanz ( $p = 0,0571$ )

Eine Operation (Chirurgie) hat einen schwach positiven Einfluss auf die Mortalität (0,13; nicht signifikant  $p = 0,0731$ ), verkürzt also tendenziell das Überleben.

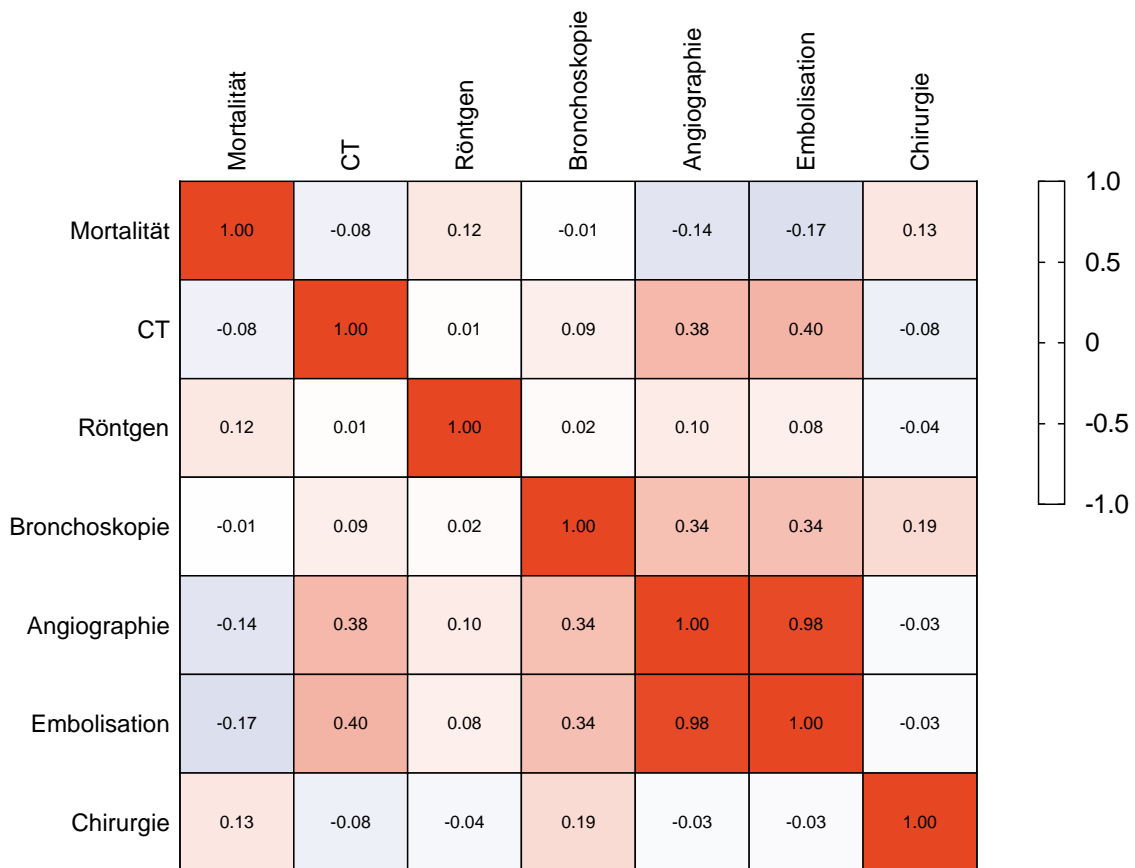


Abbildung 45: Diagnostische und therapeutische Maßnahmen die das Überleben beeinflussen; CT = Computertomographie

#### 4.5.5 Risikofaktoren, die einen intensivmedizinischen Aufenthalt beeinflussen

Die multifaktorielle Analyse (Abbildung 46) zeigt Faktoren, die einen Intensiv-aufenthalt beeinflussen. Faktoren die einen Intensivaufenthalt verlängern sind positiv (rot), Faktoren die negativ wirken, also den Aufenthalt auf der Intensiv-station verkürzen, sind blau markiert.

Hohe INR und PTT Werte sind assoziiert mit einem Intensivaufenthalt (INR 0,11; PTT 0,19) wobei nur der PTT-Wert signifikanten Einfluss hat ( $p = 0,0127^*$ ). Im Gegensatz dazu zeigt sich die Korrelation zwischen Hb-Werten oder Thrombozytenwerten mit einem intensivmedizinischen Aufenthalt negativ (Hb -0,12; Thrombozyten -0,12). Im Umkehrschluss heißt das, dass erniedrigte Werte Risikofaktoren für einen verlängerten Intensivaufenthalt darstellen. Die Werte sind nicht signifikant (Hb:  $p = 0,1194$ ; Thrombozyten:  $p = 0,1252$ )

Die anderen untersuchten Faktoren (Vorerkrankungen, wiederholte Blutung, Leukozyten, LDH, Kreatinin, CRP, SO<sub>2</sub>) zeigten sich nicht prädiktiv.

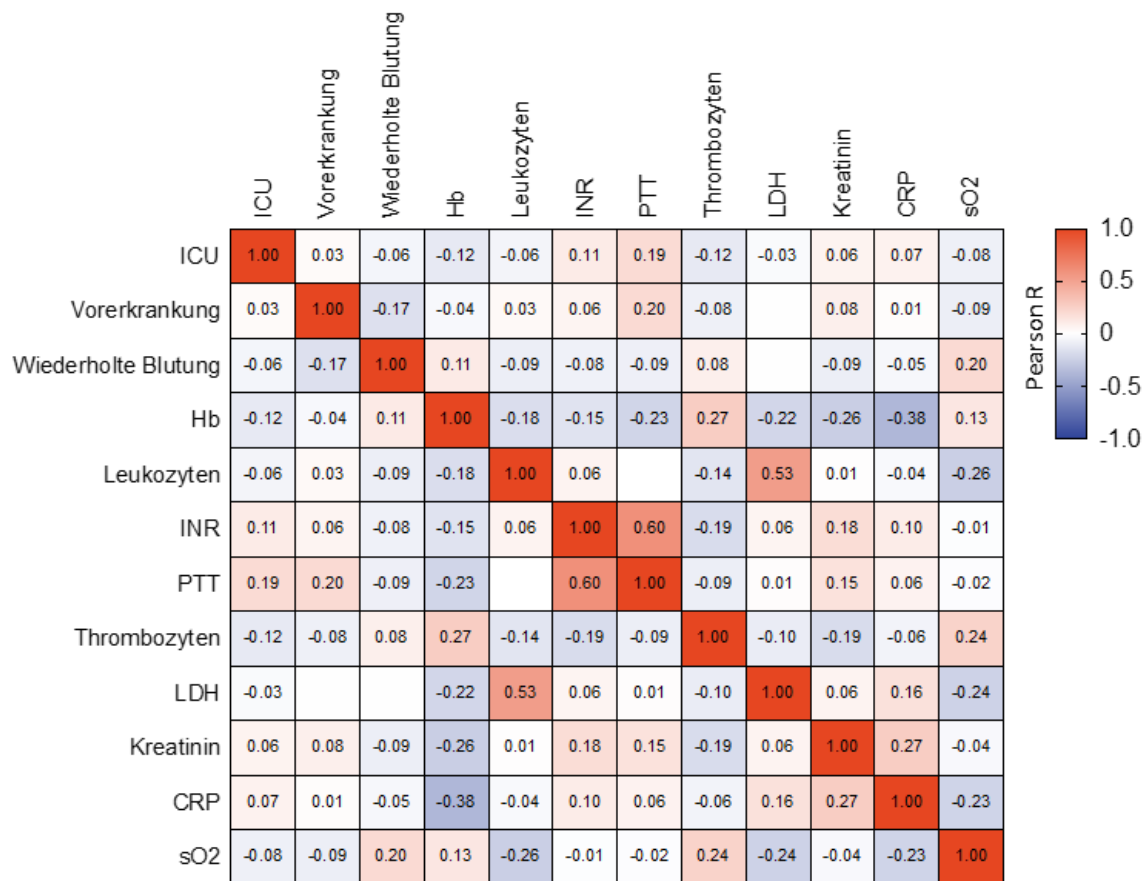


Abbildung 46: Risikofaktoren, die einen intensivmedizinischen Aufenthalt beeinflussen (multifaktorielle Analyse); ICU = intensive Care Unit, Hb = Hämoglobin, INR = international normalized ratio, PTT = partielle Thromboplastinzeit, LDH = Lactatdehydrogenase, CRP = C reaktives Protein, SO<sub>2</sub> = Sauerstoffsättigung

#### 4.5.6 Risikofaktoren, die die Krankenhausaufenthaltsdauer beeinflussen

Die multifaktorielle Analyse (Abbildung 47), zeigt Faktoren, die die Krankenhausaufenthaltsdauer beeinflussen. Faktoren, die den KH Aufenthalt verlängern sind positiv (rot), Faktoren die negativ wirken, also den Krankenhausaufenthalt verkürzen, sind blau markiert.

Die Analyse zeigt eine positive Korrelation zwischen der Krankenhausaufenthaltsdauer (rot) und INR, PTT, LDH, Kreatinin und CRP-Werten bei Aufnahme/Erstereignis (INR 0,22, PTT 0,27, LDH 0,16, Kreatinin 0,19, CRP 0,13). Die Erhöhung der Werte ist also assoziiert mit einem längeren Krankenhausaufenthalt wobei die Werte für INR ( $p = 0.0040^{**}$ ), PTT ( $p = 0.0005^{***}$ ), LDH ( $p = 0.0404^*$ ) und Kreatinin ( $p = 0.0118^*$ ) signifikant sind während für CRP keine Signifikanz ( $p = 0.0886$ ) gezeigt werden konnte.

Die Grunderkrankung hat ebenfalls einen Einfluss auf die Krankenhausaufenthaltsdauer (0,14). Dieser ist aber nicht signifikant ( $p = 0.0579$ ).

Eine negative Korrelation zeigte sich für die Laborwerte: Hb (-0,2), Thrombozyten (-0,15), Sauerstoffsättigung (-0,16). D.h., dass ein niedriger Wert dieser Parameter einen längeren Krankenhausaufenthalt nach sich zieht. Die Werte waren signifikant (Hb:  $p = 0.0070^{**}$ , Thrombozyten:  $p = 0.0503$ , Sauerstoffsättigung:  $p = 0.0309^*$ )

Ebenfalls negativ (blau; -0,21) erscheint die Anzahl an Blutungen (Rezidive) mit dem Aufenthalt zu korrelieren. Hier zeigte sich eine Signifikanz ( $p = 0.0042^{**}$ ). Entsprechend nimmt die Krankenhausaufenthaltsdauer bei Rezidivblutungen ab, was besagt, dass umgekehrt die Aufenthaltsdauer bei Erstereignissen länger ist.

Die Blutungslokalisierung (-0,09) und die Leukozyten (0,03) haben keinen Einfluss (Leukozyten:  $p = 0.6494$ ; Blutungslokalisierung:  $p = 0.2042$ ).

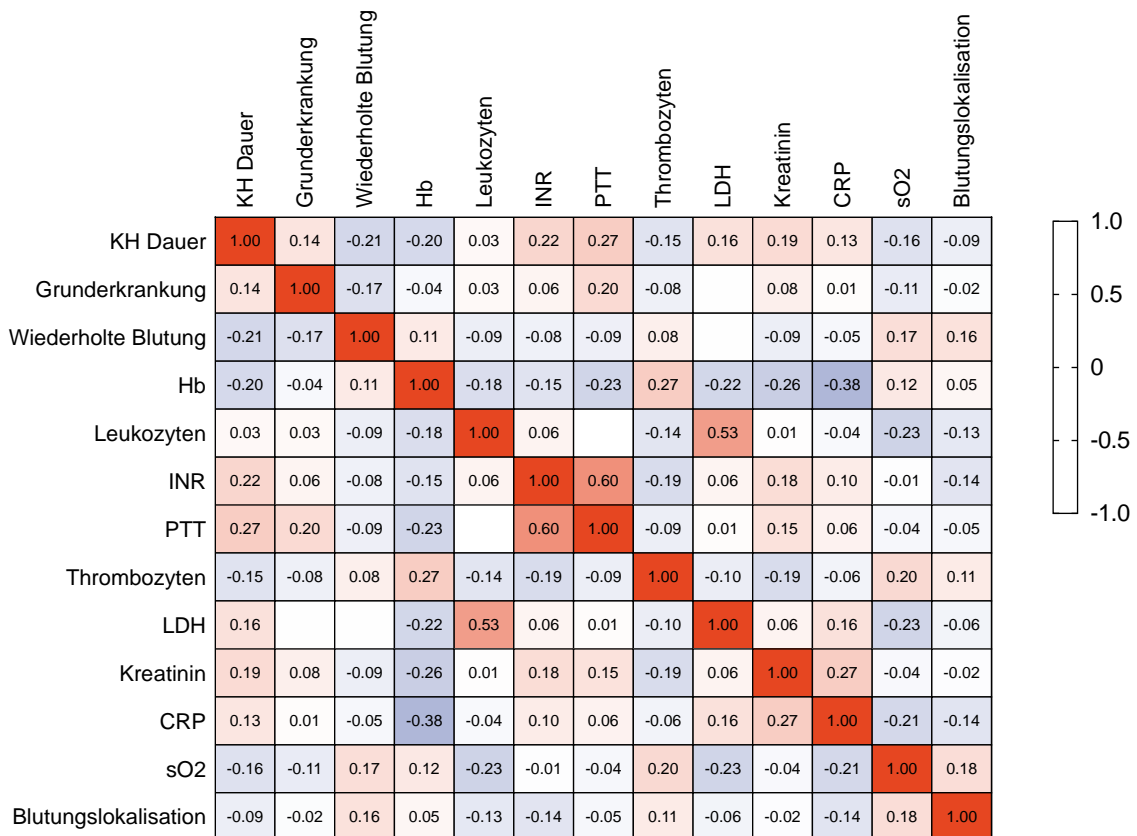


Abbildung 47: Risikofaktoren, die die Krankenhausaufenthaltsdauer beeinflussen (multifaktorielle Analyse); KH Dauer = Krankenhausaufenthaltsdauer, Hb = Hämoglobin, INR = international normalized ratio, PTT = partielle Thromboplastinzeit, LDH = Laktatdehydrogenase, CRP = C reaktives Protein, SO2 = Sauerstoffsättigung

#### 4.5.7 Prädiktive Faktoren, die einen verlängerten Krankenhausaufenthalt vorhersagen

Abbildung 48 zeigt ROC-Analysen. Diese besagen wie geeignet unterschiedliche Einflussfaktoren sind, eine Vorhersage, in diesem Fall hinsichtlich eines verlängerten Krankenhausaufenthaltes, zu treffen.

Abbildung 48 a) zeigt eine ROC-Analyse hinsichtlich des Einflussfaktors Sauerstoffsättigung auf die Krankenhausaufenthaltsdauer. Es zeigt sich eine statistische Signifikanz ( $p < 0,0001^{***}$ ). Die Area under the curve (AUC) ist mit 0,9836 berechnet (Standardfehler: 0,00918; CI95%, 0,9656 – 1). Der Einfluss der LDH auf die Krankenhausaufenthaltsdauer (Abbildung 48 b) zeigt eine statistische Signifikanz ( $p < 0,0001^{***}$ ). Die Area under the curve (AUC) ist mit 0,9997 berechnet (Standardfehler: 0,00033; CI95%, 0,9990 – 1). Auch der

Thrombozytenwert zeigt einen statistisch signifikanten Einfluss ( $p < 0,0001^{***}$ ) auf die Krankenhausaufenthaltsdauer (Abbildung 48 c). Die Area under the curve (AUC) ist mit 0,9643 berechnet (Standardfehler: 0,01006; CI95%, 0,9446 – 0,984). Gleiches gilt für den Einfluss des CRP-Wertes ( $p < 0,0001^{***}$ ) auf die Krankenhausaufenthaltsdauer (Abbildung 48 d). Die Area under the curve (AUC) ist allerdings mit 0,6725 deutlich niedriger berechnet (Standardfehler: 0,02956; CI95%, 0,6146 – 0,7305).

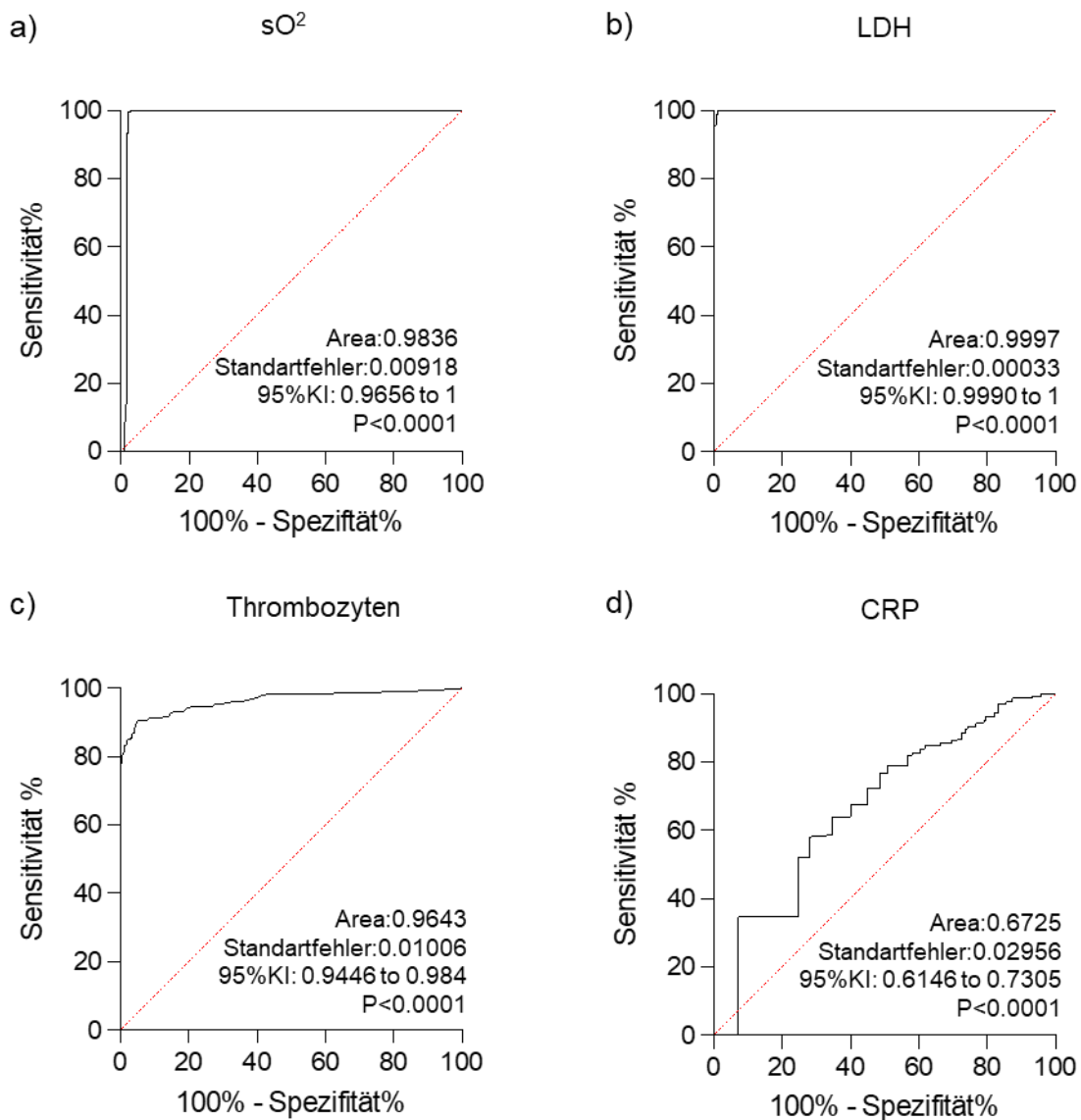


Abbildung 48: Prädiktive Faktoren, die einen verlängerten Krankenhausaufenthalt vorhersagen; a) SO<sub>2</sub>, b) LDH, c) Thrombozyten, d) CRP; KI = Konfidenzintervall, p = Signifikanzwert (lat. probabilitas), LDH = Lactatdehydrogenase, CRP = C reaktives Protein, SO<sub>2</sub> = Sauerstättigung

## **5 Diskussion**

Diese Arbeit über pulmonale Hämorrhagien hat das primäre Ziel die aktuelle Situation hinsichtlich der Ätiologie, spezifischer Patientencharakteristika sowie den diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen in Bezug auf das Krankheitsbild bzw. das Symptom im Einzugsgebiet des Universitätsklinikums Tübingen (UKT) darzustellen. Auf Grundlage der erhobenen Daten soll anhand eines Diagnostik- und Therapiealgorithmus die Qualität der Versorgung dieser Patientinnen und Patienten optimiert werden. Zudem sollen Einflussfaktoren für einen schweren Verlauf identifiziert werden.

Nach Diskussion der Patientencharakteristika und des innerklinischen Verlaufs mit besonderem Augenmerk auf diagnostische und therapeutische Maßnahmen sollen die Risikofaktoren für einen schweren Verlauf identifiziert und näher beleuchtet werden. Auf dieser Basis wird anschließend ein Therapiealgorithmus zur Qualitätsoptimierung dargestellt.

### **5.1 Darstellung des Patientenkollektivs**

Nach Auswertung unseres Patientenkollektivs zeigen die Ergebnisse, dass intrapulmonale Malignome mit 27% die häufigste Ursache für Hämoptysen am Universitätsklinikum Tübingen im Jahr 2022 waren. Dabei wurde die Schwere der Hämoptysen nicht differenziert. Vergleichsstudien aus Europa, also einem ähnlichen Prävalenzgebiet, wiesen ähnliche Ergebnisse auf. Mondoni et al. stellten in Italien in ihrer prospektiven Multicenter-Studie zwischen 2013 und 2015 ebenfalls fest, dass intrapulmonale Malignome (19,1%) die Hauptursache für Hämoptysen sind [15]. Eine retrospektive Multicenter-Studie aus Frankreich zwischen 2008 und 2012 kam zu einem anderen Ergebnis. Hier waren die kryptogenen Blutungen mit 50% führend gefolgt von Infektionen. Pulmonale Malignome folgten auf Platz 3 mit 17,4% [14]. Unsere Ergebnisse zeigen, dass Infektionen mit 24% und kryptogene Ursachen von Hämoptysen mit 23% nahezu gleichhäufig auf Platz 2 und 3 stehen.

Unser Patientenkollektiv wies jedoch einen erheblichen Unterschied zu den Vergleichsstudien auf. Die Anzahl der Hämoptysen i.R. von Bronchiektasen ist mit nur einem Prozent deutlich geringer. Mondoni et al. gaben einen Wert von 14,9% an, und Abdulmalak et al. von 6,8%. Die Ursache hierfür ist nicht vollständig klar. Es scheinen aber nach einer retrospektiven Analyse der radiologischen Befunde der Patientinnen und Patienten am Universitätsklinik Tübingen mehr Bronchiektasen vorhanden gewesen zu sein, die jedoch nicht ursächlich für die Hämoptysen gesehen wurden.

Die im Vergleich erhöhte Anzahl an iatrogenen pulmonalen Hämorrhagien ist wahrscheinlich auf die große Anzahl an bronchoskopischen Interventionen zurückzuführen. Zu vermerken ist, dass es sich hierbei in einer Großzahl der Fälle um leichte Blutungen im Rahmen einer Biopsie ohne größere Folgen (und Interventionsbedarf) handelte.

Die hohe Anzahl an pulmonalen Hämorrhagien i.R. eines pulmonalen Malignoms führen wir auf die steigende Inzidenz im Generellen [67] und auf die Spezialisierung des Universitätsklinikums Tübingen im onkologischen Bereich zurück.

Die häufigsten nachgewiesenen Erreger im Rahmen infektbedingter pulmonaler Hämorrhagien waren Staphylokokkus aureus (n=7) und Covid-19 (n=7). Die hohe Anzahl an Covid-19 positiven Fällen ist auf die Pandemie zurückzuführen. Dass i.R. einer Covid-19 Infektion Hämoptysen auftreten können, zeigte bereits Lapostolle et al. 2020 [68]. Auch für pulmonale Staphylokokkus aureus Infektionen sind Hämoptysen als typisches Symptom beschrieben [69].

Dass die Tuberkulose im Kontext mit pulmonalen Hämorrhagien in Industrieländern eher eine untergeordnete Rolle spielt bzw. auf dem Rückzug ist, wurde vielfach bereits gezeigt [15, 16, 20]. Auch bei unserem Patientenkollektiv kann dieser Trend festgestellt werden.

Trotz der steigenden Inzidenz an Aspergillus Infektionen, auch in Europa [70] und der Spezialisierung des UKT auf onkologische Patientinnen und Patienten mit einem höheren Risiko für invasive Pilzinfektionen [71] konnte nur in einem Fall

eine invasive Aspergillose als Ursache einer pulmonalen Blutung detektiert werden.

Passend zu den Daten von Mondoni et al. und Abdulmalak et al. zeigt sich auch bei unserem Kollektiv mit 69% hauptsächlich das männliche Geschlecht betroffen. Dies lässt sich am ehesten auf den unterschiedlichen Lebensstil zwischen Männern und Frauen und das daraus resultierende steigende Morbiditätsrisiko, insbesondere das Krebsrisiko, zurückführen [72, 73].

Hierzu passend gaben die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten mit Hämoptysen (54%) einen aktiven oder beendeten Nikotinkonsum an. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung beträgt 61,14 Jahre, ebenfalls ähnlich wie in den oben erwähnten Publikationen [14, 15].

Mit einem durchschnittlichen BMI von  $25 \pm 4 \text{ kg/m}^2$  ergibt sich eine Tendenz zum Übergewicht. Literatur bzgl. des Zusammenhangs zwischen Übergewicht und pulmonalen Blutung ist rar und beschränkt sich auf Einzelfallbeschreibungen [74].

Die nachvollziehbaren Ursachen unterliegen starken geographischen Schwankungen (s. Tab. 2). So sind z.B. in Industrieländern v.a. Infektionen, Bronchiektasen und Neoplasien führend [15-19]. Leider gelang hinsichtlich der Herkunft der Patientinnen und Patienten mit Hämoptysen keine ausreichende Datensammlung. Die Anamneseerhebung war diesbezüglich sehr unpräzise. Eine Analyse wäre aufgrund der geographischen Unterschiede hinsichtlich der Ätiologie sinnvoll gewesen [15-20, 61, 75-77].

Aufgrund des Schwerpunktes der Universitätsklinik Tübingen im Bereich der Onkologie resultiert, dass eine Mehrzahl der Patientinnen und Patienten mit pulmonalen Blutungen bereits eine Krebsdiagnose aufwiesen. Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Arteriosklerose waren als Vorerkrankungen in unserem Patientenkollektiv, welches sich durch ein erhöhtes Alter, männliches Geschlecht mit Neigung zum Übergewicht und positive Nikotinanamnese charakterisiert, ebenfalls häufig [78].

Dass ein medikamentöser Eingriff in das Gerinnungssystem mit einem erhöhten Blutungsrisiko verknüpft ist, ist bekannt. Insbesondere für Kombinationstherapien ist das Risiko erhöht [79]. V.a. für die Kombination von ASS und einer therapeutischen Dosierung von NMH/UFH hat sich in unserer Subgruppenanalyse eine deutlich höhere Mortalität gezeigt (80%). Diese hohe Zahl ist der geringen Patientenzahl geschuldet. Für eine statistisch aussagekräftigere Betrachtung sind weitere Analysen mit größeren Patientenzahlen notwendig. Ein dualer Eingriff in die Gerinnungskaskade scheint mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf assoziiert.

Als häufigste Blutungsquelle für eine Hämoptoe werden die Bronchialarterien genannt [7]. Leider konnte die retrospektive Analyse unserer Daten über den Ursprung der Blutung keinen Aufschluss bringen. Die Blutungsquelle konnte in 174 von 181 Fällen nicht beschrieben werden. Dies ist a.e. auf die schwer zu interpretierenden diagnostischen Befunde zurückzuführen. Letztlich wurden nur die Fälle gezählt, in der die Blutungsquelle eindeutig beschrieben wurde.

Abdulmalak et al. berichteten in ihrem Kollektiv von einer Rezidivrate von ca. 16% [14]. Die etwas höhere Rate an Rezidivblutungen in unserer Kohorte (20% initial, 19% nach aktuellem Ereignis) ist für die Gruppe der initialen Rezidivblutungen unserer Meinung nach auf die Möglichkeit der Bronchialarterienembolisation an unserer Klinik zurückzuführen (8 der insgesamt 36 Fälle erhielten eine Bronchialarterienembolisation). Ebenfalls dazu beitragend, aber auch für die höheren Raten an Rezidivblutungen nach dem aktuellen Ereignis verantwortlich, ist wahrscheinlich die hohe Rate an Malignom Patienten (39% in der Rezidivsubgruppe). Syha et al. konnten hier 2016 einen signifikanten Zusammenhang darstellen [80].

## **5.2 Innerklinischer Verlauf**

Da Hämoptysen potenziell einen lebensgefährlichen Verlauf entwickeln können, kommt der initialen Einschätzung und der notfallmäßigen Versorgung eine besondere Bedeutung zu. Unsere Daten stützen diese These. Die meisten Patientinnen und Patienten mit Hämoptysen wurden notfallmäßig vorgestellt (n=108). Insgesamt 46% der Fälle wurden über unsere Notaufnahme aufgenommen.

22% wurden während eines stationären Aufenthaltes mit Hämoptysen notfallmäßig vorstellig. Dies zeigt, dass der notfallmäßigen Versorgung v.a. in der Notaufnahme die wichtigste Rolle in der weiteren Diagnostik und Versorgung der Patientinnen und Patienten mit Hämoptysen zukommt. Die retrospektive Einschätzung der Dringlichkeit der Versorgung erbrachte ein ausgeglichenes Verhältnis (dringlich 48%, elektiv 51%, nicht beurteilbar 1%). Einschränkend muss gesagt werden, dass die subjektive Einschätzung häufig erschwert war und lediglich auf den schriftlichen Befunden, insbesondere der Anamnese, beruht. Auch die Einschätzung der expektorierten Blutmenge zur Unterteilung in leichte und schwere Hämoptysen war stark abhängig von der Ausführlichkeit der Anamnese. Nach der Auswertung zeigte sich, dass nur 31% der Fälle als schwer eingestuft wurden obwohl in der Gesamtschau der Ersteinschätzung 48% als dringlich gewertet wurden. Dies kann mitunter daran liegen, dass in manchen Fällen zwar eine pulmonale Hämorrhagie mit klinisch schwerem Verlauf vorlag (Zufallsbefund im CT) aber keine Hämoptysen bestanden. Problematisch für die erstversorgende Person ist zudem, dass bisher keine einheitlichen Definitionen bestehen. Je nach Studie werden unterschiedliche Blutmengen als potenziell lebensbedrohlich bzw. als „massiv“ definiert [1, 9, 61, 81]. Diese unterschiedlichen Daten zeigen, warum eine genaue Anamnese wichtig ist. Die Nutzung standardisierter Beschreibungen wie z. B. von Ibrahim et al. [8] können in Zukunft die Einschätzung hinsichtlich eines lebensgefährlichen Verlaufs und daraus resultierend die Versorgung verbessern.

24% der Patientinnen und Patienten mussten intensivmedizinisch behandelt werden. Im Vergleich zu den Daten von Abdulmalak et al. (9%) ist diese Zahl mehr als doppelt so hoch [14]. Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass eine Vielzahl der Patientinnen und Patienten bereits aufgrund einer anderen komplexen Erkrankung/Operation auf der Intensivstation lagen. Zudem kommt eine größere Zahl an hämatoonkologischen Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Hämorrhagie.

Die Krankenhausaufenthaltsdauer betrug im Schnitt  $11,5 \pm 16,36$  Tage. Bei Abdulmalak et al. lag die durchschnittliche Krankenhausaufenthaltsdauer bei  $8,0 \pm 12,5$  Tagen [14]. Auch hier ist anzumerken, dass durch die Vielzahl komplexer

universitärer v.a. hämatookologischer Patientinnen und Patienten mit ausgeprägt langer Krankenhausaufenthaltsdauer das Ergebnis verfälscht sein kann. Der längste Aufenthalt war 129 Tage bei einem Patienten mit LVAD.

Die Mortalität im Rahmen der pulmonalen Hämorrhagie betrug bei unserem Patientenkollektiv 8% (n=15). Dies deckt sich mit den Daten von Abdulmalak et al.. Hier wurde eine Mortalität zwischen 8,7% und 10,1% angegeben [14]. Andere Studien berichten von einer Mortalität je nach Literaturstelle zwischen 7 und 31 Prozent [2-4].

## **5.2.1 Diagnostik**

### **5.2.1.1 Allgemeine Diagnostik**

Die Tatsache, dass in unserer Klinik nur bei 22% der Patientinnen und Patienten eine arterielle oder kapilläre Blutgasanalyse im Rahmen der Aufnahme oder des Erstereignis durchgeführt wurde, wird der potenziell lebensbedrohlichen Situation nicht gerecht. Und auch im Verlauf wurden bei nur 19% der Patientinnen und Patienten eine arterielle oder kapilläre Blutgasanalyse durchgeführt. Die Sauerstoffsättigungswerte waren im Mittel gut, sodass möglicherweise auf eine ergänzende Blutgasanalyse verzichtet wurde. Ebenfalls möglich ist ein Dokumentationsmangel. Zusätzlich könnte der Hohe Aufwand der Abnahme hierfür ein Grund ist.

Im Rahmen der weiterführenden Diagnostik zur Abklärung möglicher Differentialdiagnosen (Kollagenosen/Vaskulitiden) wurden bei nur 10 Patientinnen und Patienten (6%) eine immunpathologische Diagnostik durchgeführt. Grund für die in manchen Fällen zurückhaltende Diagnostik könnte eine Rückverlegung ins primär zuweisende Krankenhaus sein, mit dem Verweis dort die weitere Diagnostik durchzuführen.

Auch die weiterführende Abklärung hinsichtlich einer Tuberkulose mittels Quantiferontest ist nur in 11% der Fälle erfolgt. Bei 27 % der Patientinnen und Patienten wurde eine weiterführende Tuberkulosedagnostik mittels mikrobiologischer Testung von Trachealsekret oder Bronchoalveolärer Lavage durch-

geführt. Eine fiel davon positiv aus. Es ist davon auszugehen, dass diese niedrigen Zahlen auf die fehlenden zusätzlichen Hinweise für eine TBC, wie z.B. aus der radiologischen Bildgebung, zurückzuführen ist.

### **5.2.1.2 Radiologische Diagnostik**

Der Nutzen zur Lokalisationsdetektion (63%) im Rahmen einer Röntgen-diagnostik deckt sich mit der Literatur. Nach Revel et al. gelingt eine Lokalisation der Blutung in 35-90% der Fälle. Die tatsächliche Ursache der Blutung festzustellen gelingt nur bei ca. 30 % der Patientinnen und Patienten [33, 34]. Hinsichtlich der Zeit bis zur Durchführung eines Röntgenbildes im Rahmen von pulmonalen Blutungen ist in der Literatur keine konkrete Empfehlung zu finden. Die Zeit von durchschnittlich  $144,86 \pm 103,59$  min erscheint subjektiv etwas lang. Ursache hierfür ist a.e. die unter 3.4.3 erwähnte Definition der „Notfalluntersuchung“ (Als Notfalluntersuchungen deklariert wurden, die Untersuchungen, die am selben Tag bzw. unmittelbar durchgeführt wurden). Auch die Tatsache, dass im Rahmen eines Notfalls das CT bevorzugt wird, ist ein Einflussfaktor. Insgesamt ist davon auszugehen, dass es sich im Falle eines durchgeführten Röntgenbildes zur Diagnostik von pulmonalen Hämorrhagien eher um einen mildereren Verlauf handelte. Dass die Durchführung eines Röntgenbildes mit einer höheren Mortalität verknüpft ist, zeigt 4.5.4. Man könnte hieraus ableiten, dass die Diagnostik ggf. nicht ausreichend gewesen sein könnte. Der Einfluss ist allerdings als gering einzuschätzen. Man kann sich also der Empfehlung des „Expert Panel on Thoracic Imaging“ anschließen. Aufgrund der guten Verfügbarkeit, der vergleichbar geringen Strahlenbelastung und der schnellen Durchführbarkeit ist das Röntgenbild ein etabliertes Verfahren in der Hämoptysendiagnostik [32].

In 46% (n= 49) der Fälle war eine Blutung mit entsprechender Lokalisation im CT nachweisbar. Eine vermutete Ursache ließ sich bei 66% (n=71) feststellen. In der Studie von Revel et al. konnte mittels Computertomographie in 77% der Fälle eine Ursache für die Hämoptysen gefunden werden, eine Blutungslokalisation gelang in ca. 70% der Fälle. [33]. Bei 47% (n=50) unserer Patientinnen und

Patienten konnte keine aktive Blutung nachgewiesen werden. 8 Fälle (7%) blieben unklar. Auch wenn unsere Nachweisdaten nicht ganz an die von Revel et al. heranreichen, ist eine Ursachenabklärung mit einer 66%igen Erfolgsquote gut. Zumal Khalil et al. nur in 60% der Fälle eine Ursache mittels CT bestimmen konnte [82]. Die durchschnittliche Zeit ( $129,67 \pm 143,44$  min) bis zu der die CT erfolgt ist beträgt knapp über 2 Stunden (Als Notfall deklariert wurden alle Untersuchungen, die am selben Tag bzw. unmittelbar durchgeführt wurden, obwohl sie klinisch vielleicht kein Notfall waren). Vergleichsdaten konnten wir keine finden.

### **5.2.1.3 Endoskopische Diagnostik**

Von den am Universitätsklinikum Tübingen durchgeführten 114 primären Endoskopien erfolgten 40 im Rahmen eines Notfalls in einer durchschnittlichen Zeit von  $135,55 \pm 180,21$  min. Vergleichsdaten bestehen nicht. 64% der Blutungen konnten endoskopisch lokalisiert werden. Eine Ursache für die Blutung fand sich in 36% der Fälle (n=41). Dabei war die Hauptursache ein Malignom (n=23; 56%). Revel et al. konnte Blutungen bei 73% seiner Patientinnen und Patienten mittels einer Bronchoskopie lokalisieren aber nur bei 8% eine Ursache feststellen [33]. Ähnlich wie bei der CT sind die Daten hinsichtlich der Blutungslokalisierung etwas schlechter, dafür übertreffen die Ergebnisse der Ursachendetektion die Erwartungen. Die überdurchschnittlich gute endoskopische Ursachendetektion, v.a. maligner pulmonaler Erkrankungen, kommt am ehesten durch die Vielzahl an pneumoonkologischen Patientinnen und Patienten in unserem Haus mit onkologischem Schwerpunkt zustande. Im Unterschied zu Revel et al. war in unserer Kohorte die Anzahl an malignen Ursachen für eine pulmonale Blutung wesentlich höher (11% vs. 27%). Zudem wurden bei Revel et al. nur Patientinnen und Patienten mit „lebensbedrohlichen“ Hämoptysen auf einer Intensivstation untersucht. Die Ergebnisse zeigen, wie wichtig die endoskopische Diagnostik bei Patienten mit Hämoptysen und pulmonalen Malignomen zur Diagnosestellung ist.

## 5.2.2 Therapie

### 5.2.2.1 Allgemeine Therapie

Aufgrund der potenziell infektiösen Ursache einer pulmonalen Blutung und aufgrund der potenziell aus der pulmonalen Blutung resultierenden Infektion ist eine antibiotische Therapie sinnvoll [83] und wurde bei 59% der Patientinnen und Patienten mit einer pulmonalen Blutung durchgeführt. 20% davon lediglich prophylaktisch. 54% der mit Antibiotika behandelten Patientinnen und Patienten erhielten die Therapie unabhängig von der Blutung. Leitlinienempfehlungen, die dieses Vorgehen unterstützen fehlen.

Eine hustenstillende Medikation erhielten 54 Patientinnen und Patienten (30%). Eine antitussive Therapie ist nicht unumstritten. So kann sie zwar durch die Unterdrückung des Hustenreizes die Blutung reduzieren, aber auch die Expektoration von Blut verhindern und somit die Sauerstoffaufnahme reduzieren [40]. Aussagekräftige Literatur zu diesem Thema ist auch hier nicht vorhanden.

Eine antitussive Therapie ist sinnvoll im Rahmen blockierender Verfahren mit Tupfer oder Spigot, um deren Abhusten zu verhindern. Diese Aussage stützt sich allerdings nur auf Expertenmeinungen.

Die medikamentöse systemische Blutstillung ist ein etabliertes Verfahren im Rahmen von Blutungen [7]. 19% der Patientinnen und Patienten (n=34) wurden mit systemisch wirksamen Gerinnungsmedikamenten behandelt. Bevorzugt appliziert wurde Tranexamsäure, obwohl die Datenlage nicht eindeutig ist. Nach Moen et al. verringert Tranexamsäure das Volumen und die Dauer der pulmonalen Blutung bei niedrigem thromboembolischem Risiko [84].

Empfehlung zur Blutabnahmen in Vorbereitung auf eine Transfusion sind im Rahmen vieler Publikationen zu lesen [7, 40]. Genauere Studienergebnisse bei Hämoptysen existieren aber nicht. Die durchschnittlich applizierten Transfusionen (Thrombozyten und Erythrozyten) erschienen hoch. Im Mittel wurden  $1,2 \pm 3,08$  Erythrozytenkonzentrate und  $1,25 \pm 4,5$  Thrombozytenkonzentrate pro Patientin/Patient verabreicht. Zurückzuführen ist dies ggf. auf die einzelnen, insbesondere hämatoonkologischen Patientinnen und Patienten, die

während langer Krankenhausaufenthalte eine Vielzahl von Transfusionen erhielten. Die im Median dargestellten Werte (0) können die Ausreißer einfangen und stellen eine realistische Größe dar. Sie bestätigen die bisherige These, dass pulmonale Blutung primär über die Entstehung einer Asphyxie und nicht über den Blutverlust potenziell lebensbedrohlich sind [39].

#### **5.2.2.2 Bronchoskopische Therapie**

Auf Grund der erhobenen Daten zeigt sich, dass die Zahl an notwendigen Bronchoskopien im Verlauf unter der Therapie deutlich gefallen ist. Auch ist die Anzahl an nachgewiesenen Rezidivblutungen zurückgegangen. Dies spricht eindeutig für einen Therapieerfolg.

Hinsichtlich der lokalen Therapieoptionen wie Eiswasser-, Adrenalin- oder Tranexamsäureapplikation konnte festgestellt werden, dass Adrenalin und Tranexamsäure gleichhäufig verwendet wurden. Dies deckt sich mit der in der Literatur angegebenen Effektivität der beiden Substanzen. Badovinac et al. und Fekri et al. konnten in ihren Studien eine gleiche Effektivität nachweisen [85, 86].

Passend zu den Daten von Badovinac et al. konnte, bis auf eine leichte Komplikation (Sinustachykardie) im Rahmen einer lokalen medikamentösen Therapie mit Adrenalin, keine schweren medikamentenassoziierten Nebenwirkungen festgestellt werden [85].

Die ersten Daten hinsichtlich der Eiswasserapplikation im Rahmen pulmonaler Blutungen stammen aus den 1970-80er Jahren [44, 87] und sind hinsichtlich der zu applizierenden Menge an Eiswasser unterschiedlich. Da weitere Daten fehlen ist die zurückhaltende Applikation gerechtfertigt. Aufgrund der seltenen Nutzung in unserem Kollektiv ist eine Aussage bzgl. der Komplikationen nicht möglich.

Unterschiedliche blockierende Verfahren zur Behandlung pulmonaler Blutungen sind seit langem bekannt [88, 89]. Bei der Auswahl der Verfahren ist die schwere der Blutung zu beachten. Vergleichende Studien zwischen den einzelnen Blockadeverfahren fehlen. Bevorzugt wurde in unserer Abteilung die Blockade mittels Tupfer. Dies liegt zum einen an den häufiger als leicht eingeschätzten

Blutungen (69%) und zum anderen an der einfacheren Handhabung. Zudem sind sie kostengünstiger als Spigots.

Ein blockierendes Therapieverfahren mittels Ballon wurde insgesamt bei 9 Patientinnen und Patienten (7%) verwendet. In 6% der Fälle erfolgte die Einlage im Rahmen eines Notfalls. Der geringe Einsatz eines Ballons zur Blockadetherapie ist auf die geringere Anzahl an schweren Blutungen (31%) und die guten Erfahrungen mit alternativen Blockadeverfahren zurückzuführen. Möglicherweise wurde die zwischenzeitliche Einlage eines Ballons nicht dokumentiert. In der Analyse der Subgruppe der an einer Blutung verstorbenen Patientinnen und Patienten wurde nur einem Patienten ein Ballon eingelegt. Dieser Patient verstarb im Rahmen einer Blutung bei Kryorekanalisation. Alle anderen Patienten verstarben nicht unmittelbar im Rahmen der Endoskopie. Der in unserer Abteilung eingesetzte Fogartykatheter hat den Nachteil, dass er entweder über den Arbeitskanal des Bronchoskops oder über das 2. Lumen eines Bronchoflextubus erfolgen muss und somit eine Extubation nicht möglich ist. Auch hierauf könnte der zurückhaltende Einsatz zurückzuführen sein.

Komplikationen im Rahmen der Tupferblockade sind mit einer Häufigkeit von ca. 10 % aufgetreten. Bei insgesamt dokumentierten 38 Tupferblockaden wurde viermal eine poststenotische Pneumonie beschrieben. Vergleichsdaten sind nicht bekannt.

Zu erwähnen ist die nicht vollständige Ausschöpfung aller Therapieressourcen insbesondere der APC-Therapie. Morice et al. konnten zeigen, dass die APC-Therapie auch bei schweren Blutungen eine geeignete Methode zur Blutstillung ist und das auch insbesondere bei pulmonalen Malignomen [56, 90]. Möglicherweise könnte sich durch ihren Einsatz der Therapierfolg verbessern und die Anzahl notwendiger Bronchoskopien reduziert werden. Gleiches gilt für den Einsatz von URC [51]. Was die Ursache für den restriktiven Einsatz der APC-Therapie ist, kann nur vermutet werden. Ggf. ist die Gefahr von Komplikationen im Rahmen einer zusätzlichen Sauerstoffgabe und der möglichen Verpuffungsreaktion ein Grund [56].

In den meisten Fällen ist die Saugung zur Bergung von Koageln ausreichend.

### **5.2.2.3 Bronchialarterienembolisation**

Die Bronchialarterienembolisation ist eine effektive Methode zur Blutstillung bronchialarterieller Blutungen mit einer niedrigen Komplikationsrate [58, 59]. Komplikationen sind wie durch Panda et al. beschrieben [59] auch in unserem Kollektiv selten und häufig gering ausgeprägt. Bei dem verstorbenen Patienten handelte es sich nicht um eine Interventionskomplikation, sondern um einen fulminanten Verlauf einer Blutung. Hinsichtlich der in der Literatur beschriebenen Rezidivrate von 10% bis 57% [59] kann im Rahmen unserer Analyse keine Aussage getroffen werden. Knapp 50% der Bronchialarterienembolisationen am UKT sind Zuverlegungen aus einem anderen Krankenhaus mit dem Ziel der Intervention.

### **5.2.2.4 Bestrahlung**

Die Bestrahlung ist bei Hämoptysen im Rahmen einer Lungenkrebserkrankung eine effektive Methode [91, 92]. Aber lediglich 5 Patientinnen und Patienten (3%) wurden im Rahmen einer pulmonalen Blutung in unserer Kohorte bestrahlt. Bei unserem Patientenkollektiv in dem pulmonale Malignome die Hauptursache für eine pulmonale Blutung waren, ist das sehr wenig. Die Bestrahlung kann als Ultima ratio im Rahmen einer pulmonalen Blutung bei Malignom angesehen werden, sodass möglicherweise im Vorfeld effektive Therapien zur Blutstillung eingesetzt wurden und somit eine Bestrahlung nicht nötig war. Zu nennenswerten Komplikationen kam es in unserer Kohorte nicht.

### **5.2.2.5 Operative Versorgung**

Die Mortalität bei Notfalleingriffen liegt zwischen 37-42 % [61, 62]. Im Rahmen von elektiven Eingriffen lässt sich eine Mortalität von 2-7% erreichen [63, 64]. Nach Etablierung der BAE ist die chirurgische Therapie aufgrund der hohen Mortalitätsraten in der Primärversorgung in den Hintergrund gerückt. Dies erklärt, warum lediglich 1 Patient im Rahmen einer Blutung operiert wurde. Hierbei handelte es sich um einen fulminanten Verlauf mit Todesfolge trotz Versuch der operativen Blutungskontrolle. Die Operation ist aber mit ihrem kurativen Therapieansatz (Rezidivrate: 2,2% [63]) weiterhin ein probates Mittel zur Behandlung rezidivierender Hämoptysen bei Patientinnen und Patienten, bei

denen die BAE keinen ausreichenden Effekt gezeigt hat und die für eine operative Therapie infrage kommen. Zusätzlich kommt eine Operation aufgrund der definitiv kurativen Herangehensweise infrage bei speziellen Situationen wie Traumata, therapieresistenten Aspergillose oder Tumorleiden [60]. Es empfiehlt sich immer ein schrittweises Vorgehen mit primärer Stabilisierung der Blutung und anschließender Planung einer Operation [63, 65].

### **5.3 Risikofaktoren für einen schweren Verlauf**

Bisher identifizierte Risikofaktoren für einen schweren Verlauf sind z.B. ein fortgeschrittenes Malignom, eine Aspergillus Infektion, die Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung i.R. der Blutung, ausgeprägte radiologische Veränderungen, Alkoholkonsum und Blutungen aus einer Pulmonalarterie [2][4][5][6].

Blutungsursachen, die in unserer Kohorte Einfluss auf die 30-Tage Überlebenswahrscheinlichkeit haben waren Infektionen, Tumore und Gerinnungsstörungen. Malignome und Gerinnungsstörungen wurden bereits als Risikofaktoren beschrieben [2, 75], während Infektionen im Allgemeinen bisher nicht als Risikofaktor identifiziert wurden. Nur eine Aspergillose wurde mit einer erhöhten Mortalität in Verbindung gebracht [2]. Da diese aber in unserer Kohorte nur einmal aufgetreten ist, können wir dieses Ergebnis nicht bestätigen. Unsere Ergebnisse stehen auch in Kontrast zu der Studie von Mondoni et al., bei der gezeigt wurde, dass Pneumonien und Bronchitiden eher milde Hämoptysen hervorrufen [15]. Eine Ursache hierfür könnte die in unserer Kohorte unterrepräsentierte Ursache für Hämoptysen der Bronchiektasen sein, die schwerere Verläufe [15] hervorrufen können. Es scheinen nach einer retrospektiven Analyse der radiologischen Befunde der Patientinnen und Patienten am Universitätsklinik Tübingen mehr Bronchiektasen vorhanden gewesen zu sein, die jedoch nicht ursächlich für die Hämoptysen gesehen wurden. Da Hämoptysen im Rahmen von Bronchiektasen häufig mit einer Infektion in Verbindung stehen, kann es hier zu Überschneidungen gekommen sein, welche dafür gesorgt haben, dass Infektionen mit einem schlechteren Überleben verknüpft sind. Zusätzlich ist davon auszugehen, dass aufgrund des Patientenkontexts einer Universitätsklinik

komplexere Patienten, z.B. im Rahmen einer Transplantation, mit einem höheren Risiko für schwere Infektionen behandelt wurden. Die Subgruppenanalyse zeigte eine leicht erhöhte Mortalität mit 9% im Vergleich zur Gesamtkohorte (8%). Das Rezidivrisiko entspricht mit 19% dem der Gesamtkohorte (20%).

Zusammenfassend lässt sich für die Infektionsgruppe eine leicht erhöhte Mortalität i.R. pulmonaler Hämorrhagien zeigen. Die Rezidivwahrscheinlichkeit ist nicht erhöht. Eine Infektion als Blutungsursache ist ein milder Risikofaktor für einen schweren Verlauf.

10% der Malignompatientinnen und -patienten sind im Rahmen einer pulmonalen Blutung verstorben. Im Vergleich also etwas mehr als in der Gesamtkohorte (Mortalität 8%). Erklärend für die erhöhte Mortalität der Malignompatientinnen und -patienten zeigte sich in der Subgruppenanalyse bei der Mehrzahl der Patientinnen und Patienten (71%) einen ECOG-Scale  $\geq 2$ , zudem wiesen 56% der Patientinnen und Patienten bereits ein metastasiertes Stadium auf.

Bei den meisten Patientinnen und Patienten war bereits ein Malignom in der Vorgeschichte bekannt (n=39, 81%). Dabei handelte es sich in 27 Fällen um ein primäres Lungenkarzinom (26 NSCLC, 1 SCLC). Nach abgeschlossener Diagnostik wurden 13 Plattenepithelkarzinome der Lunge (27%), 16 Adenokarzinome der Lunge (33%), 2 kleinzellige Lungenkarzinome (5%) und 17 andere Tumorentitäten (35%) identifiziert. Die Verteilung der Lungenkarzinome entspricht der in der Literatur angegebenen Häufigkeit [93].

Auffallend häufig war der primäre Vorstellungsgrund eine Rezidivblutungen (n=14, 29%). Ebenfalls sehr häufig (n=14, 29%) kam es im Verlauf zu einer Rezidivblutung. Die Rezidivwahrscheinlichkeit bei der Gesamtkohorte lag bei 20%. Hierzu passend zeigt sich eine Subgruppenanalyse der Rezidivblutungen. Hierbei konnte passend zu den Daten von Syha et al. gezeigt werden, dass die Malignome mit 39% (n=14) die häufigste Ursache für ein Blutungsrezidiv darstellen [80].

Zusammenfassend lässt sich für die Malignomgruppe eine erhöhte Mortalität sowie ein erhöhtes Rezidivrisiko i.R. pulmonaler Hämorrhagien zeigen. Ein

Malignom als Blutungsursache, insbesondere im metastasierten Stadium, stellt einen Risikofaktor für einen schweren Verlauf dar.

Das eine Gerinnungsstörung mit einer erhöhten Mortalität einhergehen kann, konnte bereits Hirshberg et al. zeigen [75]. Unsere Subgruppenanalyse konnte das bestätigen. Die Mortalität ist mit 38% sehr hoch (Gesamtkohorte 8%). Hierfür erklärend zeigte sich, dass die Patientinnen und Patienten, die aufgrund einer Gerinnungsstörung eine pulmonale Blutung erlitten in ihrem Allgemeinzustand, gemessen anhand der ECOG-Skala, schlechter waren als die Gesamtkohorte. Zudem waren sie älter ( $72,75 \pm 16,46$  Jahre vs.  $61,14 \pm 17,36$  Jahre). Sowohl Krankenhausaufenthaltsdauer ( $38,4 \pm 42,95$  Tage vs.  $11,5 \pm 16,36$  Tage), Intensivaufenthalt ( $13,6 \pm 22,18$  Tage vs.  $9,4 \pm 11,04$  Tage) und Beatmungszeiten ( $9,8 \pm 12,79$  Tage vs.  $5,64 \pm 8,98$  Tage) waren länger. Die Mehrzahl der Fälle wurde als dringlich (6 Fälle, 75%) bzw. als schwere Hämoptysen (5 Fälle, 63%) klassifiziert. Diese Daten unterstreichen das erhöhte Risiko einer Gerinnungsstörung im Kontext mit einer pulmonalen Blutung.

Hinsichtlich einer iatrogenen Gerinnungsstörung durch Medikamente scheint eine Kombinationstherapie aus ASS und UHF/NMH in therapeutischer Dosierung mit einem erhöhten Risiko verknüpft. Dies basiert auf dem doppelten Eingriff in das Gerinnungssystem. Vergleichende Studien (Aspirin in Kombination mit Heparin) hierzu gibt es nicht. Allerdings sind Studien mit erhöhtem Blutungsrisiko unter der Kombination ASS und DOAK beschrieben [94]. Diese Kombination kam bei unseren Patientinnen und Patienten bei denen die Gerinnungsstörung als Ursache der Blutung definiert wurde allerdings nicht vor. Dass es hier aber einen Effekt gibt, zeigt die Subgruppenanalyse der Fälle mit einem medikamentösen Eingriff in das Gerinnungssystem. Für die Patientinnen und Patienten, die mit einer Kombination aus ASS und einem NMH/UHF in therapeutischer Dosierung behandelt wurden, ergab sich eine Gesamtmortalität von 80% (Tod: 4 von 5).

Dass es nur bei einem Patienten unter einer Therapie mit einem NOAK zu einer pulmonalen Blutung gekommen ist, und das auch noch in einer prophylaktischen Dosierung, ist so nicht absehbar gewesen. Eine Erklärung hierfür kann diese Arbeit nicht geben.

Patientinnen und Patienten mit einer spezifischen Grunderkrankung mit Auswirkung auf das Gerinnungssystem sind gefährdet. Hierzu zählen v.a. hämatologische Patientinnen und Patienten.

Zusammenfassend kann man also sagen, dass mit einer Störung des Gerinnungssystems ein starker Risikofaktor für einen schweren Verlauf pulmonaler Blutungen identifiziert werden konnte. Im Rahmen iatrogenen Gerinnungsstörungen ist die Kombination aus ASS und einem NMH/UHF in therapeutischer Dosierung mit einer erhöhten Mortalität verknüpft.

Ebenfalls Einfluss auf die 30-Tage Überlebenswahrscheinlichkeit hat ein Intensivstationärer Aufenthalt im Rahmen der Blutung. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,0014^{**}$ ) mit einem 5,799-fach höherem Risiko (CI95%, 1,851-18,16) für intensivmedizinisch betreute Patienten im Rahmen von 30 Tagen stationär zu versterben. Passend hierzu berichteten Fartoukh et al. von einer erhöhten Mortalität im Rahmen einer mechanischen Beatmung auf der Intensivstation [2].

Die Gründe für den Einfluss des intensivstationären Aufenthaltes auf die 30-Tage Überlebenswahrscheinlichkeit sind vielfältig, aber in der Regel auf eine schwerere Erkrankung zurückzuführen, sei es im Rahmen der pulmonalen Blutung an sich oder aber auch im Rahmen einer anderen Grunderkrankung. Hierzu passend war der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten sehr schlecht (84% ECOG-Scale  $\geq 2$ ). In der Analyse fiel auf, dass deutlich mehr Männer (84%) auf der Intensivstation behandelt wurden. Eine andere Erklärung als die unter 5.1. genannte, kann diese Analyse nicht erbringen.

Im Unterschied zur Gesamtkohorte war die häufigste Ursache für eine pulmonale Blutung bei den intensivmedizinisch betreuten Patientinnen und Patienten eine Infektion (23%). Der Wechsel von Platz 2 auf 1 ist a.e. dem Wegfall der fortgeschrittenen Malignome, v.a. der soliden Malignome insbesondere des Bronchialkarzinoms (s.u.), auf einer Intensivstation im Rahmen von Therapiebeschränkungen zuzuschreiben. Am zweithäufigsten waren Malignome die Ursache für eine pulmonale Hämorrhagie (19%). Hierzu ist zu sagen, dass es sich in 4 von 8 Fällen (50%) nicht um solide, sondern um hämatologische

Malignome handelte. Bei den soliden Tumoren (50%) war kein Bronchialkarzinom vertreten. Dies ist wie oben bereits erwähnt a.e. auf Therapiebeschränkungen bei fortgeschrittenen Tumorleiden zurückzuführen. Erwähnenswert ist die hohe Anzahl an ursächlichen Gerinnungsstörungen.

Das Risiko im Verlauf eine Rezidivblutung zu entwickeln war mit 30 % deutlich höher als bei der Gesamtkohorte (19%). Das führen wir auf den insgesamt schlechteren Allgemeinzustand und die schweren Grunderkrankungen der Patientinnen und Patienten zurück.

Der Intensivaufenthalt ist mit einer höheren Mortalität und mehr folgenden Rezidiven der pulmonalen Blutung verknüpft und stellt somit einen Risikofaktor für einen schweren Verlauf dar.

Weitere signifikante Risikofaktoren, die das Überleben beeinflussen konnten mittels Multifaktoranalyse nicht identifiziert werden. Es zeigte sich lediglich ein schwacher negativer Effekt für die Sauerstoffsättigung (nicht signifikant). Das heißt, dass eine hohe Sauerstoffsättigung mit einer niedrigeren Mortalität einhergeht. Dies ist plausibel, da lebensbedrohliche Hämoptysen mit einer Gasaustauschstörung einhergehen und die primäre Gefahr pulmonaler Blutungen die Asphyxie ist [8]. Der Effekt war höher erwartet. Da in unsere Kohorte keine Unterteilung in lebensbedrohliche und nicht lebensbedrohliche Blutungen erfolgte und mehrere Patientinnen und Patienten elektiv zur weiteren Abklärung oder zur BAE, die davor stabilisiert wurden, vorstellig wurden, ist aus unserer Sicht die Ursache. Eine niedrige Sauerstoffsättigung ist aber signifikant mit einer längeren Krankenhausaufenthaltsdauer verknüpft ( $p = 0.0309^*$ ). Das Ergebnis der Multifaktorenanalyse wird durch die ROC-Analyse aus 4.5.7, die die Sauerstoffsättigung als guten prädiktiven Faktoren zur Vorhersage eines verlängerten Krankenhausaufenthaltes zeigt.

Keinen Einfluss auf das Überleben hatten der Hb, Leukozyten, Thrombozyten, INR, PTT, LDH und CRP bei Aufnahme bzw. Erstereignis.

Der fehlende Einfluss des Hb-Wertes ist erwartet, da wie bereits oben beschreiben der Blutverlust ein sekundäres Problem ist. Munjal et al. konnten

aber einen Zusammenhang zwischen einem erniedrigten Hämoglobin und schweren Hämoptysen darstellen [95]. Andere Studien mit Einfluss des Hb-Wertes auf die Mortalität konnten wir nicht finden. Hinsichtlich der Verlaufsbestimmung des Hb Werts zeigte sich bei beiden Geschlechtern jedoch ein signifikanter Abfall des Hämoglobins (Männer:  $11.71 \pm 2.893$  g/dl auf  $10.45 \pm 3.145$  g/dl, Frauen:  $11.43 \pm 2.505$  g/dL auf  $10,43 \pm 2.737$  g/dl). 25% der Patientinnen und Patienten (n=45) erhielten Erythrozytenkonzentrate. Corey et al. konnte einen Zusammenhang zwischen Bluttransfusion und Mortalität darstellen [81]. In unserer Kohorte war die Mortalität im Rahmen von Transfusionen mit Erythrozyten ebenfalls erhöht (20%). Hier muss wiederum die hohe Anzahl an (hämato-) onkologischen Patientinnen und Patienten mit hohem Transfusionsbedarf (s.u.) mit als Ursache angesehen werden. Unsere weiteren Analysen zeigten einen Einfluss des Hb-Wertes auf die Dauer des Krankenhaus- und Intensivaufenthaltes. Auch hier muss die hohe Anzahl an (hämato-) onkologischen Patientinnen und Patienten als Ursache angesehen werden

Dass Thrombozyten, INR und PTT keinen Einfluss auf das Überleben haben, ist bei der gezeigten hohen Mortalität im Rahmen von Gerinnungsstörungen primär nicht erwartet. Vergleichbare Literatur ist uns nicht bekannt. In der Mehrzahl unserer Fälle waren die Gerinnungswerte insbesondere Quick und INR normwertig. Gleiches gilt für die PTT und die Thrombozyten. Dies deckt sich mit der geringen Anzahl an festgestellten Gerinnungsstörungen als Ursache für die pulmonalen Blutungen. Der Einfluss auf die Dauer des Krankenhaus- und Intensivaufenthaltes ist jedoch gegeben. Hohe INR- und PTT-Werte sind assoziiert mit einem Intensivaufenthalt (INR 0,11; PTT 0,19) wobei nur der PTT-Wert signifikanten Einfluss hat ( $p = 0,0127^*$ ). Hohe INR- und PTT-Werte sind signifikant assoziiert mit einem längeren Krankenhausaufenthalt (INR:  $p = 0.0040^{**}$ , PTT:  $p = 0.0005^{***}$ ). An der Grenze zur Signifikanz zeigte sich der Thrombozytenwert (Thrombozyten:  $p = 0.0503$ ), die ROC-Analyse aus Abbildung 48 c) unterstreicht aber seinen Stellenwert als prädiktiven Faktor. Es gab Fälle, in denen eine Gerinnungsoptimierung notwendig wurde. 19% der Patientinnen und Patienten (n=34) wurden mit systemisch wirksamen Gerinnungsmedikamenten behandelt. 14% der Patientinnen und Patienten

(n=26) erhielten Thrombozyten-konzentrate. Dies macht klar, warum die Kontrolle der Gerinnungswerte unerlässlich ist.

Die multifaktorielle Analyse (Abbildung 45) zeigt, dass nur die BAE signifikanten Einfluss auf das Überleben hat ( $p = 0,0192^*$ ). Alle anderen diagnostischen und therapeutischen Verfahren (Röntgen, CT, Angiographie, Bronchoskopie, Chirurgie) zeigen keinen signifikanten Einfluss.

Dass die BAE gute Ergebnisse in der Blutungskontrolle zeigt, ist bekannt [96]. Fan et al. konnten in ihrem systematischen Review mit insgesamt 1231 Patientinnen und Patienten zeigen, dass eine Bronchialarterienembolisation mit einer niedrigeren Mortalität verknüpft ist als bei einer konservativen Therapie alleine (0.8% vs. 3.2%; OR 0.20, 95% CI 0.05-0.84) [97].

Röntgenbilder sind schwach positiv mit der Mortalität verknüpft (0,12; nicht signifikant  $p = 0,0972$ ). Dass die Durchführung eines Röntgenbildes mit einer höheren Mortalität verknüpft ist, ist interessant. Man könnte hieraus ableiten, dass die Diagnostik nicht ausreichend ist. Die Durchführung einer Computertomographie ist währenddessen mit -0,08, zwar nicht bedeutsam, aber tendenziell eher mit einem verbesserten Überleben verknüpft. Die Überlegenheit der CT hinsichtlich Blutungslokalisierung und Ursachendetektion im Vergleich zum Röntgen zeigen viele Studien [33, 34]. Somit ist die aus unseren Daten geschlossene Tendenz konsistent.

Eine Operation (Chirurgie) hat einen schwach positiven Einfluss auf die Mortalität (0,13; nicht signifikant  $p = 0,0731$ ), verkürzt also tendenziell das Überleben. Diese Daten sind bei nur einem Patienten, der operiert wurde, und der auch noch verstarb, nicht valide.

Die Multifaktorenanalyse aus 4.5.6 zeigt, dass nicht nur die oben erwähnten Hb, Thrombozyten, INR und PTT Einfluss auf die Dauer des Krankenhausaufenthaltes im Rahmen einer pulmonalen Blutung haben, auch die LDH- und Kreatinin-Werte sind signifikant mit einem verlängerten Krankenhausaufenthalt verknüpft (LDH:  $p = 0.0404^*$ , Kreatinin:  $p = 0.0118^*$ ). Gestützt werden diese Daten durch die zusätzliche ROC-Analyse aus Abbildung 48 b). Der erhöhte Mittelwert der

LDH von  $401,77 \pm 740,54$  U/l ist einigen Ausreisern geschuldet. Im Median sind die Werte nicht erhöht (238 U/l). Auch wenn von einigen Autoren ein Zusammenhang der LDH mit einem Blutungsrisiko beschrieben wird, ist der Einfluss wohl eher als gering einzuschätzen [98]. Vielmehr sind die erhöhten LDH-Werte im Rahmen anderer, oft schwerer Grunderkrankungen zu werten, die den Krankenhausaufenthalt verlängern. Gleiches gilt für das erhöhte Kreatinin. Wichtiger erscheint die Frage, ob es einen Zusammenhang zwischen pulmonaler Blutung und Harnstoffanstieg gibt. Der Glasgow-Batchford-Score ist ein Risikoscore für obere gastro-intestinale Blutungen. In ihn geht unter anderem auch der Harnstoff als Risiko-parameter mit ein. Bereits 1980 stellten Pumphrey et al. einen Zusammenhang zwischen gastrointestinaler Blutung und Urämie her [60]. Weitere Studien konnten diesen Zusammenhang bestätigen [61]. Die Pathophysiologie, die hinter dem Anstieg des Harnstoffs steckt, ist jedoch nicht geklärt. Aktuell ist die Hypothese, dass durch verdaute Blutbestandteile eine Urämie entsteht, am plausibelsten. Allerdings gab es auch die Hypothese, dass es durch eine Hypovolämie mit konsekutiver Minderdurchblutung der Niere eine Harnstoff-erhöhung entstehen könnte [62]. Die von uns erhobenen Werte ergaben keinen Hinweis darauf, dass es im Rahmen einer pulmonalen Blutung einen Zusammenhang mit einer Urämie gibt. Bei 77 Patientinnen und Patienten wurde jedoch kein Harnstoff bestimmt und somit keine genauere Analyse (Multifaktorenanalyse) möglich.

Erstmal verblüffend erscheint die signifikant negative Korrelation im Zusammenhang mit der Anzahl der Blutungen (Rezidive) und der Krankenhausaufenthaltsdauer. Dies erklärt sich aber dadurch, dass die Aufenthaltsdauer bei Erstereignissen aufgrund der ausführlicheren Diagnostik länger ist. Während i.R. von Rezidivblutungen mit bekannter Ursache elektive Vorstellung mit zielgerichteter Diagnostik und Therapie die Regel sind.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Infektionen, Malignome und Gerinnungsstörungen als Ursache einer pulmonalen Blutung Einfluss auf die 30-Tage-Mortalität haben ebenfalls signifikanten Einfluss hat der Intensivaufenthalt.

Eine erhöhte Sauerstoffsättigung ist nicht signifikant mit einem besseren Überleben korreliert. Während die Durchführung einer Bronchialarterien-embolisation signifikant mit einem besseren Überleben assoziiert ist.

Die Dauer eines Intensivaufenthaltes ist signifikant abhängig von der PTT. Die Krankenhausaufenthaltsdauer ist signifikant durch eine Erhöhung von INR, PTT, LDH und Kreatinin sowie durch eine Erniedrigung des Hb, der Thrombozytenzahl und der Sauerstoffsättigung beeinflusst.

#### **5.4 Schlussfolgerung**

Basierend auf den erhobenen Ergebnissen schlagen wir für unsere Klinik folgenden Diagnostik- und Therapiealgorithmus vor (Abb. 49):

An erster Stelle des Algorithmus steht die Einstufung der Bedrohlichkeit der pulmonalen Blutung bzw. der Hämoptysen. Wir schlagen hier vor, die Definition nach Ibrahim et al. zu nutzen (Expektoration von Blut aus dem unteren Respirationstrakt mit einem Volumen von mehr als 100 ml/24h die mit einer Atemwegsverlegung, einer Gasaustauschstörung oder einer hämodynamischen Instabilität einhergehen [8]). Hieraus folgt, dass für das initiale Management die Anamnese, die Bestimmung der Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung bzw. Blutgasanalyse) [27] und die körperliche Untersuchung wegweisend sind. Natürlich hängt die Erhebung aber vom Zustand des Patienten ab. Die Stabilisierung des Patienten und die Sicherung des Atemweges haben immer Vorrang. Eine intensivmedizinische Betreuung und die Notwendigkeit einer Intubation sind kontinuierlich zu evaluieren. Die Anamneseerhebung war in unserer Datenerhebung häufig zu unpräzise, um zum einen das expektorierte Blutvolumen und somit die Schwere der Hämoptysen einzuschätzen und zum anderen, die Herkunft der Patientinnen und Patienten festzustellen. Dies gilt es zukünftig zu verbessern.

Im Rahmen der initialen Blutentnahme sollte ein besonderes Augenmerk auf die Werte für INR, PTT, Hb, Kreatinin, CRP, LDH, SO<sub>2</sub> und Thrombozyten gelegt werden. Diese haben Einfluss auf die Dauer des Krankenhaus- und Intensiv- aufenthaltes, sollten also Bestandteil der Routinediagnostik sein. Die Sauerstoff-

sättigung, die LDH und die Thrombozyten sind zudem sehr gute prädiktive Werte zur Vorhersage der Krankenhausaufenthaltsdauer. Um die respiratorische Situation besser beurteilen zu können, sollte eine kapilläre oder arterielle BGA abgenommen werden.

Aufgrund der potenziellen Gefahr einer Atemwegsverlegung ist ein schnelles, interdisziplinäres Vorgehen unumgänglich. Dies gilt insbesondere auch zur Abklärung von Pseudohämoptysen. Die radiologische Diagnostik und die Bronchoskopie haben zentrale Bedeutung. Nach unseren Daten, ist die CT in Ursachen- und Lokalisationsdetektion dem Röntgenbild überlegen und stellt somit die zu bevorzugende Bildgebung dar. Die Bronchoskopie ist ein gutes Mittel zur Detektion der Blutungsquelle und auch zur Ursachensuche. Die etablierten Verfahren in der endoskopischen Therapie (Lokaltherapie und blockierende Verfahren) sind sicher und mit wenig Nebenwirkungen verknüpft. Sollte die Blutung nicht zu kontrollieren sein bzw. rezidivierend auftreten, ist die BAE eine effektive Methode zur Blutstillung bronchialarterieller Blutungen mit einer niedrigen Komplikationsrate. Zudem ist sie mit einem verbesserten Überleben verknüpft. Die Operation ist mit ihrem kurativen Therapieansatz (Rezidivrate: 2,2% [63]) weiterhin ein probates Mittel zur Behandlung rezidivierender Hämoptysen bei Patientinnen und Patienten, bei denen die BAE keinen ausreichenden Effekt gezeigt hat und die für eine operative Therapie infrage kommen. Zusätzlich kommt eine Operation aufgrund der definitiv kurativen Herangehensweise infrage bei speziellen Situationen wie Traumata, therapieresistenten Aspergillosen oder Tumorleiden [60]. Es empfiehlt sich immer ein schrittweises Vorgehen mit primärer Stabilisierung der Blutung und anschließender Planung einer Operation [63, 65].

Additiv sollte eine medikamentöse Gerinnungsoptimierung, eine antibiotische Therapie und eine antitussive Therapie evaluiert werden.

Als Risikofaktoren für einen schweren Verlauf haben sich in unserer Studie mehrere Punkte herauskristallisiert. So sollte in Zukunft der Einfluss von Infektionen, Tumoren und Gerinnungsstörungen (Blutungsursache) auf die Mortalität mehr beachtet werden. Den Gerinnungsstörungen, insbesondere i.R.

eines dualen Eingriffs in die Gerinnungskaskade, sollte besondere Beachtung geschenkt werden. Auch der Einfluss des Intensivaufenthalts auf die Mortalität ist zu erwähnen.

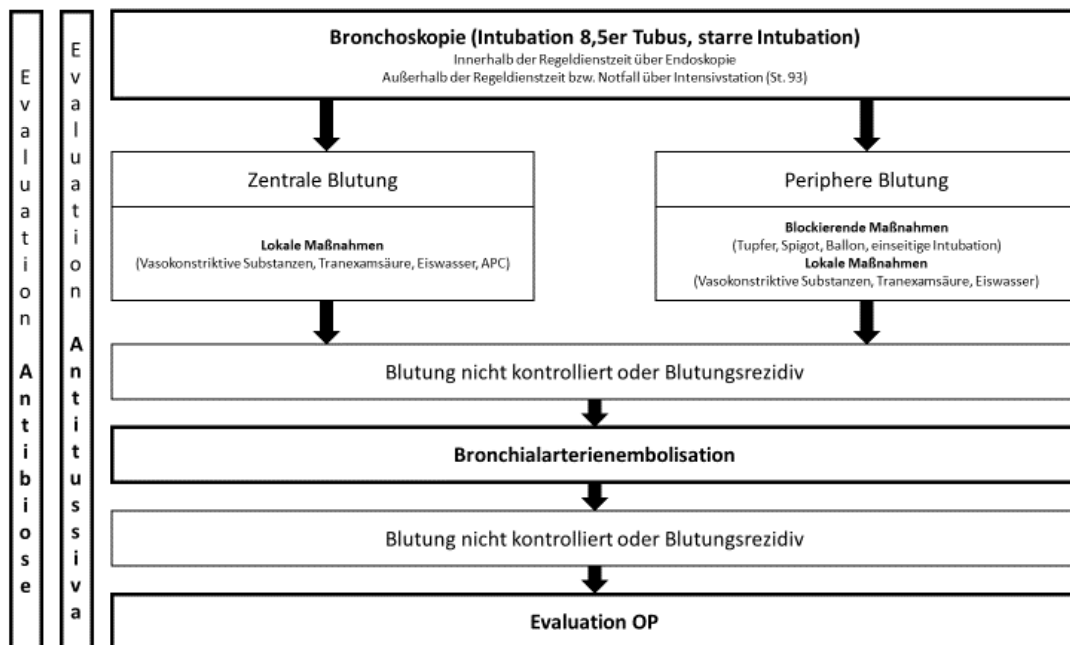
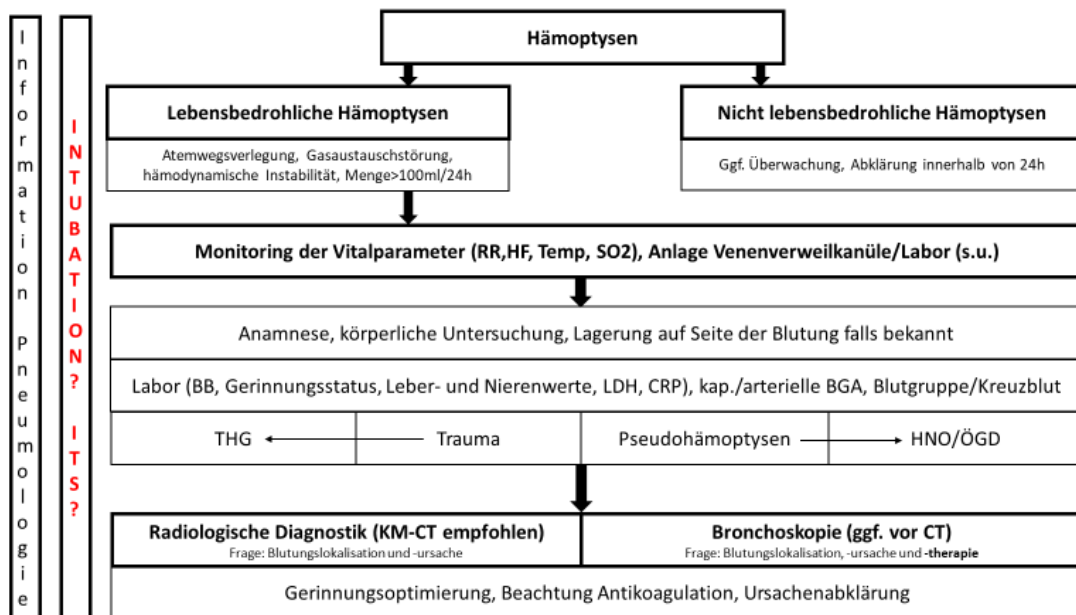


Abbildung 49: Diagnostik und Therapiealgorithmus i.R. von Hämoptysen; ITS=Intensivstation, ml=Milliliter, h=hour, RR=Riva Rocci, HF= Herzfrequenz, Temp=Temperatur, SO<sub>2</sub>=Sauerstoffsättigung, BB=Blutbild, LDH=Lactatdehydrogenase, CRP=C-reaktives Protein, kap.=kapillär, BGA=Blutgasanalyse, THG=Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, HNO=Hals-Nasen-Ohren, ÖGD=Ösophagogastroduodenoskopie, KM-CT=Kontrastmittel Computertomographie, APC=Argon-Plasma-Coagulation, OP=Operation

## 6 Zusammenfassung

Im Rahmen des Projektes erfolgte eine retrospektive, monozentrische Datenauswertung von Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2022 aufgrund einer pulmonalen Hämorrhagie am Universitätsklinikum Tübingen (UKT) behandelt wurden.

Ziel war es, die Versorgungsqualität zu verbessern und einen angepassten Diagnostik- und Therapiealgorithmus zu etablieren. Zudem sollten Kriterien für einen im Einzugsgebiet des UKT potenziell schweren Verlauf identifiziert werden. Insgesamt konnten 181 Fälle mit einer pulmonalen Blutung im Jahr 2022 erfasst werden. Betroffen sind v.a. das männliche Geschlecht (69%) und aktive oder ehemalige Raucherinnen/Raucher (54%).

Intrapulmonale Malignome waren mit 27% die häufigste Ursache für pulmonale Blutungen. Folgend waren Infektionen mit 24% und kryptogene Ursachen von Hämoptysen mit 23%. Die Anzahl der Hämoptysen i.R. von Bronchiektasen ist mit nur einem Prozent deutlich geringer als in den oben erwähnten Studien.

Es zeigte sich eine Mortalität von 8% und eine Rezidivrate von ca. 20%. Somit befinden sich unsere Ergebnisse im Vergleich im niedrigeren Mortalitätsbereich [2-4] [14]. Die Rezidivhäufigkeit lag in unserem Patientenkollektiv etwas höher als bei Abdulmalak et al. (20% bzw. 21% vs. 16%). Wir führen dies allerdings nicht auf ein Qualitätsproblem zurück, sondern auf die Möglichkeit der Bronchialarterienembolisation am UKT und das unterschiedliche Patientenkollektiv mit mehr Malignompatientinnen und -patienten. Diese haben ein höheres Rezidivrisiko. Die im Vergleich etwas längere Krankenhausverweildauer und die längere Dauer des Intensivaufenthaltes weisen auf ein komplexes Patienten Klientel einer Universitätsklinik hin.

Die meisten Vorstellungen erfolgten notfallmäßig. Dies zeigt, dass der notfallmäßigen Versorgung eine wichtige Rolle zukommt. Das diagnostische und therapeutische Vorgehen i.R. einer pulmonalen Hämorrhagie unterschied sich nicht wesentlich von den unter 1.6 dargestellten Algorithmen.

Leichte Defizite ergaben sich in der Anamneseführung, insbesondere was Herkunft und Beschreibung des expektorierten Blutvolumens angeht.

Das Röntgenbild konnte im Rahmen der Blutungslokalisierung nicht überzeugen (4%). In der Ursachensuche entsprechen unsere Daten aber den Vergleichsstudien (63%). Die CT ist zwar deutlich besser, zeigte aber ein ähnliches Bild (Blutungslokalisierung: 46%; Blutungsursachen 66%). Die endoskopische Untersuchung war zwar im Vergleich in Sachen Lokalisation der Blutung etwas schlechter, übertraf allerdings in Sachen Ursachendetektion (36%) die Erwartungen.

Die endoskopische Therapie zeigte gute Erfolge. Die Anzahl an erforderlichen Bronchoskopien i.R. einer Blutung ist stetig gefallen. Die etablierten Verfahren in der endoskopischen Therapie (Lokaltherapie und blockierende Verfahren) sind sicher und mit wenig Nebenwirkungen verknüpft. Die BAE ist eine effektive Methode zur Blutstillung bronchialarterieller Blutungen mit einer niedrigen Komplikationsrate und ist mit einem verbesserten Überleben verknüpft.

Blutungsursachen mit Einfluss auf die 30-Tage Überlebenschancen waren Infektionen, Tumore und Gerinnungsstörungen. Eine Störung des Gerinnungssystems ist ein starker Risikofaktor für einen schweren Verlauf pulmonaler Blutungen. V.a. die Kombination aus ASS und einem NMH/UHF in therapeutischer Dosierung ist mit einer stark erhöhten Mortalität (80%) verknüpft. Dieser hohe Wert ist der geringen Patientenzahl geschuldet. Der Intensivaufenthalt ist mit einer höheren Mortalität (26%) und mehr folgenden Rezidiven (30%) der pulmonalen Blutung assoziiert.

Eine erhöhte Sauerstoffsättigung ist nicht signifikant mit einem besseren Überleben korreliert. Während die Durchführung einer Bronchialarterienembolisation signifikant mit einem besseren Überleben assoziiert ist.

Die Dauer eines Intensivaufenthaltes ist signifikant abhängig von der PTT. Die Krankenhausaufenthaltsdauer ist signifikant durch eine Erhöhung von INR, PTT, LDH und Kreatinin sowie durch eine Erniedrigung des Hb, der Thrombozytenzahl und der Sauerstoffsättigung beeinflusst.

<b>Risikofaktoren</b>	<b>Mortalität</b>
Gesamtkohorte	8%
Infektion als Ursache der Blutung	9%
Malignom als Ursache der Blutung	10%
Gerinnungsstörung	38%
Dualer Eingriff in Gerinnungskaskade	
- ASS und UFH/NMH	80%
- Duale Thrombozytenaggregationshemmung	25%
Intensivstation	26%

*Tabelle 8: Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität*

<b>Risikofaktoren</b>	<b>Rezidiv</b>
Gesamtkohorte	20%
(met.) Malignom als Ursache der Blutung	29%
Intensivstation	30%

*Tabelle 9: Risikofaktoren für ein Blutungsrezidiv*

## 7 Literaturverzeichnis

1. Crocco, J.A., et al., *Massive hemoptysis*. Arch Intern Med, 1968. **121**(6): p. 495-8.
2. Fartoukh, M., et al., *Early prediction of in-hospital mortality of patients with hemoptysis: an approach to defining severe hemoptysis*. Respiration, 2012. **83**(2): p. 106-14.
3. Ong, T.H. and P. Eng, *Massive hemoptysis requiring intensive care*. Intensive Care Med, 2003. **29**(2): p. 317-20.
4. Razazi, K., et al., *Severe haemoptysis in patients with nonsmall cell lung carcinoma*. Eur Respir J, 2015. **45**(3): p. 756-64.
5. Muniappan, A., et al., *Surgical therapy of pulmonary aspergillomas: a 30-year North American experience*. Ann Thorac Surg, 2014. **97**(2): p. 432-8.
6. Guillaume, B., et al., *Acquired pulmonary artery pseudoaneurysms: a pictorial review*. Br J Radiol, 2017. **90**(1073): p. 20160783.
7. Kroegel, C. and U. Costabel, *Klinische Pneumologie Das Referenzwerk für Klinik und Praxis*. 2013, Thieme: Stuttgart. p. 1 Online-Ressource (723 S.).
8. Ibrahim, W.H., *Massive haemoptysis: the definition should be revised*. Eur Respir J, 2008. **32**(4): p. 1131-2.
9. Amirana, M., et al., *An aggressive surgical approach to significant hemoptysis in patients with pulmonary tuberculosis*. Am Rev Respir Dis, 1968. **97**(2): p. 187-92.
10. Aumüller, G., et al., *Duale Reihe Anatomie*, in *Duale Reihe*. 2020, Thieme: Stuttgart. p. 1 Online-Ressource (1336 S.).
11. Cauldwell, E.W., R.G. Siekert, and et al., *The bronchial arteries; an anatomic study of 150 human cadavers*. Surg Gynecol Obstet, 1948. **86**(4): p. 395-412.
12. Deffebach, M.E., et al., *The bronchial circulation. Small, but a vital attribute of the lung*. Am Rev Respir Dis, 1987. **135**(2): p. 463-81.
13. Sakr, L. and H. Dutau, *Massive hemoptysis: an update on the role of bronchoscopy in diagnosis and management*. Respiration, 2010. **80**(1): p. 38-58.
14. Abdulmalak, C., et al., *Haemoptysis in adults: a 5-year study using the French nationwide hospital administrative database*. Eur Respir J, 2015. **46**(2): p. 503-11.
15. Mondoni, M., et al., *Observational, multicentre study on the epidemiology of haemoptysis*. Eur Respir J, 2018. **51**(1).
16. Haro Estarriol, M., et al., *[Etiology of hemoptysis: Prospective analysis of 752 cases]*. Rev Clin Esp, 2001. **201**(12): p. 696-700.
17. Dave, B.R., et al., *Nine-year single-center experience with transcatheter arterial embolization for hemoptysis: medium-term outcomes*. Vasc Endovascular Surg, 2011. **45**(3): p. 258-68.
18. Xi, Y., et al., *[Cause of massive hemoptysis in critical patients and the effect of bronchial artery embolization]*. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2018. **30**(7): p. 671-676.

19. Khalil, A., et al., *Severe hemoptysis: From diagnosis to embolization*. *Diagn Interv Imaging*, 2015. **96**(7-8): p. 775-88.
20. Johnston, H. and G. Reisz, *Changing spectrum of hemoptysis. Underlying causes in 148 patients undergoing diagnostic flexible fiberoptic bronchoscopy*. *Arch Intern Med*, 1989. **149**(7): p. 1666-8.
21. Makhzoum, J.P., et al., *Pulmonary involvement in primary systemic vasculitides*. *Rheumatology (Oxford)*, 2021. **61**(1): p. 319-330.
22. Augoulea, A., I. Lambrinouadaki, and G. Christodoulakos, *Thoracic endometriosis syndrome*. *Respiration*, 2008. **75**(1): p. 113-9.
23. Eisenmann, S., et al., *Interventional Radiology and Pulmonology in Life-Threatening Aneurysm of the Left Pulmonary Artery*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021. **203**(3): p. 366-367.
24. Underner, M., et al., *[Pulmonary complications in cocaine users]*. *Rev Mal Respir*, 2020. **37**(1): p. 45-59.
25. Christiani, D.C., *Vaping-Induced Acute Lung Injury*. *N Engl J Med*, 2020. **382**(10): p. 960-962.
26. Gossage, J.R. and G. Kanj, *Pulmonary arteriovenous malformations. A state of the art review*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998. **158**(2): p. 643-61.
27. Pizarro, C., et al., *[Test Your Knowledge]*. *Pneumologie*, 2023. **77**(8): p. 586-587.
28. Grosu, H.B., et al., *Bronchoscopic findings and bleeding control predict survival in patients with solid malignancies presenting with mild hemoptysis*. *Ann Am Thorac Soc*, 2013. **10**(4): p. 342-9.
29. Dorji, K., et al., *Bronchial Artery Embolization in Life-Threatening Hemoptysis: Outcome and Predictive Factors*. *J Belg Soc Radiol*, 2021. **105**(1): p. 5.
30. Chun, H.J., et al., *Bronchial Artery Embolization in the Management of Hemoptysis in Patients with Hematologic Diseases: Feasibility and Short-Term Efficacy*. *Iranian Journal of Radiology*, 2017. **15**(1).
31. Linnemann, B., et al., *Diagnostics and Therapy of Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. The revised AWMF S2k Guideline*. *Vasa*, 2023. **52**(S111): p. 1-146.
32. Expert Panel on Thoracic, I., et al., *ACR Appropriateness Criteria(R) Hemoptysis*. *J Am Coll Radiol*, 2020. **17**(5S): p. S148-S159.
33. Revel, M.P., et al., *Can CT replace bronchoscopy in the detection of the site and cause of bleeding in patients with large or massive hemoptysis?* *AJR Am J Roentgenol*, 2002. **179**(5): p. 1217-24.
34. Agmy, G.M., et al., *Bronchial and Nonbronchial Systemic Artery Embolization in Management of Hemoptysis: Experience with 348 Patients*. *ISRN Vascular Medicine*, 2013. **2013**: p. 1-7.
35. Naidich, D.P., et al., *Hemoptysis: CT-bronchoscopic correlations in 58 cases*. *Radiology*, 1990. **177**(2): p. 357-62.
36. Fartoukh, M., et al., *An integrated approach to diagnosis and management of severe haemoptysis in patients admitted to the intensive care unit: a case series from a referral centre*. *Respir Res*, 2007. **8**(1): p. 11.

37. DiLeo, M.D., R.G. Amedee, and R.B. Butcher, *Hemoptysis and pseudo-hemoptysis: the patient expectorating blood*. Ear Nose Throat J, 1995. **74**(12): p. 822-4, 826, 828, passim.
38. Cahill, B.C. and D.H. Ingbar, *Massive hemoptysis. Assessment and management*. Clin Chest Med, 1994. **15**(1): p. 147-67.
39. Hümmler, N. and M. Elze, *Management von Hämoptysen: eine interdisziplinäre Herausforderung*. Zentralblatt für Chirurgie - Zeitschrift für Allgemeine, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, 2022. **147**(S 01): p. S33-S46.
40. Freitag, L. and H.N. Macha, *Hämoptysen*. Der Internist, 2004. **45**(5): p. 555-564.
41. Matthys, H. and W. Seeger, *Klinische Pneumologie*, in SpringerLink Bücher. 2008, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 1 Online-Ressource (digital).
42. Sehgal, I.S., et al., *Use of a Flexible Cryoprobe for Removal of Tracheobronchial Blood Clots*. Respir Care, 2015. **60**(7): p. e128-31.
43. Schmidt, L.H., et al., *Blood clot removal by cryoextraction in critically ill patients with pulmonary hemorrhage*. J Thorac Dis, 2019. **11**(10): p. 4319-4327.
44. Conlan, A.A. and S.S. Hurwitz, *Management of massive haemoptysis with the rigid bronchoscope and cold saline lavage*. Thorax, 1980. **35**(12): p. 901-4.
45. Radchenko, C., A.H. Alraiyes, and S. Shojaee, *A systematic approach to the management of massive hemoptysis*. J Thorac Dis, 2017. **9**(Suppl 10): p. S1069-S1086.
46. Solomonov, A., et al., *Pulmonary hemorrhage: A novel mode of therapy*. Respir Med, 2009. **103**(8): p. 1196-200.
47. Wand, O., et al., *Inhaled Tranexamic Acid for Hemoptysis Treatment: A Randomized Controlled Trial*. Chest, 2018. **154**(6): p. 1379-1384.
48. de Gracia, J., et al., *Use of endoscopic fibrinogen-thrombin in the treatment of severe hemoptysis*. Respir Med, 2003. **97**(7): p. 790-5.
49. Tsukamoto, T., H. Sasaki, and H. Nakamura, *Treatment of hemoptysis patients by thrombin and fibrinogen-thrombin infusion therapy using a fiberoptic bronchoscope*. Chest, 1989. **96**(3): p. 473-6.
50. Bense, L., *Intrabronchial selective coagulative treatment of hemoptysis. Report of three cases*. Chest, 1990. **97**(4): p. 990-6.
51. Valipour, A., et al., *Bronchoscopy-guided topical hemostatic tamponade therapy for the management of life-threatening hemoptysis*. Chest, 2005. **127**(6): p. 2113-8.
52. Reisz, G., *Topical hemostatic tamponade: another tool in the treatment of massive hemoptysis*. Chest, 2005. **127**(6): p. 1888-9.
53. Freitag, L., et al., *Three years experience with a new balloon catheter for the management of haemoptysis*. Eur Respir J, 1994. **7**(11): p. 2033-7.
54. Hetzel, M., et al., *Therapie von bronchialen Blutungen in flexibler Bronchoskopietechnik*. Pneumologie, 2009. **63**(S 01).
55. Bylicki, O., et al., *Temporary endobronchial embolization with silicone spigots for moderate hemoptysis: a retrospective study*. Respiration, 2012. **84**(3): p. 225-30.

56. Morice, R.C., et al., *Endobronchial argon plasma coagulation for treatment of hemoptysis and neoplastic airway obstruction*. Chest, 2001. **119**(3): p. 781-7.
57. Reichle, G., et al., *Die Argon-Plasma-Koagulation in der Bronchologie: Eine neue Methode - alternativ oder komplementär?* Pneumologie, 2000. **54**(11): p. 508-516.
58. Poyanli, A., et al., *Endovascular therapy in the management of moderate and massive haemoptysis*. Br J Radiol, 2007. **80**(953): p. 331-6.
59. Panda, A., A.S. Bhalla, and A. Goyal, *Bronchial artery embolization in hemoptysis: a systematic review*. Diagn Interv Radiol, 2017. **23**(4): p. 307-317.
60. Ittrich, H., et al., *The Diagnosis and Treatment of Hemoptysis*. Dtsch Arztebl Int, 2017. **114**(21): p. 371-381.
61. Knott-Craig, C.J., et al., *Management and prognosis of massive hemoptysis. Recent experience with 120 patients*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1993. **105**(3): p. 394-7.
62. Gourin, A. and A.A. Garzon, *Operative treatment of massive hemoptysis*. Ann Thorac Surg, 1974. **18**(1): p. 52-60.
63. Zhang, Y., C. Chen, and G.N. Jiang, *Surgery of massive hemoptysis in pulmonary tuberculosis: immediate and long-term outcomes*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014. **148**(2): p. 651-6.
64. Kiral, H., et al., *Pulmonary resection in the treatment of life-threatening hemoptysis*. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2015. **21**(2): p. 125-31.
65. Palade, E., et al., *[Management of Hemoptysis: Results of an Algorithm-Based Interdisciplinary Treatment Scheme]*. Zentralbl Chir, 2016. **141**(1): p. 85-92.
66. Cohen, J., *A power primer*. Psychol Bull, 1992. **112**(1): p. 155-9.
67. Kraywinkel, K. and I. Schönfeld, *Epidemiologie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms in Deutschland*. Der Onkologe, 2018. **24**(12): p. 946-951.
68. Lapostolle, F., et al., *Clinical features of 1487 COVID-19 patients with outpatient management in the Greater Paris: the COVID-call study*. Intern Emerg Med, 2020. **15**(5): p. 813-817.
69. Self, W.H., et al., *Staphylococcus aureus Community-acquired Pneumonia: Prevalence, Clinical Characteristics, and Outcomes*. Clin Infect Dis, 2016. **63**(3): p. 300-9.
70. Lass-Flörl, C. and S. Steixner, *The changing epidemiology of fungal infections*. Mol Aspects Med, 2023. **94**: p. 101215.
71. Lass-Flörl, C., *The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe*. Mycoses, 2009. **52**(3): p. 197-205.
72. Brown, K.F., et al., *The fraction of cancer attributable to modifiable risk factors in England, Wales, Scotland, Northern Ireland, and the United Kingdom in 2015*. Br J Cancer, 2018. **118**(8): p. 1130-1141.
73. Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA Cancer J Clin, 2018. **68**(6): p. 394-424.
74. Garhy, M., et al., *[Hemoptysis due to severe obstructive sleep apnea]*. Pneumologie, 2024. **78**(9): p. 649-651.

75. Hirshberg, B., et al., *Hemoptysis: etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital*. Chest, 1997. **112**(2): p. 440-4.
76. Shigemura, N., et al., *Multidisciplinary management of life-threatening massive hemoptysis: a 10-year experience*. Ann Thorac Surg, 2009. **87**(3): p. 849-53.
77. Lee, B.R., et al., *Analysis of patients with hemoptysis in a tertiary referral hospital*. Tuberc Respir Dis (Seoul), 2012. **73**(2): p. 107-14.
78. Saklayen, M.G., *The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome*. Curr Hypertens Rep, 2018. **20**(2): p. 12.
79. Sorensen, R., et al., *Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data*. Lancet, 2009. **374**(9706): p. 1967-74.
80. Syha, R., et al., *Bronchial Artery Embolization in Hemoptysis: 10-Year Survival and Recurrence-Free Survival in Benign and Malignant Etiologies - A Retrospective Study*. Rofo, 2016. **188**(11): p. 1061-1066.
81. Corey, R. and K.M. Hla, *Major and massive hemoptysis: reassessment of conservative management*. Am J Med Sci, 1987. **294**(5): p. 301-9.
82. Khalil, A., et al., *Utility of high-resolution chest CT scan in the emergency management of haemoptysis in the intensive care unit: severity, localization and aetiology*. Br J Radiol, 2007. **80**(949): p. 21-5.
83. Pizarro, C., et al., *Hämoptysen*. Pneumologie, 2023. **77**(03): p. 173-183.
84. Moen, C.A., A. Burrell, and J. Dunning, *Does tranexamic acid stop haemoptysis?* Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2013. **17**(6): p. 991-4.
85. Badovinac, S., et al., *Tranexamic Acid vs Adrenaline for Controlling Iatrogenic Bleeding During Flexible Bronchoscopy: A Double-Blind Randomized Controlled Trial*. Chest, 2023. **163**(4): p. 985-993.
86. Fekri, M.S., et al., *Comparing Adrenaline with Tranexamic Acid to Control Acute Endobronchial Bleeding: A Randomized Controlled Trial*. Iran J Med Sci, 2017. **42**(2): p. 129-135.
87. Sahebjam, H., *Letter: Iced saline lavage during bronchoscopy*. Chest, 1976. **69**(1): p. 131-2.
88. Hiebert, C.A., *Balloon catheter control of life-threatening hemoptysis*. Chest, 1974. **66**(3): p. 308-9.
89. Dutau, H., et al., *Endobronchial embolization with a silicone spigot as a temporary treatment for massive hemoptysis: a new bronchoscopic approach of the disease*. Respiration, 2006. **73**(6): p. 830-2.
90. Sutudja, G., et al., *Fibreoptic bronchoscopic electrosurgery under local anaesthesia for rapid palliation in patients with central airway malignancies: a preliminary report*. Thorax, 1994. **49**(12): p. 1243-6.
91. Rees, G.J., et al., *Palliative radiotherapy for lung cancer: two versus five fractions*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 1997. **9**(2): p. 90-5.
92. *Inoperable non-small-cell lung cancer (NSCLC): a Medical Research Council randomised trial of palliative radiotherapy with two fractions or ten fractions. Report to the Medical Research Council by its Lung Cancer Working Party*. Br J Cancer, 1991. **63**(2): p. 265-70.
93. *Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des*

- Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten 2025.*
94. Espinola-Klein, C., *When and How to Combine Antiplatelet and Anticoagulant Drugs?* *Hamostaseologie*, 2022. **42**(1): p. 73-79.
  95. Munjal, S.K., et al., *Clinical profile of patients hospitalized with hemoptysis.* *J Family Med Prim Care*, 2022. **11**(11): p. 7267-7271.
  96. Chun, J.Y. and A.M. Belli, *Immediate and long-term outcomes of bronchial and non-bronchial systemic artery embolisation for the management of haemoptysis.* *Eur Radiol*, 2010. **20**(3): p. 558-65.
  97. Fan, S., et al., *Bronchial artery embolization versus conservative treatment for hemoptysis: a systematic review and meta-analysis.* *BMC Pulm Med*, 2024. **24**(1): p. 428.
  98. Kim, D.Y., et al., *Significance of fibrinogen, D-dimer, and LDH levels in predicting the risk of bleeding in patients with acute promyelocytic leukemia.* *Leuk Res*, 2011. **35**(2): p. 152-8.

## **8 Erklärung zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde am Universitätsklinikum Tübingen, Abteilung Medizinische Onkologie und Pneumologie, unter Betreuung von Apl. Prof. Dr. med. Ulrich M. Lauer durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch mich (Sebastian Böhm) in Zusammenarbeit mit Dr. med. Martina Hinterleitner und Dr. med. Clemens Hinterleitner.

Sämtliche Daten wurden von mir eigenständig erhoben. Die Auswertung der Daten und die statistische Analyse sowie graphische Darstellung erfolgten mit Hilfe von Dres. Martina und Clemens Hinterleitner. Die ROC-Analyse, die Korrelationsanalysen und die Kaplan-Meier-Kurve wurden von Dr. Clemens Hinterleitner erstellt.

Ich versichere, das Manuskript selbständig (nach Anleitung durch Dr. Martina Hinterleitner) verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 15.3.2025

## 9 Danksagung

Zuallererst möchte ich mich bei Dr. Martina Hinterleitner und Dr. Clemens Hinterleitner sowie Prof. Dr. med. Ulrich M. Lauer für die anhaltende und kompetente Unterstützung und wissenschaftliche Betreuung bedanken. Dabei soll ein besonderer Dank an die Familie Hinterleitner gerichtet sein, die mich während der gesamten Arbeit und v.a. in der statistischen Auswertung der Daten begleitet hat.

Großer Dank gilt auch Prof. Dr. med. Lars Zender für die Ermöglichung und Unterstützung dieser Arbeit.

Weiterhin danke ich meinen Kolleginnen und Kollegen der Abteilung Medizinische Onkologie und Pneumologie am UKT für die ganz hervorragende fachliche pneumologische Unterstützung. Besonders zu nennen sind hier Dr. Werner Spengler, Dr. Marén Viehrig, Dr. Bijoy Atique und Dr. Thorben Groß.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Dr. Linus Kloker, der mir in Software-Fragen stets behilflich war, und bei Prof. Dr. med. Gerd Grözinger für die schönen Bilder zu den angiographischen Untersuchungen und Therapien.

Ein besonderer Dank gebührt meiner Familie, die mir immer die nötige Zeit für diese Arbeit eingeräumt und mich stets motiviert hat.

Zuletzt möchte ich noch der Person danken, ohne die das alles nicht passiert wäre: Danke PD Dr. med. Stephan Eisenmann.