

Aus der Urologischen Klinik der Universität Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. Oliver Hakenberg

Ätiologie der Makrohämaturie

Retrospektive Analyse eines Patientenkollektivs der Urologischen Klinik der Universitätsmedizin Rostock in den Jahren 2013-2018

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Universitätsmedizin Rostock

Dekan: Prof. Dr. med. univ. Emil C. Reisinger

Vorgelegt von

Christopher Bauer, geb. am 02.03.1990 in Wismar

Aus Rostock

Rostock, den 28.02.2022

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00004435

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Oliver Hakenberg
Urologische Klinik und Poliklinik
Schillingallee 35, 18057 Rostock

2. Gutachter: Univ. Prof. Dr. med. Clemens Schafmayer MBA
Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax-,
Gefäß- und Transplantationschirurgie
Schillingallee 35, 18057 Rostock

3. Gutachter: Prof. Dr. med. Michael Fröhner
Klinik für Urologie
Zeisigwaldstraße 101, 09130 Chemnitz

Datum der Verteidigung: 16.08.2023

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	1
1. Einleitung.....	4
1.1 Zielstellung der vorliegenden Arbeit.....	4
1.2. Definition und Einteilung.....	4
1.3. Ursachen.....	5
1.3.1. Renale Ursachen.....	5
1.3.2. Postrenale Ursachen.....	7
1.3.3. vaskuläre Ursachen.....	9
1.3.4. Medikamentenassoziierte und scheinbare Hämaturie.....	10
1.4. Diagnostik.....	12
1.4.1. Körperliche Untersuchung.....	12
1.4.2. Urinuntersuchungen.....	13
1.4.3. Labor.....	14
1.4.4. Zystoskopie und andere bildgebende Verfahren.....	15
1.5. Therapie.....	15
2. Methoden.....	17
2.1. Patientenkollektiv und Studienart.....	17
2.2. Verwendete Software.....	17
2.3. Begriffserklärung.....	18
2.4. Ermittlung der Daten.....	19
2.5. Erhobene Daten.....	19
2.6. Urologische Diagnosen.....	20
2.7. Statistik.....	21
2.6.Sonstiges.....	21
3. Ergebnisse.....	22
3.1. Alter und Geschlecht.....	22
3.2. Krankenhausaufenthalt und Verweildauer.....	23
3.3. Rezidivierende stationäre Aufenthalte.....	25
3.4. Laborwerte.....	25
3.5. Arzneimittel.....	27
3.6. Harnableitende Systeme.....	29

3.7. Therapie	31
3.8. Ursachen	32
3.8.1. Maligne Tumorerkrankungen	33
3.8.2. Infektionen	35
3.8.3. Benigne Prostatahyperplasie und Prostatavariizen	36
3.8.4. Lithiasis und medizinische Interventionen	36
3.8.5. Andere und unbekannte Ursachen	37
3.8.6. Ursachen bei rezidivierender Makrohämaturie	37
3.9. Gegenüberstellungen einzelner Variablen	38
3.9.1 Untersuchung des Einflusses von Arzneimitteln auf verschiedene Variablen	38
3.9.2. Untersuchung des Einflusses von antithrombotischen Arzneimitteln auf verschiedene therapeutische Maßnahmen	42
3.9.3. Untersuchung des Einflusses von Harnkathetern sowie Geschlecht auf verschiedene Variablen	44
4. Diskussion	47
4.1. Diskussion der Methodik	47
4.2. Ätiologie der Makrohämaturie	48
4.2. Rezidivierende Makrohämaturie	51
4.3. Klinikaufenthalt und allgemeine Charakteristik der Kohorte	51
4.4. Auswertung der Laborparameter	52
4.5. Möglicher Einfluss von Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern ..	54
4.6. Möglicher Einfluss von Harnkathetern und Geschlecht	56
5. Zusammenfassung	59
6. Literaturverzeichnis	61
7. Abkürzungsverzeichnis	68
8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	69
8.1. Abbildungen	69
8.2. Tabellenverzeichnis	69
9. Anhang	71
9.1. Referenzwerte ILAB	71
9.2. Tumorstadium und Grading des Urothelkarzinoms	71
9.2.1 Legende zur Klassifikation des Urothelkarzinoms	72
9.3. Kreuztabellen zu 3.9.2.	73
9.3.1 Tamponadenausräumung und Antithrombotische Arzneimittel	73

9.3.2 Tamponadenausräumung und Thrombozytenaggregationshemmer	73
9.3.3 Tamponadenausräumung und Antikoagulanzen.....	73
9.3.4 Dauerspülung und Antikoagulanzen.....	73
9.3.5 Dauerspülung und Thrombozytenaggregationshemmer	74
9.3.6 Transfusionen und Antikoagulation.....	74
9.4. Thesen zur Dissertation	75
9.5. Danksagung	76
9.6. Selbstständigkeitserklärung	77
9.7. Lebenslauf	78

1. Einleitung

1.1 Zielstellung der vorliegenden Arbeit

In der urologischen Klinik der Universitätsmedizin Rostock werden jährlich eine Vielzahl von Patienten versorgt. Im Jahr 2018 waren es 2206 Patienten, welche sich in vollstationärer Therapie befanden (Universitätsmedizin Rostock, 2018). Die Konsultationsgründe der Patienten sind dabei von unterschiedlichster Natur und manchen Symptomen wird mitunter größere Beachtung geschenkt als anderen.

Mit einer Prävalenz von 2-16% stellt die Hämaturie ein häufiges Symptom bei Erwachsenen dar. Für den Betroffenen kann sich dieses Krankheitszeichen alarmierend präsentieren und auf eine ernstzunehmende Erkrankung hinweisen (Rockall et al., 1997). Die Blutungsquellen sind dabei im gesamten Urogenitaltrakt denkbar und können sich in Form von Mikro- oder Makrohämaturie äußern (Grossfeld et al., 2001a).

Eine oberflächliche Betrachtung des Patientenkollektives der urologischen Klinik Rostock erweckte den Anschein, dass die notfallmäßigen Krankenhauseinweisungen mit Makrohämaturie zugenommen hätten und dass als Einflussfaktor hierfür mitunter die therapeutische Einnahme von blutgerinnungsbeeinflussenden Arzneimitteln in Betracht zu ziehen sein könnte.

Die vorliegende Arbeit gibt Einblicke in die Epidemiologie des Auftretens von Makrohämaturie bedingten Krankenhauseinweisungen an der Urologischen Klinik der Universitätsmedizin Rostock im Zeitraum von 2013 bis 2018. Es werden Aussagen über die zugrundeliegende Ätiologie getroffen sowie mögliche, in Zusammenhang stehende Faktoren aufgezeigt. Im Folgenden wird auf die Einordnung sowie klinische Relevanz der Hämaturie näher eingegangen.

1.2. Definition und Einteilung

Der Begriff Hämaturie leitet sich von den altgriechischen Wörtern für Blut („haema“) und Urin („ouron“) ab und bezeichnet das Vorhandensein von Blut im Urin. Bei einer Vielzahl von Erkrankungen tritt sie als Leitsymptom in Erscheinung (Horstmann et al., 2014).

Bei vorhandener Hämaturie ist zudem eine weitere Charakterisierung und Einteilung dieser möglich. Sind Blutbeimengungen mit bloßem Auge erkennbar, wird dies als Makrohämaturie

bezeichnet. Sind sie nur mit Hilfe eines Mikroskops sichtbar, wird von Mikrohämaturie gesprochen (Bolenz et al., 2018). Laut aktueller, 2020 publizierter Leitlinie der amerikanischen Gesellschaft für Urologie, liegt eine Mikrohämaturie vor, wenn bei einer mikroskopischen Untersuchung des Urins mehr als drei Erythrozyten pro Gesichtsfeld auffindbar sind (Barocas et al., 2020).

Hingegen ist bei einer Makrohämaturie eine Konzentration von einem Milliliter Blut pro einem Liter Urin ausreichend, um diesen sichtbar rot zu färben. Dabei stehen die Farbe und dessen Intensität in Zusammenhang mit der Menge und der Zusammensetzung des Blutes. Arteriell Blut, welches sich farblich eher hellrot präsentiert, lässt sich vom dunkelroten venösen Blut sowie dunkelbraunem älterem Blut abgrenzen (Bolenz et al., 2018).

Bei größerer Anhäufung von Blut kann es durch gerinnungsaktivierende Prozesse zur Akkumulation des Blutes und infolgedessen zur Ausbildung von Koageln kommen. Füllen diese Blutkoagel dabei die Harnblase aus, spricht man von einer Harnblasentamponade. Dabei kann die Harnblase partiell oder komplett mit geronnenem Blut ausgefüllt sein (Thüroff et al., 2007).

Weiterhin kann die Art der Makrohämaturie Hinweise auf den Entstehungsort im Urogenitaltrakt liefern und somit eingrenzen. Dabei deutet eine zu Beginn der Miktion auftretende, initiale Hämaturie, auf einen urethralen Ursprung der Blutung. Im Gegensatz dazu lässt sich bei einer terminal auftretenden Makrohämaturie beim Miktionieren, auf eine vesikale Blutungsquelle schließen. Liegt während des gesamten Urinierens eine Hämaturie vor (totale Makrohämaturie), so kann dies Hinweis auf eine vesikale oder supravvesikale Genese der Blutung sein (Rathert and Roth, 2007).

Überdies kann die Hämaturie primär als Symptom auftreten oder sich im Beisein von starken Schmerzen präsentieren. Eine Einteilung in schmerzloser und schmerzhafter Hämaturie ist speziell bei der Differenzierung der zugrundeliegenden Ätiologie von Bedeutung. Der Schmerzcharakter sowie etwaiges Ausstrahlen des Schmerzes bei schmerzhafter Hämaturie gestattet es, Überlegungen hinsichtlich möglicher Erkrankung anzustellen (Thüroff et al., 2007).

1.3. Ursachen

1.3.1. Renale Ursachen

Eine Vielzahl von renalen Erkrankungen kann das Auftreten von Hämaturien hervorrufen. Dabei werden glomeruläre und nicht-glomeruläre Ursachen unterschieden. Merkmale, welche

eine glomeruläre Ursache für die Hämaturie wahrscheinlicher machen, sind dysmorphe Erythrozyten bzw. Erythrozytenzylindern im Urin, Ödeme an den unteren Extremitäten sowie Proteinurie. Aber auch vergangene respiratorische Infekte oder Niereninsuffizienz können hinweisgebend sein (Willis and Tewelde, 2019).

Die häufigste glomeruläre Ursache für eine Hämaturie ist die IgA-Nephropathie, bei der es zur Immunkomplexablagerung im Mesangium und infolge dessen zur Aktivierung des unspezifischen humoralen Immunsystems kommt (Herold, 2020). Dabei können sowohl Mikro- als auch Makrohämaturien auftreten, wobei letztere eher zu Beginn einer IgA-Nephropathie und bei Kindern auftreten. Zudem können u.a. die Rapid-Progressive Glomerulonephritis und die akute postinfektiöse Glomerulonephritis zur Ausbildung einer Hämaturie führen (Moreno et al., 2019).

Infektionen gelten als nicht-glomerulär bedingte Auslöser. So kann bei einer Pyelonephritis, eine bakterielle Entzündung der Nierenbeckenstruktur, der Urin unter Umständen blutig sein. Fieber und Flankenschmerzen gelten dabei als charakteristisch (Avellino et al., 2016). Als weitere relevante infektionsbedingte Erkrankungen, bei denen eine Hämaturie auftreten kann, sind die Schistosomiasis und urogenitale Tuberkulose zu erwähnen. Bei Ersterer handelt es sich um eine weltweit verbreitete, parasitäre Wurmerkrankung, ausgelöst durch Saugwürmer aus der Gattung der Schistosoma. Von dieser Erkrankung, auch bekannt als Bilharziose, sind mehr als 200 Millionen Menschen betroffen. Besonders in Afrika, im mittleren Osten und in Teilen Asiens ist diese vorherrschend. Das Plattenepithelkarzinom der Harnblase wird als komplizierender Faktor mit dieser Erkrankung assoziiert (Colley et al., 2014). Doch auch in Europa ist es möglich, sich mit dem in tropischen und subtropischen endemisch vorkommenden Parasiten zu infizieren (Holtfreter et al., 2014) bzw. als praktizierender Arzt mit dieser Erkrankung konfrontiert zu werden. Theuring et al. untersuchten geflüchtete Minderjährige auf infektiöse Erkrankungen. Bei annähernd 20% der Getesteten Kinder aus dem Subsahara-Raum (n=68) lag eine Infektion mit Schistosomen vor (Theuring et al., 2016). Bei urogenitaler Tuberkuloseinfektion ist das Auftreten von Hämaturie ebenfalls möglich. Auch in Deutschland treten diese extrapulmonalen Manifestationen der Tuberkulose gehäuft auf, was mit dem Migrations- und Fluchtgeschehen in Verbindung gebracht werden kann (Richter et al., 2019). Überdies geht eine Nephrolithiasis ebenfalls gehäuft mit Hämaturien einher. In bis zu 20% der Fälle präsentiert sie sich jedoch ohne Anzeichen einer Blutung. Eine zeitliche Verbindung zwischen dem Symptombeginn der Nierensteine und der auftretenden Hämaturie wird beschrieben. So ist mit Progredienz der Symptome ein Ablassen der Hämaturie zu beobachten (Willis and Tewelde, 2019).

Tritt eine Hämaturie auf, ist eine Verursachung durch maligne Prozesse denkbar und bei Fragen zur Ätiologie mit einzubeziehen. Bei unentdeckten Malignomen des Urogenitaltraktes treten gehäuft schmerzlose Makrohämaturien auf, aber auch dysurische Beschwerden, wie z.B. Harndrang mit Entleerung geringer Harnmengen (Pollakisurie), präsentieren sich in Zusammenhang mit malignen Tumoren. Jedoch ist das kombinierte Auftreten irritativer Symptome und Hämaturien nicht spezifisch für maligne Erkrankungen, was infolgedessen die Diagnostik erschweren kann (Avellino et al., 2016).

In Deutschland zählt das Nierenzellkarzinom mit mehr als 90% der Fälle zu den häufigsten bösartigen Nierentumoren im Erwachsenenalter. Bei Kindern liegen gehäuft Nephroblastome (Wilms-Tumoren) vor, jedoch ist die Prävalenz von Nierenkarzinomen geringer als bei Erwachsenen. Im Jahr 2016 traten rund 14.640 Neuerkrankungen bösartiger Nierenerkrankungen auf (Robert Koch Institut, 2016).

Auch Traumata der Nieren können zur Hämaturie führen. Dabei sind die Nieren, die am häufigsten verletzten Organe des Urogenitaltrakts. Ursächlich hierfür sind stumpfe Bauchverletzungen durch Verkehrsunfälle mit Kraftfahrzeugen oder Stürze in etwa 70-95% der Fälle. Pfählungsverletzungen oder Verletzungen mit Schusswaffen sind ebenfalls zu erwähnen (Erlich and Kitrey, 2018).

1.3.2. Postrenale Ursachen

In vielen Ländern der Welt steigt die Zahl der durch Harnsteine verursachten Erkrankungen. So ist auch in Deutschland die Prävalenz und Inzidenz gestiegen. Laut einer Studie von Hesse et al. hatten annähernd 10% der 50-64-jährigen Männer bereits Harnsteine (Hesse et al., 2003) und in den Vereinigten Staaten von Amerika lagen bei einer von elf Personen Nierensteine vor (Scales et al., 2012). Neben Verletzungen der Harnleiter können auch Konkremete zu Hämaturien führen, wobei isolierte Verletzungen der Ureteren seltener vorkommen. In der Mehrheit der Fälle werden diese Traumen iatrogen verursacht, beispielsweise durch operative Eingriffe (Willis and Tewelde, 2019).

Je nach Lokalisation der Konkremete, finden verschiedene Begrifflichkeiten Anwendung. Urolithiasis ist gleichbedeutend mit der Präsenz eines Konkremets im urogenitalen Trakt, unabhängig von dessen Lage. Wie oben bereits erwähnt, spricht man bei vorliegenden Nierensteinen von Nephrolithiasis, wohingegen man das Vorhandensein von Konkrementen in Harnleitern als Ureterolithiasis bezeichnet (Tseng and Preminger, 2011).

Bewegt sich das Konkrement dabei von der Niere in den Ureter, so können sich neben kolikartigen Beschwerden auch Hämaturien präsentieren, dies ist jedoch nicht zwingend der Fall (Willis and Tewelde, 2019). Blasensteine kommen insgesamt seltener vor und machen etwa fünf Prozent der Harnsteine aus (Horsnell and Kinder, 2010).

Die Harnblase betreffende Ursachen für Hämaturien reichen von benignen Gründen, wie zum Beispiel Infektionen, bis hin zu malignen Geschehen. Harnwegsinfektionen können im gesamten Urogenitalsystem auftreten. Neben den erwähnten renalen Ursachen (siehe 1.3.1) finden sich weitere Hämaturie verursachende, entzündliche Erkrankungen. Wenngleich es asymptomatische Verläufe von Harnwegsinfektionen gibt, sind einige Symptome weit verbreitet und bei Zystitiden beobachtbar. Neben Pollakisurie und dysurische Beschwerden, treten Hämaturie ebenso wie suprapubische Schmerzen auf. Es werden infektiöse und nicht-infektiöse Harnblasenentzündungen hervorrufoende Geschehen charakterisiert. Für die meisten infektionsbedingten Harnwegsinfektionen ist das Bakterium *Escheria coli* ursächlich, wobei neben anderen Bakterien ebenso Viren oder Pilze Zystitiden verursachen können. Nicht infektionsbedingte Zystitiden können durch Strahlentherapie oder durch Chemotherapeutika hervorgerufen werden. Neben erhaltener Zytostatikatherapie mit Cyclophosphamid oder Ifosfamid kann es auch nach stattgehabter Bestrahlung zur hämorrhagischen Zystitis kommen, bei der persistierende diffuse, in der Intensität variable Schleimhautblutungen auftreten können (Avellino et al., 2016).

Je nach Altersgruppe oder Geschlecht lassen sich unterschiedliche Ursachen für Hämaturien feststellen. Eine weit verbreitete maligne Ursache stellt das Harnblasenkarzinom dar, welches weltweit an elfter Stelle der häufigsten Krebserkrankungen steht (Babjuk et al., 2019).

Es lassen sich verschiedene Tumore histologisch klassifizieren, wobei in mehr als 90% der Fälle ein Urothelkarzinom vorliegt. Damit stellt es die häufigste, aus dem Übergangsepithel der ableitenden Harnwege ausgehende, Form des Blasenkrebses dar. Daneben gibt es auch andere seltene Tumorentitäten, wie zum Beispiel Adenokarzinome sowie Plattenepithelkarzinome. Letztere finden sich häufiger in Endemiegebieten der Schistosomiasis wieder (DeGeorge et al., 2017). Tritt bei Patienten mit neu diagnostizierten Harnblasenkarzinom Makrohämaturie auf, ist dies im Vergleich zu Mikrohämaturie mit einem höheren Krankheitsstadium assoziiert (Ramirez et al., 2016).

Eine weitere Ursache der Hämaturie stellt die benigne Prostatahyperplasie dar, welche in der klinischen Praxis eine beachtliche Rolle spielt. Unter den Patienten mit Makrohämaturie liegt der Anteil derjenigen mit benigner Prostatahyperplasie bei 20%. Demnach ist bei auftretender Makrohämaturie die benigne Prostatahyperplasie, neben malignen Erkrankungen,

differentialdiagnostisch in Betracht zu ziehen (FOLEY et al., 2000). Wie auch die gutartige Prostatahyperplasie ist das Prostatakarzinom deutlich altersassoziiert und ebenfalls als Ursache von Hämaturien zu berücksichtigen. Neben Lungenkrebs ist es die zweithäufigste maligne Erkrankung des Mannes. Sichtbare Hämaturien bei Männern über dem 50. Lebensjahr gelten als suspekt und sind daher abklärungsbedürftig, wenngleich benigne Ursachen wie eine Prostatitis oder die eben erwähnte Hyperplasie ebenfalls zu Makrohämaturien führen können (Merriel et al., 2018).

Des Weiteren kommt es auch bei Verletzungen der Blase gehäuft zu Makrohämaturie. In 29% der Fälle treten dabei Blasentraumen und Beckenfrakturen gemeinsam in Erscheinung. Stumpfe Bauchtraumen führen in 1,6% der Fälle zu Verletzungen der Harnblase. Sowohl intra- als auch extraperitoneale Blasenrupturen können auftreten, wobei letztere nahezu 60% der Verletzungen ausmachen. Auch Harnleiter und die Harnröhre können durch Traumen Schäden nehmen, die sich unter anderem mit dem Auftreten von Hämaturie offenbaren (Morey et al., 2014).

Schätzungsweise 75% der Ureterverletzungen sind iatrogen verursacht. Dabei spielen laparoskopische ebenso wie offen-chirurgische Eingriffe, beispielsweise in der Gynäkologie und Urologie, eine Rolle. Medizinische Interventionen, die für diagnostische oder therapeutische Zwecke erforderlich sind, wie zum Beispiel die Entfernung von Konkrementen mittels flexiblem Ureterskops, können Verletzungen verursachen (Esparaz et al., 2015).

Während einer stationären Krankenhausbehandlung werden ein Viertel der hospitalisierten Patienten transurethral katheterisiert und im Zuge dessen entstehen in ungefähr 0,3% der Fälle Verletzungen (Kashefi et al., 2008). Aufgrund anatomischer Besonderheiten, wie zum Beispiel physiologische Engstellen, sind Blasenkateter assoziierte Verletzungen während der Kathetereinlage bei männlichen Patienten im Allgemeinen häufiger zu finden. Fälschliche intraurethrale Blockung des Blasenkateters, ebenso wie das Verursachen eines falschen Lumens, werden als häufige Ursachen der Harnröhrenverletzung beschrieben (Davis et al., 2016).

1.3.3. vaskuläre Ursachen

Neben den genannten existieren auch seltenere Erkrankungen, welche für Hämaturien ursächlich sein können. Ein seltener Grund für Makrohämaturien stellt die uretero-arterielle Fistel dar, bei der es infolge von fibrotischen Umbauprozessen durch Inflammation zu lokalen Wandschäden des Harnleiters sowie der Arterie kommt. Typischerweise wird dies nach Bestrahlungstherapien, operativen Eingriffen im Becken oder bei längerer Liegedauer von

Harnleiterschienen beobachtet. Neben Makrohämaturie präsentieren sich diese Patienten auch mit Flankenschmerzen und Anämie (Luther et al., 2014).

Ebenfalls Hämaturie auslösend, stellt sich der Niereninfarkt als seltene Ursache dar. Kardiovaskuläre Vorerkrankungen, wie zum Beispiel koronare Herzkrankheit sowie Vorhofflimmern, können zu thrombembolischen Verschlüssen der Nierengefäße und infolgedessen zu Hämaturien führen (Yang et al., 2016). Weiterhin werden arteriovenöse Malformationen der Nieren ebenfalls mit Hämaturien assoziiert. Diese abnormen Verbindungen zwischen intrarenalen Arterien und Venen können angeboren oder erworben sein (Gandhi et al., 2015).

1.3.4. Medikamentenassoziierte und scheinbare Hämaturie

Die pharmakologische Therapie spielt in der Medizin eine wichtige Rolle. Eingesetzte Thrombozytenaggregationshemmer sowie Antikoagulanzen werden u.a. zur Therapie und Prävention von thromboembolischen Ereignissen von Gefäßerkrankungen eingesetzt. Eine bedeutende Komplikation dieser Arzneimittel stellen Schleimhautblutungen dar, welche sich als Hämaturie darstellen können (Antoniewicz et al., 2012).

Die eingesetzten gerinnungshemmenden Arzneimittel werden in direkte und indirekte Antikoagulanzen eingeteilt. Erstere beeinflussen die Aktivität der Gerinnungsfaktoren unmittelbar, wie beispielsweise Thrombininhibitoren, während zweite indirekt über die Synthese der Gerinnungsfaktoren oder aber über die zur Aktivierung der Gerinnung benötigten Kofaktoren inhibierenden Einfluss nehmen, wie zum Beispiel Vitamin-K-Antagonisten. Eine weitere Klassifizierung kann über Applikationsformen erfolgen, wobei orale und parenterale Antikoagulanzen unterschieden werden. Zu den parenteral wirksamen Medikamenten zählen die indirekt wirkenden Heparine ebenso wie direkte Thrombininhibitoren, beispielsweise Hirudin oder Argatroban. Dem gegenüber sind die oralen antikoagulatorisch wirksamen Arzneimittel zu erwähnen. Ihnen zugehörig die Vitamin-K-Antagonisten, Thrombin- sowie Faktor-X-Inhibitoren (Pöttsch, 2013).

Hierzulande wird als Vitamin-K-Antagonist (VKA) überwiegend Phenprocoumon verwendet, während im englischsprachigem Teil Nordamerikas vorwiegend Warfarin eingesetzt wird. Da VKA eine geringe therapeutische Breite aufweisen und die notwendige Dosierung sehr variabel sein kann, ist eine Überwachung der zu Antikoagulation nötigen Dosis vorzunehmen. Dies ist über den INR-Wert (International Normalized Ratio) umsetzbar. Abhängig von der Indikation,

liegt der Zielbereich des INR-Wertes häufig zwischen zwei und drei, kann jedoch bei mechanischem Herzklappenersatz höher liegen (Sucker et al., 2019).

Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen (NOAK), zu denen der Thrombininhibitor Dabigatran-Etexilat zählt, finden seit geraumer Zeit vermehrt Anwendung. Zudem gibt es mit Rivaroxaban, Apixaban sowie Edoxaban direkte Hemmstoffe des aktivierten Gerinnungsfaktors X. Im Vergleich zu den VKA ist die routinemäßige Kontrolle von Laborparametern bei den NOAK nicht vorgesehen, wenngleich Messungen der Arzneistoffspiegel mittlerweile möglich sind. (Sucker et al., 2019).

Neben anderen zählen zu den Thrombozytenaggregationshemmern (TAH) Acetylsalicylsäure, ein Cyclooxygenase-Hemmstoff, ebenso wie die ADP-Rezeptor-Inhibitoren Clopidogrel, Ticagrelor und Prasugrel ((Satasivam et al., 2012) (Wallis et al., 2017)).

Laut Literatur bedarf es bei auftretender Hämaturie unter Einnahme von Antikoagulantia weiterer Diagnostik, da die Medikamenteneinnahme primär nicht als Erklärung der Hämaturie verstanden wird (Satasivam et al., 2012). Jedoch wird zur kritischen Hinterfragung der Notwendigkeit weiterer, mitunter invasiver Diagnostik geraten, insbesondere bezüglich des Einflusses von gerinnungshemmenden Medikamenten auf die vorhandene Hämaturie (Antoniewicz et al., 2012).

Neben den genannten Ursachen kann sich der Urin auch ohne Beimengungen von Erythrozyten verfärben und eine Hämaturie vortäuschen. Präsentiert sich der Überstand des Urins nach dessen Zentrifugation weiterhin rot, ohne Nachweis von Erythrozyten, so sind neben weiteren sowohl die Myoglobinurie als auch die Hämoglobinurie als Ursachen in Betracht zu ziehen. Arzneimittel als auch einige Nahrungsmittel können den Urin rot verfärben und damit eine echte Hämaturie vortäuschen (Horstmann et al., 2014).

Zu den Arzneimitteln welche zu blutähnlichen Verfärbungen des Urins führen können, zählen unter anderem: Rifampicin, Metronidazol, Nitrofurantoin, Phenytoin, Warfarin, Azathioprin, Doxorubicin, Riboflavin. Unter den Nahrungsmitteln gelten besonders rote Beete, Blau- und Brombeeren sowie Rhabarber als den Urin blutähnlich färbende Agenzien (Willis and Tewelde, 2019)

Akute Muskelverletzungen, zum Beispiel durch Verbrennungen oder intensives Training, können zu starker Erhöhung von Kreatinkinase und Myoglobin im Serum führen. Steigt nun die Serumkonzentration des normalerweise durch die Niere rückresorbierten Myoglobins stark an, so wird es renal ausgeschieden, was sich als Myoglobinurie niederschlägt (Schifman and Luevano, 2019).

1.4. Diagnostik

Bei jedweder Form der Hämaturie besteht eine Notwendigkeit zur Abklärung dieser, jedoch ist dabei auf die Verhältnismäßigkeit und Sinnhaftigkeit der durchzuführenden diagnostischen Maßnahmen zu achten. Nicht bei allen Patienten ist eine umfangreiche und zum Teil invasive Diagnostik erforderlich, insbesondere bei fehlenden Risikofaktoren für maligne Erkrankungen des Urogenitalsystems.

Zu Beginn gilt es die Anamnese zu erheben, um primär eine Orientierung über mögliche Symptome zu erlangen, aber auch um erste Überlegungen zur möglichen Ursache der Hämaturie anstellen zu können. Neben Ernährungs- und Lebensgewohnheiten, wie zum Beispiel Rauchen, sind auch Dauer und Art der Hämaturie in Erfahrung zu bringen. In Anbetracht der Vielzahl an möglichen Ursachen sind neben einer ausführlichen Medikamentenanamnese auch vorbestehende Erkrankungen zu explorieren, um Rückschlüsse auf die Genese der Hämaturie und etwaige Risikofaktoren (siehe Tabelle 1) für Malignome zuzulassen (Horstmann et al., 2014).

1.4.1. Körperliche Untersuchung

Neben einer ausführlichen Anamnese ist eine gründliche körperliche Untersuchung des Patienten ebenso notwendig, um erste Erkenntnisse über die körperliche Verfassung zu erlangen und so auf mögliche lebensbedrohliche Ereignisse, wie z.B. hypovolämischer Schock als Folge von Blutverlusten, reagieren zu können. Dabei können wohlmöglich raumfordernde Prozesse ebenso wie eine prall gefüllte Harnblase palpiert werden. Ergänzend ist die Untersuchung der äußeren Genitalien vorzunehmen. Unter Umständen kann bei Frauen eine sich anschließende gynäkologische Untersuchung sinnvoll sein, insbesondere wenn der

Tabelle 1: Übersicht der Risikofaktoren maligner Erkrankungen des Urogenitaltrakts bei Patienten mit Mikrohämaturie

*Die Tabelle wurde nach Nielsen and Qaseem, 2016 modifiziert.

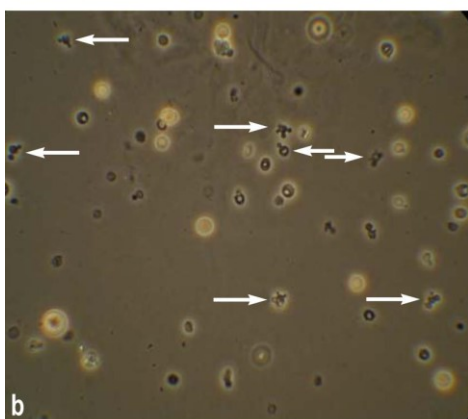
Risikofaktoren für maligne Erkrankungen des Urogenitaltraktes bei Patienten mit Mikrohämaturie *
Männliches Geschlecht
Alter > 35 Jahren
Raucher (aktuell/ehemals)
Exposition gegenüber Chemikalien/ Lösungsmittel (Aromatische Amine, Benzole)
Analgetikaabusus
Z.n. Makrohämaturie
Andere urologische Erkrankungen/ Beschwerden: rezidivierende Infekte des Harntrakts, irritative Miktionsbeschwerden
Z.n. Beckenbestrahlung / Exposition gegenüber Chemotherapie
Z.n. dauerhafter Harnableitung (tranurethral/ suprapubisch)

Verdacht auf einen nicht urethralen Blutabgang besteht und eine Blutung vaginalen Ursprungs vermutet wird (Hicks and Li, 2008).

1.4.2. Urinuntersuchungen

Zur diagnostischen Abklärung eines sichtbaren rotgefärbten Urins oder aber bei bestehendem Verdacht auf eine Hämaturie stehen unterschiedliche Methoden zur Verfügung, wenngleich die Empfehlungen zur Durchführung und Art der Untersuchung je nach Leitlinie variieren können. Die Nutzung von Urinstreifentests wird zum Teil empfohlen, während einige Leitlinien, wie zum Beispiel die kanadische Leitlinie zum Umgang mit Patienten mit Mikrohämaturie, die mikroskopische Sedimentuntersuchung des Urins präferieren (Schmitz-Dräger et al., 2016).

An den Urinteststreifen befinden sich mit Hämoglobin reagierende Agenzien, die durch die Peroxidasewirkung des Hämoglobins einen Farbumschlag auf dem Streifenpapier hervorrufen und so das Vorhandensein von Blut anzeigen. Dabei liegt die Nachweisgrenze von handelsüblichen Tests (z.B. Combur®- oder Sangur®-Test) bei 5-10 Erythrozyten pro Mikroliter. Allerdings reagieren Urinteststreifen sowohl auf Erythrozyten und Hämoglobin als



auch auf Myoglobin, was eine sichere Unterscheidung zwischen Hämoglobinurie und Myoglobinurie unmöglich macht. Zur Klärung differentialdiagnostischer Überlegungen und Abgrenzung eignet sich hier die Zentrifugation von Blutserum, welches sich bei einer Myoglobinurie im Vergleich zu Hämoglobinurie nicht rot tingiert präsentiert. Ungeachtet dessen können Urinteststreifen auch Hinweise über bestehende Harnwegsinfektionen oder Proteinurie liefern (Rathert and Roth, 2007).

Schließlich lässt sich mittels Teststreifen allein keine Hämaturie diagnostizieren. Hier eignet sich die mikroskopische Untersuchung des Urinsediments (Lambert, 2013).

Abbildung 1: Erythrozytenmorphologie in Patienten mit glomerulärer Hämaturie

Abbildung **1a** zeigt einen Erythrozytenzylinder in einem Urinsediment neben einigen Erythrozyten. Erythrozytenzylinder sind typisch bei Glomerulonephritis (GN) und Vaskulitis.

Abbildung **1b** zeigt ringförmige Akantozyten mit bläschenähnlichen Protrusionen. Akantozyten sind typisch bei glomerulären Schäden durch GN oder Vaskulitis. Phasenkontrastmikroskopie, 640fache Vergrößerung (Bild: Bolenz et al., 2018)

Werden dabei aus einer ordentlich gewonnenen Urinprobe mehr als drei Erythrozyten pro Gesichtsfeld entdeckt, gilt die Mikrohämaturie als diagnostiziert (Barocas et al., 2020). Mikroskopisch nachgewiesene dysmorphe Erythrozyten sowie Akantozysten (siehe Abb. 1) untermauern das Vorliegen von Erythrozyten glomerulären Ursprungs und geben Hinweis auf eine glomeruläre Hämaturie (Khanna, 2011).

Prinzipiell ist das Auftreten von Mikro- ebenso wie Makrohämaturie in Verbindung mit dysurischen Beschwerden oder Infektzeichen wie z.B. Fieber bei jeder Harnwegsinfektion denkbar (Horstmann et al., 2014). Bei klinischem Verdacht auf eine Harnwegsinfektion ist es möglich Urinproben mikrobiologischen Untersuchungen zu unterziehen. Mittels Urinkultur können so bakterielle Erreger in der Urinprobe kulturell angezchtet und untersucht werden (Kouri et al., 2000). Überschreiten dabei maximal zwei uropathogene Erreger die Keimzahl von 10^5 KbE/ml, ist dies ein deutlicher Hinweis auf eine vorliegende Harnwegsinfektion (Gatermann et al., 2005).

Die zytologische Untersuchung des Urins kann bei der Aufklärung von Hämaturien behilflich sein, wenngleich wirtschaftliche Aspekte und Aussagekraft vorliegender Ergebnisse den flächenhaften Einsatz limitieren. In Hinblick auf die Entdeckung von malignen Erkrankungen, wie z.B. das Urothelkarzinom, hängt die Sensitivität der Urinzytologie maßgeblich vom Differenzierungsgrad der untersuchten Zellen ab. Der Befund der Untersuchung kann zudem Schwankungen unterliegen, insbesondere bei vorliegender Kontamination der Urinprobe. Eine initiale Abklärung der Hämaturie mittels Urinzytologie allein ist deshalb nicht zu empfehlen (Viswanath et al., 2008).

1.4.3. Labor

Neben der initialen Kontrolle der Vitalparameter ist die Untersuchung einiger Laborparameter sinnvoll, um bei der Suche der auslösenden Faktoren der Hämaturie behilflich zu sein. Durch Analyse des Blutbildes können behandlungsbedürftige anämische oder thrombopenische Zustände detektiert werden. Um die Funktionsweise der Niere abzuklären, eignet sich die Erfassung von Kreatinin und Harnstoff im Serum (Sokolosky, 2001). Im Zuge weiterer Diagnostik ist die Überprüfung der Nierenfunktion sinnvoll, da sie bei der Auswahl des geeigneten bildgebenden Verfahrens ein limitierender Faktor sein kann (Horstmann et al., 2014).

1.4.4. Zystoskopie und andere bildgebende Verfahren

Zur Abklärung des unteren Harntraktes bei einer Makrohämaturie ist die Durchführung einer Zystoskopie nach aktueller Lehrmeinung als Goldstandard anzusehen (Rogers et al., 2007). Dabei sind die individuellen Risikofaktoren für maligne Erkrankungen (siehe Tabelle 1) zu berücksichtigen. Bei Patienten, die älter als 40 Jahre sind, wird die Durchführung einer Zystoskopie zur initialen Klärung der Hämaturie empfohlen, ebenso bei jüngeren Patienten mit Risikofaktoren für maligne Erkrankungen des Harntraktes. Liegen keine Risikofaktoren vor und sind die Betroffenen unter 40 Jahren, so sollte gemeinsam mit dem Betroffenen und gemäß klinischer Einschätzung des Arztes über eine Zystoskopie entschieden werden (Grossfeld et al., 2001b).

Die Untersuchung des oberen Harntraktes lässt sich u.a. durch die CT- und MR-Urographie, die Ausscheidungsurographie sowie Sonographie realisieren, wobei der jeweilige diagnostische Einsatz aufgrund verschiedener Eigenschaften variiert (Horstmann et al., 2014). Die Computertomographie eignet sich besonders für die Darstellung von Konkrementen sowie renalen und perirenalen raumfordernden Prozessen und Infektionen. Wohingegen zystische Veränderungen vor allem mittels Ultraschall detektiert werden können. Die Detektion von soliden Läsionen mit einem Durchmesser von <3 cm limitiert den Einsatz der Sonographie jedoch. Als weitverbreitetes, altbewährtes Diagnostikum wird die Ausscheidungsurographie eingesetzt. Da hier nicht zwischen soliden und zystischen Prozessen unterschieden werden kann, wird die Ausscheidungsurographie häufig in Kombination mit sonographischen Untersuchungen durchgeführt. Zudem ist die Sensitivität der Untersuchung stark von der Größe des raumfordernden Prozesses abhängig, was den Einsatz weiterer diagnostischer Mittel nach sich ziehen kann (Grossfeld et al., 2001b). Eine retrograde Darstellung der Ureteren ist durch die Pyeloureterographie möglich, bei der ggf. Proben von Spülflüssigkeit gewonnen und zytologisch untersucht werden können. Biopsien suspekter Areale können durch eine Ureterorenoskopie realisiert werden. Diese beiden Verfahren eignen sich besonders bei reduzierter Nierenfunktion und Kontrastmittelunverträglichkeiten (Patschan et al., 2008).

1.5. Therapie

Die notwendige Behandlung einer Hämaturie richtet sich nach der zugrundeliegenden Ursache bzw. nach dessen Erkrankung. Hämodynamisch wirksame Blutungen kommen zwar selten bei Makrohämaturien vor, bedürfen jedoch einer umgehenden kreislaufstabilisierenden Therapie,

beispielweise durch Substitution von Blutprodukten oder Infusionen. Durch transurethraler Einlage eines Spülkatheters wird zum einen einer Harnretention vorgebeugt und zum anderen kann dem Auftreten einer Harnblasentamponade durch intermittierender oder kontinuierlicher Spülung entgegengewirkt werden. Bei vorhandener Schmerzsymptomatik sollte zudem eine adäquate Schmerztherapie etabliert werden. Sofern Infektionen der Harnwege vorhanden sind, kann eine Antibiotika-Therapie notwendig sein. Invasivere operative Therapieoptionen, wie z.B. transurethrale Resektionen von Gewebe an Blase oder Prostata oder Elektrokoagulation von Blutungsquellen in der Harnblase, orientieren sich ebenfalls an den auslösenden Faktoren und stehen bei der Behandlung von Makrohämaturiepatienten zur Verfügung (Schrader, 2018).

2. Methoden

2.1. Patientenkollektiv und Studienart

Bei der vorliegenden Arbeit wurden die Daten retrospektiv erhoben und analysiert. Dazu wurden sämtliche Patienten mit der Einweisungsdiagnose Makrohämaturie (MHU) identifiziert, welche sich im Zeitraum von Januar 2013 bis Dezember 2018 in stationärer Behandlung in der urologischen Klinik der Universitätsmedizin Rostock befanden. Patienten, welche eine ambulante Therapie erhielten, wurden ausgeschlossen.

Anhand des Klassifikationssystems ICD-10 (ICD engl. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) wurde für die medizinische Diagnose Makrohämaturie folgende ICD-Kodes ermittelt: „R31- nicht näher bezeichnete Hämaturie“ und „N02-Rezidivierende und persistierende Hämaturie“ (WHO and DIMDI, 2018).

Einige Patienten erschienen doppelt, da sich sowohl eine Kodierung mit R31 als auch N02 fand. Um nachfolgende statistische Untersuchungen valide durchführen zu können, wurde in diesen Fällen lediglich die Kodierung R31 gewertet und so eine Doppelung von Patienten entgegengewirkt.

2.2. Verwendete Software

Bei der Erfassung und Analyse, der für diese Arbeit notwendigen Daten, fanden verschiedene Softwareprogramme Anwendung. Überdies wurde die Einsicht von Papierakten erforderlich. Verwendete Programme werden nachstehend kurz erläutert.

- *SAP*: Das Programm dient in der Universitätsmedizin Rostock (UMR) als Patienten-Management-System. In der vorliegenden Arbeit konnten hierüber Informationen zur Aufenthaltsdauer und Behandlungsform gewonnen werden, welche für das Auswählen der stationären Fälle essentiell waren. Außerdem waren diese Informationen für das Auffinden der Patientenakten durch Archivare relevant.
- *Microsoft Excel*: Die für diese Arbeit erhobenen Daten wurden mit Hilfe von Microsoft Excel erfasst und für die spätere Weiterverarbeitung im Statistikprogramm vorbereitet. Des Weiteren wurden sämtliche Abbildungen dieser Arbeit mit *Excel* erstellt.

- *SPSS 27*: Die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde unter Zuhilfenahme der Statistiksoftware *IBM SPSS 27* realisiert.
- *Swisslab*: In der UMR wird das Laborprogramm *Swisslab* verwendet, um Laborparameter und mikrobiologische Befunde zu verwalten. Unter dessen Zuhilfenahme konnten Einblicke in die relevanten Laborparameter und Befunde gewonnen werden.

2.3. Begriffserklärung

Einige Begriffe finden in dieser Studie des Öfteren Verwendung und werden daher nachfolgend kurz erläutert.

- **Patient**: Bei der Erfassung der Daten wurde jede Person nur einmal in die Statistik aufgenommen. Zu jedem Patienten wurden weitere personenbezogene Daten, u.a. Alter und Geschlecht, miterfasst.
- **Aufenthalt**: Hierbei ist die stationäre Behandlung gemeint. Liegen mehrere Aufenthalte eines Patienten vor, so wurde die erstmalige Konsultation bzw. Krankenhausaufnahme ausgewählt. Um einen Informationsverlust entgegen zu wirken, wurde der Begriff Episode eingeführt.
- **Episode**: Dies meint hier rezidivierende stationäre Aufenthalte. Wurden Patienten im gleichen Jahr mehrmals aufgenommen, wurde dies vermerkt. Folgten weitere stationäre Aufenthalte in unterschiedlichen, darauffolgenden Jahren, so wurden diese Aufenthalte zusammen mit den Krankenhausaufhalten im Aufnahmejahr als Episoden angegeben.
- **Fall**: Jeder Patient und dessen stationärer Aufenthalt wird in der vorliegenden Arbeit als Fall bezeichnet. Dabei fließen sämtliche erhobene, patientenbezogene Daten mit ein. Jedem Fall ist in der Datentabelle eine Zeile zugeordnet.

2.4. Ermittlung der Daten

Anhand der ICD-Kodes (siehe 2.1 Patientenkollektiv) wurden sämtliche Patienten mit der Einweisungsdiagnose Makrohämaturie im Untersuchungszeitraum von Januar 2013 bis Dezember 2018 ermittelt. So ergab sich anfänglich eine Fallzahl von $n = 2768$. Anschließend konnte unter Zuhilfenahme des Programms SAP das Patientengut weiter selektiert werden. Personenbezogene Daten wie Name, Geburtstag und Aufnahmezeitraum lieferten die erforderlichen Daten, um nach erteilter Einwilligung des Klinikdirektors, die Papierakten der einzelnen Patienten im Archiv anfordern zu können. Bei einigen Fällen konnten entweder keine dazugehörigen Papierakten im Archiv ausfindig gemacht werden oder aber es stellte sich bei der Datenerhebung heraus, dass die Akten unvollständig waren, sodass diese ($n = 11$) ausgeschlossen wurden. Nach Bereinigung der Fälle durch Anwendung von Ein- und Ausschlusskriterien, ergab sich eine Fallzahl von $n = 468$.

2.5. Erhobene Daten

Nach Identifikation der für die vorliegende Arbeit relevanten Fälle, erfolgte die Dokumentation anhand einer Datentabelle in *Excel*. Eine Eingabemaske mit Freitext-Feld wurde angelegt, um mögliche fallspezifisch auftretende Merkmale erfassen zu können. Jedem Patienten wurde eine Zeile in der Datentabelle zugeordnet und mit einer Fallnummer versehen. Folgende Daten wurden erhoben:

- Patienten ID
- Geschlecht
- Alter
- Aufnahmejahr und Anzahl der Aufnahmen im Aufnahmejahr
- Liegedauer in der universitären urologischen Klinik der Universitätsmedizin Rostock (UUK) und Universitätsmedizin Rostock (UMR)
- Urologische Diagnosen
- Relevante Arzneimittel
- Verwendung von harnableitenden Systemen wie z.B. transurethraler Dauerkatheter
- Sonografiebefunde (Tamponade? Tumor?)
- Therapie (z.B. transurethrale Eingriffe an Blase/ Prostata)
- Laborparameter: Hb, HK, Erythrozyten, Thrombozyten, INR, pTT, Kreatinin, Harnstoff

- Mikrobiologischer Befund von Urinkultur
- Befund von Spülzytologien
- Befunde von weiterführender diagnostischer Bildgebung wie z.B. CT, MRT

Zu Beginn der Datensammlung wurden für die vorliegende Arbeit aus Gründen der Praktikabilität mehrere Daten erfasst. Im Verlauf stellten sich einige Parameter bzw. Merkmale als relevanter heraus und so wurden die anfänglich gesammelten Daten nicht gänzlich statistisch ausgewertet. Der Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist es, mögliche Ursachen für die auftretende und zur Krankenhauseinweisung führende MHU zu finden. Weiterhin werden anhand dessen, Rückschlüsse auf mögliche beeinflussende Faktoren gezogen. Dazu wurden Infektionen des Urogenitaltrakts, benigne sowie maligne Tumoren erfasst, welche mit der Hämaturie in Verbindung stehen könnten. Außerdem wurden die Hb-Wirksamkeit und das Vorhandensein von harnableitenden Systemen bei der MHU untersucht. Die Erfassung blutungsrelevanter Arzneimittel spielte ebenfalls eine Rolle (siehe 1.3.Ursachen).

2.6. Urologische Diagnosen

Sämtliche urologischen Diagnosen wurden als Patientenmerkmal erfasst. Dabei wurden anhand der Papierakten der einzelnen Patienten, relevante urologische Vorerkrankungen mitaufgenommen. Dazu zählten Infektionen, Tumorerkrankungen sowie das Vorhandensein von Konkrementen im Harntrakt. Geschlechtsspezifische Diagnosen wie beispielsweise Prostatavariizen oder benigne Prostatahyperplasie wurden ebenfalls erhoben. Zudem wurden vorangegangene medizinische Interventionen, wenn sie ursächlich in Betracht zu ziehen waren, miterfasst. Hierunter fielen die Anlage oder der Wechsel von harnableitenden Systemen, transurethrale Interventionen, wie z.B. Zystoskopien oder Resektionen, sowie selbst- oder fremdbeigebrachte Dislokationen der harnableitenden Systeme. Im Zuge der Datenanalyse wurden Diagnosen von geringer Häufigkeit ($n < 5$) zusammengefasst.

2.7. Statistik

In dieser retrospektiven Arbeit wurde für die Auswertung der Daten das Statistikprogramm *IBM SPSS 27* verwendet. Dabei ließen sich die erhobenen Variablen qualitativen sowie quantitativen Kategorien zuweisen. Zur Charakteristik qualitativer Merkmale wurden sowohl absolute als auch relative Häufigkeiten genutzt. Bei den quantitativen Merkmalen konnten weitere statistische Kenngrößen verwendet werden. Dazu zählen Beobachtungsanzahl (n), Minimum (Min), Maximum (Max), Mittelwert (\bar{x}), Standardabweichung des Mittelwertes (s) und Median (M).

Die Ergebnisse wurden teilweise durch Grafiken visualisiert. Dabei fanden Angaben der relativen als auch absoluten Häufigkeiten Anwendung. Mitunter wurden auch beide Varianten angegeben, wenn dies dem besseren Verständnis dient.

Nach der deskriptiven Statistik wurden, unter Zuhilfenahme der ermittelten Kenngrößen, Tests der schließenden Statistik angewandt. Hierfür wurde der Fehler erster Art auf $\alpha=0,05$ festgelegt. Je nach Eigenschaften der zu untersuchenden Variablen wurden verschiedene Tests durchgeführt. Hierzu zählten der Mann-Whitney-U-Test sowie der Chi-Quadrat-Test. Letzterer wurde bei erwarteten Häufigkeiten von kleiner fünf und dichotomer Merkmalsausprägung durch den exakten Fisher-Test ersetzt Da parametrische Tests eine Normalverteilung der Variablen voraussetzen, wurde diese vorab mit Hilfe des Kolmogoroff-Smirnov-Tests untersucht. Unter Zuhilfenahme der Rangkorrelation nach Spearman konnten nicht normalverteilte Variablen auf lineare Zusammenhänge untersucht werden.

2.6. Sonstiges

Der Vereinfachung dienend wird auf die simultane Verwendung weiblicher und männlicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche personenbezogene Substantive gelten ausnahmslos für beide Geschlechter und werden stets mitgelesen.

3. Ergebnisse

Im untersuchten Zeitraum von Januar 2013 bis Dezember 2018 wurden in der urologischen Klinik der Universitätsmedizin Rostock insgesamt 2768 Konsultationen aufgrund von Hämaturien verzeichnet. Nach der im Methodenteil beschriebenen Vorgehensweise wurden insgesamt 468 Fälle selektiert. Die ermittelten Daten wurden mit SPSS 27 analysiert. Beginnend mit allgemeinen Kennzahlen und Charakteristika der untersuchten Kohorte, folgt anschließend die Untersuchung der im möglichen Zusammenhang stehenden Ursachen der Makrohämaturie sowie weitere Gegenüberstellungen einiger Variablen.

Die untersuchten Variablen wurden eingangs einer Testung auf Normalverteilung unterzogen, um so die geeigneten Tests auswählen zu können. Die Variablen Alter, Krankenhausverweildauer, Anzahl der Makrohämaturie-Episoden, Hämoglobin-Wert sowie der INR-Wert waren laut Kolmogoroff-Smirnov-Test nicht normalverteilt.

3.1. Alter und Geschlecht

Die Patienten mit Makrohämaturie bedingten stationären Krankenhauseinweisungen waren mit einem Anteil von 78 % größtenteils männlichen Geschlechts ($n = 365$). Das durchschnittliche Alter der untersuchten Kohorte betrug 76,48 Jahre ($s = 11,94$), wobei das mittlere Alter der betroffenen Frauen ($n = 103$; $\bar{x} = 76,53$) dem der Männer ähnelte ($\bar{x} = 76,46$). Es wurde ein Minimum von 20 und ein Maximum von 96 beobachtet. Um eine detailliertere Betrachtungsweise der Altersverteilung zu ermöglichen, wurden dekadisch gestaffelte Altersgruppen gebildet und in Abbildung 2 dargestellt.

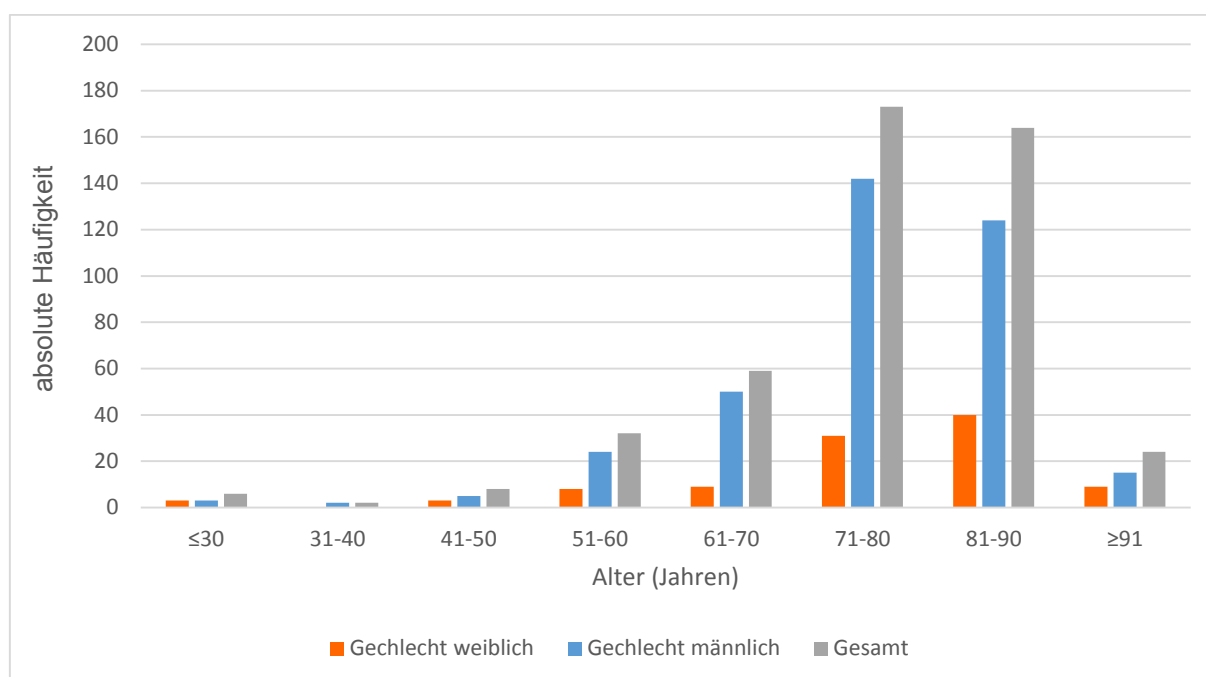


Abbildung 2: Altersverteilung der Patienten mit Makrohämaturie

Die Abbildung zeigt die Altersverteilung der Patienten. Die Darstellung der absoluten Häufigkeiten erfolgt sowohl für beide Geschlechter als auch für die gesamte Kohorte.

Mit 77,1 % waren mehr als die Hälfte der Patienten zwischen 71 und 90 Jahren alt. Die Altersgruppe der 71 bis 80-Jährigen stellte mit 37 % den größten Anteil ($n = 173$) dar. Einen nicht unerheblichen Teil ($n = 164$) der Kohorte bildeten zudem die 81 bis 90-Jährigen mit 35 %. Des Weiteren konnte bis zur Gruppe der 71 bis 80-Jährigen eine kontinuierliche Steigerung des Anteils der Patienten mit Makrohämaturie pro Dekade, mit Ausnahme in der Altersgruppe der 31 bis 40-Jährigen, beobachtet werden. In allen dekadisch gestaffelten Altersgruppen sind Betroffene männlichen Geschlechts in überwiegendem Maße vertreten. Lediglich bei den Makrohämaturiepatienten ≤ 30 Jahren sind beide Geschlechter zu gleichen Anteilen ($n = 6$) vertreten. Unter den drei Patienten zwischen 31 und 40 Jahren befand sich keine Frau, wohingegen das weibliche Geschlecht in allen anderen Altersgruppen vertreten war.

3.2. Krankenhausaufenthalt und Verweildauer

Der Krankenhausaufenthalt und die damit einhergehende Verweildauer sind ebenfalls Bestandteile der Datenerhebung und wurden für alle 468 Fälle ausgewertet. Dabei zeigte sich, dass einige Patienten erst auf anderen Stationen der Universitätsmedizin Rostock (UMR) aufgenommen wurden, ehe die Aufnahme in die universitäre urologische Klinik (UUK)

erfolgte. Um einen möglichen Informationsverlust entgegenzuwirken, erfolgte die separate Betrachtung der Verweildauer sowohl in der UMR, als auch in der UUK für alle Patienten. Die mittlere Verweildauer in der Universitätsmedizin Rostock (UMR) betrug 6,83 Tage ($s = 6,71$), während die stationäre Behandlung in der universitären urologischen Klinik (UUK) im Mittel 6,45 Tage ($s = 6,34$) betrug. Sowohl in der UMR als auch in der UUK wurde ein Minimum von einem Tag und ein Maximum von 62 Tagen beobachtet.

Da sowohl die Verweildauer in der UMR und UUK als auch das Alter nach statistischer Testung keine Normalverteilung aufwiesen, erfolgte die Berechnung des Rangkoeffizienten nach Spearman. Es ergab sich kein statistischer Zusammenhang zwischen Alter und Verweildauer in der UMR ($Rho = 0,06$; $p = 0,219$) sowie zwischen Alter und Verweildauer in der UUK ($Rho = 0,06$; $p = 0,169$).

Im Untersuchungszeitraum vom Januar 2013 bis Dezember 2018 wurden insgesamt 468 Fälle mit notfallmäßiger Krankenhauseinweisung bei Makrohämaturie beobachtet. Dabei ähnelten sich die Fallzahlen in den unterschiedlichen Aufnahmejahren ($\bar{x} = 78$). Einen Überblick über die genaue Verteilung der Fälle gibt Abbildung 3.

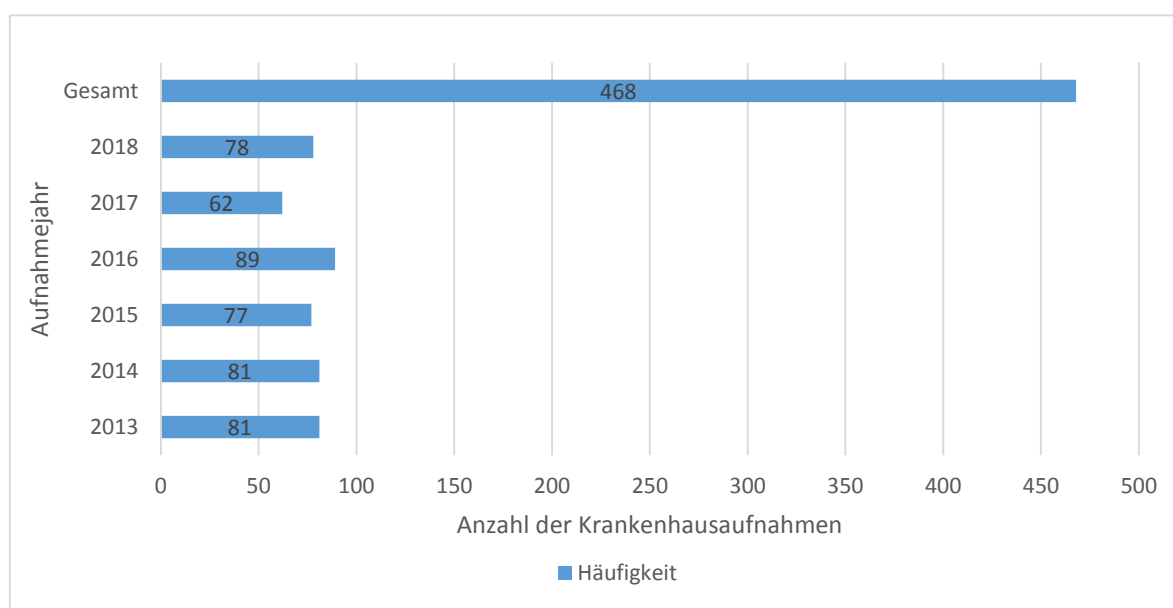


Abbildung 3: Anzahl der stationären Fälle im Aufnahmejahr

Die Abbildung zeigt die Verteilung der Fallzahlen im Untersuchungszeitraum. Die Darstellung der absoluten Häufigkeiten erfolgt für die gesamte Kohorte.

Ausgehend von der gesamten Kohorte zeigte sich bei 84,4 % der Fälle ($n = 395$) eine einmalige Makrohämaturie bedingte Krankenhauseinweisung in der UUK. Die übrigen 15,6 %

präsentierten sich im Untersuchungszeitraum mit rezidivierenden Makrohämaturie bedingten Krankenhauseinweisungen.

3.3. Rezidivierende stationäre Aufenthalte

In der Gruppe der Patienten mit wiederholten Episoden von stationär behandelten Makrohämaturien ($n = 73$) lag der Anteil des männlichen Geschlechts, wie bereits für die gesamte Kohorte beschrieben, deutlich über dem des weiblichen Geschlechts (81,3%). Ferner wurden das Alter und die Anzahl der Episoden hinsichtlich eines linearen Zusammenhangs untersucht. Dabei konnte keine lineare Korrelation festgestellt werden ($Rho = 0,042$; $p = 0,367$). Die Patienten, bei denen es zu rezidivierenden Makrohämaturie-Episoden kam, waren im Mittel 78,15 Jahre alt ($s = 9,18$). Die durchschnittliche Anzahl an Makrohämaturie-Episoden betrug 2,58 (Min = 2; Max = 7; $s = 1,12$). Dabei wurden in 72,6 % der Fälle zwei Episoden beobachtet. Unter den 73 Fällen mit mehrmaligen Episoden einer Makrohämaturie wiesen mehr als die Hälfte (56,2%) die gleiche Ursache für die Makrohämaturie auf. Bei 32 Patienten hingegen wurden bei den mehrmaligen Episoden unterschiedliche Ursachen beobachtet. In Abschnitt 3.8. werden die für die rezidivierenden Episoden der Makrohämaturie verantwortlichen Ursachen ebenso die der einmaligen Makrohämaturie genauer erläutert.

3.4. Laborwerte

Wie im Methodenteil beschrieben (siehe 2.5.), wurden bei der Sichtung der Fälle auch Laborparameter miterfasst. Hierzu zählen unter anderem der Hämoglobin- und INR-Wert sowie der Befund der mikrobiologischen Urinuntersuchung. Die Werte stammen aus dem Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der UMR, weshalb für die Bewertung der erfassten Parameter die Referenzwerte dieses Instituts zugrunde gelegt wurden.

Für alle 468 Patienten konnten Hämoglobin-Werte (Hb) erhoben werden. Der Mittelwert lag hier bei $\bar{x} = 7,36$ ($s = 1,43$). In einer grafischen Testung auf Normalverteilung mittels Histogramm zeigten sich annähernd normalverteilte Hb-Werte. Unter Beachtung der geschlechtsabhängigen Referenzwerte ergaben sich unterschiedliche Ergebnisse. Bei 40,8 % der Frauen befanden sich die Hb-Werte innerhalb des Referenzbereiches von 7,4 bis 9,9 mmol/l und waren damit physiologisch. In allen anderen Fällen waren die Werte erniedrigt oder sehr niedrig. In 24,7% der Fälle wiesen Männer normwertige, im Referenzbereich von 8,6 bis 12

mmol/l befindliche Hb-Werte auf. Auch hier zeigten sich die übrigen Werte teils stark erniedrigt. Abbildung 4 stellt die Hb-Werte geschlechtsspezifisch und ordinalskaliert dar.

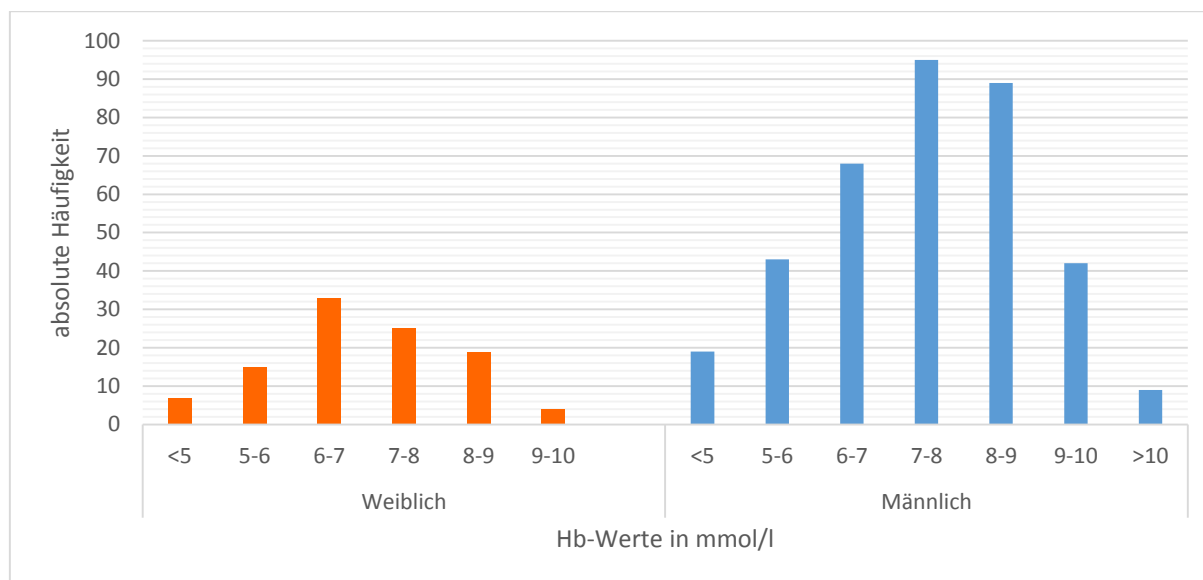


Abbildung 4: Hämoglobin-Werte von Patienten mit Makrohämaturie

Die Grafik zeigt die geschlechtsabhängige Verteilung der Hb-Werte in ihren absoluten Häufigkeiten unter 103 Frauen und 365 Männern. Hb=Hämoglobin

Beim weiblichen Geschlecht lag der überwiegende Teil der Hb-Werte (59,2%) unterhalb des Referenzbereichs. In 21,4 % der Fälle präsentierten sich teils stark erniedrigte Hb-Wert von ≤ 6 mmol/l. Im Vergleich dazu konnten bei den Männern in 17% der Fälle Hb-Werte von ≤ 6 mmol/l beobachtet werden. Innerhalb der Patientengruppe mit Hämoglobin-Werten von ≤ 6 mmol/l ($n = 84$), erhielten 58,3 % der Patienten Blutprodukte in Form von Erythrozytenkonzentraten. Eine Testung auf Korrelation ergab eine inverse Beziehung zwischen Verweildauer in der UUK und Hb-Werten. Je niedriger der Hb-Wert war, desto länger war auch der Klinikaufenthalt ($Rho = -0,104$; $p = 0,024$). Dieser Zusammenhang bezog sich auf die Gesamtkohorte, sodass eine geschlechtsabhängige Überprüfung der Korrelation erfolgte. Hierbei bestätigte sich die inverse Beziehung zwischen Verweildauer in der UUK und Hb-Werten bei den Frauen ($Rho = -0,198$; $p = 0,045$). Bei den Männern ergab sich nur ein annähernd signifikanter Zusammenhang zwischen Hämoglobinwerten und Verweildauer ($Rho = -0,095$; $p = 0,070$). Wenngleich es sich dabei um ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis handelt, wird ein Korrelationskoeffizient von annähernd -0,1 mit einem kleinen Effekt assoziiert (Cohen, 1988).

Mikrobiologische Untersuchungen des Urins zählen zur Urindiagnostik und ermöglichen es, bakterielle Erreger zu kultivieren und so Hinweise auf das Vorliegen von Harnwegsinfektionen zu geben (siehe 1.4.2.). In der untersuchten Kohorte wurden bei 217 Personen (46,4 %) Ergebnisse von Urinkulturen erfasst. Es zeigte sich, dass unter den analysierten Urinkulturen in 53 % der Fälle kein Keimnachweis erbracht werden konnte. Im Bereich zwischen >1.000 bis 10.000 KbE/ml befanden sich etwa 9 % ($n = 20$) der mikrobiologisch untersuchten Urinproben. Ein signifikanter Keimnachweis von $>10^5$ KbE/ml gelang bei immerhin einem Viertel (25,3 %) der untersuchten Proben. Unter den diagnostizierten Harnwegsinfektionen zeigte sich bei ca. 43 % der Fälle ein Keimnachweis von $>10^5$ KbE/ml.

Der INR-Wert (International Normalized Ratio) wurde in 459 Fällen (98,1%) bestimmt. Von diesen Werten ließen sich 82,8 % dem physiologischen Bereich von 0,8 bis 1,25 zuordnen. In keinem der Fälle lag der INR-Wert unterhalb des Grenzwertes von 0,8. Oberhalb des Referenzbereichs befindliche Blutwerte fanden sich bei 17,2 % der Fälle. Bei den 68 Patienten mit gerinnungshemmender Medikation in Form von Vitamin-K-Antagonisten befanden sich die meisten im festgelegten Zielbereich von zwei bis drei (siehe Abbildung 5).

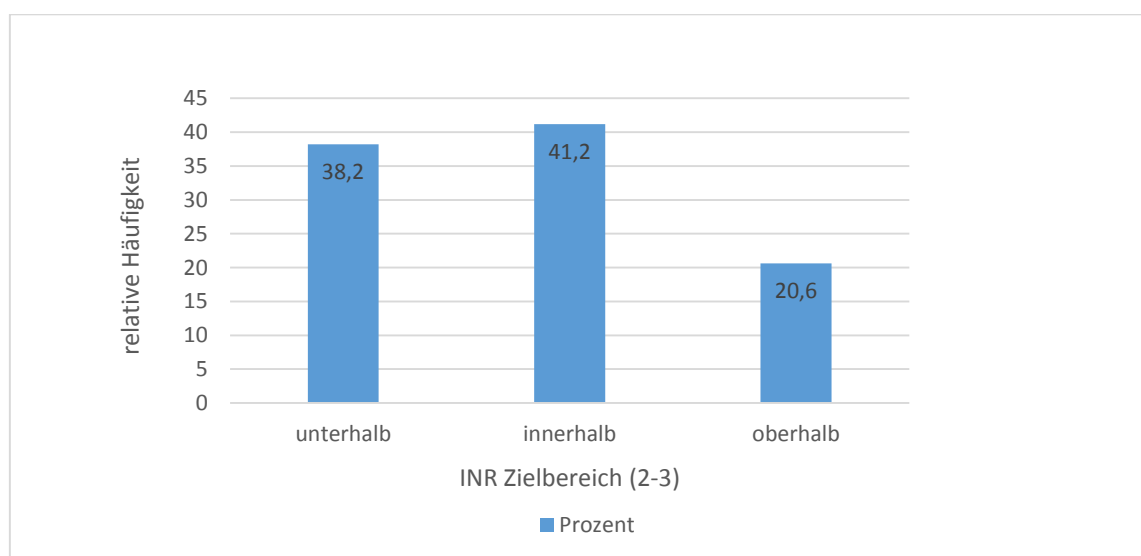


Abbildung 5: Einhaltung des INR-Zielbereichs unter Patienten mit Vitamin-K-Antagonisten

Die Abbildung zeigt die Zielbereiche des INR-Werts bei stationärer Aufnahme unter 68 Patienten an. Dabei werden relative Häufigkeiten in Prozent dargestellt.

3.5. Arzneimittel

Die Einnahme Hämostase beeinflussender Arzneimittel wurde ebenfalls evaluiert und miterfasst. Darunter fielen Thrombozytenaggregationshemmer (TAH), Vitamin-K-

Antagonisten (VKA) sowie die Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen (NOAK). Ausgehend von der gesamten Kohorte zeigte sich, dass bei 72,9 % der Patienten eine Medikation mit antithrombotischen Arzneimitteln vorlag. Dabei kamen verschiedenste Kombinationen der Arzneimittel zum Vorschein. Einen Überblick der eingenommenen Wirkstoffe ist in der nachfolgenden Grafik dargestellt (siehe Abbildung 6).

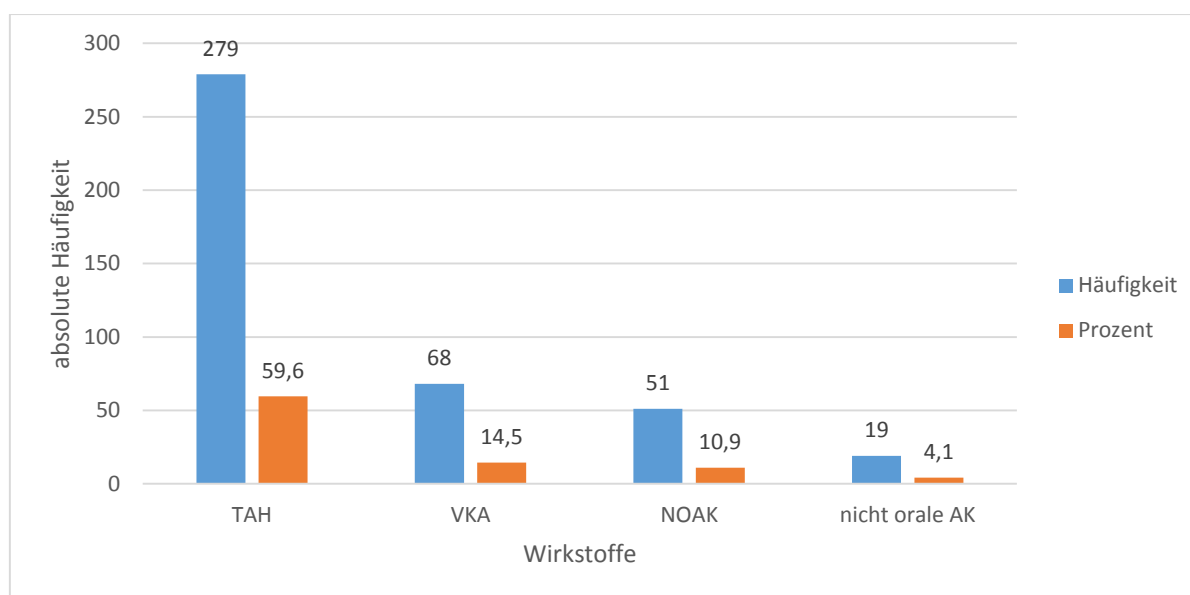


Abbildung 6: Wirkstoffe und ihre Häufigkeiten

Dargestellt sind sowohl die absoluten als auch relativen Häufigkeiten der Wirkstoffe unter 468 Patienten. TAH = Thrombozytenaggregationshemmer; VKA = Vitamin-K-Antagonisten; NOAK = Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen; nicht orale AK = nicht orale Antikoagulation

Unter den TAH stellte Acetylsalicylsäure mit 40,6 % (n = 190) den größten Anteil dar. Clopidogrel, als Vertreter der ADP-Rezeptor-Inhibitoren, wurde von 17,3 % der Patienten eingenommen und weitere Vertreter dieser Gruppe, wie z.B. Prasugrel oder Ticagrelor, machten zusammen mit anderen einen rund 1,7 % kleinen Anteil aus. Eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel konnte in 7,7% der Fälle beobachtet werden. Rund ein Fünftel der Patienten mit Acetylsalicylsäure nahm zusätzlich Clopidogrel ein. Bei den VKA wurde ausschließlich die Einnahme von Phenprocoumon beobachtet, was einem Anteil von 14,5 % entsprach.

Wie bereits in Punkt 1.3.4. erwähnt, ist die Kontrolle der Blutgerinnung mittels Bestimmung des INR-Werts notwendig, da Vitamin-K-Antagonisten eine geringe therapeutische Breite

aufweisen. In der untersuchten Kohorte wurden dazu die INR-Werte untersucht, um zu schauen, inwieweit diese im Zielbereich lagen (siehe Abbildung 5). Darüber hinaus wurden weitere orale Antikoagulanzen erfasst. Insgesamt nahmen 51 Patienten (10,9%) Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen (NOAK) ein. Mit ca. 53 % bildete Rivaroxaban den größten Anteil unter den eingenommenen NOAK. Mit Apixaban als einen weiteren direkten Inhibitor des Gerinnungsfaktor X, wurde ein Drittel dieser Patienten behandelt. Der Thrombininhibitor Dabigatran wurde in 7,8 % der Fälle eingenommen. Die parenteral zu applizierende Antikoagulanzen, wie z.B. fraktioniertes Heparin, waren in annähernd vier Prozent Bestandteil der Medikation der Patienten.

3.6. Harnableitende Systeme

Harnableitende Systeme spielten bei der Datenerhebung ebenfalls eine wesentliche Rolle. Zum einen wurden Dislokationen infolge von manipulativen Handlungen am Katheter selbst als Ursache der Makrohämaturie zugeschrieben und andererseits waren Neuanlage bzw. Wechsel der Katheter ebenfalls denkbare Auslöser einer Hämaturie. Zudem wurden sowohl transurethrale als auch suprapubische Harnkatheter therapeutisch eingesetzt. In der untersuchten Kohorte fanden sich 68 Patienten (14,5 %), welche mit harnableitenden Systemen in der Häuslichkeit versorgt waren. Bei Patienten mit einliegenden Kathetern wurden hauptsächlich transurethrale Harnblasenkatheter beobachtet (n = 41). In der nachfolgenden Abbildung werden weitere Systeme veranschaulicht.

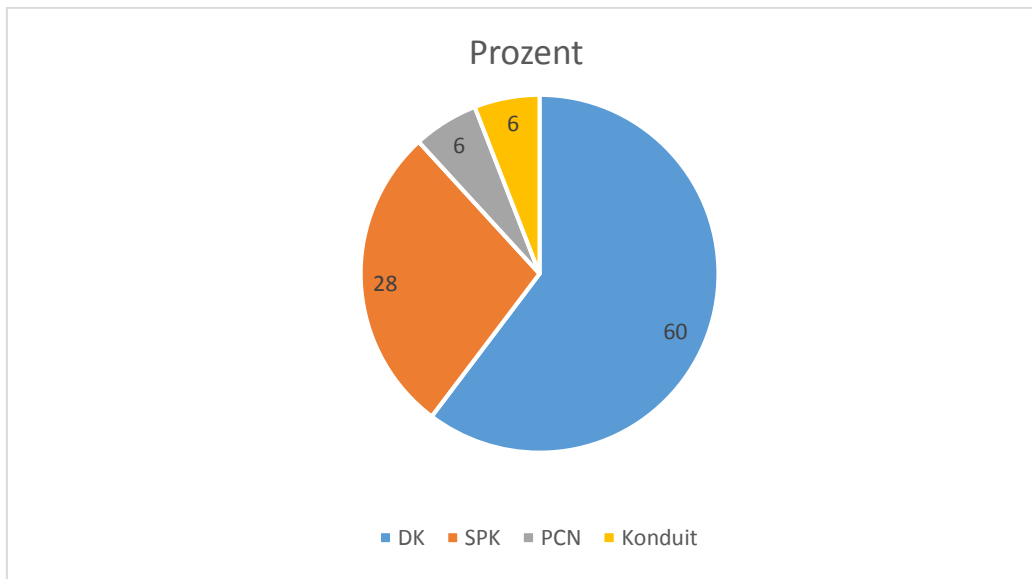


Abbildung 7: Verteilung der ableitenden Harnsysteme

Dargestellt sind die relativen Häufigkeiten der einzelnen Harnsysteme unter 68 Patienten.

DK= transurethraler Dauerkatheter; SPK = suprapubischer Blasenkatheter; PCN = Perkutane Nephrostomie

Im Verlauf der stationären Behandlung bzw. bei Aufnahme kamen ebenfalls Systeme zur Harnableitung zum Einsatz. So kam es bei annähernd allen Fällen (97,9 %) früher oder später zur Einlage eines transurethralen Blasenkatheters. In 5,1 % wurde ein suprapubischer Harnblasenkatheter eingelegt. Bei 22 Patienten (4,7 %) wurde sowohl ein transurethraler als auch suprapubischer Katheter als sog. Ringspülung etabliert.

3.7. Therapie

Bei auftretender Makrohämaturie sind einige therapeutische Optionen in Abhängigkeit der zugrundeliegenden Ursache bzw. Erkrankung möglich (siehe 1.3.). Während der Datenerhebung wurden neben harnableitenden Systemen und Substitution von Blutprodukten, wie bspw. Erythrozytenkonzentrate, auch die Einnahme antibiotisch wirksamer Arzneimittel und durchgeführte medizinische Interventionen erfasst. Zu den diesen zählen im Folgenden transurethrale Resektionen an Blase oder Prostata, ebenso wie Elektrokoagulation bestimmter Schleimhautareale. Die Bergung von Konkrementen mittels Lithotripsie zählt ebenfalls dazu. Die nachfolgende Abbildung veranschaulicht die verschiedenen erfassten, therapeutischen Maßnahmen.

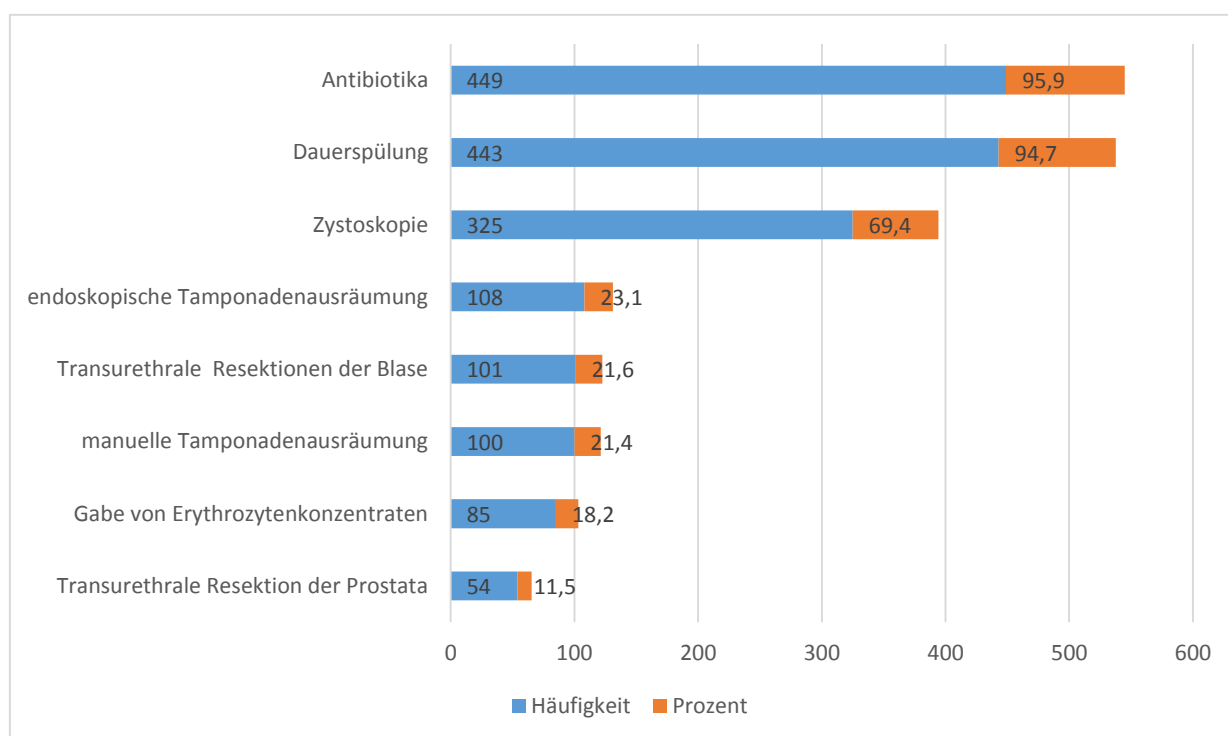


Abbildung 8: Therapeutische Maßnahmen bei Makrohämaturie

Dargestellt sind sowohl die relativen als auch die absoluten Häufigkeiten der beobachteten Behandlungen der Makrohämaturie in der UUK unter 468 Patienten. Zystoskopie mit oder ohne Biopsien sowie Blutstillung; Transurethrale Resektion der Blase und Blutstillung; Transurethrale Resektion der Prostata und Blutstillung

Rund 96 % der Fälle erhielten während ihres Aufenthaltes in der UUK Antibiotika. Ähnliche Prozentwerte konnten bei den therapeutischen Dauerspülungen beobachtet werden. Bei ca. 95 % der Makrohämaturiepatienten wurde eine transurethrale Dauerspülung vorgenommen. In wiederum 44,4 % der Fälle wurde eine Harnblasentamponade entfernt. Diese Ausräumung der Tamponade erfolgte zum einen manuell mittels Blasenspritze und zum anderen endoskopisch, wobei die zwei Verfahren zu beinahe gleichen Anteilen (48,1 % zu 51,9 %) beobachtet wurden. Eine transurethrale Zystoskopie, mit oder ohne Entnahme von Biopsien bzw. Entfernung von Konkrementen sowie Blutstillung mittels Elektrokoagulation, erhielten 69,4 % aller Patienten. Von den Patienten, bei denen es zu transurethraler Resektionen kam, wurde bei 26,6% die Harnblase bzw. Teile der Harnblasenschleimhaut reseziert. Transurethrale Resektionen der Prostata konnten bei 11,5 % der Fälle verzeichnet werden. Etwa ein Fünftel (20,4%) der Frauen erhielt Transfusionen. Bei den Männern wurde in 17,5% der Fälle transfundiert.

3.8. Ursachen

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, Rückschlüsse auf die Ursachen der Makrohämaturie zu ziehen und in Zusammenhang stehende Faktoren aufzuzeigen. Dazu wurden sämtliche urologische Diagnosen aufgenommen und als Patientenmerkmal ausgewertet.

In der UUK konnten sowohl benigne, wie zum Beispiel Infektionen und Konkremente, als auch maligne Ursachen als Blutungsquellen identifiziert werden. Die folgende Grafik vermittelt einen Überblick über die beobachteten Ursachen im untersuchten Patientenkollektiv (siehe Abbildung 9).

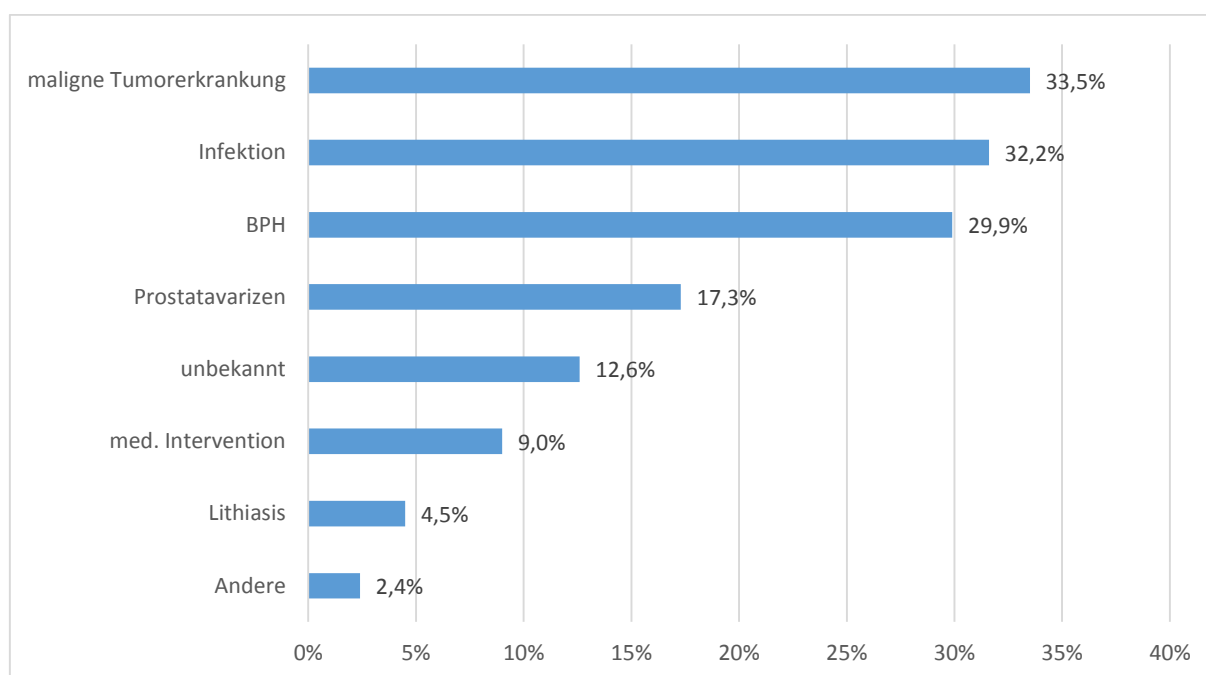


Abbildung 9: Ursachen der Makrohämaturie

Dargestellt sind die relativen Häufigkeiten der beobachteten Ursachen der Makrohämaturie in der UUK unter 468 Patienten. BPH = Benigne Prostatahyperplasie; med. = medizinisch

In der Analyse der Daten fiel auf, dass bei einigen Patienten mehrere verschiedene, als Blutungsquelle infrage kommende Diagnosen vorlagen. So kam es teilweise zu Mehrfachnennungen verschiedener Ursachen, was sich u.a. in Abbildung 9 widerspiegelt. Dort sind die jeweiligen identifizierten Auslöser der Makrohämaturie in der UUK, bezogen auf die Gesamtkohorte von $n = 468$ Fällen, abgebildet.

3.8.1. Maligne Tumorerkrankungen

Etwa bei einem Drittel der Fälle wurden maligne Tumore gefunden ($n = 157$). Darunter befanden sich 99 Urothelkarzinome der Harnblase. Bezogen auf die Gesamtkohorte entsprach dies einem Anteil von 21,2 %. Von diesen 99 Urothelkarzinomen wurden annähernd 82 % der Fälle im Untersuchungszeitraum neu diagnostiziert (siehe Tabelle 2). Angaben zum Tumorstadium und Grading konnten bei 95 Patienten mit Urothelkarzinom eruiert werden. In 71,7 % der Fälle waren die Betroffenen männlichen Geschlechts. Patienten mit einem Urothelkarzinom waren im Mittel 77,92 Jahre alt ($M = 80$) und damit älter als Patienten ohne ein solches Karzinom ($\bar{x} = 76,09$, $M = 78$). Der Man-Whitney-U-Test ergab signifikante Unterschiede im Alter dieser beiden Gruppen ($p = 0,039^*$). Weiterhin konnte mit steigendem

Alter ein Anstieg der Urothelkarzinome beobachtet werden, welcher auf nachfolgender Abbildung veranschaulicht ist.

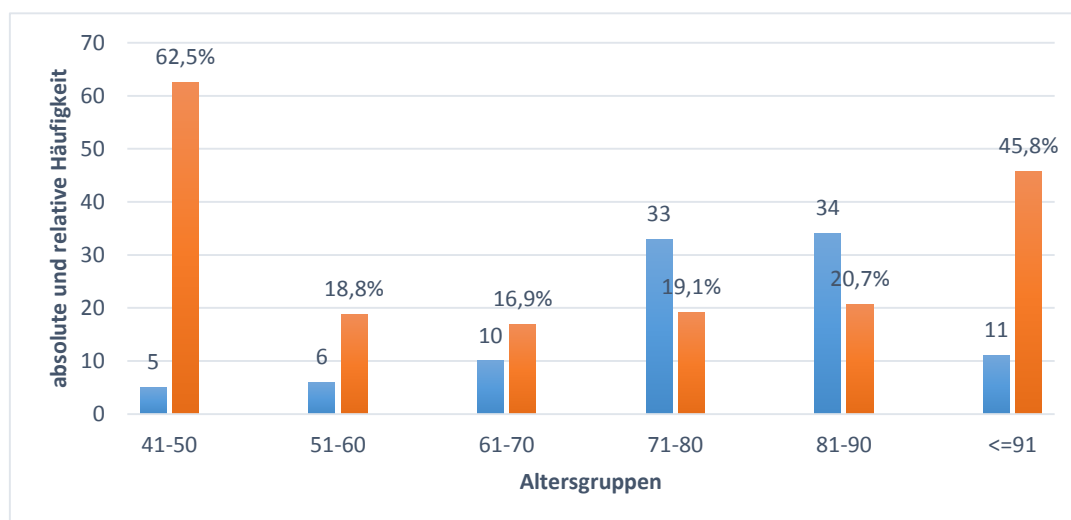


Abbildung 10: Häufigkeit des Urothelkarzinoms in verschiedenen Altersklassen

Dargestellt sind die absoluten Häufigkeiten der beobachteten Urothelkarzinome bei verschiedenen Altersgruppen unter den 468 Makrohämaturiepatienten in der UUK, sowie die relativen Häufigkeiten der beobachteten Urothelkarzinome, bezogen auf die Gesamtzahl der in der jeweiligen Altersgruppe befindlichen Patienten.

In der Altersgruppe der 81-90-Jährigen lagen die meisten Harnblasenkarzinome vor. Dies entsprach, bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten in dieser Altersgruppe ($n = 164$), einem Anteil von 20,7 %. Unter den 71-80-Jährigen zeigte sich ein ähnliches Bild. Hier lag bei 19,1% der Fälle ein Urothelkarzinom der Harnblase vor. Bei den 61-70-Jährigen fand sich bei rund 16% ein Karzinom in der Blase. Bei den insgesamt 24 Patienten mit einem Alter von 91 Jahren und älter, wurde bei 11 Personen ein Harnblasenkarzinom entdeckt, was einem 45,8-prozentigem Anteil entspricht. Bei 5 Patienten im Alter zwischen 41 und 50 Jahren wurde ebenfalls ein Urothelkarzinom entdeckt, was bei vergleichsweise niedriger Fallzahl ($n = 8$) in dieser Altersgruppe, einem Anteil von 62,5% entspricht. Muskelinvasive Karzinome konnten bei ca. einem Viertel (26,3%) der Betroffenen beobachtet werden. Die oberflächlichen, nicht-invasiven Urothelkarzinome (Carcinoma in situ, papilläres Karzinom) machten rund 40 % aus. Eine detaillierte Auflistung der beobachteten Tumorstadien der Urothelkarzinome unter den Makrohämaturiepatienten befindet sich im Anhang (siehe 10.2.).

Prostatakarzinome konnten in 56 Fällen beobachtet werden. Bei 5 Patienten lag gleichzeitig ein Prostatakarzinom und ein Urothelkarzinom vor. In annähernd 27 % der Fälle mit Prostatakarzinom wurde der Tumor im Untersuchungszeitraum neu diagnostiziert. Zusätzlich

zu den genannten Tumorentitäten wurde in sechs Fällen ein Nierenzellkarzinom identifiziert. Dabei wurde bei fünf Patienten das Nierenzellkarzinom im Untersuchungszeitraum neu diagnostiziert. Ein Patient wies ein lokal fortgeschrittenes Rektumkarzinom mit Infiltration in die Prostata auf, welches ebenfalls im Beobachtungszeitraum entdeckt wurde.

Tabelle 2: Verhältnis neu diagnostizierter Malignitäten bezogen auf die Gesamtheit der einzelnen Tumorentitäten

Dargestellt sind die absoluten Häufigkeiten der verschiedenen Tumorentitäten unter den 468 Makrohämaturiepatienten in der UUK.

Maligne Ursachen	Häufigkeiten	
	Gesamt	Neu diagnostiziert
Blasentumore	99	81
Prostatakarzinome	55	14
Nierenzellkarzinome	6	5
Rektumkarzinom	1	1

3.8.2. Infektionen

Infektiöse Erkrankungen können ebenfalls als Ursache für Makrohämaturien in Betracht gezogen werden (siehe 1.3.). Im untersuchten Patientenkollektiv wiesen 32,2 % eine Infektion auf (n = 150). Darunter wurde bei 136 Patienten eine Harnwegsinfektion beobachtet, was zugleich die häufigste beobachtete Erkrankung unter den infektiösen Geschehen im untersuchten Patientenkollektiv darstellte. Radiogen bedingte Zystitiden wurden in neun Fällen erfasst. In den übrigen wiesen die Patienten folgende Infektionen auf: Prostatitis, Epididymitis, Urethritis, Nephritis und urogenitale Tuberkulose.

Innerhalb der Patienten mit Infektionen wurden in etwa zwei Drittel der Fälle Ergebnisse von Urinkulturen erfasst (siehe Abbildung 11). In 33 Fällen gelang der Keimnachweis in der Urinkultur nicht. Bei 42 Patienten erbrachte die Urinuntersuchung mittels kultureller Anzucht einen signifikanten Keimnachweis von 10^5 KbE/ml.

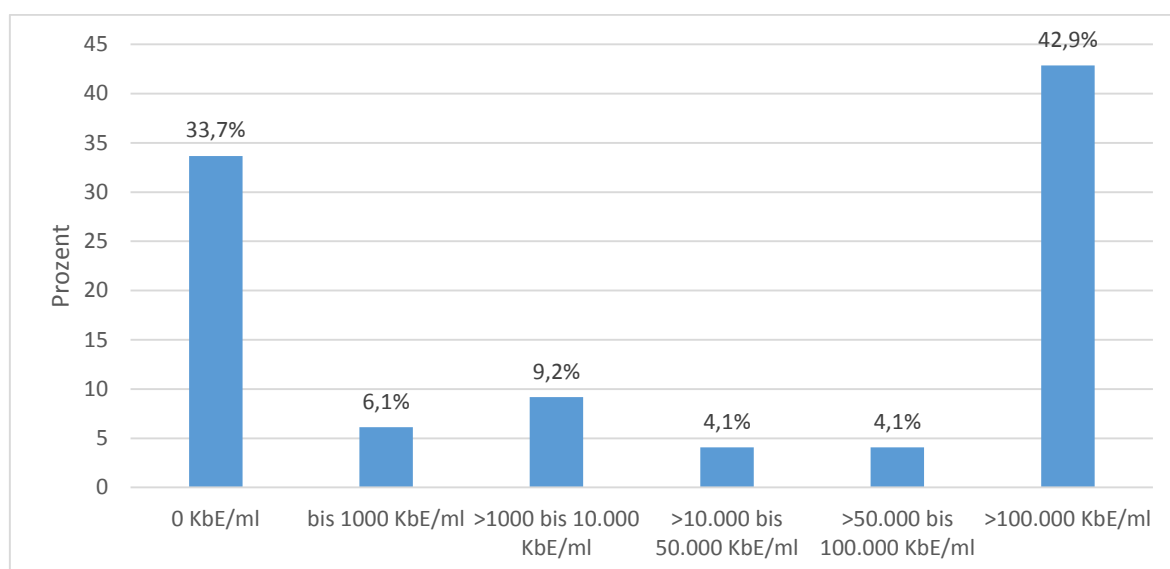


Abbildung 11: Ergebnisse der Urinkultur

Dargestellt sind die relativen Häufigkeiten der beobachteten Ergebnisse der Urinkulturen unter 98 Patienten. KbE = Kolonie bildende Einheit

3.8.3. Benigne Prostatahyperplasie und Prostatavarizen

In der untersuchten Population wurde bei insgesamt 140 Patienten mit Makrohämaturie eine benigne Prostatahyperplasie beobachtet (siehe Abbildung 9). Prostatavarizen konnten in 81 Fällen identifiziert werden. Bei 55 Männern wurden sowohl eine benigne Prostatahyperplasie als auch Prostatavarizen vorgefunden.

3.8.4. Lithiasis und medizinische Interventionen

Wie in Abbildung 8 ersichtlich, wiesen 4,5 % der Patienten eine Urolithiasis auf (n = 21). Während Blasensteine, mit 81 %, die Mehrheit der Fälle mit Lithiasis darstellten, wurde in lediglich vier Fällen Konkrement in den Ureteren identifiziert.

Neben vorliegender Urolithiasis wurden auch medizinische Interventionen als auslösende Faktoren der Makrohämaturie beobachtet und analysiert. Aus den Daten ging hervor, dass bei 42 Personen vorangegangene medizinische Eingriffe ursächlich für die Hämaturien waren. Dazu zählten die Neuanlage bzw. der Wechsel eines transurethralen Dauerkatheters (33,3 %), ebenso eines suprapubischen Blasenkatheters (16,7%). Neben transurethralen Zystoskopien bzw. Resektionen (28,6%) wurde in knapp einem Fünftel der Fälle manipulative Dislokationen eingebrachter harnableitender Katheter beobachtet.

3.8.5. Andere und unbekannte Ursachen

In der untersuchten Kohorte wurden, wie bereits im Methodenteil erwähnt, Diagnosen mit einer Anzahl von < 5 zusammengefasst. Bezogen auf die Gesamtkohorte war dies für 2,4 % der Fälle relevant. Die nachfolgenden Ursachen wurden jeweils einmal beobachtet: Harnröhren-Karunkel, Schleimhautarrosion aus Kondukt, vaginale Mesharrosion nach Zystozelen-Operation, eingeblutete Nierenzyste mit Anschluss ans Nierenbecken, Harnröhrenperforation, Arrosionsblutung am linken Ureterostium, Blutung aus Harnblasendivertikel, gedeckte Perforation der Harnblase, Blutung aus PCN bei Hämorrhagie am unteren Nierenpol. Bei zwei Fällen konnte eine uretero-arterielle Fistel beobachtet werden.

Bei 59 Patienten konnte keine Ursache für die Makrohämaturie gefunden werden bzw. war diese zum Zeitpunkt der Datenerhebung unbekannt. Etwa 76 % dieser Patienten standen unter dem Einfluss von gerinnungsaktiven Arzneimitteln.

3.8.6. Ursachen bei rezidivierender Makrohämaturie

Unter den Fällen mit wiederholten stationären Aufnahmen wurden bei 32 Patienten jeweils unterschiedliche Ursachen detektiert. Dabei zeigte sich eine andere Verteilung der identifizierten Ursachen (siehe Abbildung 12) im Vergleich zum restlichen Patientenkollektiv.

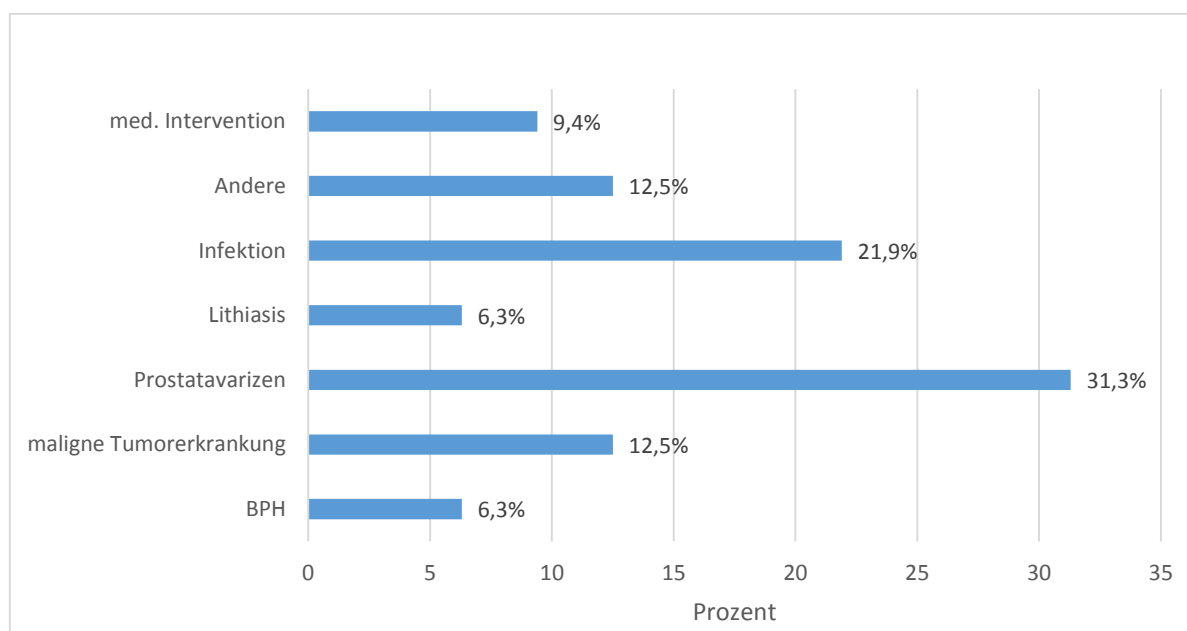


Abbildung 12: Ursachen bei rezidivierender Makrohämaturie

Dargestellt sind die relativen Häufigkeiten der beobachteten Ursachen der Makrohämaturie bei mehrmaligen stationären Aufenthalten in der UUK unter 32 Patienten. BPH = Benigne Prostatahyperplasie; med. = medizinisch

Waren es zuvor noch maligne Tumorerkrankungen oder Infektionen (siehe Abbildung 9), welche die häufigsten Ursachen darstellen, so wurden unter den Fällen mit mehrmaligen Krankenhauseinweisungen, Prostatavarizen (n = 10) als häufigste Blutungsquelle identifiziert. Bei sieben Patienten wurden Infektionen beobachtet und bei zwei zeigten sich Blasensteine.

3.9. Gegenüberstellungen einzelner Variablen

Nach vorheriger Analyse des untersuchten Patientenkollektivs, gemeinsam mit den im möglichen Zusammenhang stehenden Ursachen der Makrohämaturie, werden nachfolgend einige Variablen im Hinblick auf mögliche Einflüsse überprüft.

3.9.1 Untersuchung des Einflusses von Arzneimitteln auf verschiedene Variablen

Mit Blick auf beeinflussende Faktoren wurde u.a. die Einnahme von gerinnungskompromittierenden Arzneimitteln, zu welchen in dieser Arbeit sowohl Antikoagulanzen als auch Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) gezählt werden, näher betrachtet (siehe Tabelle 3). Die Verweildauer in der urologischen Klinik der UMR war bei Patienten mit Einnahme von Hämostase beeinflussende Arzneimittel im Durchschnitt höher als die der Patienten ohne jene Arzneimittel. Dieser Unterschied stellte sich jedoch als nicht signifikant heraus ($p = 0,252$).

Des Weiteren zeigte sich, dass unter Medikation stehende Patienten signifikant älter waren als diejenigen ohne Einnahme von Medikamenten ($p < 0,001$). Auch zwischen den INR-Werten der Patienten mit und ohne gerinnungskompromittierende Arzneimittel gab es statistisch signifikante Unterschiede. So zeigte sich, dass der mittlere INR-Wert bei Einnahme von antithrombotischen Medikamenten signifikant höher war, als der INR-Wert ohne entsprechender Medikation ($p < 0,001$). Einen statistischen Unterschied zwischen den bei stationärer Aufnahme erfolgten Hämoglobin-Bestimmungen ergab sich nicht. In der Gruppe der Personen mit Medikation wurden durchschnittlich häufiger Makrohämaturie-Episoden beobachtet. Im Gruppenvergleich konnte jedoch kein signifikanter Unterschied herausgestellt werden ($p = 0,091$).

Tabelle 3: Quantitative Merkmale in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer Medikation mit Hämostase beeinflussende Arzneimittel

Dargestellt sind die Mittelwerte samt Standardabweichung und der Median für die Verweildauer in der UUK, das Alter, den INR- sowie Hb-Wert und die Anzahl der Episoden in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer Medikation mit Hämostase beeinflussende Arzneimittel. Hb= Hämoglobin, INR= International normalized ratio, \bar{x} =Mittelwert, s=Standardabweichung, U= Testgröße Mann-Whitney-U

fettgedruckte, mit * markierte p-Werte: signifikant

	Medikation vorhanden		Keine Medikation			
	\bar{x} (s)	Median	\bar{x} (s)	Median	U	p
UUK Dauer	6,57 (6,57)	5	6,13 (5,87)	4	20174	0,252
Alter	78,81 (8,85)	80	70,23 (16,21)	75	14936,5	<0,001*
INR	1,39 (1,04)	1,09	1,12 (0,49)	1,04	15700	<0,001*
Hb	7,36 (1,38)	7,4	7,36 (1,55)	7,4	21366	0,825
Episoden(n)	1,28 (0,78)	1	1,16 (0,53)	1	20266,5	0,091

In der weiteren Untersuchung der beobachteten Arzneimittel wurden neben den antikoagulatorisch wirksamen Medikamenten, wie zum Beispiel Phenprocoumon als Vertreter der Vitamin-K-Antagonisten (VKA) sowie die Nicht-Vitamin-K-abhängigen orale Antikoagulanzen (NOAK), auch die Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) auf ihre Einflussnahme auf verschiedene Variablen betrachtet.

In Tabelle 4 werden zunächst die verschiedenen Merkmale in Abhängigkeit des Vitamin-K-Antagonisten Phenprocoumon dargestellt. Es zeigte sich, dass Patienten mit Einnahme von Phenprocoumon im Mittel zwar älter waren als Patienten ohne derartige Medikation, jedoch war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ($p = 0,335$). Anders verhielt es sich bei der Untersuchung des INR- sowie Hämoglobin-Wertes. Hier wiesen die Fälle unter Einnahme von Phenprocoumon sowohl signifikant höhere Hämoglobinwerte ($p = 0,044$) als auch INR-Werte ($p < 0,001$) auf, als diejenigen Fälle ohne Antikoagulanzen. Die beobachteten Unterschiede in der mittleren Verweildauer in der urologischen Klinik, ebenso die Anzahl der Makrohämaturie-Episoden zwischen den beiden Gruppen, stellten sich nach Testung mittels Mann-Whitney-U-Test als nicht signifikant heraus.

Tabelle 4: Quantitative Merkmale in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer Medikation mit Phenprocoumon

Dargestellt sind die Mittelwerte samt Standardabweichung und Median für die Verweildauer in der UUK, das Alter, den INR- sowie Hb-Wert und die Anzahl der Episoden in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer Medikation mit Phenprocoumon. Hb= Hämoglobin, INR= International normalized ratio, \bar{x} =Mittelwert; s=Standardabweichung, U= Testgröße Mann-Whitney-U.

fettgedruckte, mit * markierte p-Werte: signifikant

	Einnahme von Phenprocoumon		Keine Einnahme von Phenprocoumon		U	p
	\bar{x} (s)	Median	\bar{x} (s)	Median		
UUK Dauer	7,06 (7,93)	5	6,35 (6,09)	5	12613	0,335
Alter	78,24 (6,34)	78	76,18 (12,62)	79	13497	0,920
INR	2,6 (1,86)	2,27	1,09 (0,29)	1,05	2227	<0,001*
Hb	7,70 (1,35)	7,85	7,30 (1,43)	7,40	11520,5	0,044*
Episoden	1,29 (0,92)	1	1,24 (0,68)	1	13499	0,876

Im Zuge weiterer Untersuchungen wurde die Einnahme von NOAK auf mögliche Einflussnahme hin untersucht. Die ermittelten Unterschiede werden in Tabelle 5 dargestellt. So waren Patienten mit NOAK in der Medikation signifikant älter als Patienten ohne ($p = 0,005$). Unter den Fällen mit NOAK in der Medikation war die mittlere Verweildauer in der urologischen Klinik geringer als bei denjenigen, ohne Einnahme von NOAK. Der Unterschied erwies sich jedoch als nicht signifikant ($p = 0,487$). Ein anderes Bild zeigte sich bei der Untersuchung der Blutwerte. Hier konnten signifikante Unterschiede festgestellt werden. So lag der mittlere INR-Wert unter NOAK-Einnahme deutlich unter dem des Wertes, bei fehlender Einnahme der oralen Antikoagulanzen ($p < 0,001$). Patienten unter Einfluss von NOAK wiesen deutlich niedrigere Hämoglobin-Werte auf als Patienten ohne diese Medikamente ($p = 0,044$). Einen statistisch relevanten Unterschied in der Episodenanzahl ergab sich unter den Gruppen nicht ($p = 0,996$).

Tabelle 5: Quantitative Merkmale in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer Medikation mit Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen

Dargestellt sind die Mittelwerte samt Standardabweichung für die Verweildauer in der UUK, das Alter, den INR- sowie Hb-Wert und die Anzahl der Episoden in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer Medikation mit NOAK. Hb= Hämoglobin, INR= International normalized ratio, \bar{x} =Mittelwert, s=Standardabweichung, U= Testgröße Mann-Whitney-U.

fettgedruckte, mit * markierte p-Werte: signifikant

	Einnahme von NOAK		Keine Einnahme von NOAK		U	p
	\bar{x} (s)	Median	\bar{x} (s)	Median		
UUK Dauer	5,57 (4,86)	4	6,56 (6,55)	5	10004,5	0,487
Alter	80,55 (9,37)	82	75,98 (12,13)	78	8055	0,005*
INR	1,18 (0,15)	1,18	1,33 (0,98)	1,07	6793	<0,001*
Hb	7,01 (1,41)	7,1	7,40 (1,42)	7,5	8798,5	0,044*
Episoden	1,24 (0,68)	1	1,25 (0,73)	1	10630,5	0,996

Darüber hinaus wurde in der untersuchten Kohorte auch die Einnahme von TAH beobachtet. In Tabelle 6 werden Variablen in Abhängigkeit von der Medikation mit diesen antithrombotischen Stoffen aufgezeigt.

Im Vergleich zu den zuvor beschriebenen Arzneimitteln zeigte sich, dass Patienten, welche TAH einnahmen, deutlich älter waren als jene ohne TAH. Weiterhin konnten signifikante Unterschiede zwischen den durchschnittlichen INR-Werten ermittelt werden. So wurden in der Gruppe mit Einnahme von TAH niedrigere Werte des Parameters beobachtet, als in der Patientengruppe ohne diese Arzneimittel. Die unterschiedliche Verweildauer zwischen den Gruppen stellte sich als nicht signifikant heraus.

Tabelle 6: Quantitative Merkmale in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer Medikation mit Thrombozytenaggregationshemmern

Dargestellt sind die Mittelwerte samt Standardabweichung für die Verweildauer in der UUK, das Alter, den INR- sowie Hb-Wert und die Anzahl der Episoden in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer Medikation mit TAH. Hb= Hämoglobin, INR= International normalized ratio, \bar{x} =Mittelwert, s=Standardabweichung, U= Testgröße Mann-Whitney-U

fettgedruckt, mit * markierte p-Werte: signifikant

	Einnahme von TAH		Keine Einnahme von TAH		U	p
	\bar{x} (s)	Median	\bar{x} (s)	Median		
UUK Dauer	6,81 (7,16)	5	6,08 (5,48)	5	25769,5	0,270
Alter	78,54 (9,46)	79	74,37 (13,73)	78	23278,5	0,005*
INR	1,16 (0,50)	1,05	1,47 (1,21)	1,09	20399	<0,001*
Hb	7,4 (1,35)	7,5	7,32 (1,51)	7,3	26593	0,594
Episoden	1,27 (0,74)	1	1,23 (0,71)	1	26638	0,425

3.9.2. Untersuchung des Einflusses von antithrombotischen Arzneimitteln auf verschiedene therapeutische Maßnahmen

Unter den Patienten mit Makrohämaturie fanden unterschiedliche therapeutische Maßnahmen Anwendung. Bei den Therapien wurde eine mögliche Einflussnahme durch antithrombotische Arzneimittel untersucht. Die für die Berechnung verwendeten Kreuztabellen befinden sich im Anhang.

Dabei zeigte sich, dass bei 46,33% der Personen mit antithrombotischen Medikamenten eine Tamponadenausräumung durchgeführt wurde (siehe 8.3.1). Patienten ohne diese Arzneimitteltherapie erhielten in 39,37% eine Tamponadenausräumung. Eine generelle Einnahme antithrombotischer Arzneimittel war nicht mit der Häufigkeit von Ausräumungen von Harnblasentamponaden assoziiert, wengleich bei Personen mit vorhandener Medikation prozentual gesehen häufiger interveniert wurde, $X^2(1, n = 468) = 1,82, p = 0,178$. Allerdings benötigten Patienten mit Thrombozytenaggregationshemmern (TAH) signifikant häufiger eine Tamponadenentfernung als Patienten ohne TAH, $X^2(1, n = 468) = 3,94, p = 0,047$. Von den

mit VKA oder NOAK antikoagulierten Patienten wurde in 36,13% der Fälle eine Tamponadenausräumung durchgeführt. Dem gegenüber erhielten 47,3% derjenigen ohne Antikoagulanzen in der Medikation, eine Tamponadenausräumung (siehe 8.3.3). Im Vergleich konnte bei den Makrohämaturiepatienten ohne Einnahme von Phenprocoumon bzw. nicht-Vitamin-k-abhängige orale Antikoagulanzen signifikant häufiger eine Tamponadenausräumung beobachtet werden, $X^2(1, n = 468) = 4,46, p = 0,035$.

Unter Antikoagulation stehende Patienten erhielten in 92,44% der Fälle eine Dauerspülung der Harnblase mittels Spülkatheter (siehe 8.3.4). Demgegenüber bekamen 95,42% der Patienten ohne Arzneimitteltherapie eine Harnblasenspülung. Dieser Unterschied stellte sich als nicht signifikant heraus, $X^2(1, n = 468) = 1,56, p = 0,212$. In der Subgruppe der Patienten, mit TAH in der Medikation, erhielten 4,6% keine Spülung und etwa 6% derjenigen ohne TAH (siehe 8.3.5). Auch hier zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede, $X^2(1, n = 468) = 0,47, p = 0,495$. Annähernd 89% der Patienten mit dualer Thrombozytenaggregationshemmung erhielten eine Dauerspülung der Harnblase. Weiterhin wurde bei 92,6% der unter Phenprocoumon-Therapie stehenden Patienten, eine Dauerspülung durchgeführt. Unter den Patienten mit NOAK-Einnahme wurde in 92,2% eine Dauerspülung durchgeführt.

Von insgesamt 119 Makrohämaturiepatienten unter Antikoagulation erhielten 14,3% Transfusionen (siehe 8.3.6). In ca. 19,5% der Fälle ohne Einnahme antikoagulatorisch wirksamer Medikamente, wurden Blutbestandteile transfundiert. Bei einem Viertel der Patienten, welche transfundiert wurden, konnten Antikoagulanzen in der Medikation beobachtet werden. Die generelle Einnahme von antithrombotischen Arzneimitteln (VKA, TAH, NOAK) war nicht häufiger mit der Gabe von Transfusionen assoziiert, $X^2(1, n = 468) = 0,63, p = 0,429$.

Überdies wurden transurethrale Verfahren, wie z.B. Zystoskopien, sowie Resektionen von Harnblase und Prostata, erfasst. Unter den durchgeführten transurethralen Resektionen an der Harnblase (TURB) bildeten Patienten mit antithrombotischer Arzneimitteltherapie in Form von VKA, NOAK oder TAH einen Anteil von 68,3%. Hinsichtlich der Untersuchung eines Einflusses von antithrombotischer Medikamente auf TURB ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Personen mit und ohne solch Arzneimitteltherapie, $X^2(1, n = 468) = 1,35, p = 0,246$. Während bei 66,9% der Patienten ohne antithrombotischer Medikation eine transurethrale Zystoskopie durchgeführt wurde, waren es 70,4% der Fälle mit Arzneimitteltherapie. Im Vergleich dieser beiden Gruppen konnte bei den Makrohämaturiepatienten mit Einnahme von Hämostase beeinflussenden Medikamenten häufiger eine Intervention im Sinne einer Zystoskopie beobachtet werden, wenngleich sich

dieser Unterschied, nach Durchführung des Chi-Quadrat-Tests, als nicht signifikant präsentierte, $X^2(1, n=468)=0,52, p=0,471$.

3.9.3. Untersuchung des Einflusses von Harnkathetern sowie Geschlecht auf verschiedene Variablen

Eine vorhandene Harnableitung wurde im untersuchten Patientenkollektiv miterfasst. Wie an anderer Stelle bereits erwähnt (siehe 3.6.), hatten 68 Patienten bei notfallmäßiger Einweisung bereits eine Harnableitung. In Tabelle 6 werden die gegeneinander getesteten Variablen dargestellt. Das mittlere Alter dieser Patienten war, im Vergleich zur Gruppe ohne Versorgung mittels harnableitendem System zu Hause, höher. Jedoch war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ($p = 0,633$). Weiterhin lagen Patienten mit einer Harnableitung im Mittel kürzer in der urologischen Klinik, als Patienten ohne eine solche Ableitung. Dieser Unterschied in der durchschnittlichen Verweildauer zwischen den Gruppen stellte sich als signifikant heraus ($p = 0,021$). In Bezug auf die Anzahl der Episoden zeigte sich, dass bei der Gruppe mit harnableitendem System in der Häuslichkeit häufigere Klinikaufenthalte zu verzeichnen waren, wengleich sich dieser Unterschied als nicht signifikant herausstellte ($p = 0,156$).

Ferner konnte beobachtet werden, dass die Hb-Werte der Katheterträger, im Vergleich zu den Parametern der Personen ohne Katheter, signifikant niedriger waren ($p = 0,004$). Anders verhielt es sich bei den INR-Werten. Hier war der Parameter bei Patienten mit Katheter in der Häuslichkeit im Mittel zwar höher als bei denjenigen ohne Harnableitung in der Häuslichkeit, allerdings ergab die Testung mittels Man-Whitney-U-Test keinen signifikanten Unterschied.

Tabelle 7: Quantitative Merkmale in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer Harnableitung

Dargestellt sind die Mittelwerte samt Standardabweichung für die Verweildauer in der UUK, das Alter, den INR- sowie Hb-Wert und die Anzahl der Episoden in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer Harnableitung. Hb= Hämoglobin, \bar{x} =Mittelwert, s=Standardabweichung, U= Testgröße Mann-Whitney-U

fettgedruckt, mit * markierte p-Werte: signifikant

	Katheterversorgung in Häuslichkeit		Keine Katheterversorgung in Häuslichkeit		U	p
	\bar{x} (s)	Median	\bar{x} (s)	Median		
UUK Dauer	5,43 (5,91)	4	6,63 (6,46)	5	11227	0,021*
Alter	77,35 (10,96)	78,50	76,33 (12,10)	79	13108,5	0,633
Episoden	1,47 (1,19)	1	1,21 (0,60)	1	12678	0,156
Hb	6,93 (1,22)	6,90	7,43 (1,45)	7,50	10615,5	0,004*
INR	1,37 (1,14)	1,11	1,30 (0,89)	1,07	11101,5	0,061

Das Auftreten einer Infektion bei einliegendem Katheter ist denkbar. In der untersuchten Kohorte wurden dazu die Ergebnisse der Urinkulturen in Abhängigkeit einer Harnableitung verglichen. Harnwegsinfektionen wurden in ca. 29,1% (n = 136) der Fälle beobachtet. Unter diesen konnte bei 91 Personen ein Ergebnis einer Urinkultur eruiert werden, welches in 44% einen Keimnachweis von $>10^5$ Kbe/ml erbrachte. Innerhalb der Personengruppe ohne vorhandener Harnableitung gelang in 44,6% der Fälle ein Keimnachweis. Bei Patienten mit Harnblasenkatheter waren es 58,6% der Fälle. Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten mit Dauerkatheter und vorhandenem Ergebnis der Urinkultur (n = 29), wurde bei kleiner Stichprobe der Chi-Quadrat-Test durch den exakten Fisher-Test ersetzt. Es zeigte sich, dass bei Personen mit Harnableitung nicht häufiger Keimnachweise in der mikrobiologischen Urinuntersuchung erbracht wurden als bei Personen ohne ableitendem System, $X^2_{Fischer}(5, n=215)=4,80$, p = 0,370.

In der vorliegenden Arbeit wurden unterschiedliche Merkmale erfasst. Dabei kam es auch zur Gegenüberstellung und zum Vergleich dieser Ausprägungen zwischen den Geschlechtern (siehe Tabelle 7). Der Aufenthalt in der urologischen Klinik war bei Frauen im Durchschnitt geringer als beim männlichen Geschlecht. Jedoch war dieser Unterschied in der Liegedauer nach Testung mittels Mann-Whitney-U-Test nicht signifikant (p = 0,241). Überdies war die Anzahl der Episoden mit Makrohämaturie bei Männern häufiger als bei Frauen. Allerdings ergab sich auch hier keine statistische Signifikanz (p = 0,575).

Tabelle 8: Quantitative Merkmale in Abhängigkeit vom Geschlecht

Dargestellt sind die Mittelwerte samt Standardabweichung für die Verweildauer in der UUK, das Alter und die Anzahl der Episoden in Abhängigkeit vom Geschlecht. \bar{x} =Mittelwert, s=Standardabweichung, U= Testgröße Mann-Whitney-U

	weiblich		männlich			
	\bar{x} (s)	Median	\bar{x} (s)	Median	U	p
UUK Dauer	6,16 (7,22)	4	6,53 (6,14)	5	17386,5	0,241
Alter	76,53 (14,8)	80	76,46 (11,02)	78	17239,5	0,198
Episoden	1,21 (0,61)	1	1,25 (0,75)	1	18369	0,575

4. Diskussion

Im klinischen Alltag einer urologischen Klinik sind Patienten mit Hämaturie nicht selten anzutreffen. Dabei variiert das Auftreten von Hämaturien je nach Alter und Geschlecht des Patienten. So wird die Prävalenz der Mikrohämaturie in der Literatur zwischen einem und 18% angegeben. Weitaus seltener tritt die Makrohämaturie auf (Peterson and Reed, 2019). In dieser retrospektiven Arbeit wurden verschiedene Faktoren analysiert, um Aussagen über die zugrundeliegende Ätiologie der Makrohämaturie zu treffen. Im Folgenden werden die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung kritisch beleuchtet.

4.1. Diskussion der Methodik

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um ein retrospektives Studiendesign. Dazu wurden die für die Auswertung benötigten Daten, sowohl durch Sichtung von Patientenakten als auch elektronisch, durch verschiedene Computerprogramme, gesammelt. Dies ist teilweise als problematisch anzusehen, da die in den Patientenakten durchgeführte Dokumentation nicht im Sinne einer späteren, systematischen Untersuchung angelegt bzw. durchgeführt wurde. Dementsprechend erfolgte die Dokumentation in den Akten nicht normiert. So ergaben sich einige Schwierigkeiten bei der Erfassung der relevanten Daten. Aufgrund von uneinheitlich geführter Dokumentation der Krankenakten zwischen den einzelnen Jahren, wurden einige Fälle mangels bestimmter Parameter ausgeschlossen. Zudem war eine geringe Anzahl an Akten nicht auffindbar, sodass daraus keine Daten generiert werden konnten. Dies wird jedoch aufgrund der Größe der untersuchten Kohorte als nicht gravierend erachtet.

Für die Erhebung der Daten wurden anhand der ICD-Codes R31 sowie N02 (siehe 2.1.) die Fälle mit einer Makrohämaturie identifiziert, um anschließend mit Hilfe des Computerprogramms SAP, die stationär behandelten Fälle ausfindig zu machen. Da eine vorherige Filterung zwischen ambulanten und stationären Fällen nicht möglich war, ist es aufgrund der anfänglich großen Zahl der Patienten denkbar, dass hierbei einige Fälle nicht berücksichtigt wurden. Zudem wurden nur Patienten der UUK mit in die Untersuchung aufgenommen, um so die Datenerhebung in einem realisierbaren Rahmen zu halten.

Bei Erhebung der Daten wurde der erste, innerhalb des Untersuchungszeitraums zwischen 2013 und 2018 befindliche dokumentierte Makrohämaturie-bedingte Klinikaufenthalt eines Patienten erfasst. Hier empfahl sich ein chronologisch aufsteigendes Vorgehen bei der

Erfassung, um nicht zwischen den einzelnen Aufnahmejahren zu wechseln. Vorherige stationäre Aufenthalte einzelner Patienten, außerhalb des für die Studie festgelegten Zeitraums, könnten so nicht erfasst worden sein. Außerdem sind Aufenthalte in anderen Kliniken außerhalb der Universitätsmedizin Rostock bei Personen innerhalb der Kohorte denkbar, sodass wohlmöglich bei diesen Patienten, häufigere Krankensepisoden zu verzeichnen wären.

Um Aussagen über die zugrundeliegende Ätiologie der Makrohämaturie treffen zu können, wurden die in den Patientenakten befindlichen dokumentierten Diagnosen und Befunde zu Rate gezogen. Dabei zeigte sich, dass mitunter mehrere Erkrankungen als Ursache der Makrohämaturie infrage kommen könnten. Nicht immer ging aus den Akten hervor, welche der dokumentierten Erkrankungen und Diagnosen als ursächlich anzusehen war. Hatte ein Patient beispielsweise eine Urolithiasis und ein Urothelkarzinom der Harnblase, so konnte anhand der dokumentierten Befunde keine definitive Aussage darüber getroffen werden, welche der beiden Erkrankungen vorrangig als Auslöser der Blutung verantwortlich ist. Um einen möglichen Informationsverlust entgegen zu wirken, flossen alle als Ursache in Betracht zu ziehende Krankheiten in die Statistik mit ein. Dadurch kam es mitunter zu Mehrfachnennungen einzelner infrage kommender Ursachen, weshalb die Summe der relativen Häufigkeiten in zwei Grafiken (siehe Abbildung 9 und 11) 100 Prozent überschreiten kann.

4.2. Ätiologie der Makrohämaturie

Die vorliegende Arbeit verfolgt das Ziel, Aussagen über die zugrundeliegenden Ursachen der Makrohämaturie, innerhalb eines Patientenkollektives der universitären urologischen Klinik der Universitätsmedizin Rostock im Zeitraum zwischen 2013 und 2018, zu treffen.

Nach Analyse der Daten konnten maligne Tumorerkrankungen für den Großteil der Fälle im untersuchten Patientenkollektiv als Ursache der Makrohämaturie festgestellt werden. Ihr Anteil, bezogen auf die Gesamtkohorte von 468 Patienten, betrug 33,5%. Unter den malignen Erkrankungen stellte sich das Urothelkarzinom der Harnblase als häufigste Ursache einer Makrohämaturie dar (siehe Abbildung 13). Infektionen der Urogenitalorgane konnten mit rund 32% als häufigste benigne Ursache einer Makrohämaturie in der UUK identifiziert werden. Daneben war die benigne Prostatahyperplasie als zweithäufigster gutartiger Auslöser (29,9%) der Hämaturie feststellbar.

Diese Ergebnisse unterscheiden sich im Vergleich zu anderen Arbeiten, jedoch hängt die Ätiologie der Hämaturie auch von der Studie und der darin untersuchten Populationen ab.

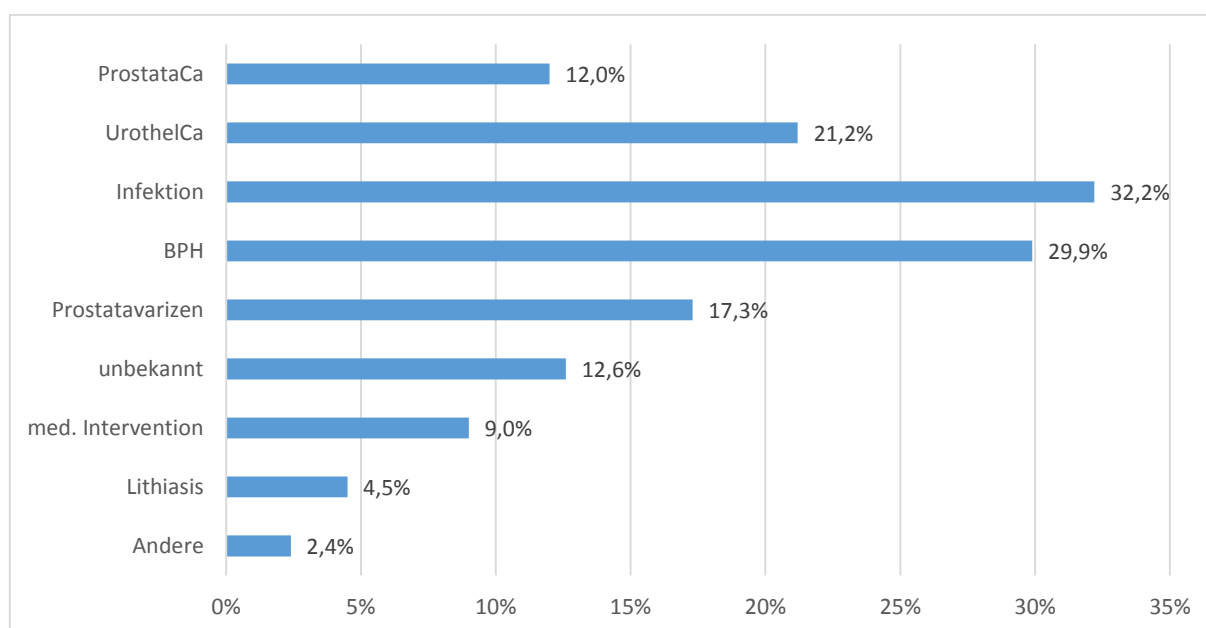


Abbildung 13: Differenzierte Angabe der Ätiologie unter den Patienten mit Makrohämaturie

Dargestellt sind die relativen Häufigkeiten der beobachteten Ursachen der Makrohämaturie in der UUK unter 468 Patienten. BPH = Benigne Prostatahyperplasie; med. = medizinisch; Ca = Karzinom

So fand Mariani et al. (1989) in einer retrospektiven Untersuchung von 1000 Patienten unterschiedlicher Altersklassen heraus, dass die häufigsten Ursachen für aufgetretene Hämaturien in 37,7% der Fälle durch Urethritis/Trigonitis und bei 17,5% durch benigne Prostatahyperplasie verursacht wurden. Weitere häufige Ursachen waren Zystitiden mit 7,3% sowie Harnblasenkarzinome mit 6,5% (Mariani et al., 1989). Die in dieser Arbeit ermittelten Häufigkeiten der Ursachen ähneln sich in gewisser Weise mit denen Marianis. Trotz der erheblich größeren Stichprobe von 1000 im Vergleich zu 468, stellten entzündliche Erkrankungen den überwiegenden Teil dar. Die zweithäufigste Ursache für die Makrohämaturie war in der vorliegenden Arbeit die benigne Prostatahyperplasie und somit wie in der retrospektiven Untersuchung Marianis.

Im untersuchten Patientenkollektiv der UUK war in 12,6% der Fälle eine genaue Angabe des Auslösers der Blutung nicht möglich. Dies könnte zum einen der Tatsache geschuldet sein, dass kein pathologisches Korrelat erfasst werden konnte, zum anderen ist eine lückenhafte Patientenakte oder eine fehlerhaft durchgeführte Erhebung ebenfalls in Betracht zu ziehen. Vergleicht man jedoch dieses Ergebnis mit der Literatur, so scheint der Anteil derer, bei denen die Ursache der Hämaturie unbekannt ist, nicht erheblich zu sein. Denn in einer prospektiven Studie von Jones et al. (1988) etwa wurden bei 100 Männern, im Alter von unter 40 Jahren, die Ursachen der Hämaturie untersucht. Dabei ließ sich bei 68 Patienten keine klare Ursache feststellen. Bei den restlichen 32 Patienten fanden sich fassbare Ursachen. Als häufigste

Ursache zeigte sich in zehn Fällen eine Prostatitis bzw. Urethritis und bei sieben Patienten wurde eine durch körperliche Anstrengung bedingte Hämaturie festgestellt (Jones et al., 1988). Bei der Analyse des Rostocker Patientenguts hielt sich die Zahl der ungeklärten Auslöser der Makrohämaturie vergleichsweise gering. Zwar ist die größere Stichprobe (468 zu 100) als positiv zu werten, allerdings sind die Arbeiten, aufgrund unterschiedlicher Studienmethodik, nur bedingt vergleichbar. Bei Gegenüberstellung der beiden Untersuchungen wird zudem die unterschiedliche Zusammensetzung der betrachteten Populationen deutlich. Eine denkbare Erklärung für den geringen Anteil an unbekanntem Auslösern der Hämaturie in Rostock liefert das Durchschnittsalter der Patienten. Dieses betrug 76,48 Jahre ($s = 11,94$) und befindet sich damit deutlich über dem in der prospektiven Studie.

Mit steigendem Alter ist eine veränderte Prävalenz einzelner Ursachen der Makrohämaturie durchaus plausibel. Nach einer Studie von Khadra et al. (2000), in welcher 1930 Patienten mit Mikro- und Makrohämaturie untersucht wurden, stieg die Zahl der Patienten mit malignen Tumorerkrankungen mit zunehmendem Alter stetig an. So fand sich bei annähernd zwölf Prozent der untersuchten Personen ein Harnblasenkarzinom. In der Altersgruppe der 40-49-jährigen Männer mit Makrohämaturie, lag der Anteil mit malignen Tumorerkrankungen bei 15,9%. Bei den Männern im Alter von 50-59 Jahren waren bei 20,4%, Tumorerkrankungen als Blutungsquelle ausfindig zu machen. Wohingegen es bei den 60-69-jährigen Makrohämaturiepatienten 28,9% waren. Der altersabhängige Anstieg zeigte sich auch bei den untersuchten Frauen in ähnlicher Weise. Hier fand sich eine insgesamt niedrigere Zahl der Tumorpatienten (Khadra et al., 2000).

Im Patientengut der vorliegenden retrospektiven Analyse lag der Anteil mit malignen Tumorerkrankungen bei 33,5%. Bei Bildung dekadisch gestaffelter Altersgruppen (siehe Abbildung 10) zeigte sich ein Anstieg der Urothelkarzinome mit steigendem Alter. Dort fand sich bei den 61-70-jährigen Patienten in knapp 17% der Fälle ein Urothelkarzinom. Bei Patienten zwischen 71 und 80 Jahren lag der Anteil bereits bei 19,1% und in der Altersgruppe der 81-90-Jährigen konnten bei einem Fünftel der Patienten ein Harnblasenkarzinom beobachtet werden. Der vorher beschriebene altersabhängige Anstieg der malignen Erkrankungen in der Studie von Khadra et al. (2000) stellte sich somit in ähnlicher Weise im hier untersuchten Kollektiv der UUK da. Diese Zahlen unterstreichen die Notwendigkeit einer zügigen diagnostischen Abklärung der Makrohämaturie, da insbesondere verzögerte Diagnostik und damit verbundenes häufigeres Auftreten muskelinvasiver Urothelkarzinome maßgeblich zu einer erhöhten Letalität der Harnblasenkarzinome beitragen (Protzel und Hakenberg, 2010).

4.2. Rezidivierende Makrohämaturie

Im Hinblick auf die erstmalig aufgetretene bzw. erfasste Episode der Makrohämaturie, konnte bei 32 Fällen der untersuchten Kohorte unterschiedliche Ursachen für die sichtbare Hämaturie beobachtet werden. Bei Betrachtung dieser konnten Prostatavarizenblutungen am häufigsten identifiziert werden (31,3%). Ein vermehrtes Auftreten der Prostatavarizen könnte durch ein postinterventionelles Nachwachsen bedingt sein. In einer Studie wurden Therapie und Diagnostik bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie untersucht. Dazu wurden Patienten ohne vorherige Eingriffe an der Prostata mit Patienten verglichen, bei denen bereits transurethrale Prostataresektionen vorgenommen wurden. Es zeigte sich, dass bei erneuten Interventionen nicht unbedingt mehr Karzinome entdeckt wurden, ebenso konnten dann keine neuen Informationen gewonnen werden als bei Patienten ohne diese erneuten Eingriffe (Vasdev et al., 2013). Dies lässt die Überlegung zu, bei Patienten mit rezidivierender Makrohämaturie und stattgehabter TURP, bei Fehlen von Risikofaktoren, auf weitere Interventionen zu verzichten. Wohlmöglich könnte so durch Ausbleiben eines Wachstumsreizes die Bildung von Varizen reduziert werden.

4.3. Klinikaufenthalt und allgemeine Charakteristik der Kohorte

Die Verweildauer der Patienten mit Makrohämaturie in der urologischen Klinik Rostocks betrug im Mittel 6,45 Tage ($s = 6,71$). Dabei konnte beobachtet werden, dass Patienten unter dem Einfluss von gerinnungskompromittierenden Arzneimitteln durchschnittlich 6,57 Tage in der urologischen Klinik verbrachten. Bei fehlender Einnahme von gerinnungsaktiven Medikamenten betrug die Aufenthaltsdauer in der UUK im Mittel nur 6,13 Tage, wenngleich sich dieser Unterschied als nicht signifikant darstellte. Die durchschnittliche Verweildauer der Makrohämaturie-Patienten in der UUK ist vergleichbar. Eine ähnlich lange Aufenthaltsdauer beschreibt Küper et al. (2019) in einer retrospektiven Analyse von geriatrischen Patienten mit Makrohämaturie und einem Mindestalter von 75 Jahren. Dort befanden sich Patienten mit Makrohämaturie im Schnitt 6,37 Tage in der Klinik. Zudem lag das mittlere Alter dieser Patienten bei 84,74 Jahren (Küper et al., 2019). Diese Ergebnisse lassen sich durchaus mit denen aus vorliegender Datenanalyse vergleichen. Im Durchschnitt waren die Patienten in Rostock zwar 76,48 Jahre alt, allerdings wurden dabei auch sämtliche Patienten mit einer Makrohämaturie eingeschlossen. Ein ähnlicher Altersdurchschnitt wäre bei einem Mindestalter von 75 innerhalb der Kohorte denkbar.

Im Zuge der Datenauswertung ergab sich nach Berechnung des Rangkoeffizienten nach Spearman eine überraschenderweise sehr geringe Korrelation zwischen Alter und Verweildauer der Patienten in der urologischen Klinik ($Rho = 0,06$; $p = 0,169$). Dies könnte der Tatsache geschuldet sein, dass ältere Patienten nicht ausschließlich längere Klinikaufenthalte hatten. Zudem konnte beobachtet werden, dass bei den über 70-jährigen Makrohämaturie-Patienten, der überwiegende Teil weniger als drei Tage in der urologischen Klinik verbrachte, wodurch die sehr geringe Korrelation zwischen Alter und Verweildauer in dieser Kohorte zustande kommen könnte.

Während des Untersuchungszeitraums von Januar 2013 bis Dezember 2018 ähnelten sich die Fallzahlen in den unterschiedlichen Jahren. Im Mittel wurden jährlich 78 Fälle mit Makrohämaturie in der urologischen Klinik beobachtet. Somit bestätigte sich die anfänglich geäußerte Vermutung eines Anstieges der Fallzahlen innerhalb des Untersuchungszeitraumes nicht.

Weiterhin konnte festgestellt werden, dass unter den 468 Fällen, der überwiegende Teil (78%) männlichen Geschlechts war. Hinsichtlich der Ätiologie der Makrohämaturie wird deutlich, dass das Geschlecht eine entscheidende Rolle bei der Rangliste der auslösenden Faktoren spielt. Die benigne Prostatahyperplasie, vorhandene Varizen der Prostata, ebenso das Prostatakarzinom lassen sich als geschlechtsspezifische Ursachen erkennen und gehören in dem untersuchten Patientenkollektiv zu den häufigsten Ursachen einer Makrohämaturie. Dies könnte ein Grund dafür sein, dass Männer in dieser Studie einen prozentual größeren Anteil bildeten. Andererseits könnte dies aber auch durch eine intergeschlechtliche Diskrepanz bei der Abklärung einer Hämaturie begründet werden. In einer von Garg et al. (2014) durchgeführten Studie wurden mögliche geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Hämaturie-Diagnostik untersucht. Dabei zeigte sich, dass in ungefähr 25% der Fälle verspätet diagnostische Maßnahmen eingeleitet wurden und dass sich insbesondere Frauen verzögert einer urologischen Untersuchung unterzogen haben als Männer (Garg et al., 2014).

4.4. Auswertung der Laborparameter

Bei der gesamten Kohorte wurden Hämoglobin-Werte (Hb) erfasst. Dabei befand sich der überwiegende Anteil der Hb-Werte, sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern, unterhalb des jeweiligen Referenzbereichs. Bezogen auf die Gesamtkohorte war ein niedriger Hb-Wert zudem mit einem signifikant längeren Klinikaufenthalt verbunden ($Rho = -0,104$; $p = 0,024$).

Dies könnte durch erforderlich werdende Interventionen, beispielsweise die Transfusion von Blutbestandteilen, erklärt werden. Immerhin erhielten 58,2% der Patienten mit stark erniedrigten Hb-Werten Erythrozytenkonzentrate. Nach separater Betrachtung und Überprüfung der Korrelation zwischen Hämoglobinwert und Verweildauer für beide Geschlechter, konnte lediglich bei den Frauen ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ($Rho = -0,198$; $p = 0,045$). In Anbetracht der Tatsache, dass der Korrelationskoeffizient bei den Männern annähernd $-0,1$ betrug und sich der dazugehörige p-Wert nahe des Signifikanzniveaus befand, kann, wie bereits in 3.4. erwähnt, von einem kleinen Effekt ausgegangen werden. Wohlmöglich würde sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit größerer Stichprobe ergeben.

In etwa 98% der Fälle wurde der INR-Wert bestimmt. Die Annahme, dass die Mehrheit der unter Phenprocoumon-Medikation stehenden Patienten bei stationärer Aufnahme überdosiert waren und infolgedessen einen INR-Wert weit oberhalb des Zielbereiches aufweisen würden, bestätigte sich, wie in der Untersuchung von Küper et al. (2018), bei Betrachtung des Parameters nicht (Küper et al., 2019). Der überwiegende Anteil der Patienten (41,2%) wies innerhalb des Zielbereiches von zwei und drei befindliche INR-Werte auf. Jedoch konnte in 20,6% der Fälle mit Einnahme von Phenprocoumon ein oberhalb des Zielwertes befindlicher INR-Wert ermittelt werden. Dies könnte durch individuell festgelegte Zielbereiche bei entsprechender Indikation erklärt werden (siehe 1.3.4.) oder aber durch eine Überdosierung. Immerhin 38,2% der Patienten hatten einen INR-Wert kleiner als zwei, welcher sich damit unterhalb des Zielbereiches befand.

Im Zuge der weiteren Datenverarbeitung wurden überdies Ergebnisse der Urinkulturen erfasst. Von den 217 Ergebnissen lag bei knapp 25% der Fälle ein signifikanter Keimnachweis von mehr als 10^5 KbE/ml vor. Unter den Fällen mit Harnwegsinfektionen gelang in 33,7% kein Keimnachweis in der mikrobiologischen Urinkultur. Gründe hierfür könnte eine zu geringe Probenmenge sein. Aber auch eine Kontamination, beispielsweise durch perineal oder vaginal vorkommende Flora der Urinprobe, ist denkbar. Harnwegsinfektionen verursachende Pathogene könnten dadurch im Wachstum gehemmt werden bzw. ihre Existenz könnte verschleiert werden (LaRocco et al., 2016).

4.5. Möglicher Einfluss von Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern

Mögliche Assoziationen von gerinnungshemmenden Arzneimitteln und auftretender Hämaturie bzw. dessen Folgen wurden in verschiedenen Studien untersucht. In einer durch Wallis et al. (2017) untersuchten Population zeigten unter antikoagulatorisch wirksamer Therapie stehende Personen häufiger Makrohämaturie-assoziierte Komplikationen, wie z.B. notwendig werdende urologische Interventionen oder Vorstellung in der Notfallambulanz, als Personen ohne Medikation. Zudem präsentierten sich diese mit Hämaturie verbundenen Komplikationen häufiger bei Antikoagulation als bei Thrombozytenaggregationshemmern. Dabei ist für Rivaroxaban die höchste Komplikationsrate beschrieben, während sich diese bei Dabigatran als am geringsten darstellte (Wallis et al., 2017).

Auch in der vorliegenden Arbeit wurde im Zuge der Datenverarbeitung, eine mögliche Einflussnahme auf bestimmte Variablen durch antithrombotische Arzneimittel untersucht. Beim hiesigen Patientenkollektiv konnte in 72,9% der Fälle eine Medikation mit antithrombotischen Arzneimitteln verzeichnet werden. Dies meint das generelle Vorhandensein solcher Medikamente, ungeachtet der Tatsache, dass bei manchen Fällen mehrere solcher Arzneistoffe als Medikation vorlagen (siehe Abbildung 6). Das Auftreten von Hämaturien wird laut Literatur kausal nicht mit einer Einnahme von antithrombotisch wirksamen Medikamenten in Verbindung gebracht, wenngleich sich eine Hämaturie dadurch verschlimmern kann (Horstmann et al., 2014). Angesichts der Tatsache, dass in der untersuchten Kohorte Patienten mit Einnahme von gerinnungsaktiven Arzneimitteln die Mehrheit darstellten, lässt sich ein Zusammenhang zwischen diesen Medikamenten und der Hämaturie vermuten. Bei 76 % der Fälle mit unbekannter Ursache für die Makrohämaturie, konnte eine vorhandene Medikation mit antithrombotischen Medikamenten identifiziert werden. Dies lässt die Vermutung zu, dass bei diesen Patienten die Makrohämaturie arzneimittelinduziert sein könnte und die Medikamenteneinnahme als ursächlich anzusehen ist, ungeachtet der in der Literatur übermittelten Auffassung.

Patienten mit antithrombotischer Arzneimitteltherapie waren erwartungsgemäß signifikant älter als diejenigen, ohne diese pharmakologische Behandlung ($p < 0,001$). Dies lässt sich mit der ansteigenden Prävalenz kardialer Erkrankungen, wie zum Beispiel dem Vorhofflimmern und der dadurch indizierten Einnahme solcher Arzneimittel erklären (Hindricks et al., 2021b). Hinsichtlich eines prognostizierten Anstiegs der Häufigkeit von Vorhofflimmern in naher Zukunft, sind Beeinflussungen auf das Gesundheitssystem wahrscheinlich (Hindricks et al., 2021a).

In der vergleichenden Prüfung der INR-Werte verwundert es nicht, dass Patienten unter Arzneimitteltherapie, z.B. mit Phenprocoumon, signifikant höhere Parameter aufwiesen ($p < 0,001$). Allerdings konnte bei immerhin 20,6 % der Patienten mit Einnahme von Phenprocoumon ein oberhalb des Zielbereiches befindlicher INR-Wert beobachtet werden. Hier ist eine Überdosierung wahrscheinlich, wenn auch andere Ursachen eine Erhöhung des INR-Werts bedingen können, wie beispielsweise die Einnahme einiger Antibiotika im Rahmen einer antiinfektiven Therapie, wie zum Beispiel Fluorchinolone (Luxembourg und Kemkes-Matthes, 2018). Wie zuvor erwähnt, werden gerinnungsaktive Arzneimittel zwar nicht selbst als Ursache für eine Hämaturie angesehen, jedoch kann eine bestehende Hämaturie dadurch eskalieren, wodurch diese Medikation nicht unerheblich an Bedeutung gewinnt, in Bezug auf die Entstehung einer Makrohämaturie. So könnte ein engmaschiges ambulantes Monitoring der INR-Werte dazu beitragen, die arzneimittelinduzierte Verschärfung einer Hämaturie entgegenzuwirken und dadurch eine mögliche prolongierte stationäre Behandlung zu vermeiden.

In Bezug auf die Verweildauer der Fälle mit gerinnungsaktiver Medikation, verglichen mit Fällen ohne antithrombotische Arzneimittel, sind ähnliche Ergebnisse wie bei der Untersuchung der INR-Werte anzunehmen. Zwar lagen Patienten mit genereller antithrombotischer Therapie im Mittel länger in der Klinik ($\bar{x} = 6,57$ zu $\bar{x} = 6,13$), jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant ($p = 0,252$). In den Subgruppen der arzneimitteltherapierten Patienten zeigten sich gleichartige Resultate. Die Einnahme von Phenprocoumon war zwar mit einer längeren mittleren Verweildauer assoziiert, jedoch befanden sich Patienten mit VKA nicht statistisch signifikant länger in stationärer Behandlung, im Vergleich zu Patienten ohne VKA in der Medikation ($\bar{x} = 7,06$ zu $\bar{x} = 6,35$; $p = 0,335$). Eine längere Verweildauer unter Phenprocoumon-Therapie wäre insofern plausibel, als dass man nach initialer Pause der Antikoagulation, aufgrund der Makrohämaturie, vermutlich erst einen therapeutischen Bereich erreichen wollte, ehe eine Entlassung in die Häuslichkeit möglich war. Andererseits könnte ein unzureichend normalisierter Gerinnungsstatus eine geplante Intervention verschoben und damit zu einer späteren Entlassung geführt haben.

Bei den Fällen ohne Kumarin-Einnahme konnten signifikant niedrigere Hb-Werte, im Vergleich zu den Fällen mit Kumarin-Therapie, beobachtet werden ($\bar{x} = 7,3$ zu $\bar{x} = 7,7$; $p = 0,044$). Hier wäre ein gegenteiliges Ergebnis denkbar gewesen, insbesondere bei höheren Risikofaktoren für Blutungen unter VKA-Therapie, im Vergleich zu den NOAK (Hoffmeister et al., 2018). Zudem wurde Phenprocoumon ($n = 68$) häufiger im hier untersuchten

Patientenkollektiv eingenommen als andere orale Antikoagulanzen ($n = 51$). Vermutlich könnte die Zusammensetzung der Gruppen zu niedrigeren Hämoglobinwerten geführt haben. Ferner hatten Patienten mit Einnahme von NOAK, neben signifikant niedrigeren INR-Werte ($p < 0,001$), auch deutlich niedrigere Hb-Werte ($p = 0,044$) als Personen ohne NOAK. Dies lässt sich ebenfalls durch die Zusammensetzung der durch die Gruppierungsvariable gebildeten Fallgruppen erklären. Immerhin befanden sich innerhalb der Gruppe ohne Einnahme von NOAK, neben Personen mit VKA-Therapie, auch Frauen, welche per se niedrigere Hämoglobinwerte besitzen.

Einer australischen Studie ist zu entnehmen, dass die Form der Antikoagulation erheblichen Einfluss auf eine mögliche notwendig werdende Blasenspülung hat. Der gleichzeitige Einsatz von Acetylsalicylsäure und Clopidogrel zog in mehr als 90 Prozent der Fälle eine Blasenspülung nach sich und liegt, verglichen mit anderen Formen der Antikoagulation, am höchsten (Satasivam et al., 2012). Im vorliegenden Patientenkollektiv der UUK erhielten, wie bereits bei 3.7. erwähnt, nahezu die gesamte Kohorte (94,7%) eine Harnblasenspülung mittels Spülkatheter. Patienten mit dualer Thrombozytenaggregationshemmung durch Acetylsalicylsäure und Clopidogrel erhielten in 88,9% der Fälle eine Blasenspülung. Zudem konnte bei 92,2% derjenigen mit Einnahme von NOAK, eine Dauerspülung der Harnblase beobachtet werden. Innerhalb derer mit Phenprocoumon-Therapie, konnte in 92,6% der Fälle eine Blasenspülung verzeichnet werden. Im hiesigen Patientenkollektiv zeigten sich hinsichtlich der Durchführung dieser nur geringfügigen Unterschiede zwischen den Antikoagulanzen. Eine Antikoagulation durch Phenprocoumon hatte am häufigsten eine Spülung zur Folge, wenngleich der Unterscheid zu Medikation mit NOAK als unwesentlich angesehen werden kann. Im Vergleich zur Studie von Satasivam et al. (2012), zog eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel im Rostocker Patientenkollektiv nicht häufiger eine Blasenspülung nach sich.

4.6. Möglicher Einfluss von Harnkathetern und Geschlecht

Entgegen der Annahme, ein bereits vorhandener ableitender Harnkatheter führe zu einem prolongierten Klinikaufenthalt, stellte sich Gegenteiliges heraus. Patienten mit harnableitendem System in der Häuslichkeit befanden sich signifikant kürzer in der urologischen Klinik, im Vergleich zu Patienten ohne Harnkatheter ($p = 0,021$). Ein denkbarer Grund dafür könnte ein zügigeres Intervenieren, beispielsweise durch manuelle Tamponadenentfernung, bei

Katheterträgern sein. Wohlmöglich verzichtete man bei mit Katheter versorgten Patienten auf weitere Diagnostik, sodass diese Patienten dann früher entlassen werden konnten (Küper et al., 2019). Weiterhin fiel auf, dass sich die Anzahl an Makrohämaturie bedingten Episoden zwischen Patienten mit Katheterversorgung in der Häuslichkeit und Patienten ohne Katheter nur gering unterschied. Die Vermutung, dass harnableitende Katheter wohlmöglich häufigere Arztkonsultationen nach sich ziehen könnten, ließ sich so nicht bestätigen. Wohlmöglich könnte die geringe Anzahl der Fälle mit harnableitenden Systemen und speziell der 28-prozentige Anteil derer, die mit einem suprapubischen Blasen Katheter versorgt waren, ursächlich für den ausbleibenden Effekt sein. Denn einer amerikanischen Studie nach zu urteilen, spielt das verwendete harnableitende System bei der Hospitalisierungsrate eine Rolle. Dazu wurden prospektiv suprapubische und transurethrale Harnkatheter bezüglich ihrer Folgen für die Betroffenen untersucht und u.a. die Anzahl Katheter-assoziierten Harnwegsinfektionen sowie Hospitalisierungsraten zwischen beiden Gruppen verglichen. Es zeigte sich, dass Personen mit suprapubischen Harnkathetern halb so häufig ins Krankenhaus eingewiesen wurden als Träger transurethraler Katheter (Gibson et al., 2019).

Im Vergleich zu den Patienten ohne Katheter ($M = 7,43$), konnten signifikant niedrigere Hämoglobinwerte bei Fällen mit vorhandener Katheterversorgung in der Häuslichkeit beobachtet werden ($M = 6,93$; $p = 0,004$). Eine durch den Katheter verursachte Irritation der Schleimhäute könnte den niedrigeren Parameter erklären, zumal der Harnblasenkatheter selbst Hämaturien auszulösen vermag (Jang et al., 2020).

Die Betrachtung der Urinkulturergebnisse von Patienten mit einliegendem Harnblasenkatheter ($n = 29$) bekräftigte zwar die Annahme, dass bei Personen mit vorhandenem harnableitendem System häufiger Keimnachweise erbracht wurden (58,6%), im Vergleich zu Patienten ohne harnableitendem System (44,6%). Widererwartend ergab sich für diesen Unterschied keine statistische Signifikanz ($p = 0,370$). Da es sich jedoch nur um eine geringe Anzahl handelt ($n = 29$), bei der sowohl eine Harnableitung in der Häuslichkeit als auch ein mikrobiologisches Ergebnis der Urinkultur vorlag, ist eine Beurteilung des Zusammenhangs zwischen Katheter und Harnwegsinfektion mit Keimnachweis nur bedingt möglich. Mit größerer Stichprobe wäre wohlmöglich ein deutlicher Unterschied feststellbar.

Neben den bereits thematisierten geschlechtsspezifischen Unterschieden, wurde eine Einflussnahme des Geschlechts auf bestimmte Variablen untersucht. Die Verweildauer zwischen den Geschlechtern unterschied sich nur geringfügig. So betrug der stationäre Aufenthalt in der urologischen Klinik im Mittel 6,16 Tage ($M = 4$) bei den Frauen, während es beim männlichen Geschlecht 6,53 Tage ($M = 5$) waren ($p = 0,241$). Überraschenderweise

bestätigte sich die Vermutung, Männer würden, im Vergleich zu Frauen, häufiger Makrohämaturie bedingte Episoden stationärer Behandlungen erfahren, nicht ($p = 0,575$). Dies könnte, wie bereits an anderer Stelle konstatiert, durch eine unvollkommene Erfassung der einzelnen Makrohämaturie-Episoden unter den Fällen zu Stande gekommen sein. Eine lückenlose Beobachtung der einzelnen Patienten, wie es beispielsweise bei Langzeitstudien praktiziert wird, ist aufgrund des gewählten Studiendesigns nicht möglich.

5. Zusammenfassung

Die Makrohämaturie ist ein ernstzunehmendes Symptom, welches einer dringenden Abklärung bedarf. In der vorliegenden Arbeit wurden Daten von 468 Patienten mit Makrohämaturie ausgewertet, die sich in der Zeit von Januar 2013 bis Dezember 2018 in stationärer Behandlung in der urologischen Klinik der Universitätsmedizin Rostock befanden. Das Ziel der vorliegenden Analyse war es, Aussagen über die zugrundeliegende Ätiologie der Makrohämaturie zu treffen sowie mögliche in Zusammenhang stehende Faktoren aufzuzeigen. Die Erhebung der Daten erfolgte aus zum Teil elektronisch verfügbaren Quellen der urologischen Klinik, aber auch aus den archivierten Krankenakten der Patienten. Dafür wurden, neben allgemeinen Patientendaten, wie z.B. das Alter und Geschlecht, auch Einnahme antithrombotischer Arzneimittel, Laborparameter sowie vorhandene harnableitende Systeme erfasst und auf eine Einflussnahme hin untersucht.

Es stellte sich heraus, dass maligne Tumorerkrankungen in 33,5 % der Fälle ursächlich für die Makrohämaturie im untersuchten Patientenkollektiv waren. Darunter stellte sich das Urothelkarzinom der Harnblase als häufigste Ursache unter den malignen Erkrankungen dar. Infektionen der Urogenitalorgane konnten mit rund 32 % als häufigste benigne Ursache einer Makrohämaturie in der untersuchten Kohorte identifiziert werden.

Die Einnahme antithrombotischer Arzneimittel konnte in den allermeisten Fällen (72,9%) beobachtet werden. Dabei stellte sich heraus, dass bei dem überwiegenden Teil der Patienten Thrombozytenaggregationshemmer eingesetzt wurden. Phenprocoumon erhielten 14,5 % und NOAK 10,9 % der Fälle. Unter antithrombotischer Arzneimitteltherapie stehende Makrohämaturiepatienten waren nicht signifikant länger in der Klinik als Patienten ohne Medikation. Die Einnahme von NOAK war mit signifikant niedrigeren Hämoglobinwerten assoziiert.

Die Antikoagulation mit Phenprocoumon zog, im Vergleich zu einer Therapie mit NOAK, am häufigsten eine Harnblasenspülung nach sich. Des Weiteren wurde eine Tamponadenausräumung häufiger bei Patienten mit als ohne antithrombotische Therapie durchgeführt, wenngleich sich dieser Unterschied als nicht signifikant herausstellte. Jedoch zeigte sich, dass bei Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern signifikant häufiger die Entfernung einer Harnblasentamponade durchgeführt wurde als ohne Plättchenhemmung.

Eine Medikation mit antithrombotischen Arzneimitteln war nicht häufiger mit einer Transfusion von Blutbestandteilen assoziiert.

Im Vergleich zu den Fällen ohne Harnableitung lagen mit Katheter versorgte Patienten signifikant kürzer in der urologischen Klinik. Zudem wurden signifikant niedrigere Hämoglobinwerte bei Personen mit harnableitendem System identifiziert als bei denjenigen ohne Harnableitung.

Angesichts der Tatsache, dass sich in einem Fünftel der Fälle mit Einnahme von Phenprocoumon die INR-Werte oberhalb des Zielwertes befanden, zeigt sich die Unentbehrlichkeit einer engmaschigen ambulanten Kontrolle des Gerinnungsstatus dieser Patienten. So könnte einer möglicherweise prolongierten Hospitalisierung entgegengewirkt werden. Anhand der in dieser Arbeit erhobenen Daten lässt sich die Notwendigkeit einer diagnostischen Abklärung darlegen. Dabei sollten individuelle Persönlichkeitsmerkmale der Patienten, wie zum Beispiel das Alter, bei der Diagnostik Berücksichtigung finden. Hinsichtlich möglicher Beeinflussung der Makrohämaturie durch die Einnahme von antithrombotisch wirksamen Arzneimitteln, kann die vorliegende Arbeit lediglich Anhaltspunkte liefern.

Die Analyse des Patientenkollektives der urologischen Klinik Rostock weist auf die unterschiedlichen Ätiologien einer Makrohämaturie hin, um so bei differenzialdiagnostischen Überlegungen Hilfe zu leisten.

6. Literaturverzeichnis

- Amin, M. B., Greene, F. L., and Edge, S. B. (eds.) (2017). *AJCC cancer staging manual*, Schweiz, Chicago, IL: Springer; AJCC American Joint Committee on Cancer.
- Antoniewicz, A. A., Zapala, L., Poletajew, S., and Borówka, A. (2012). “Macroscopic hematuria-a leading urological problem in patients on anticoagulant therapy: is the common diagnostic standard still advisable?” *ISRN urology*. Vol. 2012, ID 710734: pp. 1–5.
- Avellino, G. J., Bose, S., and Wang, D. S. (2016). “Diagnosis and Management of Hematuria,” *The Surgical clinics of North America*. Vol. 96, No. 3: pp. 503–515.
- Babjuk, M., Burger, M., Compérat, E. M., Gontero, P., Mostafid, A. H., Palou, J., van Rhijn, B. W. G., Rouprêt, M., Shariat, S. F., Sylvester, R., Zigeuner, R., Capoun, O., Cohen, D., Escrig, J. L. D., Hernández, V., Peyronnet, B., Seisen, T., and Soukup, V. (2019). “European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) - 2019 Update,” *European urology*. Vol. 76, No. 5: pp. 639–657.
- Barocas, D. A., Boorjian, S. A., Alvarez, R. D., Downs, T. M., Gross, C. P., Hamilton, B. D., Kobashi, K. C., Lipman, R. R., Lotan, Y., Ng, C. K., Nielsen, M. E., Peterson, A. C., Raman, J. D., Smith-Bindman, R., and Souter, L. H. (2020). “Microhematuria: AUA/SUFU Guideline,” *The Journal of urology*. Vol. 204, No. 4: pp. 778–786.
- Bolenz, C., Schröppel, B., Eisenhardt, A., Schmitz-Dräger, B. J., and Grimm, M.-O. (2018). “The Investigation of Hematuria,” *Deutsches Arzteblatt international*. Vol. 115, No. 48: pp. 801–807.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*, Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Colley, D. G., Bustinduy, A. L., Secor, W. E., and King, C. H. (2014). “Human schistosomiasis,” *The Lancet*. Vol. 383, No. 9936: pp. 2253–2264.
- Davis, N. F., Quinlan, M. R., Bhatt, N. R., Browne, C., MacCraith, E., Manecksha, R., Walsh, M. T., Thornhill, J. A., and Mulvin, D. (2016). “Incidence, Cost, Complications and Clinical Outcomes of Iatrogenic Urethral Catheterization Injuries: A Prospective Multi-Institutional Study,” *The Journal of urology*. Vol. 196, No. 5: pp. 1473–1477.
- DeGeorge, K. C., Holt, H. R., and Hodges, S. C. (2017). “Bladder Cancer: Diagnosis and Treatment,” *American family physician*. Vol. 96, No. 8: pp. 507–514.

- Erlich, T., and Kitrey, N. D. (2018). “Renal trauma: the current best practice,” *Therapeutic advances in urology*. Vol. 10, No. 10: pp. 295–303.
- Esparaz, A. M., Pearl, J. A., Herts, B. R., LeBlanc, J., and Kapoor, B. (2015). “Iatrogenic urinary tract injuries: etiology, diagnosis, and management,” *Seminars in interventional radiology*. Vol. 32, No. 2: pp. 195–208.
- Foley, S. J., Soloman, L. Z., Wedderburn, A. W., Kashif, K. M., Summerton, D., Basketter, V., and Holmes, S. A. (2000). “A prospective study of the natural history of hematuria associated with benign prostatic hyperplasia and the effect of Finasteride,” *Journal of Urology*. Vol. 163, No. 2: pp. 496–498.
- Gandhi, S. P., Patel, K., Pandya, V., and Raval, M. (2015). “Renal arteriovenous malformation presenting with massive hematuria,” *Radiology case reports*. Vol. 10, No. 1: p. 1068.
- Garg, T., Pinheiro, L. C., Atoria, C. L., Donat, S. M., Weissman, J. S., Herr, H. W., and Elkin, E. B. (2014). “Gender Disparities in Hematuria Evaluation and Bladder Cancer Diagnosis: A Population-Based Analysis,” *The Journal of urology*. Vol. 192, No. 4: pp. 1072–1077.
- Gatermann, S., Fünfstück R., Handrick W., Leitritz L., Mauch, H., Naber, K. G., Podbielski, A., Podschun, R., Schmidt, H., Sester, U., Straube, E., and Wittke, J. W. (2005). *MiQ 02: Harnwegsinfektionen: Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik*, München: Elsevier Urban & Fischer.
- Gibson, K. E., Neill, S., Tuma, E., Meddings, J., and Mody, L. (2019). “Indwelling urethral versus suprapubic catheters in nursing home residents: determining the safest option for long-term use,” *The Journal of hospital infection*. Vol. 102, No. 2: pp. 219–225.
- Grossfeld, G. D., Litwin, M. S., Wolf, J., Hricak, H., Shuler, C. L., Agerter, D. C., and Carroll, P. R. (2001a). “Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy—part I: definition, detection, prevalence, and etiology,” *Urology*. Vol. 57, No. 4: pp. 599–603.
- Grossfeld, G. D., Litwin, M. S., Wolf, J., Hricak, H., Shuler, C. L., Agerter, D. C., and Carroll, P. R. (2001b). “Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy—part II: patient evaluation, cytology, voided markers, imaging, cystoscopy, nephrology evaluation, and follow-up,” *Urology*. Vol. 57, No. 4: pp. 604–610.
- Herold, G. (2020). *Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung : 2020 : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*.

- Hesse, A., Brändle, E., Wilbert, D., Köhrmann, K.-U., and Alken, P. (2003). "Study on the Prevalence and Incidence of Urolithiasis in Germany Comparing the Years 1979 vs. 2000," *European urology*. Vol. 44, No. 6: pp. 709–713.
- Hicks, D., and Li, C.-Y. (2008). "Management of macroscopic haematuria in the emergency department," *Postgraduate Medical Journal*. Vol. 84, No. 996: pp. 539–544.
- Hindricks, G., Eckardt, L., Gramlich, M., Hoffmann, E., Sommer, P., and Bosch, R. (2021a). "Kommentar zu den Leitlinien (2020) der ESC zur Diagnose und Behandlung von Vorhofflimmern," *Der Kardiologe*. Vol. 15, No. 4: pp. 354–363.
- Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., Bax, J. J., Blomström-Lundqvist, C., Boriani, G., Castella, M., Dan, G.-A., Dilaveris, P. E., Fauchier, L., Filippatos, G., Kalman, J. M., La Meir, M., Lane, D. A., Lebeau, J.-P., Lettino, M., Lip, G. Y. H., Pinto, F. J., Thomas, G. N., Valgimigli, M., van Gelder, I. C., van Putte, B. P., and Watkins, C. L. (2021b). "2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC," *European heart journal*. Vol. 42, No. 5: pp. 373–498.
- Hoffmeister, H. M., Darius, H., and Buerke, M. (2018). "Blutungen unter direkten oralen Antikoagulanzen : Auftreten und Therapie bei Intensivpatienten," *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin*. Vol. 113, No. 4: pp. 284–292.
- Holtfreter, M. C., Moné, H., Müller-Stöver, I., Mouahid, G., and Richter, J. (2014). "Schistosoma haematobium infections acquired in Corsica, France, August 2013," *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. Vol. 19, No. 22.
- Horsnell, J. D., and Kinder, R. B. (2010). "A vesicocutaneous fistula secondary to bladder calculi in a patient with spina bifida," *Journal of surgical case reports*. Vol. 2010, No. 6: p. 4.
- Horstmann, M., Franiel, T., and Grimm, M. O. (2014). "Differenzialdiagnose der Hämaturie," *Der Urologe. Ausg. A*. Vol. 53, No. 8: pp. 1215–1226.
- Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (2021). *Analyseverzeichnis/Laborkatalog*, <https://ilab.med.uni-rostock.de/zentrallabor/analyseverzeichnis/-laborkatalog>. Accessed 20 June 2021.

- Jang, E. B., Hong, S. H., Kim, K. S., Park, S. Y., Kim, Y. T., Yoon, Y. E., and Moon, H. S. (2020). "Catheter-Related Bladder Discomfort: How Can We Manage It?" *International Neurourology Journal*. Vol. 24, No. 4: pp. 324–331.
- Jones, D. J., Langstaff, R. J., Holt, S. D., and Morgans, B. T. (1988). "The value of cystourethroscopy in the investigation of microscopic haematuria in adult males under 40 years. A prospective study of 100 patients," *British journal of urology*. Vol. 62, No. 6: pp. 541–545.
- Kashefi, C., Messer, K., Barden, R., Sexton, C., and Parsons, J. K. (2008). "Incidence and prevention of iatrogenic urethral injuries," *Journal of Urology*. Vol. 179, No. 6: 2254-7; discussion 2257-8.
- Khadra, M. H., Pickard, R. S., Charlton, M., Powell, P. H., and Neal, D. E. (2000). "A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practise," *Journal of Urology*. Vol. 163, No. 2: pp. 524–527.
- Khanna, R. (2011). "Clinical Presentation & Management of Glomerular Diseases: Hematuria, Nephritic & Nephrotic Syndrome," *Missouri Medicine*. Vol. 108, No. 1: pp. 33–36.
- Kouri, T., Fogazzi, G., Gant, V., Hallander, H., Hofmann, W., and Guder, W. G. (2000). "European Urinalysis Guidelines," *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. Vol. 60, sup231: pp. 1–96.
- Küper, L., Wiedemann, A., and Heppner, H.-J. (2019). "Makrohämaturie als Leitsymptom bei geriatrischen Patienten in der Urologie," *Der Urologe. Ausg. A*. Vol. 58, No. 4: pp. 381–388.
- Lambert, M. (2013). "AUA guideline addresses diagnosis, evaluation, and follow-up of asymptomatic microhematuria," *American family physician*. Vol. 87, No. 9: 649, 653.
- LaRocco, M. T., Franek, J., Leibach, E. K., Weissfeld, A. S., Kraft, C. S., Sautter, R. L., Baselski, V., Rodahl, D., Peterson, E. J., and Cornish, N. E. (2016). "Effectiveness of Preanalytic Practices on Contamination and Diagnostic Accuracy of Urine Cultures: a Laboratory Medicine Best Practices Systematic Review and Meta-analysis," *Clinical microbiology reviews*. Vol. 29, No. 1: pp. 105–147.
- Luther, B., Lilien-Waldau, V. von, Mamopoulos, A., Katoh, M., Friedrich, M., Weinknecht, S., and Lent, V. (2014). "Die uretero-arterielle Fistel - Ursachen, Diagnostik und Therapieergebnisse," *Aktuelle Urologie*. Vol. 45, No. 3: pp. 204–208.
- Luxembourg, B., and Kemkes-Matthes, B. (2018). "Praktische Fragen im Umgang mit oralen Antikoagulantien," *CME*. Vol. 15, No. 5: pp. 9–18.

- Mariani, A. J., Mariani, M. C., Macchioni, C., Stams, U. K., Hariharan, A., and Moriera, A. (1989). "The Significance of Adult Hematuria: 1,000 Hematuria Evaluations Including a Risk-Benefit and Cost-Effectiveness Analysis," *Journal of Urology*. Vol. 141, No. 2: pp. 350–355.
- Merriell, S. W. D., Funston, G., and Hamilton, W. (2018). "Prostate Cancer in Primary Care," *Advances in therapy*. Vol. 35, No. 9: pp. 1285–1294.
- Moreno, J. A., Sevillano, Á., Gutiérrez, E., Guerrero-Hue, M., Vázquez-Carballo, C., Yuste, C., Herencia, C., García-Caballero, C., Praga, M., and Egido, J. (2019). "Glomerular Hematuria: Cause or Consequence of Renal Inflammation?" *International journal of molecular sciences*. Vol. 20, No. 9.
- Morey, A. F., Brandes, S., Dugi, D. D., Armstrong, J. H., Breyer, B. N., Broghammer, J. A., Erickson, B. A., Holzbeierlein, J., Hudak, S. J., Pruitt, J. H., Reston, J. T., Santucci, R. A., Smith, T. G., and Wessells, H. (2014). "Urotrauma: AUA guideline," *Journal of Urology*. Vol. 192, No. 2: pp. 327–335.
- Patschan, O., Horstmann, M., Thomas, C., Schlemmer, H. P., and Stenzl, A. (2008). "Diagnostik von Urothelkarzinomen des oberen Harntrakts," *Der Urologe. Ausg. A*. Vol. 47, No. 11: pp. 1487–1496.
- Peterson, L. M., and Reed, H. S. (2019). "Hematuria," *Primary care*. Vol. 46, No. 2: pp. 265–273.
- Pötzsch, B. (2013). "Antikoagulation," *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin*. Vol. 108, No. 4: 325-34; quiz 335-6.
- Protzel, C., and Hakenberg, O. W. (2010). "Molekulare Marker in Diagnostik und Therapie des Urothelkarzinoms," *Der Urologe. Ausg. A*. Vol. 49, No. 11: pp. 1415–1424.
- Ramirez, D., Gupta, A., Canter, D., Harrow, B., Dobbs, R. W., Kucherov, V., Mueller, E., Streeper, N., Uhlman, M. A., Svatek, R. S., Messing, E. M., and Lotan, Y. (2016). "Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer," *BJU international*. Vol. 117, No. 5: pp. 783–786.
- Rathert, P., and Roth, S. (2007). *Urinzytologie*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Richter, J., Equihua-Martinez, G., Müller, K., and Lindner, A. K. (2019). "Consider Urogenital Schistosomiasis and Tuberculosis," *Deutsches Arzteblatt international*. Vol. 116, No. 11: p. 191.

- Robert Koch Institut (2016). *Nierenkrebs*,
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Nierenkrebs/nierenkrebs_node.html. Accessed 23 December 2020.
- Rockall, A. G., Newman-Sanders, A. P., al-Kutoubi, M. A., and Vale, J. A. (1997). “Haematuria,” *Postgraduate Medical Journal*. Vol. 73, No. 857: pp. 129–136.
- Rogers, M., Nixon, J., Hempel, S., and et al (2007). “Diagnostic tests and algorithms used in the investigation of haematuria: systematic reviews and economic evaluation,” *Clinical Governance: An International Journal*. Vol. 12, No. 1.
- Satasivam, P., Reeves, F., Lin, M., Daruwalla, J., Casan, J., Lim, C., and Royce, P. L. (2012). “The effect of oral anticoagulation on the prevalence and management of haematuria in a contemporary Australian patient cohort,” *BJU international*. 110 Suppl 4, pp. 80–84.
- Scales, C. D., Smith, A. C., Hanley, J. M., and Saigal, C. S. (2012). “Prevalence of kidney stones in the United States,” *European urology*. Vol. 62, No. 1: pp. 160–165.
- Schifman, R. B., and Luevano, D. R. (2019). “Value and Use of Urinalysis for Myoglobinuria,” *Archives of pathology & laboratory medicine*. Vol. 143, No. 11: pp. 1378–1381.
- Schmitz-Dräger, B. J., Kuckuck, E. C., Zuiverloon, T. C. M., Zwarthoff, E. C., Saltzman, A., Srivastava, A., Hudson, M. A., Seiler, R., Todenhöfer, T., Vlahou, A., Grossman, H. B., Schoenberg, M. P., Sanchez-Carbayo, M., Brünn, L.-A., van Rhijn, B. W. G., Goebell, P. J., Kamat, A. M., Roupert, M., Shariat, S. F., and Kiemeny, L. A. (2016). “Microhematuria assessment an IBCN consensus-Based upon a critical review of current guidelines,” *Urologic oncology*. Vol. 34, No. 10: pp. 437–451.
- Schmoll, H.-J., Höffken, K., and Possinger, K. (eds.) (2006). *Kompendium Internistische Onkologie*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Schrader, M. (2018). *Praxis der Urologie*, Stuttgart: Thieme.
- Sokolosky, M. C. (2001). “HEMATURIA,” *Emergency medicine clinics of North America*. Vol. 19, No. 3: pp. 621–632.
- Sucker, C., Hager, A., Koscielny, J., and Feltgen, N. (2019). “Orale Antikoagulation : Aktuelle Übersicht und perioperatives Management in der Ophthalmochirurgie,” *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*. Vol. 116, No. 2: pp. 144–151.
- Theuring, S., Friedrich-Jänicke, B., Pörtner, K., Trebesch, I., Durst, A., Dieckmann, S., Steiner, F., Harms, G., and Mockenhaupt, F. P. (2016). “Screening for infectious diseases

- among unaccompanied minor refugees in Berlin, 2014-2015,” *European journal of epidemiology*. Vol. 31, No. 7: pp. 707–710.
- Thüroff, J. W., Schmidt, F., and Ackermann, D. K. (eds.) (2007). *Urologische Differenzialdiagnose*, Stuttgart: Thieme.
- Tseng, T. Y., and Preminger, G. M. (2011). “Kidney stones,” *BMJ Clinical Evidence*. Vol. 2011.
- Universitätsmedizin Rostock (2018). *Strukturierter Qualitätsbericht: Berichtsjahr 2018*, Universitätmedizin Rostock- Teilkörperschaft der Universität Rostock.
- Vasdev, N., Kumar, A., Veeratterapillay, R., and Thorpe, A. C. (2013). “Hematuria secondary to benign prostatic hyperplasia: retrospective analysis of 166 men identified in a single one stop hematuria clinic,” *Current urology*. Vol. 6, No. 3: pp. 146–149.
- Viswanath, S., Zelhof, B., Ho, E., Sethia, K., and Mills, R. (2008). “Is routine urine cytology useful in the haematuria clinic?” *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. Vol. 90, No. 2: pp. 153–155.
- Wallis, C. J. D., Juvet, T., Lee, Y., Matta, R., Herschorn, S., Kodama, R., Kulkarni, G. S., Satkunasivam, R., Geerts, W., McLeod, A., Narod, S. A., and Nam, R. K. (2017). “Association Between Use of Antithrombotic Medication and Hematuria-Related Complications,” *JAMA*. Vol. 318, No. 13: pp. 1260–1271.
- WHO, and DIMDI (2018). *Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision Version 2019: ICD-10 WHO 2019*, <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-who/kode-suche/htmlamtl2019/block-r30-r39.htm>. Accessed 5 November 2020.
- Willis, G. C., and Tewelde, S. Z. (2019). “The Approach to the Patient with Hematuria,” *Emergency medicine clinics of North America*. Vol. 37, No. 4: pp. 755–769.
- Yang, J., Lee, J. Y., Na, Y. J., Lim, S. Y., Kim, M.-G., Jo, S.-K., and Cho, W. (2016). “Risk factors and outcomes of acute renal infarction,” *Kidney research and clinical practice*. Vol. 35, No. 2: pp. 90–95.

7. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
bspw.	beispielsweise
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CT	Computertomographie
d	Tag
DK	Transurethraler Dauerkatheter
DOAK	Direkte orale Antikoagulanzen
et al.	Et alii
Hb	Hämoglobin
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
ILAB	Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
INR	International Normalized Ratio
KbE	Koloniebildenden Einheiten
M	Median
Max	Maximum
MHU	Makrohämaturie
Min	Minimum
MR	Magnetresonanz
n	absolute Häufigkeit/ Beobachtungsanzahl
NOAK	Nicht-Vitamin-K abhängige orale Antikoagulanzen
PCN	Perkutane Nephrostomie
S.	Seite
s	Standardabweichung
SPK	Suprapubischer Harnblasenkatheter
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
u. a.	unter anderem
UMR	Universitätsmedizin Rostock
UUK	Universitäre Urologische Klinik
VKA	Vitamin-K-Antagonist
\bar{x}	Mittelwert
z.B.	zum Beispiel

8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

8.1. Abbildungen

Abbildung 1: Erythrozytenmorphologie in Patienten mit glomerulärer Hämaturie	13
Abbildung 2: Altersverteilung der Patienten mit Makrohämaturie.....	23
Abbildung 3: Anzahl der stationären Fälle im Aufnahmejahr.	24
Abbildung 4: Hämoglobinwerte von Patienten mit Makrohämaturie.....	26
Abbildung 5: Einhaltung des INR-Zielbereiches unter Patienten mit Vitamin-K-Antagonisten	27
Abbildung 6: Wirkstoffe und ihre Häufigkeiten	28
Abbildung 7: Verteilung der ableitenden Harnsysteme	30
Abbildung 8: Therapeutische Maßnahmen bei Makrohämaturie.....	31
Abbildung 9: Ursachen der Makrohämaturie.....	33
Abbildung 10: Häufigkeit des Urothelkarzinoms in verschiedene Altersgruppen.....	34
Abbildung 11: Ergebnisse der Urinkultur	36
Abbildung 12: Ursachen bei rezidivierender Makrohämaturie.....	37
Abbildung 13: Differenzierte Angabe der Ätiologie unter den Patienten mit Makrohämaturie	49

8.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Risikofaktoren maligner Erkrankungen des Urogenitaltrakts bei Patienten mit Mikrohämaturie.....	12
Tabelle 2: Verhältnis neu diagnostizierter Malignitäten bezogen auf die Gesamtheit der einzelnen Tumorentitäten.....	35
Tabelle 3: Quantitative Merkmale in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer Medikation mit Hämostase beeinflussende Arzneimittel.	39
Tabelle 4: Quantitative Merkmale in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer Medikation mit Phenprocoumon.....	40
Tabelle 5: Quantitative Merkmale in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer Medikation mit Nicht-Vitamin-K abhängigen oralen Antikoagulanzen.	41

Tabelle 6: Quantitative Merkmale in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer Medikation mit Thrombozytenaggregationshemmern..... 42

Tabelle 7: Quantitative Merkmale in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer Harnableitung 45

Tabelle 8: Quantitative Merkmale in Abhängigkeit vom Geschlecht..... 46

9. Anhang

9.1. Referenzwerte ILAB

Die Tabelle zeigt die angewandten Referenzwerte der erhobenen Laborparameter. (Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, 2021)

Parameter		Einheit	von	bis
Hämoglobin	männlich	mmol/l	8,6	12
	weiblich	mmol/l	7,4	9,9
INR			0,8	1,25

9.2. Tumorstadium und Grading des Urothelkarzinoms

Abgebildet sind die beobachteten Tumorstadien samt Grading in der Gesamtkohorte. In n=4 Fällen lagen keine näheren Angaben diesbezüglich vor.

Tumorstadium und Grading Urothelkarzinom	Geschlecht		Gesamt
	weiblich	männlich	
Tis	1	0	1
TisG3	0	2	2
TaG1	0	3	3
TaG2	4	25	29
TaG3	0	3	3
T1G2	3	10	13
T1G3	7	11	18
T1G4	0	1	1
T2G2	1	0	1
T2G3	6	13	19
T3G3	2	0	2
T3G4	0	1	1
T4G3	0	1	1
T4G4	1	0	1
Gesamt	25	70	95

9.2.1 Legende zur Klassifikation des Urothelkarzinoms

TNM Klassifikation des Harnblasenkarzinoms Modifiziert nach (Amin et al., 2017)	
Ta	Nicht-invasives papilläres Karzinom
Tis	Carcinoma in situ „flat tumour“
T1	Infiltration bis ins subepitheliale Bindegewebe
T2	Infiltration bis in Harnblasenmuskulatur
T3	Infiltration ins perivesikale Fettgewebe
T4	Infiltration von Nachbarorganen

Differenzierungsgrad des Tumors Modifiziert nach (Schmoll et al., 2006)	
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	undifferenziert

9.3. Kreuztabellen zu 3.9.2.

9.3.1 Tamponadenausräumung und Antithrombotische Arzneimittel

Dargestellt sind die absoluten Häufigkeiten der beobachteten Fälle mit erhaltener Tamponadenausräumung unter Einbezug eines Vorhandenseins von antithrombotische Medikamenten in Form von TAH, VKA oder NOAK, ausgehend von 468 Patienten. Es wurde jeder Fall einmalig in die Auswertung miteinbezogen.

Tamponadenausräumung	Antithrombotische Arzneimittel		Gesamt
	Nein	Ja	
Nein	77	183	260
Ja	50	158	208
Gesamt	127	341	468

9.3.2 Tamponadenausräumung und Thrombozytenaggregationshemmer

Dargestellt sind die absoluten Häufigkeiten der beobachteten Fälle mit erhaltener Tamponadenausräumung unter Einbezug einer vorhandenen Medikation mit TAH ausgehend von 468 Patienten. Es wurde jeder Fall einmalig in die Auswertung miteinbezogen.

Tamponadenausräumung	Thrombozytenaggregationshemmer (TAH)		Gesamt
	Nein	Ja	
Nein	139	121	260
Ja	92	116	208
Gesamt	231	237	468

9.3.3 Tamponadenausräumung und Antikoagulanzen

Dargestellt sind die absoluten Häufigkeiten der beobachteten Fälle mit erhaltener Tamponadenentfernung unter Einbezug einer Einnahme von VKA und NOAK ausgehend von 468 Patienten. Es wurde jeder Fall einmalig in die Auswertung miteinbezogen.

Tamponadenausräumung	DOAK		Gesamt
	Nein	Ja	
Nein	184	76	260
Ja	165	43	208
Gesamt	349	119	468

9.3.4 Dauerspülung und Antikoagulanzen

Dargestellt sind die absoluten Häufigkeiten der beobachteten Fälle mit erhaltener Dauerspülung unter Einbezug einer vorhandenen Antikoagulation mit VKA oder NOAK, ausgehend von 468 Patienten. Es wurde jeder Fall einmalig in die Auswertung miteinbezogen.

Antikoagulanzen	Dauerspülung erhalten		Gesamt
	Nein	Ja	
Nein	16	333	349
Ja	9	110	119
Gesamt	25	443	468

9.3.5 Dauerspülung und Thrombozytenaggregationshemmer

Dargestellt sind die absoluten Häufigkeiten der beobachteten Fälle mit erhaltener Dauerspülung unter Einbezug einer vorhandenen Medikation mit TAH ausgehend von 468 Patienten. Es wurde jeder Fall einmalig in die Auswertung miteinbezogen.

TAH	Dauerspülung erhalten		Gesamt
	Nein	Ja	
Nein	14	217	231
Ja	11	226	237
Gesamt	25	443	468

9.3.6 Transfusionen und Antikoagulation

Dargestellt sind die absoluten Häufigkeiten der beobachteten Fälle mit erhaltener Transfusion unter Einbezug einer vorhandenen Antikoagulation mit VKA oder NOAK ausgehend von 468 Patienten. Es wurde jeder Fall einmalig in die Auswertung miteinbezogen.

Antikoagulanzen	Transfusion		Gesamt
	Nein	Ja	
Nein	281	68	349
Ja	102	17	119
Gesamt	383	85	468

9.4. Thesen zur Dissertation

1. **Die Patienten mit Makrohämaturie bedingten stationären Krankenhauseinweisungen waren mit einem Anteil von 78 % größtenteils männlichen Geschlechts (n=365).** Dies steht mit der Tatsache im Einklang, dass geschlechtsspezifische Ursachen eine bedeutende Rolle bei der Entstehung von Makrohämaturien zukommt.
2. **Makrohämaturie betrifft vorrangig ältere Menschen.** Mit 77,1 % waren weitaus mehr als die Hälfte der Patienten zwischen 71 und 90 Jahren alt. Die Altersgruppe der 71 bis 80-Jährigen stellte mit 37 % den größten Anteil (n=173) dar.
3. **Bei Frauen mit Makrohämaturie lag der überwiegende Teil der Hämoglobin-Werte (59,2%) unterhalb des Referenzbereiches.** Zudem ergab sich bei Testung auf Korrelation eine inverse Beziehung zwischen Verweildauer in der UUK und Hb-Werte. Je niedriger der Hb-Wert war, desto länger war auch der Klinikaufenthalt ($Rho=-0,198$; $p=0,045$).
4. **Ausgehend von der gesamten Kohorte konnte bei annähernd 73 % der Patienten eine Medikation mit antithrombotischen Arzneimitteln beobachtet werden.** Der Einsatz dieser Medikamente beeinflusst u.a. die Krankenhausverweildauer.
5. **Bei Patienten mit Phenprocoumon in der Medikation lag der INR-Wert in 20,6 % oberhalb des Zielwertes.**
6. **Etwa bei einem Drittel der Fälle wurden maligne Tumore gefunden (n=157).** Im Untersuchungszeitraum wurden annähernd 82 % der Urothelkarzinome neu diagnostiziert, was die Notwendigkeit der diagnostischen Abklärung einer Makrohämaturie verdeutlicht.

9.5. Danksagung

Großer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Oliver Hakenberg für die Vergabe des Themas sowie den zahlreichen konstruktiven Gesprächen und Ratschlägen. Er war immer erreichbar und stand mir geduldig zur Seite.

Besonders bedanken möchte ich mich ebenfalls bei Herrn Dr. rer. hum. Wolfgang Kram für die Unterstützung bei der Erstellung der Datentabelle und dem Bereitstellen elektronisch erfasster Daten.

Weiterhin möchte ich Frau Ramona Jenzen meinen Dank aussprechen. Sie stand mir bei allen organisatorischen Belangen stets zur Seite.

Bei den Mitarbeiterinnen des Stationssekretariats Frau Walter und Frau Traska und den Mitarbeiterinnen in den Patientenblattarchiven möchte ich mich ebenfalls für die Unterstützung beim Zusammentragen der Daten bedanken.

Auch bei Frau Daniela Jahn möchte ich mich bedanken, die mir in zahlreichen Gesprächen fachlich und persönlich zur Seite stand.

Außerdem möchte ich mich bei Hendrik Möller für die erstklassige Beratung bei allen statistischen Belangen bedanken.

Besonderen Dank gilt meiner Verlobten Antje Brandstädter. Mit ihrer Geduld und ihren wertvollen Ratschlägen, war sie mir eine außerordentliche Unterstützung.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie und bei meinen Freunden bedanken, die immer ein offenes Ohr hatten und mich moralisch unterstützten.

9.6. Selbstständigkeitserklärung

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel: „Ätiologie der Makrohämaturie- Retrospektive Analyse eines Patientenkollektivs der urologischen Klinik der Universitätsmedizin Rostock in den Jahren 2013-2018“ selbstständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt habe.

Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch genommen habe.

Rostock, den 28.02.2022

Christopher Bauer

9.7. Lebenslauf

Aus personenrechtlichen Gründen wurde der Inhalt des Lebenslaufs im PDF/A-Dokument der Dissertation zur Online-Veröffentlichung von mir entfernt.

Zur Person

Schulische Ausbildung

Beruflicher Werdegang

Studium

Dissertation

Seit 2018

Urologische Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin
Rostock

Thema: „Ätiologie der Makrohämaturie- Retrospektive
Analyse eines Patientenkollektivs der Urologischen Klinik
der Universitätsmedizin Rostock in den Jahren 2013-2018“

