

Aus dem Zentrum für Kardiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Retrospektive Analyse der Lokalisation, Ausdehnung und
Komplikationen von Becken- und Beinvenenthrombosen der
Jahre 2005 bis 2014 und Analyse der klinischen Relevanz
isoliert distaler Venenthrombosen

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Johanna Luisa Schulz
aus Worms

Mainz, 2021

Tag der Promotion:

07.12.2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis.....	II
Tabellenverzeichnis.....	III
1. Einleitung.....	1
2. Literaturdiskussion	2
2.1. Venöse Thromboembolien	2
2.1.1. Anatomische Grundlagen	2
2.1.2. Epidemiologie.....	3
2.1.3. Pathogenese	3
2.1.4. Risikofaktoren	4
2.1.5. Symptomatik und klinische Untersuchung.....	5
2.1.6. Diagnostik	6
2.1.6.1. Bein- und Beckenvenenthrombose	6
2.1.6.1.1. Scoring-Systeme	6
2.1.6.1.2. D-Dimer-Bestimmung.....	7
2.1.6.1.3. Sonographie	8
2.1.6.1.4. Weitere diagnostische Maßnahmen.....	8
2.1.6.1.5. Diagnostische Algorithmen.....	9
2.1.6.2. Lungenarterienembolie	10
2.1.6.2.1. Scoring-Systeme	10
2.1.6.2.2. CT-Pulmonalisangiographie	12
2.1.6.2.3. Weitere diagnostische Maßnahmen.....	12
2.1.6.2.4. Risikostratifizierung	13
2.1.6.2.5. Diagnostische Algorithmen.....	14
2.1.7. Therapie	15
2.1.7.1. Bein- und Beckenvenenthrombose	15
2.1.7.1.1. Kompressionstherapie.....	16
2.1.7.1.2. Antikoagulation	16
2.1.7.1.3. Therapiedauer	19
2.1.7.2. Lungenarterienembolie	21
2.1.7.2.1. Lungenarterienembolie mit hohem Risiko.....	21
2.1.7.2.2. Lungenarterienembolie mit intermediärem Risiko.....	22
2.1.7.2.3. Lungenarterienembolie mit niedrigem Risiko	23
2.1.8. Komplikationen.....	23
2.1.8.1. Phlegmasia coerulea dolens.....	23
2.1.8.2. Fulminante Lungenarterienembolie	24
2.1.8.3. Postthrombotisches Syndrom.....	24
2.1.8.4. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie.....	24
2.2. Isoliert distale tiefe Venenthrombosen und Muskelvenenthrombosen	25
2.2.1. Epidemiologie.....	26

2.2.2. Diagnostik	26
2.2.3. Therapie und Komplikationen	28
2.2.3.1. Lungenarterienembolie	28
2.2.3.2. Progression ins proximale Venensystem	29
2.2.3.3. Rezidiv	29
2.2.3.4. Postthrombotisches Syndrom.....	29
2.2.3.5. Therapieindikation und -dauer	30
2.2.4. Klinische Praxis und aktuelle Leitlinien.....	31
3. Material und Methoden.....	33
3.1. Studiendesign und -Ziele	33
3.1.1. Stichprobe	33
3.1.2. Untersuchungszeitpunkte	34
3.1.3. Subgruppenanalyse	35
3.2. Datenerhebung.....	35
3.2.1. Datenquellen.....	35
3.2.2. Datenerfassung und -Auswertung	36
3.2.2.1. Basisuntersuchung	37
3.2.2.2. Verlaufsuntersuchung.....	39
3.3. Statistische Analyse	40
4. Ergebnisse.....	42
4.1. Gesamtstudienpopulation	42
4.1.1. Basisuntersuchung	42
4.1.1.1. Untersuchungsindikation	44
4.1.1.2. Symptomatik Venenthrombose	45
4.1.1.3. Risikofaktoren	46
4.1.1.4. Vorerkrankungen des Venensystems.....	49
4.1.1.5. Diagnostik	49
4.1.1.5.1. Diagnostik Venenthrombose	49
4.1.1.5.2. D-Dimer-Diagnostik	53
4.1.1.6. Therapie.....	54
4.1.1.7. Komplikationen	55
4.1.2. Verlaufsuntersuchung.....	56
4.2. Subpopulation Lungenarterienembolie	60
4.2.1 Basisuntersuchung	60
4.2.1.1. Untersuchungsindikation	62
4.2.1.2. Symptomatik	62
4.2.1.2.1. Symptomatik Venenthrombose	62
4.2.1.2.2. Symptomatik Lungenarterienembolie.....	63
4.2.1.3. Risikofaktoren	64
4.2.1.4. Diagnostik	66
4.2.1.4.1. Diagnostik Venenthrombose	66
4.2.1.4.2. D-Dimer-Diagnostik	69

4.2.1.4.3. Diagnostik Lungenarterienembolie.....	70
4.2.1.5. Therapie.....	72
4.2.1.6. Komplikationen.....	73
4.2.2. Verlaufsuntersuchung.....	73
4.3. Subpopulation isoliert distale tiefe Venenthrombose.....	75
4.3.1. Basisuntersuchung.....	75
4.3.1.1. Untersuchungsindikation.....	77
4.3.1.2. Symptomatik Venenthrombose.....	78
4.3.1.3. Risikofaktoren.....	79
4.3.1.4. Diagnostik.....	81
4.3.1.4.1. Diagnostik Venenthrombose.....	81
4.3.1.4.2. D-Dimer-Diagnostik.....	81
4.3.1.5. Therapie.....	82
4.3.1.6. Komplikationen.....	83
4.3.2. Verlaufsuntersuchung.....	84
5. Diskussion.....	87
5.1. Ergebnisdiskussion.....	87
5.1.1. Gesamtstudienpopulation.....	87
5.1.1.1. Demographische Daten.....	88
5.1.1.2. Symptomatik Venenthrombose.....	89
5.1.1.3. Risikofaktoren.....	90
5.1.1.4. Diagnostik.....	91
5.1.1.4.1. Diagnostik Venenthrombose.....	91
5.1.1.4.2. D-Dimer-Diagnostik.....	92
5.1.1.5. Therapie.....	92
5.1.1.6. Komplikationen und Verlaufsuntersuchung.....	94
5.1.1.7. Venenthrombosen im Alter.....	95
5.1.2. Subpopulation Lungenarterienembolie.....	97
5.1.2.1. Demographische Daten.....	97
5.1.2.2. Symptomatik.....	99
5.1.2.2.1. Symptomatik Venenthrombose.....	99
5.1.2.2.2. Symptomatik Lungenarterienembolie.....	99
5.1.2.3. Risikofaktoren.....	100
5.1.2.4. Diagnostik.....	101
5.1.2.4.1. Diagnostik - Venenthrombose.....	101
5.1.2.4.2. D-Dimer-Diagnostik.....	101
5.1.2.4.3. Diagnostik - Lungenarterienembolie.....	102
5.1.2.5. Therapie und Komplikationen.....	102
5.1.3. Subpopulation isoliert distale tiefe Venenthrombose.....	104
5.1.3.1. Demographische Daten.....	105
5.1.3.2. Symptomatik Venenthrombose.....	107
5.1.3.3. Risikofaktoren.....	108

5.1.3.4. Diagnostik	109
5.1.3.4.1. Diagnostik Venenthrombose	109
5.1.3.4.2. D-Dimer-Diagnostik	109
5.1.3.5. Therapie	110
5.1.3.6. Komplikationen	111
5.1.3.6.1. Lungenarterienembolie.....	112
5.1.3.6.2. Rezidiv	112
5.1.3.6.3. Postthrombotisches Syndrom	113
5.2. Kritische Bewertung und Untersuchungslimitationen	113
5.2.1. Stichprobe	113
5.2.2. Datenquellen, - Erhebung und -Auswertung	114
5.2.3. Untersuchungszeitpunkte	114
5.2.4. Statistische Analyse	115
5.2.5. Ausblick.....	116
6. Zusammenfassung.....	117
7. Literaturverzeichnis	119
8. Anhang	131
9. Danksagung	134

Abkürzungsverzeichnis

2PKUS	Zwei-Punkt-Kompressionsultraschall
3PKUS	Drei-Punkt-Kompressionsultraschall
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CT	Computertomographie
CTPA	Computertomographie-Pulmonalisangiographie
DOAK	direkte(s) orale(s) Antikoagulanzen
EKS	elastische Kompressionsstrümpfe
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ESC	European Society of Cardiology
FEU	Fibrinogen äquivalente Einheiten
HIT	heparininduzierte Thrombozytopenie
INR	International Normalized Ratio
ICMVT	isolierte Unterschenkelmuskelvenenthrombose(n)
IDTVT	isoliert distale tiefe Venenthrombose(n)
IQA	Interquartilsabstand
KUS	Kompressionsultraschall
KW	klinische Wahrscheinlichkeit
LAE	Lungenarterienembolie(n)
NMH	niedermolekulare(s) Heparin(e)
PDVT	proximale tiefe Venenthrombose(n)
PTS	postthrombotische(s) Syndrom(e)
RV	rechter Ventrikel
RVEF	rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
SA	Standartabweichung
TTE	transthorakale Echokardiographie
UFH	unfraktionierte(s) Heparin(e)
VFIB	Venae fibulares
VKA	Vitamin K-Antagonist(en)
VPOP	Vena poplitea
VT	Venenthrombose(n)
VTA	Venae tibiales anteriores
VTE	venöse Thromboembolie(n)
VTP	Venae tibiales posteriores

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus VT (AWMF 2015).....	10
Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus LAE (AWMF 2015).....	15
Abbildung 3: Gesamtstudienpopulation - Altersgruppen und Geschlechtsverteilung.....	44
Abbildung 4: Gesamtstudienpopulation - Untersuchungsindikation	44
Abbildung 5: Gesamtstudienpopulation - Symptomatik VT	45
Abbildung 6: Gesamtstudienpopulation - Symptomatik VT in Abhängigkeit des Alters	46
Abbildung 7: Gesamtstudienpopulation - Thrombophilien.....	47
Abbildung 8: Gesamtstudienpopulation - umweltbezogene Risikofaktoren	48
Abbildung 9: Gesamtstudienpopulation - Risikofaktoren in Abhängigkeit des Alters	48
Abbildung 10a: Gesamtstudienpopulation - Anzahl betroffener Etagen.....	51
Abbildung 10b: Gesamtstudienpopulation - betroffene Etagen	52
Abbildung 11: Gesamtstudienpopulation - D-Dimer-Werte in Abhängigkeit des Alters.....	53
Abbildung 12: Gesamtstudienpopulation - Antikoagulation	55
Abbildung 13: Gesamtstudienpopulation - Altersgruppen Verlaufsuntersuchung	57
Abbildung 14: Gesamtstudienpopulation - Symptomatik Verlaufsuntersuchung.....	57
Abbildung 15: Gesamtstudienpopulation - Zustand VT Verlaufsuntersuchung.....	58
Abbildung 16: Gesamtstudienpopulation - Antikoagulation Verlaufsuntersuchung.....	59
Abbildung 17: Subpopulation LAE - LAE in Abhängigkeit des Alters	60
Abbildung 18: Subpopulation LAE - Untersuchungsindikation	62
Abbildung 19: Subpopulation LAE - Symptomatik LAE	63
Abbildung 20: Subpopulation LAE - betroffene Etagen	67
Abbildung 21: Subpopulation LAE - D-Dimer-Werte.....	69
Abbildung 22: Subpopulation LAE - betroffene Kompartimente LAE	70
Abbildung 23a: Subpopulation LAE - RV-Dilatation.....	71
Abbildung 23b: Subpopulation LAE - RVEF.....	71
Abbildung 23c: Subpopulation LAE - Zeichen der RV-Dysfunktion	72
Abbildung 24: Subpopulation LAE - Antikoagulation	73
Abbildung 25: Subpopulation IDVT - Altersgruppen	77
Abbildung 26: Subpopulation IDVT - Untersuchungsindikation	78
Abbildung 27: Subpopulation IDVT - Symptomatik VT.....	79
Abbildung 28: Subpopulation IDVT - D-Dimer-Werte.....	82
Abbildung 29: Subpopulation IDVT - Antikoagulation	83

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikofaktoren VTE (Di Nisio et al. 2016).....	4
Tabelle 2: Wells-Score VT (AWMF 2015, Wells et al. 1995, Wells et al. 2003)	6
Tabelle 3: Wells-Score LAE (AWMF 2015, Wells et al. 1998, Wells et al. 2000)	11
Tabelle 4: Revidierter Genfer-Score LAE (DGK 2020, Klok et al. 2008b, Le Gal et al. 2006)	11
Tabelle 5: PESI-Score (DGK 2020, Aujesky et al. 2005, Jimenez et al. 2010)	13
Tabelle 6: Risikostratifizierung LAE (DGK 2020, Konstantinides et al. 2019)	14
Tabelle 7: Antikoagulanzen zur VTE-Therapie (AMWF 2015).....	17
Tabelle 8: HAS-BLED Score (DGK 2020, Pisters et al. 2010).....	20
Tabelle 9: Vienna Prediction Model (Poli und Palareti 2013)	20
Tabelle 10: Kontraindikationen systemische Thrombolysetherapie (DGK 2020)	22
Tabelle 11: Auswertung Centricity Carddas.....	34
Tabelle 12: Dokumentation Duplexsonographie - Studienzentrum	36
Tabelle 13: Gesamtstudienpopulation - demographische und klinische Charakteristika	43
Tabelle 14: Gesamtstudienpopulation - Risikofaktoren	47
Tabelle 15: Gesamtstudienpopulation - betroffene Extremität in Abhängigkeit des Alters.....	50
Tabelle 16: Gesamtstudienpopulation - Anzahl Etagen in Abhängigkeit des Alters.....	51
Tabelle 17: Gesamtstudienpopulation - betroffene Etagen in Abhängigkeit des Alters.....	52
Tabelle 18: Subpopulation LAE - demographische und klinische Charakteristika	61
Tabelle 19: Subpopulation LAE - Symptomatik LAE in Abhängigkeit des Alters.....	64
Tabelle 20: Subpopulation LAE - Risikofaktoren.....	65
Tabelle 21: Subpopulation LAE - univariate Analyse Risikofaktoren.....	66
Tabelle 22: Subpopulation LAE - Anzahl betroffener Etagen	67
Tabelle 23: Subpopulation LAE - Thromboselokalisation	68
Tabelle 24: Subpopulation LAE - Thromboseart.....	68
Tabelle 25: Subpopulation IDDVT - demographische und klinische Charakteristika	76
Tabelle 26: Subpopulation IDDVT - Risikofaktoren.....	80
Tabelle 27: Subpopulation IDDVT/ICMVT - univariate Analyse Risikofaktoren.....	80
Tabelle 28: Gesamtstudienpopulation - Studienübersicht Diskussion	87
Tabelle 29: Gesamtstudienpopulation - Studienübersicht Demographie.....	89
Tabelle 30: Subpopulation LAE - Studienübersicht Diskussion	97
Tabelle 31: Subpopulation LAE - Studienübersicht Demographie.....	98
Tabelle 32a: Subpopulation IDDVT - Studienübersicht Diskussion	104
Tabelle 32b: Subpopulation ICMVT - Studienübersicht Diskussion	105
Tabelle 33a: Subpopulation IDDVT - Studienübersicht Demographie.....	106
Tabelle 33b: Subpopulation ICMVT - Studienübersicht Demographie	107

1. Einleitung

Aus der Definition eines Thrombus als „intravitale, intravasale, lokalisierte Gerinnung von Blutbestandteilen“ und der Definition eines venösen Embolus als „Einschwemmen eines“ „abgelöste[n] Thrombus“ in einen anderen Gefäßabschnitt mit dessen partieller oder vollständiger Verlegung (Herold 2020), ergibt sich der Diagnosekomplex „venöse Thromboembolie“ (VTE). Darunter fallen Venenthrombosen (VT) des gesamten venösen Kreislaufs, sowie die Lungenarterienembolie (LAE) als Komplikation dieser. VTE stellen dabei als dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung, nach dem akuten Koronarsyndrom und der cerebralen Ischämie, eine relevante, globale medizinische Belastung dar (Di Nisio et al. 2016). Da die Mehrheit der VT das Bein- und Beckenvenensystem betreffen und 90% der LAE diesem Stromgebiet entspringen (Herold 2020), konzentriert sich die vorliegende Arbeit auf diese beiden Entitäten.

Für die Versorgung von PatientInnen mit LAE und proximalen tiefen Venenthrombosen (PDVT) existieren dabei allgemein anerkannte und ausreichend validierte diagnostische Algorithmen und Therapieprinzipien. Dies gilt jedoch nicht für die Versorgung von PatientInnen mit isoliert distalen tiefen Venenthrombosen (IDDTV).

Das distale Venensystem umfasst die infrapopliteal gelegenen Venen. Dazu gehören zum einen die tiefen Venen des Unterschenkels, bestehend aus den Venae fibulares (VFIB), den Venae tibiales anteriores (VTA) und den Venae tibiales posteriores (VTP), und zum anderen das Muskelvenensystem, bestehend aus den Gastrocnemius- und Soleusvenen.

Thrombosen dieser distalen Venen stellen einen relevanten Anteil aller diagnostizierten Beinvenenthrombosen dar. Trotz der Häufigkeit besteht aktuell jedoch keine Einigkeit über ihre klinische Relevanz und damit die Notwendigkeit von Diagnose und Therapie. Darüber hinaus kann anhand der aktuellen Datenlagen nicht eindeutig beurteilt werden, ob die von PDVT bekannten Diagnosestrategien zuverlässig auf IDDTV übertragen werden können und schließlich inwiefern Behandlungsart und -dauer die Komplikationshäufigkeit von IDDTV beeinflussen können. Ebenso herrscht kein Konsens darüber, ob isolierte Thrombosen der tiefen Unterschenkelvenen und isolierte Muskelvenenthrombosen des Unterschenkels (ICMVT) einheitlich zu beurteilen sind.

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Kohortenanalyse von Fremddaten. In die Untersuchung wurden 920 PatientInnen mit akuter VT der Leit- und Muskelvenen der unteren Extremität eingeschlossen.

Die Stichprobe wurde aus PatientInnen der angiologischen Abteilung des Zentrums für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz der Jahre 2005 bis 2014 gewonnen. Wenn möglich, wurden für alle StudienteilnehmerInnen eine Basis- und eine Verlaufsuntersuchung erfasst.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist eine umfassende Beschreibung der Kohorte in Bezug auf Symptomatik, Risikofaktoren, Diagnostik, Therapie und Komplikationen der VT. Ein zusätzlicher Fokus wird auf die LAE als häufige und lebensbedrohliche Komplikation von VT gelegt. Zusätzlich erfolgt eine Subgruppenanalyse in Abhängigkeit der Thromboselokalisation. Es werden PatientInnen mit PDVT und IDDTV sowie PatientInnen mit ICMVT unterschieden. Die vergleichende Analyse dieser Untergruppen soll einen Beitrag zur bestehenden Diskussion über die klinische Relevanz von IDDTV und ICMVT leisten.

2. Literaturdiskussion

2.1. Venöse Thromboembolien

2.1.1. Anatomische Grundlagen

Das Venensystem der unteren Extremität lässt sich in epifasziale, transfasziale und subfasziale Venen unterteilen. Die superfiziellen Venen des Fußes münden in die Vena saphena magna und die Vena saphena parva. Während die Vena saphena parva bereits im Bereich des Kniegelenks in das tiefe Venensystem mündet, zieht die Vena saphena magna an der Innenseite des Oberschenkels weiter, nimmt im sogenannten Venenstern weitere oberflächlichen Venen des Beckens und des unteren Rumpfes auf und mündet schließlich in die Vena femoralis communis. Die Venen des oberflächlichen und tiefen Systems stehen über zahlreiche transfasziale Venen, die sogenannten Venae perforantes, in Verbindung. Das tiefe Venensystem der unteren Extremität lagert sich den entsprechenden Extremitätenarterien an. Während die Venen der Fußsohle in die paarig angelegten VTP münden, drainiert die Vena dorsalis pedis in die ebenso meist paarigen VTA. Gemeinsam mit den VFIB bilden diese die Unterschenkel- und Knie- Venenstämme des tiefen Venensystems. Im Trifurkationsbereich erfolgt der Zusammenfluss der tiefen Unterschenkelvenen zur Vena poplitea (VPOP). Der Übergang der VPOP in die meist unpaare Vena femoralis superficialis erfolgt im Adduktorenkanal. Im Verlauf nimmt die Vena femoralis superficialis wiederum die Vena profunda femoris, die Vena saphena magna und weitere Venen des oberflächlichen Systems auf, und mündet als Vena femoralis communis in die Vena iliaca externa. Vena iliaca externa und Vena iliaca interna drainieren die Becken- und Oberschenkel- Venenstämme und vereinigen sich zur Vena iliaca communis. Schließlich vereint sich das tiefe Venensystem der rechten und linken unteren Extremität im Bereich der unteren Hohlvene (Putz 2013a). Anhand dieses anatomischen Verlaufs wird klinisch üblicherweise eine Etageneinteilung in Unterschenkel-, Knie-, Oberschenkel- und Becken- Venenstämme vorgenommen um die Ausdehnung einer Beinvenenthrombose zu beschreiben.

Als weitere Gruppe ist das Muskelvenensystem des Unterschenkels zu nennen, bestehend aus den Gastrocnemiusvenen, welche unmittelbar in die VPOP drainieren, und den Soleusvenen, welche in die VFIB oder VTP abfließen (Palareti und Schellong 2012).

Abgelöste Thromben aus dem tiefen Venensystem der unteren Extremität embolisieren am häufigsten über die Vena cava inferior und das rechte Herz in die arterielle Strombahn der Lunge. Diese beginnt mit der Pulmonalklappe zwischen rechtem Ventrikel (RV) und Truncus pulmonalis. Der Pulmonalarterienstamm teilt sich nach circa 5 cm in die Arteria pulmonalis dextra und sinistra auf, welche in den entsprechenden Lungenhilus eintreten und im Weiteren mit dem Bronchialsystem verlaufen. Die Aufteilung der Pulmonalarterien erfolgt zunächst in die zum zentralen Kompartiment gehörenden Lappenarterien, daraufhin in Segment- und in Subsegmentarterien und weiter bis zum alveolären Kapillarsystem (Putz 2013b). Davon abgeleitet werden in der Befundung der Computertomographie-Pulmonalisangiographie (CTPA) zur Beschreibung von Ausdehnung und Lokalisation einer LAE in der Regel die Begrifflichkeiten „zentral“, „segmental“ und „subsegmental“ genutzt.

2.1.2. Epidemiologie

Die Inzidenz von VTE in der Gesamtbevölkerung wird mit etwa 104 bis 183 pro 100.000 Personenjahre angegeben. Unterteilt nach Entität lässt sich für die Bein- und Beckenvenenthrombose eine Inzidenz von 45 bis 117 pro 100.000 Personenjahre und für die LAE mit oder ohne VT von 29 bis 78 pro 100.000 Personenjahre angeben (Heit et al. 2016). Es besteht ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der VTE-Inzidenz und dem Lebensalter. Während Kinder unter 15 Jahren mit einer Inzidenz von weniger als 5 pro 100.000 Personenjahre selten betroffen sind, steigt die Inzidenz ab dem 60. Lebensjahr deutlich an. Für Personen im Alter von über 80 Jahren lassen sich Inzidenzen von 450 bis 600 pro 100.000 Personenjahre angeben (White 2003). Die altersadaptierte VTE-Inzidenz ist bei Männern mit 130 pro 100.000 Personenjahre etwas höher als bei Frauen mit 110 pro 100.000 Personenjahre. Da Faktoren wie die Einnahme hormoneller Kontrazeptiva und Schwangerschaft einen Risikofaktor für VTE darstellen, ist die Inzidenz bei Frauen im gebärfähigen Alter jedoch etwas höher. Erst ab dem 45. Lebensjahr sind Männer häufiger betroffen (Heit et al. 2016).

Etwa ein Drittel bis die Hälfte der PatientInnen mit nachgewiesener VT erleiden als Komplikation eine LAE (White 2003). 30% der PatientInnen mit VTE erleiden innerhalb von zehn Jahren ein Rezidiv, mit dem höchsten Risiko in den ersten sechs bis zwölf Monaten, sodass VTE zunehmend als chronische Erkrankung mit periodischem Wiederauftreten angesehen werden (Di Nisio et al. 2016, Heit et al. 2016).

Angaben zur VTE-assoziierten Mortalität variieren in Abhängigkeit des Studiendesigns. Die LITE-Studie ermittelte eine 28-Tage-Mortalität von 11% für PatientInnen mit erstmaliger VT (Cushman et al. 2004). Murin et al. (2002) gaben eine 6-Monats-Mortalität für PatientInnen mit VT von 10,5% und für PatientInnen mit LAE von 14,7% an. In der populationsbasierten AB-VTE-Studie lag die 3-Monats-Mortalität nach einer VT bei 3,4% und nach einer LAE bei 7,0%, die 1-Jahres-Mortalität bei 7,8% respektive 12,9% (Alotaibi et al. 2016).

2.1.3. Pathogenese

Bereits im Jahr 1856 beschrieb der deutsche Pathologe Rudolf Virchow die Entstehungsmechanismen von VT: Veränderungen des Blutflusses, Veränderungen der Gefäßwand und Veränderungen der Blutzusammensetzung. Auch mehr als 150 Jahre später stellt die sogenannte „Virchow Trias“ noch die Grundlage pathogenetischer Überlegungen dar.

Der Einfluss von Gefäßwandverletzungen wird über die Freilegung von prokoagulatorischen Membranbestandteilen, vor allem des subendothelialen Gewebsthromboplastins, und die damit verbundene Aktivierung von Thrombozyten vermittelt.

Das zentrale Gewebsthromboplastin kann ebenso durch Leukozyten freigesetzt werden, welche bei Hypoxie bedingt durch venöse Stase vermehrt rekrutiert werden.

Veränderungen der Blutzusammensetzung als pathogenetischer Faktor umfassen eine Vermehrung einer oder mehrerer Blutzellreihen, eine Erhöhung prokoagulatorischer Faktoren und einen qualitativen oder quantitativen Mangel antikoagulatorischer Faktoren. Neben hereditären Koagulopathien, gibt es eine Vielzahl an erworbenen Faktoren, zum Beispiel eine Schwangerschaft oder das Vorliegen chronisch-entzündlicher Erkrankungen, die zu multifaktoriellen Veränderungen des koagulatorischen Potenzials des Blutes führen (Esmon 2009).

In der Regel ist die Entstehung eines Thrombus als multifaktorielles Geschehen zu bewerten. Die im folgenden Kapitel genutzte Einteilung von Risikofaktoren nach pathogenetischem Mechanismus ist also vereinfachend, dient jedoch der Übersicht.

2.1.4. Risikofaktoren

Die Kenntnis der Risikofaktoren von VTE hat einen wichtigen Stellenwert bei der Identifikation gefährdeter PatientInnen, die von einer Thromboseprophylaxe profitieren, und bei der Abschätzung des Rezidivrisikos von PatientInnen mit stattgehabter VTE (vergleiche Kapitel 2.1.7.1.4.).

Starke Risikofaktoren mit einer Odds Ratio über 10 rechtfertigen in der Regel alleinstehend bereits eine Thromboseprophylaxe. Dazu zählen große chirurgische Eingriffe, Frakturen des Beckens und der unteren Extremität und Rückenmarksverletzungen mit Parese beziehungsweise Paralyse der unteren Extremität. Moderate Risikofaktoren (Odds Ratio 2 bis 9) wie aktive Malignomerkrankungen, Wochenbett, Kontrazeptivaeinnahme, Herzinsuffizienz und der Großteil hereditärer Thrombophilien, sowie schwache Risikofaktoren (Odds Ratio kleiner 2) wie Übergewicht, Schwangerschaft oder eine Immobilisierung bei Reisen rechtfertigen allein zwar keine medikamentöse Thromboseprophylaxe, können jedoch Art und Dauer der Maßnahmen beeinflussen (Anderson und Spencer 2003). Eine Übersicht der Risikofaktoren aufgeteilt nach Pathomechanismus ist Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1: Risikofaktoren VTE (Di Nisio et al. 2016)

	Schädigung der Gefäßwand	venöse Stase oder Immobilisation	Hyperkoagulabilität
klinische und umweltbezogene Risikofaktoren	<ul style="list-style-type: none"> - Operation - Trauma/Fraktur - zentralvenöse Katheter/ Schrittmacher 	<ul style="list-style-type: none"> - Hospitalisierung bei akuter Erkrankung - Pflegeheimaufenthalt - Reise > 4 Stunden - Parese oder Paralyse 	<ul style="list-style-type: none"> - hohes Lebensalter - aktive Malignomerkrankung - Antiphospholipidsyndrom - Östrogen Therapie - Schwangerschaft/ Wochenbett - positive Eigen- / Familienanamnese für VTE - Adipositas - Autoimmun-/ chronisch entzündliche Erkrankungen - heparininduzierte Thrombozytopenie
hereditäre Risikofaktoren			<ul style="list-style-type: none"> - Faktor-V-Leiden - Prothrombinmutation - Antithrombinmangel - Protein C-Mangel - Protein S-Mangel - Non-0 Blutgruppe

aus: *The Lancet Volume 388, Di Nisio M, van Es N, Büller HR, Deep vein thrombosis and pulmonary embolism, Seite 3060 - 73, Copyright (2016), mit Genehmigung von Elsevier*

Gemäß einer Empfehlung der International Society on Thrombosis and Haemostasis aus dem Jahr 2016 soll das Vorliegen bekannter Risikofaktoren zur Kategorisierung der VTE in provozierte und unprovozierte Ereignisse genutzt werden. Dabei sind provozierte VTE auf umweltbezogene Risikofaktoren zurückzuführen, die weiter unterteilt werden können in transiente Risikofaktoren, welche sich in der Beobachtungsphase im Anschluss an das Ereignis auflösen, und permanente Risikofaktoren, welche auf unbestimmte Zeit weiter bestehen. Unprovozierte VTE lassen sich nicht auf einen solchen Risikofaktor zurückführen. Die Begrifflichkeit schließt jedoch das Vorhandensein persönlicher Risikofaktoren, wie das Vorliegen einer Thrombophilie, nicht aus. Hierin besteht der Unterschied zum Begriff der idiopathischen Thrombose, welcher jedoch in der Literatur nicht immer so differenziert verwendet wird (Kearon et al. 2016a).

2.1.5. Symptomatik und klinische Untersuchung

Die klinische Präsentation einer Bein- und Beckenvenenthrombose reicht vom asymptomatischen Verlauf bis hin zur Phlegmasia coerulea dolens.

Häufige Symptome sind Schmerzen, eine Schwellung mit damit verbundener gespannter Haut, eine Rötung und Überwärmung der betroffenen Extremität, sichtbare Bildung von Kollateralvenen, Zyanose und schmerzhaft tastbare Verhärtungen entlang des Venensystems. Da die Symptomatik im Stehen häufig ausgeprägter ist, bleiben vor allem immobilisierte PatientInnen oft beschwerdearm oder werden erst durch Symptome der Komplikationen auffällig. Dabei sind im Fall der LAE vorrangig Dyspnoe mit plötzlichem Beginn, Thoraxschmerz, Husten, Hämoptysen, Tachykardie sowie Synkopen zu nennen (AWMF 2015). Im Falle eines fulminanten Verlaufs kann es zum akuten Rechtsherzversagen, obstruktiven Schock und schließlich Herzkreislaufstillstand kommen.

Im Rahmen der klinischen Untersuchung wurden verschiedene Tests beschrieben um den Verdacht einer VT zu erhärten, darunter der manuelle Wadenkompressionsschmerz nach Meyer, der Fußsohlendruckschmerz nach Payr oder der Wadenschmerz bei Dorsalflexion des Fußes nach Homans.

Während die Sensitivität der genannten Symptome und Tests bei ambulanten PatientInnen mit 60 bis 80% moderat ist, liegt sie bei den häufiger asymptomatischen hospitalisierten PatientInnen bei nur 0 bis 20% (Goodacre et al. 2005a). Ein weiteres Problem ist die niedrige Spezifität (20 bis 40%) der genannten Parameter (Di Nisio et al. 2016, Kahn 1998). Eine entsprechende Metaanalyse von Goodacre et al. (2005a) zeigte, dass, gemessen am Likelihood-Quotient, kein einzelner Parameter eine hohe prädiktive Aussagekraft aufweist. Kein Ausschlussparameter erreichte einen Likelihood-Quotient unter 0,5. Die alleinige Verwendung einzelner klinischer Symptome und Tests ist für einen Thromboseausschluss dementsprechend nicht geeignet. Die S2k-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) fordert daher eine Integration verschiedener Parameter mittels validierter Scoring-Systeme sowie klare diagnostische Algorithmen (AWMF 2015).

2.1.6. Diagnostik

2.1.6.1. Bein- und Beckenvenenthrombose

2.1.6.1.1. Scoring-Systeme

Aufgrund der soeben beschriebenen Schwächen wurde die klinische Beurteilung von PatientInnen mit Verdacht auf eine VT lange als unzuverlässig erachtet, bis Wells et al. im Jahr 1995 einen klinischen Bewertungsscore bestehend aus Symptomen, Untersuchungsbefunden und Risikofaktoren für VTE vorstellten. Die seither als Wells-Kriterien bekannten Parameter wurden bis heute vielfach validiert, überarbeitet und haben sich im Gegensatz zu einigen vergleichbaren Scoring-Systemen weit verbreitet. Dabei handelt es sich testtheoretisch um eine Feststellung der Vortestwahrscheinlichkeit, die den prädiktiven Wert folgender Tests erhöht (AWMF 2015).

Der Wells-Score wird aktuell häufig in einer leicht vereinfachten Variante mit neun Parametern verwendet. Ursprünglich wurde das Ergebnis in drei Risikogruppen eingeteilt, später folgte eine dichotome Variante mit den Risikogruppen „nicht hoch“ und „hoch“ (Tabelle 2).

Tabelle 2: Wells-Score VT (AWMF 2015, Wells et al. 1995, Wells et al. 2003)

Kriterium	Punktwert		
aktive Tumorerkrankung	1		
Lähmung oder kürzliche Immobilisation der Beine	1		
Bettruhe (>3 Tage); große Chirurgie (<12 Wochen)	1		
Schmerzen/ Verhärtung entlang der tiefen Venen	1		
Schwellung ganzes Bein	1		
Unterschenkelschwellung >3cm gegenüber Gegenseite	1		
eindrückbares Ödem am symptomatischen Bein	1		
Kollateralvenen	1		
frühere, dokumentierte VT	1		
alternative Diagnose mindestens ebenso wahrscheinlich wie VT	-2		
dichotome Auswertung	Gesamtpunktwert	3-Stufen-Auswertung	Gesamtpunktwert
KW hoch	≥2	KW hoch	>2
KW nicht hoch	<2	KW moderat	1-2
		KW niedrig	<1

mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Viola Hach-Wunderle

Die Arbeitsgruppe validierte das Scoring-System in mehreren Kohortenstudien und fand signifikante Unterschiede in der Thrombosehäufigkeit in den verschiedenen Risikogruppen. Im Dreistufen-Score lag die Thromboseprävalenz bei 5% beziehungsweise 3% bei niedriger, 33% beziehungsweise 17% bei moderater und 85% beziehungsweise 75% bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit (KW) (Wells et al. 1995, Wells et al. 1997). Bei Anwendung des dichotomen Scores lagen VT in 6% der Fälle bei nicht hoher und in 28% der Fälle bei hoher KW vor (Wells et al. 2003). Ähnliche Ergebnisse konnten neuere Metaanalysen zeigen. So ermittelten Goodacre et al. (2005a) nach der Analyse des Drei-Stufen-Modells in 51 Kohortenstudien einen Likelihood-Quotienten von 5,2 für einen hohen Scorewert und von 0,25 für einen niedrigen Scorewert. Eine Subgruppenanalyse von Geersing et al. (2014) ergab eine breite Anwendbarkeit des Scores unabhängig von Geschlecht und ambulantem beziehungsweise stationärem Setting, fand Einschränkungen der Aussagekraft jedoch bei PatientInnen mit aktiven Malignomerkrankungen und Verdacht auf ein Rezidivereignis und forderte zur Anwendung als Ausschlusskriterium, wie viele andere WissenschaftlerInnen, die Kombination mit D-Dimer-Tests.

2.1.6.1.2. D-Dimer-Bestimmung

D-Dimere sind durch die Wirkung von Plasmin gebildete Spaltprodukte des Fibrins, quervernetzt durch Gerinnungsfaktor XIII, welche eine gesteigerte Fibrinolyse- und damit auch indirekt eine gesteigerte Gerinnungsaktivität anzeigen. Eine Erhöhung des laborchemischen Messwerts lässt sich daher bei PatientInnen mit VTE mit hoher Wahrscheinlichkeit nachweisen. Da sich D-Dimere jedoch bei jeder Aktivierung des Gerinnungssystems bilden, finden sich erhöhte Werte auch bei PatientInnen nach Operationen, Trauma und Blutung oder bei PatientInnen mit Malignomen, entzündlichen Erkrankungen und in der Schwangerschaft. Daraus resultiert eine mittlere bis hohe Sensitivität des Messwerts, mit hohem negativ prädiktiven Wert bei gleichzeitig vergleichsweise niedriger Spezifität. Sensitivität und Spezifität der Messwerte hängen dabei vom genutzten Analyseverfahren ab. Enzyme-linked Immunosorbent Assays (ELISA) mit spezifischen monoklonalen Antikörpern und bestimmte immunoturbidimetrische Tests zählen gemäß einer Metaanalyse aus dem Jahr 2004 zu den hochsensitiven Tests mit einer Sensitivität über 95% und einer Spezifität von etwa 40%. Quantitative Latexagglutinationstests und Vollbluttests gehören hingegen zu den moderat sensitiven Testverfahren mit einer Sensitivität von etwa 85% und einer Spezifität von 65% (Stein et al. 2004). Die Spezifität hängt darüber hinaus von der untersuchten Patientenpopulation ab und sinkt bei hospitalisierten PatientInnen und PatientInnen mit aktiven Malignomerkrankungen.

Grenz- bzw. Normwerte für D-Dimer-Bestimmungen sind testabhängig. Viele Tests verwenden aktuell einen Grenzwert von 500µg/l. (Righini et al. 2008). Da D-Dimer-Werte jedoch im Alter allgemein ansteigen, können altersadjustierte Grenzwerte ab dem 50. Lebensjahr, berechnet als Alter multipliziert mit 10µg/l, verwendet werden um bei gleichbleibender Sensitivität die Spezifität des Messwerts zu erhöhen (Schouten et al. 2013).

Wie bereits ausgeführt, führt die ausschließliche Ermittlung der KW mittels des dichotomen Wells-Scores in der Gruppe mit nicht-hoher KW bei 6% der PatientInnen zu falsch negativen Ergebnissen und ist damit nicht geeignet um eine VT sicher auszuschließen. Kombiniert man den dichotomen Wells-Score jedoch mit einer D-Dimer-Bestimmung, kann in der Kohorte mit nicht hoher KW und negativem D-Dimer-Wert die Rate an falsch negativen Resultaten auf

1,2% gesenkt (Geersing et al. 2014) und so eine VT ohne bildgebendes Verfahren mit ausreichender Sicherheit ausgeschlossen werden. Dieses Vorgehen wird bei PatientInnen mit hoher KW aufgrund der niedrigeren Spezifität der D-Dimer-Bestimmung nicht empfohlen (Wells et al. 2006). Dieses Patientenkollektiv sollte unmittelbar einer Bildgebung zugeführt werden (AWMF 2015).

2.1.6.1.3. Sonographie

PatientInnen mit Verdacht auf eine VT und hoher Vortestwahrscheinlichkeit oder nicht hoher KW und D-Dimer-Erhöhung sollten einer Bildgebung zugeführt werden. Dabei hat sich der Kompressionsultraschall (KUS) als Standardverfahren durchgesetzt.

Beim KUS handelt es sich um ein B-Mode-Sonographieverfahren, bei dem das tiefe Venensystem in Intervallen auf vollständige Kompressibilität getestet wird. Die Untersuchung des iliakalen und femoralen Stromgebiets erfolgt dabei in Rückenlage, die VPOP und die Unterschenkelvenengruppen werden in der Regel im Sitzen mit herabhängenden Beinen untersucht, um eine bessere Venenfüllung zu erreichen. Darüber hinaus können bei dieser Untersuchung auch die Muskelvenen des Unterschenkels, sowie das epi- und transfasziale Venensystem dargestellt und Differenzialdiagnosen beurteilt werden.

Hinweise auf eine VT entstehen bei fehlender Kompressibilität eines Venenabschnitts, darstellbaren Binnenstrukturen, erweiterten Venen, Wandauflagerungen und Ektasien. Zusätzliche Informationen können durch Verwendung eines pulsed-wave- oder color-flow-Dopplerverfahrens mittels Flussdarstellung im Gefäßlumen, Beurteilung der respiratorischen Modulation des Flusssignals und Darstellung hyperperfundierter Kollaterale gewonnen werden (AWMF 2015, Schilling 2013).

Auf die Besonderheiten der sonographischen Beurteilung der Unterschenkelvenen und den Unterschied zwischen vollständigem und limitiertem KUS wird in Kapitel 2.2.2. näher eingegangen.

2.1.6.1.4. Weitere diagnostische Maßnahmen

Neben der Sonographie kommen bei speziellen Fragestellungen weitere bildgebende Verfahren infrage.

Die Phlebographie als ehemaliger Goldstandard wird heute aufgrund von Strahlenexposition und möglichen Nebenwirkungen des Röntgenkontrastmittels vornehmlich bei unklarem Befund oder zur Planung rekanalisierender Maßnahmen angewandt. Eine Computertomographie- (CT) oder Magnetresonanzvenographie kann zur Beurteilung der Ausdehnung von Beckenvenenthrombosen und Thrombusalter sinnvoll sein (AWMF 2015). Mit diesen Verfahren kann auch das May-Thurner-Syndrom diagnostiziert werden. Dabei handelt es sich um eine anatomisch bedingte Kompression der linken Vena iliaca communis zwischen der rechten Arteria iliaca communis und der Lendenwirbelsäule. Begleitend kann sich ein fibröser Venensporn entwickeln, welcher zu einer weiteren Einengung der venösen Strombahn führt. Betroffen sind typischerweise junge Frauen mit linksseitigen, deszendierend wachsenden Beckenvenenthrombosen (Herold 2020).

Neben der erweiterten Bildgebung müssen nach der Diagnosestellung individuelle Überlegungen zur Umfelddiagnostik angestellt werden. Ein Thrombophiliescreening kann

erwogen werden. Dieses umfasst in der Regel die Testung auf eine Faktor-V-Leiden, Prothrombin 20210A- oder MTHFR-Mutation, sowie die Bestimmung der Plasmakonzentration von Protein C, Protein S, Antithrombin III und Faktor VIII, Lupus Antikoagulanz, Cardiolipin-Antikörpern und Beta-2-Glykoprotein-I-Antikörpern.

Während das relative Risiko einer VTE durch Thrombophilien steigt, bleibt das absolute Risiko jedoch weiter gering. Die Inzidenz von VTE bei einem Mangel an Gerinnungsinhibitoren liegt bei etwa 1,5%, bei PatientInnen mit heterozygotem Faktor-V-Leiden bei 0,5% und bei einer Prothrombin 20210A-Mutation bei 0,4% pro Jahr. Das Rezidivrisiko wird je nach Diathese leicht bis moderat erhöht (Middeldorp 2011). Ergebnisse des Thrombophiliescreenings haben dementsprechend auf die initiale Therapie von VTE keinen und auf die Therapiedauer nur selten Einfluss, sodass ein allgemeines Screening nicht empfohlen wird. Sinnvoll ist die Testung vor allem bei PatientInnen unter 50 Jahren mit unprovzierten oder rezidivierenden Thrombosen, ungewöhnlicher Thromboselokalisation und positiver Familienanamnese (AWMF 2015, Kyrle 2014).

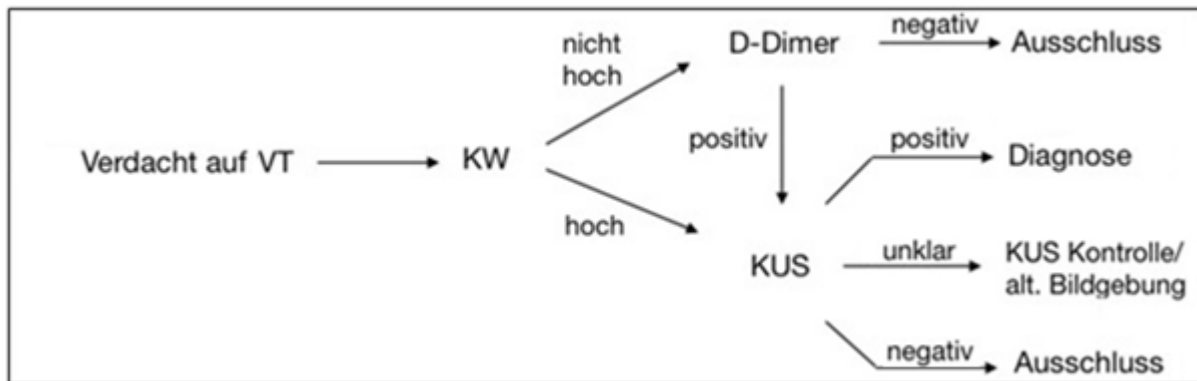
Ebenso muss ein Tumorscreening individuell abgewogen werden. Im Falle eines unprovzierten Ereignisses können bei 6% der betroffenen PatientInnen innerhalb eines Monats und bei 10% der betroffenen PatientInnen innerhalb von zwölf Monaten nach VTE-Diagnose bislang undiagnostizierte Malignome festgestellt werden (Carrier et al. 2008). Trotzdem besteht weiterhin Uneinigkeit ob ein allgemeines Tumorscreening sinnvoll ist. Die S2k-Leitlinie der AWMF empfiehlt aktuell, neben Anamnese und körperlicher Untersuchung, eine Labordiagnostik und die zeitgerechte Durchführung aller gesetzlichen Vorsorgeuntersuchungen. Weitere Maßnahmen wie eine Abdomensonographie oder eine Schnittbildgebung sollen nur bei Verdacht auf eine Tumorerkrankung anhand der vorausgegangenen Untersuchungen erwogen werden. (AWMF 2015, NICE 2020). Es konnte kein Überlebensvorteil durch eine erweiterte Malignomdiagnostik gezeigt werden (Carrier et al. 2008, Carrier et al. 2015).

2.1.6.1.5. Diagnostische Algorithmen

Diagnostische Algorithmen bestehen aus aufeinander aufbauenden, validierten diagnostischen Maßnahmen, welche allein oder in Kombination eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweisen. Zum sicheren Ausschluss der infrage stehenden Diagnose wird ein hoher negativ prädiktiver Wert benötigt. Zusätzlich gefordert sind eine breite Anwendbarkeit des Algorithmus bei möglichst hoher Kosteneffektivität (AWMF 2015).

Da die einzelnen Maßnahmen zur Diagnose einer VT bereits detailliert beschrieben wurden, steht an dieser Stelle die Zusammenfassung als Algorithmus im Vordergrund (Abbildung 1). Die Erhebung der KW und die D-Dimer-Bestimmung sollen nach Möglichkeit durch AllgemeinmedizinerInnen durchgeführt werden, um so die höchste Kosteneffektivität zu erzielen. PatientInnen mit hoher KW sollen ohne vorherige D-Dimer-Bestimmung einer Bildgebung zugeführt werden. Ist dies nicht umgehend möglich, soll unmittelbar eine Antikoagulation eingeleitet und die weitere Diagnostik schnellstmöglich nachgeholt werden. Bei nicht hoher KW kann mit der Antikoagulation in der Regel bis zur Diagnosesicherung gewartet werden. Bei uneindeutigem KUS-Befund kann die Untersuchung ohne zwischenzeitliche Antikoagulation nach vier bis sieben Tagen wiederholt oder alternativ eine Venographie oder Schnittbilddiagnostik durchgeführt werden (AWMF 2015).

Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus VT (AWMF 2015)



mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Viola Hach-Wunderle

2.1.6.2. Lungenarterienembolie

An dieser Stelle wird nur auf die bislang noch nicht dargestellten Aspekte der Diagnose von LAE eingegangen. Grundlagen zur Ermittlung der KW, D-Dimer-Bestimmung und Umfelddiagnostik wurden bereits in Kapitel 2.1.6.1. erläutert.

2.1.6.2.1. Scoring-Systeme

Auch bei hämodynamisch stabilen PatientInnen mit Verdacht auf eine LAE soll zunächst die KW ermittelt werden. Die am besten validierten und am häufigsten angewandten Scoring-Systeme sind der Wells- und der revidierte Genfer-Score (Tabelle 3 und 4) (Konstantinides et al. 2019).

Die Zuverlässigkeit der beiden Scores ist vergleichbar, eine Kategorisierung von PatientInnen in unterschiedliche Risikogruppen erfolgt selten, meist aufgrund der Fragestellung ob andere Diagnosen weniger wahrscheinlich sind als eine LAE (Klok et al. 2008a). Die gepoolte Rate an bestätigten LAE bei niedriger KW liegt im Wells Score bei 6% und im Genfer-Score bei 13%, bei moderater KW bei 23% respektive 35% und bei hoher KW bei 49% respektive 71% (Ceriani et al. 2010)

Aufgrund der relevanten Anzahl an PatientInnen mit LAE trotz niedriger KW sind die genannten Scoring-Systeme alleinstehend nicht zum LAE-Ausschluss geeignet. Der negativ prädiktive Wert kann auch an dieser Stelle durch die Kombination mit einer D-Dimer-Bestimmung verbessert werden. Die Kombination aus einem negativen hochsensitiven D-Dimer-Test und einer niedrigen oder moderaten KW schließt eine LAE mit ausreichender Sicherheit aus (Konstantinides et al. 2019). Da hochsensitive D-Dimer-Analysen wie quantitative ELISA-Verfahren bei PatientInnen mit Verdacht auf eine LAE einen höheren negativ prädiktiven Wert haben als bei PatientInnen mit Verdacht auf eine VT, wird zum Teil propagiert, dass diese auch allein zum Diagnoseausschluss genutzt werden können (Stein et al. 2004).

Tabelle 3: Wells-Score LAE (AWMF 2015, Wells et al. 1998, Wells et al. 2000)

Kriterium	Punktwert			
	Original	Vereinfachung		
frühere VT oder LAE	1,5	1		
frische Operation oder Immobilisation	1,5	1		
Tumorerkrankung	1	1		
Hämoptyse	1	1		
Herzfrequenz $\geq 100/\text{min}$	1,5	1		
klinische Zeichen einer VT	3	1		
alternative Diagnosen weniger wahrscheinlich als LAE	3	1		
dichotome Auswertung	Summe Original	Summe Vereinfachung	3-Stufen-Auswertung	Summe Original
KW hoch	≥ 5	≥ 2	KW hoch	> 6
KW nicht hoch	< 5	< 2	KW moderat	2-6
			KW niedrig	< 2

mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Viola Hach-Wunderle

Tabelle 4: Revidierter Genfer-Score LAE (DGK 2020, Klok et al. 2008b, Le Gal et al. 2006)

Kriterium	Punktwert				
	Original	Vereinfachung			
frühere LAE oder VT	3	1			
Herzfrequenz 75-94	3	1			
Operation oder Knochenfraktur innerhalb des vorigen Monats	2	1			
Hämoptysen	2	1			
aktive Krebserkrankung	2	1			
einseitiger Beinschmerz	3	1			
Schmerzen bei tiefer Palpation der unteren Extremität und einseitiges	4	1			
Alter > 65 Jahre	1	1			
dichotome Auswertung	Summe Original	Summe Vereinfachung	3-Stufen Auswertung	Summe Original	Summe Vereinfachung
KW hoch	> 5	> 2	KW hoch	> 10	> 4
KW nicht-hoch	≤ 5	≤ 2	KW moderat	4-10	2-4
			KW niedrig	< 4	< 2

mit freundlicher Genehmigung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.

2.1.6.2.2. CT-Pulmonalisangiographie

Die CTPA ist aufgrund ihrer breiten Verfügbarkeit, schnellen Durchführbarkeit und ihrem hohen negativ prädiktiven Wert die Standardbildgebung bei Verdacht auf eine LAE.

Unabhängig vom eingesetzten Verfahren konnte in einer Metaanalyse aus dem Jahr 2002 eine gemittelte Sensitivität von 74,1% und eine Spezifität von 89,5% ermittelt werden (Safriel und Zinn 2002). Werden Mehrschicht-Techniken eingesetzt lässt sich die Sensitivität auf 85%, bei zusätzlicher Darstellung der venösen Phase auf 90% erhöhen (Stein et al. 2006). Die Anzahl falsch negativer Ergebnisse, gemessen an der Rate von VTE innerhalb von drei Monaten nach LAE-Ausschluss, liegt bei 1,2%, der negativ prädiktive Wert somit bei 98,8% (Mos et al. 2009). Jedoch wird die mit hochauflösenden CTPA-Verfahren verbundene hohe Diagnoserate an kleinen subsegmentalen LAE kontrovers diskutiert. Eine Metaanalyse von Carrier et al. (2010) verglichen die VTE-Rate innerhalb von 90 Tagen nach LAE-Ausschluss durch Multidetektor- und Einzeldetektor-CTPA. Während in der ersten Gruppe mehr subsegmentale LAE diagnostiziert und somit behandelt wurden, konnte das 3-Monats-Outcome durch dieses Vorgehen nicht signifikant verbessert werden. Die aktuelle Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) beschreibt die Bedeutung isoliert subsegmentaler LAE zwar als ungeklärt, empfiehlt jedoch die Anwendung von Mehrschicht-Spiraltechniken. Bei einem isolierten, subsegmental gelegenen Kontrastmittelfüllungsdefekt wird empfohlen weitere Bildgebungsverfahren zur Bestätigung der Diagnose in Erwägung zu ziehen (Empfehlungsgrad IIb) (Konstantinides et al. 2019).

2.1.6.2.3. Weitere diagnostische Maßnahmen

Bei allen PatientInnen mit Verdacht auf eine Lungenarterienembolie muss eine Erhebung der Vitalparameter erfolgen. Neben einem Basislabor mit D-Dimer-Bestimmung sollten Troponin T beziehungsweise I und natriuretische Peptide bestimmt sowie eine arterielle Blutgasanalyse veranlasst werden.

Sonographische Verfahren haben auch bei der Diagnostik der LAE einen hohen Stellenwert. Die Echokardiographie wird eingesetzt, um besonders bei hämodynamisch beeinträchtigten PatientInnen eine schnelle Abklärung mehrere Differenzialdiagnosen zu erreichen. Das Fehlen von Zeichen einer akuten Rechtsherzbelastung macht eine schwere, potenziell lebensbedrohliche LAE wenig wahrscheinlich (Grifoni et al. 2000, Konstantinides et al. 2019). Zusätzlich ist die Echokardiographie Teil der Risikostratifizierung. Es werden unter anderem Dilatation und Wandbewegungsstörungen des RV, Abflachung des intraventrikulären Septums mit D-Sign, erhöhte pulmonalarterielle Druckwerte über der insuffizienten Trikuspidalklappe und verminderte respiratorische Modulation der Vena cava inferior bewertet. Gegebenenfalls kann ein bis in das rechte Herz reichender Thrombus direkt dargestellt werden.

Bei der Sonographie der Lunge können vor allem periphere LAE durch die Darstellung von mehreren subpleuralen Lungenkonsolidierungen nachgewiesen werden. Ein Ausschluss ist durch dieses Verfahren jedoch nicht möglich (AWMF 2015, Goldhaber 2002).

Andere bildgebende Verfahren werden meist dann angewandt, wenn eine CTPA kontraindiziert, nicht verfügbar oder uneindeutig ist. Eine alternative Untersuchung ist die Ventilations-Perfusions-Szintigraphie der Lunge. Für die Perfusionsaufnahmen werden technetiummarkierte Albuminmoleküle verwendet. Finden sich keine Auffälligkeiten in der Lungenperfusion ist eine LAE unwahrscheinlich. Werden Defekte festgestellt kann durch die Ventilationsuntersuchung mit radioaktiv markierten Gasen oder Aerosolen differenziert

werden, ob es sich um eine physiologisch reduzierte Perfusion bei fehlender Ventilation, oder um einen der LAE entsprechenden Mismatchbefund handelt. Werden zur Diagnose mindestens ein segmentaler oder zwei subsegmentale Mismatchbefunde in einem dreidimensionalen Single Photon Emission Computed Tomography-Verfahren gefordert, kann eine Sensitivität von 92% und eine Spezifität von 91% erreicht werden (Le Roux et al. 2013).

Die Pulmonalisangiographie als ehemaliger Goldstandard wird aufgrund ihrer Invasivität nur noch selten eingesetzt, vor allem wenn zusätzlich eine kathetergestützte Therapie geplant ist (Konstantinides et al. 2019).

2.1.6.2.4. Risikostratifizierung

Bei der diagnostischen Abklärung einer LAE sollten alle Parameter zur Risikostratifizierung erhoben werden, um im Anschluss an die Diagnosesicherung zeitnah Entscheidungen zu Überwachungsmaßnahmen und Therapieintensität treffen zu können. Alle hämodynamisch instabilen PatientInnen haben dabei ein hohes frühes Sterberisiko, hämodynamisch stabile PatientInnen werden in weitere Risikogruppen unterteilt. Dazu werden Zeichen der RV-Dysfunktion in Bildgebung und Labordiagnostik sowie klinische Scoring-Systeme, die Komorbiditäten und andere aggravierende Faktoren berücksichtigen, herangezogen (Konstantinides et al. 2019).

Tabelle 5: PESI-Score (DGK 2020, Aujesky et al. 2005, Jimenez et al. 2010)

Kriterium	Punktwerte	
	Original	Vereinfachung
Alter	in Jahren	>80 J = 1
männliches Geschlecht	10	-
Krebserkrankung	30	1
vorbestehende Herzinsuffizienz	10	1
vorbestehende Lungenerkrankung	10	
Herzfrequenz ≥ 110 /min	20	1
systolischer Blutdruck < 100 mmHg	30	1
Atemfrequenz > 30 /min	20	-
Körpertemperatur < 36 °C	20	-
verändertes Bewusstseinsniveau	60	-
arterielle Oxyhämoglobin-Sättigung $< 90\%$	20	1

→ Originalkategorien: I ≤ 65 , II 66-85, III 86-105, IV 106-125, V ≥ 125 Punkte

→ vereinfachte Kategorien: 0 Punkte, ≥ 1 Punkt (entspricht PESI III- IV)

mit freundlicher Genehmigung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Als klinisches Scoring-System ist der PESI-Score (Aujesky et al. 2005) beziehungsweise dessen Vereinfachung (sPESI) (Jimenez et al. 2010) am besten validiert (Tabelle 5). Die 30-Tages-Mortalität liegt bei PatientInnen mit einem sPESI-Wert von null bei circa 1,0%, bei einem Punktwert von eins oder höher im Mittel bei 11%. Das Vorgehen zur Risikostratifizierung von LAE ist in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6: Risikostratifizierung LAE (DGK 2020, Konstantinides et al. 2019)

frühes Sterberisiko		Risikoindikatoren			
		häodyn. Instabilität	sPESI ≥ 1 (PESI III-IV)	RV-Dysfunktion	↑ kardiale Troponine
hoch		+	(+)	+	(+)
intermediär	intermediär-hoch	-	+	beide +	
	intermediär-niedrig	-	+	keins / eins +	
niedrig		-	-	-	-

mit freundlicher Genehmigung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.

2.1.6.2.5. Diagnostische Algorithmen

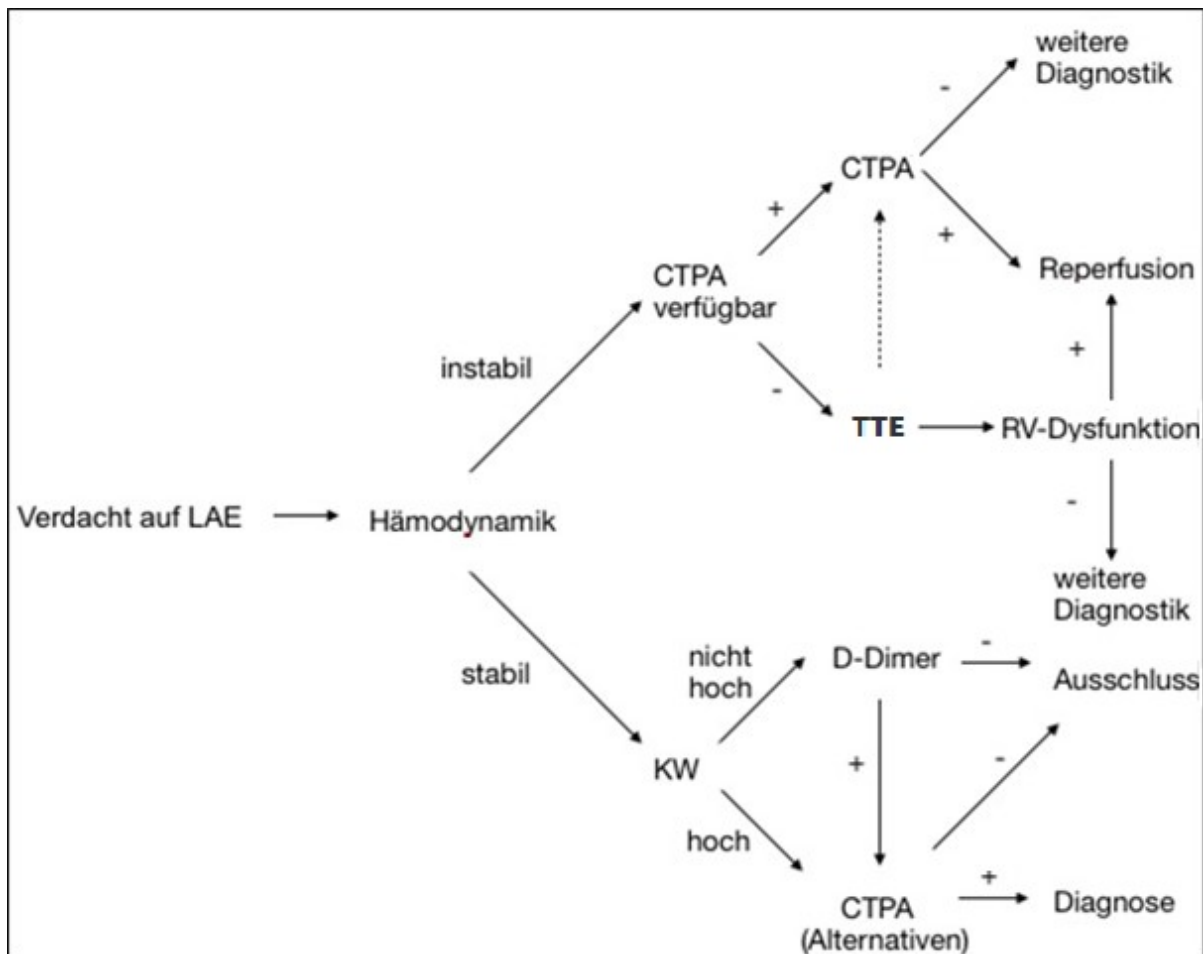
Die allgemeinen Anforderungen an diagnostische Algorithmen wurden bereits in Kapitel 2.1.6.1.5. erläutert. Der diagnostische Algorithmus bei Verdacht auf eine LAE wird in Abbildung 2 dargestellt.

Bei PatientInnen mit Verdacht auf eine LAE steht die Bewertung der hämodynamischen Stabilität an erster Stelle. Instabile PatientInnen müssen intensivmedizinisch betreut werden, diagnostische Maßnahmen dürfen die PatientInnen nicht weiter gefährden oder den Therapiebeginn deutlich verzögern.

Ist eine CT-Diagnostik in adäquater Zeit verfügbar, ist die CTPA das Diagnoseverfahren der ersten Wahl, anderenfalls oder zuvor kann eine echokardiographische Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion durchgeführt werden. Eine hämodynamische Instabilität bei nachgewiesener akuter Rechtsherzbelastung ist ausreichend um eine Reperfusionstherapie einzuleiten (Konstantinides et al. 2019)

Bei hämodynamisch stabilen PatientInnen mit Verdacht auf eine LAE sollte zunächst die KW ermittelt werden. PatientInnen mit nicht hoher KW und folgend negativem D-Dimer-Test benötigen keine Bildgebung. Bei positivem D-Dimer oder hoher KW sollte eine CTPA, bei Kontraindikationen ein anderes bildgebendes Verfahren zur Diagnosesicherung durchgeführt werden (AWMF 2015, Konstantinides et al. 2019).

Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus LAE (AWMF 2015)



mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Viola Hach-Wunderle

2.1.7. Therapie

2.1.7.1. Bein- und Beckenvenenthrombose

Die Therapie der akuten Bein- und Beckenvenenthrombose besteht in der Regel aus einer Kompressionstherapie und der medikamentösen Antikoagulation.

Eine ambulante Therapie wird durch die aktuelle AWMF-Leitlinie (2015) nur bei ausreichenden Versorgungsstrukturen und Abwesenheit schwerer Begleiterkrankungen sowie eines besonders schweren Krankheitsverlaufs empfohlen. Eine Immobilisation ist unter suffizienter Antikoagulation nicht notwendig (Liu et al. 2015).

Invasiven Therapieverfahren sind nur selten indiziert. Darunter fallen rekanalisierende Maßnahmen wie die medikamentöse Lysetherapie und die chirurgische Thrombektomie sowie kathetergestützte Kombinationsverfahren. Sie werden vorrangig bei ausgedehnten Thrombosen der Becken- und Oberschenkelstrombahn angewandt.

Ebenso nur noch sehr selten indiziert ist die Implantation eines Vena-cava-Filters. Dieses Verfahren wird nur noch im Einzelfall angewandt, zum Beispiel bei PatientInnen mit VT, hohem LAE-Risiko und Kontraindikationen gegen eine Antikoagulation oder bei PatientInnen mit LAE trotz adäquater Antikoagulation (AWMF 2015).

2.1.7.1.1. Kompressionstherapie

Die Kompressionstherapie erhält ihren Stellenwert einerseits durch eine Linderung der Beschwerden in der Initialphase der Erkrankung. Durch eine adäquate Kompression kann der venöse Rückstrom aus der betroffenen Extremität verbessert, die Entstauung beschleunigt und somit Schmerzen und Spannungsgefühle gemindert werden.

Andererseits soll langfristig der Entwicklung eines postthrombotischen Syndroms (PTS) entgegengewirkt werden. Die entsprechende Studienlage ist, wie in Kapitel 2.1.8.3. dargestellt, zwar uneinheitlich, die aktuelle Leitlinie der AWMF (2015) empfiehlt jedoch die Kompressionstherapie bei nachgewiesener VT. Es wird eine initiale komprimierende Wicklung bis zur vollständigen Entstauung und die anschließende Anpassung von Unterschenkelstrümpfe der Klasse II mit einem Anpressdruck von 30 bis 40 mmHg empfohlen. Längere Strümpfe beziehungsweise Strumpfhosen können bei nach proximal reichendem Ödem sinnvoll sein, sind jedoch nicht generell vorteilhaft (Prandoni et al. 2012). In regelmäßigen sonographischen Folgeuntersuchungen soll die Dauer der Kompressionstherapie festgelegt werden. Sie sollte beibehalten werden solange venöse Funktionsbeeinträchtigungen nachweisbar sind (AMWF 2015). Durchblutungsstörungen der betroffenen Extremität können eine Kontraindikation für eine Kompressionstherapie darstellen.

2.1.7.1.2. Antikoagulation

Die medikamentöse Therapie lässt sich in eine Akutphase, eine Erhaltungsphase und eine eventuell folgende verlängerte Erhaltungstherapie untergliedern. Die Akutphase soll unmittelbar nach Diagnosestellung, bei hoher KW gegebenenfalls bereits vor der Diagnosesicherung, initiiert werden. Sie reduziert das Risiko einer folgenden LAE und eines ascendierenden Thrombuswachstums. Die Dauer dieser Phase beträgt mindestens fünf, in der Regel sieben bis zehn Tage. Die folgende Erhaltungsphase dauert drei bis sechs Monate, unterstützt die Rekanalisation und reduziert Frührezidive. Ob im Anschluss eine verlängerte Erhaltungstherapie, bis hin zur lebenslangen Antikoagulation, sinnvoll ist, ergibt sich aus der individuellen Abwägung von Blutungs- und Rezidivrisiko und wird am Ende dieses Kapitels ausführlich dargestellt (AWMF 2015). Eine Übersicht über die zur Therapie von VTE zugelassenen Antikoagulanzen bietet Tabelle 7.

Die medikamentöse Therapie in der Akutphase wird häufig mit parenteral verabreichten Antikoagulanzen eingeleitet. Niedermolekulare Heparine (NMH) und Fondaparinux sind dabei aufgrund der subkutanen Gabe ein- bis zweimal täglich, der körperegewichtsadaptierten Dosierung unabhängig von Laborkontrollen und der niedrigeren beziehungsweise fehlenden Inzidenz von heparininduzierten Thrombozytopenien (HIT) besonders praktikabel. Aufgrund der hauptsächlich renalen Elimination sollte bei einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min eine Dosisanpassung anhand von Anti-Xa-Bestimmungen beziehungsweise ein Präparatewechsel erfolgen. In diesem Fall können unfraktionierte Heparine (UFH) als intravenöse Dauerinfusion eingesetzt werden. Diese werden aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit und vollständigen Antagonisierbarkeit auch bei PatientInnen unter Lysetherapie oder im perioperativen Setting eingesetzt. Im Falle einer HIT II muss auf eine Antikoagulation mittels Danaparoid, Argatroban oder Lepirudin umgestellt werden (Di Nisio et al. 2016). Eine Cochrane-Analyse konnte eine niedrigere Inzidenz von VTE-Rezidiven und Majorblutungen sowie eine Reduktion der Mortalität unter Anwendung von NMH im Vergleich zu UFH zeigen (Robertson und Johnson 2017).

Von den direkten orale Antikoagulanzen (DOAK) sind bislang Rivaroxaban und Apixaban für die Akuttherapie in erhöhter Initialdosierung ohne zusätzliche Gabe eines parenteralen Antikoagulanzen zugelassen (Agnelli et al. 2013a, AKdÄ 2019, Bauersachs et al. 2010). In der Zulassungsstudie von Dabigatran wurde eine mindestens fünftägige zusätzliche Gabe von Enoxaparin, in der Zulassungsstudie von Edoxaban initial eine alleinige Heparin-Gabe für 5 Tage festgelegt (Schulman et al. 2009, Büller et al. 2013). Entsprechend besteht für diese Wirkstoffe keine Zulassung für die Monotherapie in der Akutphase (AKdÄ 2019).

Tabelle 7: Antikoagulanzen zur VTE-Therapie (AMWF 2015)

Wirkstoffgruppe	NMH	UFH	Penta-saccharid	DOAK	VKA
Wirkstoffe	Certoparin Dalteparin Enoxaparin Nadroparin Reviparin Tinzaparin	Heparin-Calcium Heparin-Natrium	Fondaparinux	Dabigatran Rivaroxaban Edoxaban Apixaban	Phenprocoumon Warfarin
Dosierung	gewichts-adaptiert	gewichts-adaptiert	7,5mg (50-100kg)	s. Fachinfo	nach INR
Anwendung	1-2 x/d s.c.	i.v. (kont.) 2x/d s.c.	1x/d s.c.	1-2 x/d p.o.	1x /d p.o.
Laborparameter	ggf. Anti- Xa	aPTT	ggf. Anti-Xa	(spezielle Verfahren)	INR
Wirkmechanismus	beschleunigt Antithrombinwirkung	beschleunigt Antithrombinwirkung	selektiver Faktor Xa-Inhibitor	selektive Faktor IIa- bzw. Xa-Inhibitoren	Inhibition der Vitamin K abhängigen Carboxyl. der Faktoren II, VII, IX, X
Zulassung VTE	Akuttherapie (verlängerte) Erhaltungstherapie bei Malignomen Off-Label-Use Schwangere	Akuttherapie (verlängerte) Erhaltungstherapie bei Malignomen Off-Label-Use Schwangere	Akuttherapie (off-label-use bei HIT II)	Akuttherapie (Rivaroxaban, Apixaban) (verlängerte) Erhaltungstherapie	(verlängerte) Erhaltungstherapie

mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Viola Hach-Wunderle

Die Erhaltungstherapie kann mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) durchgeführt werden. Dabei ist auf eine Überlappung mit parenteralen Antikoagulanzen zu achten bis der Ziel-International Normalized Ratio (INR) von 2,0 bis 3,0 über mehrere Tage erreicht wurde. Aufgrund vielfacher Interaktionen mit anderen Medikamenten und Nahrungsmitteln ist eine regelmäßige laborchemische Therapiekontrolle auch im Verlauf nötig (Di Nisio et al. 2016).

Alternativ stehen seit einigen Jahren als DOAK der Faktor IIa-Inhibitor Dabigatran und die Faktor Xa-Inhibitoren Rivaroxaban, Edoxaban und Apixaban zur Verfügung, deren Sicherheit in mehreren Phase-III-Studien belegt wurde (Agnelli et al. 2013a, Bauersachs et al. 2010, Büller et al. 2012, Büller et al. 2013, Schulman et al. 2009, Schulman et al. 2014). Neben der Nichtunterlegenheit gegenüber VKA in der Prävention von VTE-Rezidiven konnte ein niedrigeres Blutungsrisiko gezeigt werden. Die Metaanalysen von van der Hulle et al. (2013) und van Es et al. (2014) konnten dies auch für Subgruppen mit erhöhter Blutungswahrscheinlichkeit bestätigen. Dieses überlegene Sicherheitsprofil macht DOAK mittlerweile zu Medikamenten der ersten Wahl, unter Beachtung der notwendigen Dosisanpassung beziehungsweise Kontraindikation bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz. Ausführliche Vergleiche der einzelnen Wirkstoffe dieser Medikamentengruppe untereinander sind bislang nicht erfolgt. Mit Idarucizumab steht seit 2015 ein spezifisches Antidot für den Faktor IIa-Inhibitor Dabigatran zur Verfügung (EMA 2015). 2019 folgte die Zulassung von Andexanet alfa für die Faktor Xa-Inhibitoren Rivaroxaban und Apixaban (EMA 2019).

Heparine werden in der Erhaltungstherapie nicht regulär eingesetzt. Eine Zulassung besteht jedoch für PatientInnen mit aktiven Malignomkrankungen (AKdÄ 2019). Zwei große randomisierte Multicenterstudien und eine Metaanalyse konnten für diese Patientengruppe eine geringere Inzidenz von VTE-Rezidiven unter NMH-Therapie im Vergleich zur VKA-Einnahme zeigen, bei gleichzeitigem Fehlen eines Unterschieds bezüglich Majorblutungen und Mortalität (Akl et al. 2011, Lee et al. 2003, Lee et al. 2014). Aufgrund der steigenden Anzahl an entsprechenden Studienergebnissen werden zunehmend auch Rivaroxaban, Edoxaban (Khorana et al. 2018, Konstantinides et al. 2019, Key et al. 2020) und Apixaban (DGHO 2020) in Leitlinien zur Therapie von VTE bei TumorpatientInnen empfohlen. Die Anwendungsempfehlung wird jedoch zum Teil auf PatientInnen ohne aktuelle Tumortherapie (Farge et al. 2019) oder PatientInnen mit niedrigem Blutungsrisiko (Khorana et al. 2018, Konstantinides et al. 2019, Key et al. 2020) beschränkt.

Die Anwendung von NMH in der Schwangerschaft gilt aufgrund der fehlenden Plazentagängigkeit als sicher und stellt einen gängigen Off-Label-Use dar. In der Stillzeit können gemäß eines Leitfadens der Arzneimittelkommission NMH und Warfarin eingesetzt werden (AKdÄ 2019).

Für die verlängerte Erhaltungstherapie wurden bislang meist Cumarinderivate (Ziel-INR 2,0 bis 3,0) eingesetzt. Das jährliche Risiko für Majorblutungen liegt dabei bei 1 bis 3% (Kearon et al. 2012). DOAK haben sich in Akut- und Erhaltungstherapie etabliert. Anschließende Studien welche eine verlängerte Erhaltungstherapie mit DOAK mit einer verlängerten Erhaltungstherapie mit Cumarinderivaten vergleichen fehlen jedoch zum Teil. Für Dabigatran wurde die Nichtunterlegenheit gegenüber einer Warfarintherapie für eine Behandlungsdauer von bis zu 36 Monaten bei gleichzeitig reduziertem Risiko für klinisch relevante Blutungen belegt (Schulman et al. 2013). Eine Post-hoc-Analyse der Hokusai-VTE Studie ergab für Edoxaban im Vergleich zu Warfarin eine Nichtunterlegenheit in Bezug auf symptomatische VTE-Rezidive für die Anwendung für 6 bis 12 Monate. Majorblutungen traten bei 0,3% der mit Edoxaban und bei 0,7% der mit Warfarin behandelten PatientInnen (Raskob et al. 2016). Rivaroxaban und Apixaban wurden in der verlängerten Erhaltungstherapie bislang gegen Placebo getestet, mit einer signifikanten Reduktion der Rezidivrate bei signifikant erhöhtem Blutungsrisiko (Agnelli et al. 2013b, Bauersachs et al. 2010). Rivaroxaban wurde für die verlängerte Erhaltungstherapie zusätzlich gegen die Gabe von Aspirin getestet. Dabei zeigten sich signifikant weniger symptomatische VTE-Rezidive sowohl für eine therapeutische, als auch für eine prophylaktische Rivaroxabandosierung, bei nicht signifikant höherem Blutungsrisiko (Weitz et al. 2017). Auch für die Anwendung von Apixaban in reduzierter Dosis

wurde eine vergleichbare Wirksamkeit ohne signifikante Erhöhung des Blutungsrisikos gezeigt (Agnelli et al. 2013b, AWMF 2015, Cohen et al. 2016). Alle genannten DOAK sind für die verlängerte Erhaltungstherapie zugelassen (AKdÄ 2019).

Heparine sind auch in der verlängerten Erhaltungstherapie nur für PatientInnen mit aktiven Malignomerkrankungen zugelassen (AKdÄ 2019). Die Überlegungen zur verlängerten Erhaltungstherapie bei speziellen Patientengruppen (TumorpatientInnen, schwangere und stillende Frauen) entsprechen den bereits beschriebenen Empfehlungen zur Erhaltungstherapie.

2.1.7.1.3. Therapiedauer

Die Therapiephasen zur Akutbehandlung einer bestehenden VT und zur Vermeidung von Frührezidiven überlappen sich. Frührezidive sind nach initialer Therapiedauer von vier bis sechs Wochen fast doppelt so häufig wie nach drei- bis sechsmonatiger medikamentöser Antikoagulation (relatives Risiko 1,83) (Kearon und Akl 2014). Dementsprechend sollte die Akut- und Erhaltungstherapie eine Mindestdauer von 3 Monaten nur in Ausnahmefällen unterschreiten (AWMF 2015).

Anschließend gilt es das Rezidivrisiko gegen das individuelle Blutungsrisiko abzuwägen und gegebenenfalls eine verlängerte Erhaltungstherapie als sekundäre Präventionsmaßnahme einzuleiten.

Faktoren die das Rezidivrisiko beeinflussen sind Patientencharakteristika wie das Vorliegen einer Thrombophilie, sowie Krankheitscharakteristika wie Thrombusgenese, Thrombuseigenschaften und D-Dimer-Verlauf.

Laut einer Übersichtsarbeit von Iorio et al. (2010) kann das Rezidivrisiko bei provozierten VTE mit starkem transienten Risikofaktor mit 3,3% pro Personenjahr als am niedrigsten angesehen werden, während unprovizierte VTE mit einem Rezidivrisiko von 7,4% einhergehen. Am niedrigsten ist das Rezidivrisiko bei PatientInnen mit VTE nach operativen Eingriffen (0,7%). PatientInnen mit persistierendem Risikofaktor haben ohne adäquate Prophylaxe das höchste Rezidivrisiko. Ebenso haben PatientInnen mit Thrombusresiduen ein erhöhtes Rezidivrisiko. In einer Kohortenstudie von Prandoni et al. (2002) zeigte sich, dass ein Großteil aller Rezidive auftrat während Thrombusresiduen nachweisbar waren (Hazardrate 2,4).

Ein weiterer Parameter der zur Entscheidungsfindung herangezogen werden kann, ist die Höhe des D-Dimers nach Ende der Antikoagulation. Die Hazardrate bei erhöhten D-Dimer-Werten betrug in einer Untersuchung von Douketis et al. (2010) 2,59. Die Aussagekraft eines normwertigen D-Dimers allein ist jedoch nicht ausreichend für eine Therapiebeendigung (Kearon et al. 2015).

Als Hilfestellung bei der Festlegung der Therapiedauer können auch klinische Scores zur Einschätzung des Blutungs- und Rezidivrisikos angewandt werden. Zur Einschätzung des individuellen Blutungsrisikos kann der HAS-BLED-Score herangezogen werden (Tabelle 8). Dieser wurde jedoch für PatientInnen mit Vorhofflimmern entwickelt. Bei der Validierung des Scores an PatientInnen unter Warfarintherapie traten Majorblutungen bei niedrigem Risiko in 0,9%, bei moderatem Risiko in 3,7% und bei hohem Risiko in 6,7% der Fälle auf (Lip et al. 2011).

Tabelle 8: HAS-BLED Score (DGK 2020, Pisters et al. 2010)

Kriterium	Punktwert
arterielle Hypertonie	1
abnormale Leber- und/oder Nierenfunktion	je 1
Schlaganfall	1
Blutungsneigung oder -prädisposition	1
labiler INR (falls VKA-Therapie)	1
Alter (>65 Jahre)	1
Medikamente (ASS / NSAID) oder Alkoholabusus	je 1

Blutungsrisiko: hoch>2 Punkte, moderat=2 Punkte, gering <2 Punkte

mit freundlicher Genehmigung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Zur Abschätzung des Rezidivrisikos bei PatientInnen mit unprovoked VTE kann das Vienna Prediction Model genutzt werden (Tabelle 9). In der ursprünglichen Version wurde eine D-Dimer-Bestimmung drei Wochen nach Beendigung der Antikoagulation herangezogen. In einer neueren Version können auch spätere Erhebungszeitpunkte ausgewertet werden. Dazu steht ein webbasiertes Berechnungstool mit Nomogramm zur Verfügung (Eichinger et al. 2010, Eichinger et al. 2014). Bei der internen Validierung des Modells ergab sich bei Einteilung der Scorewerte in Quartilen ein 5-Jahres-Rezidivrisiko von 9,2% in der ersten (niedriges Risiko), 21,0% in der zweiten (intermediär-niedriges Risiko), 29,7% in der dritten (intermediär-hohes Risiko) und 33,1% in der vierten Quartile (hohes Risiko) (Eichinger et al. 2010).

Tabelle 9: Vienna Prediction Model (Poli und Palareti 2013)

Kriterium	Punktwerte
männlich	60
proximale tiefe Venenthrombose	70
Lungenarterienembolie	90
D-Dimer (100 bis 2000 µg/l)	0 -100

Rezidivrisiko: hoch >180 Punkte, niedrig ≤180 Punkte

mit freundlicher Genehmigung von Dr. Daniela Poli

Orientierend kann die Antikoagulation bei PatientInnen mit Erstereignis und eindeutigem, passagerem Risikofaktor nach drei Monaten beendet werden. Bei PatientInnen mit einem ersten unprovoked Ereignis sollte eine verlängerte Erhaltungstherapie durchgeführt

werden, sofern das individuelle Blutungsrisiko das Rezidivrisiko nicht überschreitet. PatientInnen mit Zweitereignis oder persistierendem Risikofaktor sollten nach Möglichkeit zunächst zeitlich unbegrenzt antikoaguliert werden (di Nisio et al. 2016).

Eine Studie zur verlängerten Erhaltungstherapie mit Apixaban in reduzierter Dosierung zeigte eine vergleichbare Wirksamkeit bei der Reduktion von symptomatischen VTE-Rezidiven und VTE-assoziierten Todesfällen wie die Standarddosierung, jedoch kein erhöhtes Blutungsrisiko im Vergleich zur Placebogruppe (Agnelli et al. 2013b). Ähnliche Ergebnisse erbrachte die EINSTEIN CHOICE-Studie in der zwei Rivaroxaban-Dosierungen mit der Einnahme von 100mg Aspirin verglichen wurden (Weitz et al. 2017). Diese Ergebnisse erweitern möglicherweise die Indikationen zur verlängerten Erhaltungstherapie. Unter Zuhilfenahme der aufgeführten Einflussfaktoren und Scoring-Systeme ist die Therapiedauer jedoch stets individuell und unter Berücksichtigung der Patientenpräferenz festzulegen.

2.1.7.2. Lungenarterienembolie

Die Therapie akuter LAE erfolgt risikostratifiziert (vergleiche Kapitel 2.1.6.2.4.). Die betroffenen PatientInnen sollten unmittelbar nach, bei hoher und moderater KW bereits vor Abschluss der Diagnostik antikoaguliert werden (Konstantinides et al. 2019). Dabei gelten die Überlegungen zur Akut-, Erhaltungs- und verlängerten Erhaltungstherapie und die Vor- und Nachteile der einzelnen Antikoagulanzen wie bereits in Kapitel 2.1.7.1.2. und 2.1.7.1.3. beschrieben. Bei kardiorespiratorisch stabilen PatientInnen und suffizienter Antikoagulation ist eine Immobilisation nicht notwendig.

Die Etablierung interdisziplinärer „Pulmonary Embolism Response Teams“ bestehend aus VertreterInnen internistischer Disziplinen wie Kardiologie oder Pulmologie, der Herz-Thorax-Gefäßchirurgie, der Radiologie und der Anästhesie wird für die Versorgung von PatientInnen mit hohem und bei Bedarf für PatientInnen mit intermediärem Risiko in Abhängigkeit der lokalen Gegebenheiten empfohlen (Konstantinides et al. 2019).

2.1.7.2.1. Lungenarterienembolie mit hohem Risiko

Hämodynamisch instabile LAE-PatientInnen müssen intensivmedizinisch überwacht und behandelt werden. Die Therapie einer möglichen Hypoxämie erfolgt eskalierend von der konventionellen Sauerstoffapplikation über eine high-flow-O₂-Therapie bis hin zur nicht-invasiven oder invasiven Beatmung. Zur supportiven Therapie der Rechtsherzinsuffizienz wird eine vorsichtige Volumensubstitution und die Anwendung von Noradrenalin als Vasopressor sowie Dobutamin als Inotropikum empfohlen. Ein mechanisches, extrakorporales Unterstützungsverfahren in Kombination mit einem invasiven Rekanalisierungsverfahren kann im Falle eines therapierefraktären kardiogenen Schocks oder eines Herz-Kreislauf-Stillstandes in Erwägung gezogen werden. (Konstantinides et al. 2019).

Die Antikoagulation sollte schnellstmöglich eingeleitet werden. Aufgrund der folgenden Reperfusionmaßnahmen wird die Anwendung von UFH empfohlen (Konstantinides et al. 2019). Ziel der Reperfusionstherapie ist die schnellstmögliche Wiederherstellung der pulmonalen Perfusion und eine Entlastung des rechten Herzens. Die Therapie der ersten Wahl ist die systemische Thrombolysetherapie. Zugelassene Thrombolytika für diese Indikation sind Streptokinase, Urokinase und der rekombinante Gewebeplasminogenaktivator

(Konstantinides et al. 2019). Eine Metaanalyse von Marti et al. (2015) ermittelte eine Rate an Majorblutungen unter medikamentöser Thrombolyse von 9,9% und eine Rate an intrakraniellen Blutungen von 1,7%. Tabelle 10 stellt die Kontraindikationen zur systemischen Lysetherapie dar. Diese sind in der Regel mit einer signifikanten Erhöhung des Blutungsrisikos verbunden (DGK 2020).

Als Alternativen zur medikamentösen Thrombolyse stehen die chirurgische Embolektomie sowie kathetergestützte Verfahren mit mechanischer Thrombusfragmentierung, Thrombusaspiration oder lokaler Thrombolyse zur Verfügung. Diese werden für PatientInnen mit Hochrisiko-LAE und Kontraindikationen oder Versagen einer systemischen Lysetherapie empfohlen (Konstantinides et al. 2019).

Tabelle 10: Kontraindikationen systemische Thrombolysetherapie (DGK 2020)

absolute Kontraindikationen	relative Kontraindikationen
hämorrhagischer Schlaganfall oder Schlaganfall unbekannter Genese in der Vorgeschichte	transiente ischämische Attacke in den vorangegangenen 6 Monaten
ischämischer Schlaganfall in den vorangegangenen 6 Monaten	orale Antikoagulation
größere Operation, schweres Trauma, Kopfverletzung (< 3 Wochen)	Schwangerschaft oder erste Woche nach der Geburt
Neoplasie des Zentralnervensystems	nicht komprimierbare Punktionsstelle
hämorrhagische Diathese	traumatische Reanimation
aktive Blutung	therapierefraktäre Hypertonie (systolischer Blutdruck >180 mmHg)
	fortgeschrittene Lebererkrankung
	infektiöse Endokarditis
	aktives Magengeschwür

mit freundlicher Genehmigung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.

2.1.7.2.2. Lungenarterienembolie mit intermediärem Risiko

Alle PatientInnen mit LAE und intermediärem Risiko sollten stationär behandelt werden. Das Risiko einer sekundären Dekompensation unter Antikoagulation bei PatientInnen mit intermediär-hohem Risiko lag in der PEITHO-Studie bei 5,6% (Meyer et al. 2014). Daher wird eine initiale intensivmedizinische Überwachung empfohlen (Konstantinides et al. 2019). Während eine medikamentöse Thrombolysetherapie die Rate hämodynamischer Dekompensationen signifikant reduziert, wird die Rate an Majorblutungen und Schlaganfällen erhöht (Meyer et al. 2014). Eine routinemäßige systemische Lysetherapie wird daher nicht empfohlen. Eine Indikation zur Reperfusion besteht jedoch bei Dekompensation unter Antikoagulation (Konstantinides et al. 2019). Die Überlegungen zur Auswahl des Verfahrens entsprechen dann denen für PatientInnen mit Hochrisiko-LAE.

2.1.7.2.3. Lungenarterienembolie mit niedrigem Risiko

Nach Etablierung einer medikamentösen Antikoagulation kommt eine ambulante Therapie oder eine frühe Entlassung innerhalb der ersten 48 Stunden für PatientInnen mit niedrigem Komplikations- und Sterberisiko, bei Abwesenheit schwerer Komorbiditäten und ausreichenden ambulanten Versorgungsstrukturen infrage (Konstantinides et al. 2019). Die aktuelle ESC-Leitlinie empfiehlt die Anwendung klinischer Scores wie dem (s)PESI-Scores oder den Hestia-Kriterien zur Identifikation entsprechender PatientInnen in Kombination mit dem Ausschluss einer RV-Dysfunktion in der transthorakalen Echokardiographie (TTE) oder CTPA (Konstantinides et al. 2019). Ein entsprechendes Vorgehen mit früher Entlassung und einer ambulanten Behandlung mit Rivaroxaban wurde in der HoT-PE-Studie untersucht. In 0,6% der Fälle kam es zu einem symptomatischen LAE-Rezidiv, in 1,2% der Fälle zu Majorblutungen (Barco et al. 2020). Auch eine Subgruppenanalyse gebrechlicher PatientInnen im Alter von über 75 Jahren, mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Untergewicht konnte die Sicherheit dieses Vorgehens bestätigen (Hobohm et al. 2020).

2.1.8. Komplikationen

Die Komplikationen von VTE lassen sich in schwerwiegende Akutverläufe, wie bei der seltenen Phlegmasia coerulea dolens beziehungsweise der fulminanten Verlaufsform einer LAE, und in chronische Folgeschäden mit Zirkulationseinschränkungen, im Sinne eines PTS oder eines chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonus, unterteilen. Zusätzlich können Thromben der unteren Extremität embolisieren und so zu LAE aber auch zu paradoxen Embolien im arteriellen Stromgebiet führen.

2.1.8.1. Phlegmasia coerulea dolens

Bei der Phlegmasia coerulea dolens handelt es sich um ein seltenes Krankheitsbild mit ausgedehnter, meist iliofemoral gelegener Thrombose, welche den venösen Abfluss der betroffenen Extremität größtenteils unterbindet. In der Folge entsteht eine venöse Hypertension mit Flüssigkeitsverschiebung ins Interstitium, Schwellung und schließlich Kompression kleiner arterieller Gefäße durch den erhöhten Gewebedruck. Klinisch präsentiert sich das Krankheitsbild mit einer massiven Extremitätenschwellung, Schmerzen und einem zyanotischem Hautkolorit. Unbehandelt droht die Entwicklung eines venösen Gangräs und einer zunehmenden hämodynamischen Instabilität der betroffenen PatientInnen (Suwanabol et al. 2010). In diesem fortgeschrittenen Stadium wird die Notwendigkeit zur Amputation der betroffenen Extremität mit bis zu 20 bis 50%, die Mortalität mit 20 bis 40% angegeben (Chinsakchai et al. 2011). Neben der Stabilisierung der Vitalparameter und der Einleitung einer therapeutischen Antikoagulation, muss die Rekanalisation angestrebt werden. Dazu stehen interventionelle, kathetergestützte Verfahren sowie die chirurgische Thrombektomie oder Bypassanlage zur Verfügung (vergleiche Kapitel 2.1.7.1.).

2.1.8.2. Fulminante Lungenarterienembolie

Schwerwiegende Akutverläufe, definiert als kardiogener Schock mit systolischem Blutdruck unter 90 mmHg, betreffen gemäß der Auswertung des ICOPER-Registers 4,5% der PatientInnen mit LAE. Die 90-Tage-Mortalität dieser Patientengruppe ist mit 52,4% hoch. Therapeutisch stehen eine medikamentöse Thrombolyse sowie invasive Rekanalisationsverfahren zur Verfügung (vergleiche Kapitel 2.1.7.2.1. und 2.1.7.2.2.) (Böttiger et al. 2001, Janata et al. 2003).

2.1.8.3. Postthrombotisches Syndrom

Als chronische Folge einer Bein- und Beckenvenenthrombose ist vorrangig das PTS zu nennen. Gemäß der International Society on Thrombosis and Haemostasis ist das PTS definiert als Vorhandensein von Symptomen und klinischen Zeichen der venösen Dysfunktion nach stattgehabter VT. Zur Diagnose und Schweregradbeurteilung wird der Villalta-Score empfohlen. Dieser umfasst als Symptome Schmerzen, Krämpfe, Schweregefühl, Parästhesien und Juckreiz und als klinische Merkmale ein prätibiales Ödem, Hyperpigmentation und Verhärtung der Haut, Rötung, venöse Aussackungen, Schmerzen bei Wadenkompression und venöse Ulcera (Kahn et al. 2009). Ohne adäquate Prävention entwickeln circa 37% der PatientInnen mit VT ein leichtes bis mittelschweres und 12% ein schweres PTS (Musani et al. 2010). Als Risikofaktoren stehen rezidivierende VT und eine proximale Lokalisation des Thrombus im Vordergrund (Baldwin et al. 2013). Präventivmaßnahmen bestehen aus Kompressionstherapie, Mobilisation (Liu et al. 2015) und rascher Thrombolyse. Eine suffiziente Antikoagulation vermeidet Thrombusprogression und Rezidive, begünstigt die Gefäßrekanalisation und reduziert so indirekt das Auftreten eines PTS. Eine subtherapeutische Antikoagulation führt zu einer signifikant höheren PTS-Rate (Chitsike et al. 2012, van Dongen et al. 2005), eine prinzipiell längere Antikoagulation scheint jedoch keine dauerhafte Risikoreduktion zu bewirken (Schulman et al. 2006).

Die Studienlage bezüglich des Nutzens elastischer Kompressionsstrümpfe (EKS) in der Prävention eines PTS ist uneinheitlich. Brandjes et al. (1997) zeigten eine Reduktion der PTS-Inzidenz durch die Anwendung von EKS um 50% und Prandoni et al. (2004) ermittelten eine Hazardrate von 0,49 für die Kohorte mit EKS im Vergleich zur Kohorte ohne Kompressionstherapie. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2010 konnte dies für moderate und schwere Verlaufsformen des PTS bestätigen (Musani et al. 2010). Hingegen konnten diese Ergebnisse in einer neuern Untersuchung von Kahn et al. (2014) nicht reproduziert werden. Die aktuelle Leitlinie der AWMF (2015) empfiehlt die Kompressionstherapie bei nachgewiesener VT jedoch. In der Behandlung eines bestehenden PTS ist die Kompressionstherapie fest verankert (Baldwin et al. 2013).

2.1.8.4. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie

Auch bei PatientInnen mit LAE sind chronische Veränderungen des Gefäßsystems möglich. Die vollständige Rekanalisation der pulmonalen Gefäße bleibt bei etwa 0,1-0,4% der PatientInnen mit LAE aus und organisierte Thromben entstehen. In der Folge steigt der pulmonalarterielle Widerstand dauerhaft an und führt zu einer chronischen Rechtsherzbelastung.

Oft kommt es bei den Betroffenen initial zu einer Besserung der Beschwerden. Erst nach einer Latenzzeit von zum Teil mehreren Jahren treten erneut Dyspnoe, Belastungsangina, Synkopen und Haemoptysen auf. Diagnostisch wegweisend ist der bilaterale, große Ventilations-Perfusions-Mismatch in der Lungenzintigraphie in Kombination mit einem pulmonalem Hypertonus und Zeichen der chronischen Rechtsherzbelastung in der Echokardiographie.

PatientInnen mit chronisch thromboembolischem pulmonalen Hypertonus können durch eine chirurgische Thrombendarteriektomie kurativ behandelt werden. Alternativen bestehen in der interventionellen Ballonangioplastie und Lungentransplantation. Kommen diese Verfahren nicht infrage stehen Antikoagulation und medikamentöse Therapie des pulmonalen Hypertonus im Vordergrund (Dartevelle et al. 2004).

2.2. Isoliert distale tiefe Venenthrombosen und Muskelvenenthrombosen

Thrombosen der unteren Extremität welche auf die infrapoplitealen Venen beschränkt sind, stellen einen relevanten Anteil aller diagnostizierten Beinvenenthrombosen dar. Trotz der Häufigkeit besteht aktuell jedoch keine Einigkeit über ihre Relevanz und damit über die Notwendigkeit von Diagnose und Therapie.

Zur Beurteilung der klinischen Relevanz muss sowohl die Symptomschwere als auch die Häufigkeit von Komplikationen berücksichtigt werden. Darüber hinaus gilt es zu beurteilen, ob die von PDVT bekannten Diagnosestrategien auch auf IDDVT und ICMVT zuverlässig angewandt werden können und schließlich inwiefern Behandlungsart und -dauer die Komplikationshäufigkeit beeinflussen können.

Eindeutige Aussagen können anhand der aktuellen Studienlage zu kaum einer dieser Fragestellungen getroffen werden. Im folgenden Kapitel wird diese Datenlage dargestellt.

Das distale Venensystem umfasst die infrapopliteal gelegenen Venen. Dazu gehören zum einen die tiefen Venen des Unterschenkels bestehend aus den VFIB, den VTA und den VTP. Im Verlauf vereinigen sich diese Venengruppen in einem Konfluenzsegment und bilden auf Höhe des Kniegelenks schließlich die VPOP (vergleiche Kapitel 2.1.). Dieser Abschnitt wird zusammenfassend als Trifurkationsbereich bezeichnet und aufgrund seiner sonographischen Lage nahe der VPOP in der Kniekehle meist dem proximalen Venensegment zugeordnet (Palareti und Schellong 2012).

Als zweite Gruppe findet sich am Unterschenkel das Muskelvenensystem, bestehend aus den Gastrocnemiusvenen welche unmittelbar in die VPOP drainieren und den Soleusvenen welche in die VFIB oder VTP abfließen. Über die Frage ob es sich bei Thrombosen der Muskelvenen und Thrombosen der distalen tiefen Venen um einheitlich zu beurteilende Entitäten handelt, oder ob Diagnose- und Therapiestrategien sowie Komplikationshäufigkeiten getrennt zu beurteilen sind, besteht keine Einigkeit.

Im Folgenden soll der Begriff „isoliert distale tiefe Venenthrombose“ (IDDVT) für Thrombosen der paarigen, tiefen Venen und der Begriff „isolierte Muskelvenenthrombose“ (ICMVT) für Thrombosen der Muskelvenen des Unterschenkels verwendet werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die verwendeten Begrifflichkeiten in einigen Studien nicht ausreichend abgegrenzt oder beide Entitäten zusammengefasst werden. In diesen Fällen wird in der vorliegenden Arbeit von „distalen VT“ gesprochen.

2.2.1. Epidemiologie

Die Häufigkeit distaler VT reicht je nach Studie von 4,4% bis 44,5% aller untersuchten PatientInnen (Ciuti et al. 2012, Labropoulos et al. 1999, Oishi et al. 1994, Pellegrini et al. 1993, Sartori et al. 2012, Singer et al. 2018, Solis et al. 1992, Su et al. 2018, Wang et al. 2007), beziehungsweise von 9,6% bis 59,0% aller diagnostizierten Beinvenenthrombosen (Alhalbouni et al. 2011, Barco et al. 2017, Galanaud et al. 2009a, Galanaud et al. 2009b, Ho et al. 2016, Jennersjö et al. 2005, Mattos et al. 1996, Meissner et al. 1997, Palareti et al. 2008, Seinturier et al. 2005, Spencer et al. 2012). Diese große Spanne ergibt sich aus den Unterschieden in den untersuchten PatientInnenkollektiven.

Ein Teil der genannten Studien bestimmte die Rate distaler VT bei asymptomatischen PatientInnen. Ciuti et al. (2012) screenen 154 PatientInnen die auf eine internistische Station aufgenommen wurden und konnten bei 4,5% der untersuchten PatientInnen eine PDVT und bei 16,2% der untersuchten PatientInnen eine distale VT nachweisen. Ähnliche Studien wurden im postoperativen Setting durchgeführt. Dabei konnten distale VT bei 7% bis 44,5% der asymptomatischen PatientInnen nachgewiesen werden (Oishi et al. 1994, Pellegrini et al. 1993, Solis et al. 1992, Wang et al. 2007).

Ein anderer Teil der genannten Studien erhob die Rate distaler VT bei symptomatischen PatientInnen. Im Rahmen der französischen OPTIMEV-Studie wurden 6.141 PatientInnen untersucht. In 26,8% der Fälle konnte eine VT diagnostiziert werden. IDVT und ICMVT wurden in dieser Untersuchung zusammengefasst und waren mit 56,8% etwas häufiger als PDVT (Galanaud et al. 2009a). Im internationalen RIETE-Register, welches 11.086 symptomatische PatientInnen untersuchte, lag hingegen nur bei 17,3% der ThrombosepatientInnen eine IDVT vor. ICMVT wurden dabei nicht berücksichtigt (Galanaud et al. 2009b). Trotz der stark divergierenden Zahlen ist der Anteil distaler VT in allen aufgeführten Studien als relevant zu beurteilen.

Betrachtet man ICMVT als eigenständige Entität, ist von einer Beteiligung der Muskelvenen in 23% bis 41% der Fälle auszugehen. Unter den distalen VT liegt die Rate an ICMVT bei 41% bis 63%. Dabei sind diese mit 55% bis 78% häufiger in den Soleusvenen zu finden (Henry und Satiani 2014).

2.2.2. Diagnostik

Der bereits in Kapitel 2.1.6.1.5. dargestellte Algorithmus zur Diagnose von Beinvenenthrombosen ist ausführlich validiert und weist eine niedrige Rate an falsch negativen Ergebnissen auf. Es bestehen jedoch Unterschiede in der Sensitivität und Spezifität der einzelnen diagnostischen Maßnahmen in Abhängigkeit der Thromboselokalisation (Goodacre 2005b).

Bei der Einschätzung der KW mittels Wells-Score zeigte sich in einer Kohortenstudie von Sartori et al. (2012) bei PatientInnen mit IDVT mit einer Sensitivität von 47% und einem negativ prädiktiven Wert von 91% eine niedrigere diagnostische Genauigkeit als bei PatientInnen mit PDVT. Der Wells-Score ist jedoch alleinstehend weder zum Ausschluss von PDVT noch zum Ausschluss von IDVT geeignet und sollte in Verbindung mit einer D-Dimer-Bestimmung angewendet werden (AWMF 2015, Goodacre et al. 2006).

Betrachtet man die D-Dimer-Bestimmung zeigt sich, dass PatientInnen mit PDVT in der Regel höhere D-Dimer-Werte aufweisen als PatientInnen mit IDVT (Singer et al. 2018). In einer

schwedischen Studie hatten 34,6% der PatientInnen mit distaler VT normwertige D-Dimer-Befunde, jedoch nur 3,6% der PatientInnen mit PDVT. Sensitivität und negativ prädiktiver Wert der D-Dimer-Bestimmung betragen 65% respektive 84% bei PatientInnen mit IDVT und 96% respektive 99% bei PatientInnen mit PDVT (Jennersjö et al. 2005).

Durch die Verbindung von Wells-Score und D-Dimer-Bestimmung konnte in einer Studie von Sartori et al. (2012), mit einem negativ prädiktiven Wert von 99% bei niedriger KW und negativem D-Dimer-Test, jedoch auch für PatientInnen mit IDVT ein sicherer Thromboseausschluss erreicht werden.

Der bereits in Kapitel 2.1.6.1.5. dargestellte Algorithmus zur Diagnose von VT sieht vor, dass alle PatientInnen mit nicht niedriger KW oder niedriger KW und positivem D-Dimer-Befund einer bildgebenden Diagnostik zugeführt werden. In der Regel wird dazu eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt. Alle angewandten sonographischen Methoden zeigen dabei eine höhere Sensitivität für die Diagnose von PDVT. In einer Metaanalyse von Goodacre et al. (2005b) lag die Sensitivität des KUS bei 93,8% für PDVT und bei 56,8% für distale VT. Für Duplex- beziehungsweise Triplexverfahren ergab sich eine Sensitivität von 96,5% respektive 71,2% beziehungsweise 96,4% respektive 75,2%. Dabei ist zu beachten, dass die Sensitivität für die Diagnose distaler VT mittels KUS in neueren Studien höher war, was vermutlich auf die technische Weiterentwicklung und die zunehmende Erfahrung der UntersucherInnen zurückzuführen ist.

Neben der erschwerten Diagnose von IDVT und ICMVT besteht Uneinigkeit über die Notwendigkeit zur Beurteilung des distalen Venensystems. Daher werden die Unterschenkelvenen nicht in allen Untersuchungsalgorithmen beurteilt. Es werden ein vollständiger und ein limitierter Untersuchungsgang unterschieden.

Beim vollständigen KUS wird das tiefe Venensystem vom Leistenband bis zum Knöchel in engen Intervallen auf Kompressibilität untersucht. Die Leitvenen des Unterschenkels werden dabei in die Untersuchung eingeschlossen, mit dem Ziel in einer einzigen Untersuchung einen sicheren Thromboseausschluss zu erreichen. Beim limitierten KUS wird das Venensystem nur bis zur VPOP beurteilt. Der limitierte KUS kann als Zwei- (2PKUS) oder Drei-Punkt-Kompressionsultraschall (3PKUS) erfolgen. Der 2PKUS testet die Kompressibilität der Vena femoralis communis und VPOP, der 3PKUS beurteilt zusätzlich die Kompressibilität der Vena femoralis superficialis. Während Einzelstudien eine höhere Sensitivität des 3PKUS bei ähnlicher Spezifität zeigten (Zucker-Herman et al. 2018), ergab eine Metanalyse von 17 Studien aus dem Jahr 2019 eine vergleichbare Sensitivität und Spezifität der beiden Untersuchungsverfahren (Lee et al. 2019).

Bei fehlendem Thrombosenachweis im limitierten KUS erfolgt eine Kontrolluntersuchung nach 4 bis 7 Tagen ohne zwischenzeitliche Antikoagulation, um einen möglichen Progress einer distalen VT ins proximale Venensystem nachzuweisen (Bernardi et al. 2008, Gibson et al. 2009). In einer Vielzahl von Studien wurde die Sicherheit der beiden Verfahren anhand der Anzahl von VTE im Beobachtungszeitraum bewertet. Gibson et al. (2009) konnten nach einer dreimonatigen Überwachungsperiode eine VTE-Rate von 1,2% nach komplettem KUS und von 2% nach limitierter Ultraschalluntersuchung ermitteln. Ein ähnliches Ergebnis zeigte die randomisiert kontrollierte Studie von Bernardi et al. (2008) mit VTE in 0,9% respektive 1,2% der Fälle. Aus diesen Daten folgerten die UntersucherInnen, dass die diagnostische Beurteilung des distalen Venensystems nicht notwendig ist. Ein späterer Progress, VTE-Rezidive und bleibende Schäden des tiefen Venensystems wurden in diesen Studien jedoch nicht berücksichtigt.

Aufgrund des Mehraufwands durch Kontrolluntersuchung aller PatientInnen ohne initialen Thrombosenachweis und der unzureichende Beurteilbarkeit von Differenzialdiagnosen empfiehlt die S2k-Leitlinie der AWMF (2015) die direkte Untersuchung des gesamten tiefen Venensystems. Im angelsächsischen Raum ist das limitierte Vorgehen aufgrund der einfachen Durchführbarkeit und dem damit geringeren Trainingsaufwand der AnwenderInnen jedoch weit verbreitet (AWMF 2015).

2.2.3. Therapie und Komplikationen

Um die Notwendigkeit einer Therapie von IDTVT und ICMVT zu beurteilen, muss zunächst die Inzidenz der typischen Komplikationen LAE, Progression ins proximale Venensystem, Rezidiv und Entwicklung eines PTS betrachtet werden. Zusätzlich muss berücksichtigt werden, inwiefern die Therapie einer distalen VT diese Inzidenzen senken kann und schließlich welche Therapiedauer das günstigste Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweist.

2.2.3.1. Lungenarterienembolie

Insgesamt sind LAE bei PatientInnen mit IDTVT seltener als bei PatientInnen mit PDVT (Stein et al. 2010). Ob die Inzidenz dennoch relevant ist, wird unterschiedlich beurteilt.

Einige Studien zeigen eine relevante Rate von LAE bei PatientInnen mit IDTVT. In einer retrospektiven Analyse von 716 PatientInnen mit VT fanden Alhalbouni et al. (2011) eine LAE-Rate von 11,4% bei PatientInnen mit PDVT, 7,9% bei PatientInnen mit IDTVT und 5,8% bei PatientInnen mit ICMVT. Spencer et al. (2012) konnten keinen signifikanten Unterschied in der Emboliehäufigkeit von PDVT und IDTVT finden. Gillet et al. (2007) untersuchten ausschließlich PatientInnen mit ICMVT und fanden im Rahmen der Erstuntersuchung LAE bei 7% der PatientInnen. Die LAE-Rate bei PatientInnen mit ICMVT lag bei Guias et al. (1999) bei 15% und bei Kret et al. (2013) bei 12%.

Diese Studien werden jedoch häufig aufgrund des Diagnosezeitpunkts der LAE kritisiert. Es wird argumentiert, dass bei Beurteilung des Beinvenensystems nach stattgehabter LAE die Möglichkeit besteht, dass sich der Thrombus vollständig gelöst hat und der Ursprungsort deshalb sonographisch nicht mehr identifizierbar ist. Dadurch könnte eine distale VT als Emboliequelle diagnostiziert werden, obwohl der Embolus dem proximalen Venensystem entsprungen ist (Palareti 2014). Entsprechend kommen auch systematische Übersichtsarbeiten nicht zu eindeutigen Ergebnissen. Hughes et al. (2014) und Stein et al. (2010) fanden in ihren Metaanalysen asymptomatische LAE bei 13% der PatientInnen mit IDTVT. Nach Ausschluss von PatientInnen mit LAE zum Zeitpunkt der Thrombosediagnose und retrospektiver Arbeiten ergab sich jedoch nur noch eine Emboliehäufigkeit von 1,4% (Garry et al. 2016) beziehungsweise 1,1% (Wu et al. 2017).

2.2.3.2. Progression ins proximale Venensystem

Findet ein ascendierendes Thrombuswachstum ins proximale Venensystem statt, steigt die Komplikationsrate an und es entsteht eine eindeutige Therapieindikation.

Die Progressionsrate reichte in einer Metaanalyse von Garry et al. (2016) von 0% bis 35%, und lag im Mittel bei 9%. Labropoulos et al. (2002) gaben eine Progressionsrate von 13% und Lohr et al. (1995) von 11% an. Brateanu et al. (2016) konnten einen stationären Aufenthalt und ein Patientenalter über 60 Jahre als Prädiktor für einen Thromboseprogress identifizieren. Zwei weitere Untersuchungen zeigten, dass PatientInnen mit Progress signifikant häufiger an Tumorerkrankungen litten (Kazmers et al. 1999, MacDonald et al. 2003).

Der Großteil der aufgeführten Studien setzte den primären Kontrollzeitpunkt mit erneuter sonographischer Untersuchung nach 5 bis 14 Tagen an (Bernardi et al. 2008, Gibson et al. 2009, Labropoulos et al. 2002, MacDonald et al. 2003, Oishi et al. 1994, Palareti et al. 2010). Meist wurde eine zusätzliche Kontrolluntersuchung nach 3 Monaten durchgeführt (Bernardi et al. 2008, Brateanu et al. 2016, MacDonald et al. 2003) jedoch zum Teil ohne erneute Bildgebung (Gibson et al. 2009, Palareti et al. 2010). Keine der genannten Studien erfasste Komplikationen die mehr als 90 Tage nach der Diagnosestellung auftraten. Durch fehlende sonographische Untersuchung aller PatientInnen zum Ende des Überwachungszeitraums wurde in einem Teil der Studien nur ein symptomatischer Thromboseprogress erfasst. Wann Überwachungsmaßnahmen mit ausreichender Sicherheit beendet werden können, kann aus diesen Studien daher nicht sicher abgeleitet werden.

2.2.3.3. Rezidiv

Die angegebenen Rezidivraten von IDDVT und ICMVT variieren aufgrund von unterschiedlichen Studiendesigns stark. Die Mehrzahl der Studien gab jedoch vergleichbare Rezidivraten nach PDVT und distalen VT an.

Im internationalen RIETE-Register lag die Rezidivrate nach 3 Monaten bei 2,0% beziehungsweise 2,7%. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientenpopulationen gezeigt werden (Galanaud et al. 2009b). In der französischen OPTIMEV-Studie war die Rezidivrate nach 3 Monaten mit 2,2% beziehungsweise 2,5% ebenfalls ähnlich (Galanaud et al. 2009a). Eine Subgruppenanalyse ergab darüber hinaus keinen signifikanten Unterschied in der Rezidivrate nach ICMVT und IDDVT (Galanaud et al. 2010). Nach 3 Jahren ergab sich ein signifikanter Unterschied für Rezidive als PDVT (0,3% versus 3,4%), nicht jedoch für Rezidive als distale VT (1,5% versus 0,7%) oder LAE (0,9% versus 1,0%) (Galanaud et al. 2014). Es gibt jedoch auch Studien die eine deutlich höhere Rezidivrate nach PDVT ermittelten (Eichinger et al. 2010, Barco et al. 2017, Baglin et al. 2010).

2.2.3.4. Postthrombotisches Syndrom

Studien, die sich speziell mit dem Risiko eines PTS nach distalen VT befassen sind selten und meist klein. Masuda et al. (1998) untersuchten 58 Extremitäten mit IDDVT über drei Jahre auf postthrombotische Veränderungen. In 88% der Fälle zeigte sich nach drei Monaten eine vollständige Auflösung des bekannten Thrombus. Nach drei Jahren zeigten 95% der PatientInnen keine oder nur milde Beschwerden, 5% zeigten Verfärbungen des betroffenen

Beins. In einer ähnlichen Studie von McLafferty et al. (1998) beklagten 35% der PatientInnen nach 3 Jahren leichte Beschwerden und ein Patient starke Schmerzen. Pathologische Untersuchungsbefunde konnten vor allem in initial nicht von der Thrombose betroffenen venösen Segmenten gezeigt werden. In einer Untersuchung von Meissner et al. (1997) gaben 23% der PatientInnen mit IDVT nach zwölf Monaten noch Beschwerden wie Schmerzen oder Ödembildung an, 24% zeigten sonographische Zeichen einer Klappeninsuffizienz. In einer größeren, prospektiven Kohortenstudie von Kahn et al. (2008) wurde ein 2,3 mal höheres Risiko für ein PTS nach PDVT als nach IDVT ermittelt.

2.2.3.5. Therapieindikation und -dauer

Zusammenfassend sind die aufgeführten Komplikationen nach IDVT und ICMVT seltener als nach PDVT, in ihrer Häufigkeit jedoch trotzdem potenziell relevant. Ob eine medikamentöse Antikoagulation die Komplikationsrate signifikant senken kann ist auf der Basis der aktuellen Datenlage jedoch nicht zweifelsfrei zu klären.

Eine häufig zitierte ältere Behandlungsstudie von Lagerstedt et al. aus dem Jahr 1985 verglich eine therapeutische Warfaringabe über drei Monate mit einer kurzfristigen Heparinapplikation ohne folgende orale Antikoagulation an insgesamt 51 PatientInnen mit IDVT. Innerhalb von einem Jahr erlitten 1 Patient in der Warfaringruppe und 9 PatientInnen in der Kontrollgruppe ein Rezidiv. In der Folge wurde stark für die Antikoagulation von PatientInnen mit distalen VT argumentiert.

Es schloss sich eine Vielzahl retrospektiver Analysen an, welche ebenfalls eine signifikante Reduktion einer oder mehrerer Komplikationsraten durch Antikoagulation zeigten (Lautz et al. 2009, Utter et al. 2016, Yoon et al. 2017). Methodisch hochwertige, große Studien blieben jedoch selten. Sule et al. (2009) verglichen in einer prospektiven Kohortenstudie eine Interventionsgruppe mit therapeutischer Antikoagulation für 2 bis 12 Wochen mit einer nicht antikoagulierten Kontrollgruppe und konnten keinen signifikanten Unterschied in den Komplikationsraten zeigen. Während Schwarz et al. 2001 noch eine signifikante Reduktion der Progressionsrate bei PatientInnen mit ICMVT durch zehntägige Heparinapplikation zeigen konnten, konnten Sie diese Ergebnisse 2010 in einem vergleichbaren Studiendesign nicht reproduzieren (Schwarz et al. 2010).

Die Effektivität einer Antikoagulation bei PatientInnen mit IDVT wurde auch in mehreren Metaanalysen untersucht. Einige Untersuchungen fanden eine signifikante Reduktion der Progressionsrate (De Martino et al. 2012, Franco et al. 2017, Huang et al. 2016, Lim et al. 2017a), der Rezidivrate (Lim et al. 2017a) und der LAE-Rate (De Martino et al. 2012, Franco et al. 2017). Blutungsereignisse waren in der Kohorte mit Antikoagulation allgemein häufiger, eine signifikant höhere Anzahl an Majorblutungen konnte in den Arbeiten von Franco et al. (2017) und Lim et al. (2017a) jedoch nicht gezeigt werden. Die Übersichtsarbeiten von Garry et al. (2016) und Masuda et al. (2012) konnten hingegen keine signifikante Reduktion der Komplikationsrate nachweisen. Die Häufigkeit von Majorblutungen wurde mit 0% bis 7% angegeben.

Wird die Indikation zur Antikoagulation gestellt, stellt sich die Frage nach der optimalen Therapiedauer. Ferrara et al. (2006) verglichen sechs und zwölf Wochen Warfarintherapie und fanden keinen signifikanten Unterschied, wenn ursprünglich nur ein distales Gefäß von der Thrombose betroffen war. Bei PatientInnen mit zwei oder mehr thrombosierten Venen war die Komplikationsrate nach 12 Wochen Therapie jedoch signifikant niedriger. Schulman et al. (1995) verglichen eine orale Antikoagulation für sechs Wochen und sechs Monate und konnten

nach zwei Jahren eine signifikante Reduktion des Rezidivrisikos über die Dauer der Antikoagulation hinaus zeigen. Metaanalysen setzten die Zeitgrenze zwischen den Therapiearmen meist ebenso bei sechs Wochen an und zeigten eine signifikante Reduktion von Rezidiven durch eine längere Therapiedauer (Franco et al. 2017, Lim et al. 2017a).

2.2.4. Klinische Praxis und aktuelle Leitlinien

Trotz der uneinheitlichen Datenlage müssen konsultierte ÄrztInnen täglich diagnostische und therapeutische Entscheidungen für PatientInnen mit IDTVT und ICMVT treffen.

In mehreren Ländern wurden daher Studien zur klinischen Praxis durchgeführt. In Frankreich entschieden sich 92% bis 94% der untersuchten AllgemeinmedizinerInnen und AngiologInnen zur therapeutischen Antikoagulation bei PatientInnen mit IDTVT (Almosni et al. 2015). In der ebenfalls französischen OPTIMEV-Studie wurden 81,2% (Galanaud et al. 2009a), im europäischen RIETE-Register 89,1% (Galanaud et al. 2009b) der betroffenen PatientInnen für mindestens drei Monate antikoaguliert. Palareti et al. (2008) ermittelten, dass der Großteil der in italienischen Kliniken behandelten PatientInnen mit IDTVT zwar initial NMH erhielten, in der Mehrzahl der Fälle jedoch keine Erhaltungstherapie mit VKA durchgeführt wurde. Eine australische Studie zeigte, dass 85% der PatientInnen mit IDTVT eine Warfarintherapie erhielten. Die mittlere Therapiedauer betrug 3,5 Monate (Lim et al. 2017b).

Mehrere namenhafte ForscherInnen verfassten Übersichtsarbeiten zur Bewertung von IDTVT. Palareti und Sartori (2016) empfahlen eine Antikoagulation bei allen symptomatischen ambulanten PatientInnen ohne Kontraindikationen. Diese sollte, in Abhängigkeit von Risikofaktoren für Progress oder Rezidiv, entweder aus 7 bis 10 Tagen therapeutischer Antikoagulation mittels NMH oder Fondaparinux und anschließend halbtherapeutischer Dosierung für weitere 4 bis 6 Wochen oder aus einer therapeutischen Antikoagulation für drei Monate bestehen (Palareti und Sartori 2016). Während sich Righini 2007 noch für die Sicherheit des seriellen 2PKUS aussprach und die Notwendigkeit der Diagnostik und Therapie von IDTVT generell infrage stellte, sprach er sich 2017 für eine Risiko-Nutzen-Abwägung aus und führte an, dass DOAK nach entsprechender Evaluation die Therapieindikationen erweitern könnten (Righini 2007, Robert-Ebadi und Righini 2017). Schellong betonte den Stellenwert der diagnostischen Abklärung um Differenzialdiagnosen beurteilen zu können und empfahl ebenso ein risikostratifiziertes therapeutisches Vorgehen (Schellong 2007).

Auch aktuelle Leitlinien bewerten IDTVT unterschiedlich. Das American College of Chest Physicians empfiehlt in der Leitlinie 2012 und dem Update 2016 ein differenziertes Vorgehen (Kearon et al. 2012, Kearon et al. 2016b). Ausschließlich PatientInnen mit deutlichen Beschwerden oder Risikofaktoren für einen Progress sollen initial antikoaguliert, alle anderen PatientInnen sollen für zwei Wochen mittels serieller Ultraschalluntersuchungen überwacht werden (Grad 2C). Als relevante Risikofaktoren werden ein Thrombus von mehr als 5cm Länge oder 7mm Durchmesser, Thrombusnähe zum proximalen Venensystem, mehrere thrombosierte distale Venen, D-Dimer-Erhöhung, Fehlen eines provozierenden Faktors, aktive Malignomerkrankungen, stationärer Aufenthalt und positive Anamnese für VTE gewertet. Außerdem wird eine Antikoagulation für alle PatientInnen empfohlen, bei denen innerhalb der zweiwöchigen Überwachungsperiode ein Progress in proximale (Grad 1B) oder andere distale Venen (Grad 2C) festgestellt wird. Wird die Indikation zur Antikoagulation gestellt, soll die

Therapiedauer wie bei PatientInnen mit PDVT festgelegt werden (Kearon et al. 2012, Kearon et al. 2016b).

Die entsprechende klinische Leitlinie des National Institute for Health and Care Excellence thematisiert zwar Vor- und Nachteile der verschiedenen diagnostischen Strategien, äußert sich jedoch nicht explizit zur Therapie von IDDVT (NICE 2020). Die internationale Konsensuserklärung zur Prävention und Therapie von venösen Thromboembolien 2013 empfiehlt eine Antikoagulation für drei Monate mit moderatem, die alleinige sonographische Kontrolle nur mit niedrigem Evidenzniveau (Nicolaidis et al. 2013).

Die deutsche AWMF-Leitlinie (2015) befürwortet die unmittelbare sonographische Beurteilung des gesamten Venensystems, unter anderem aufgrund von Kosteneffektivität und differenzialdiagnostischen Überlegungen. Sie legt die niedrigere Komplikationsrate von distalen VT dar, bewertet diese jedoch trotzdem als nicht vernachlässigbar und empfiehlt eine einheitliche Bewertung von IDDVT und ICMVT. Eine eindeutige Aussage zur Therapieindikation wird nicht getroffen. Eine Antikoagulation über die Dauer von drei Monaten hinaus wird jedoch nicht empfohlen.

Damit bleibt BehandlerInnen weiterhin der Freiraum risikostratifizierte Behandlungskonzepte anzuwenden und die aktuelle Datenlage selbst zu bewerten. Die folgende Untersuchung soll diese Datengrundlage erweitern.

3. Material und Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Kohortenanalyse von Fremddaten. In die Untersuchung wurden 920 PatientInnen mit akuter VT der unteren Extremität eingeschlossen. Die Definition der berücksichtigten VT orientierte sich dabei an der Definition der S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie“, die sowohl Thrombosen der Leitvenen als auch Thrombosen der Muskelvenen berücksichtigt (AWMF 2015). PatientInnen mit isolierten Thrombosen der oberen Extremität oder des superfiziellen Venensystems wurden ausgeschlossen.

Im folgenden Kapitel werden Studiendesign und Studienziele vorgestellt und das Vorgehen zur Stichprobenerstellung, Datenerhebung und -Analyse erläutert.

3.1. Studiendesign und -Ziele

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Kohortenanalyse. Es wurden 920 PatientInnen mit akuter VT der Leit- und Muskelvenen der unteren Extremität untersucht. Eine Kontrollgruppe wurde nicht gebildet.

Ziel der Untersuchung war eine umfassende Beschreibung der Kohorte in Bezug auf Symptomatik, Risikofaktoren, Diagnostik, Therapie und Komplikationen der VT. Ein zusätzlicher Fokus wurde auf die LAE als häufige und lebensbedrohliche Komplikation von VT gelegt. Darüber hinaus wurde eine Subgruppenanalyse in Abhängigkeit der Thromboselokalisation durchgeführt, die einen Beitrag zur weiterhin bestehenden Diskussion über die klinische Relevanz von IDVT und ICMVT leisten soll.

3.1.1. Stichprobe

Die Stichprobe wurde aus PatientInnen der angiologischen Abteilung des Zentrums für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz gewonnen, welches im Folgenden als Studienzentrum bezeichnet wird.

Im Erhebungszeitraum erfolgte die Dokumentation der im Studienzentrum durchgeführten Untersuchungen und Behandlungen über das Klinikinformationssystem Centricity Carddas. Zur Identifikation potenzieller StudienteilnehmerInnen wurde mithilfe dieses Programms eine Aufstellung der zwischen Oktober 2005 und Januar 2014 durchgeführten duplexsonographischen Untersuchungen der Becken- und Beinvenen erstellt.

Es wurden 5.681 Untersuchungen identifiziert, die sich auf 3.897 PatientInnen verteilten. Alle Untersuchungen wurden in Hinblick auf die Untersuchungsindikation und die gestellte Diagnose gesichtet. Es wurden 920 PatientInnen mit einer akuten VT der Leit- oder Muskelvenen identifiziert. Diese PatientInnen wurden in die Kohortenanalyse eingeschlossen und werden im Folgenden als StudienteilnehmerInnen bezeichnet. Für die StudienteilnehmerInnen wurde eine Vielzahl an demographischen und klinischen Daten erhoben (siehe Kapitel 3.2.). Die Ergebnisse der Datenanalyse werden in Kapitel 4 dargestellt.

Bei den 2.977 Fällen ohne Thrombosediagnose handelte es sich in 1.697 Fällen um einen Thromboseausschluss. In 1.010 Fällen erfolgte die duplexsonographische Untersuchung nicht aufgrund eines Thromboseverdachts. Die Diagnostik wurde aus anderen Gründen, zum Beispiel zur Beurteilung einer chronisch venösen Insuffizienz oder eines PTS durchgeführt. In 270 Fällen war die Dokumentation unvollständig oder uneindeutig und konnte daher nicht ausgewertet werden. Für diese Patientengruppen wurden nur grundlegende demographische Daten erhoben (Tabelle 11).

Tabelle 11: Auswertung Centricity Carddas

	PatientInnen	Untersuchungen		Alter (in Jahren)		Geschlecht - weiblich	
	Anzahl	Anzahl	MW (SA)	Median	IQA	Anzahl	%
Venenthrombose +	920	2.123	2,308 (1,875)	65	24	461	50,1
Venenthrombose -	1.697	1.808	1,066 (0,292)	63	26	989	58,3
andere Untersuchungsindikation	1.010	1.441	1,427 (1,068)	63	26	564	55,8
unvollständige Dokumentation	270	309	1,152 (0,664)	63	25	149	55,2
Gesamt	3.897	5.681	1,458 (1,198)	64	26	2.163	55,5

MW - Mittelwert; SA - Standardabweichung; IQA - Interquartilsabstand

3.1.2. Untersuchungszeitpunkte

Wenn möglich, wurden für alle StudienteilnehmerInnen zwei Untersuchungszeitpunkte erfasst, eine Basis- und eine Verlaufsuntersuchung.

Als Basisuntersuchung wurde stets die Untersuchung im Studienzentrum definiert, bei der die VT diagnostiziert wurde. Für diesen Erhebungszeitpunkt wurden der Befund der duplexsonographischen Untersuchung im Studienzentrum und eventuell vorhandener laborchemischer, radiologischer und echokardiographischer Diagnostik sowie die Dokumentation der ambulanten oder stationären Versorgung ausgewertet.

Als Verlaufsuntersuchungen wurden Untersuchungen definiert, die innerhalb von 2 bis 24 Monaten nach der Basisuntersuchung stattfanden und im Rahmen derer eine erneute sonographische Beurteilung des Venensystems erfolgte. Für diesen Erhebungszeitpunkt wurde die Dokumentation des Studienzentrums einschließlich des Befunds der sonographischen Untersuchung und eventueller echokardiographischer Kontrollen ausgewertet.

Der bevorzugte Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung wurde auf 12 Monate nach der Basisuntersuchung festgelegt. Bei PatientInnen mit mehreren in Frage kommenden Folgeuntersuchungen wurde die Untersuchung ausgewertet, die diesem am nächsten lag. Zusätzliche Kontrolluntersuchungen und Untersuchungen die der Definition einer Verlaufsuntersuchung nicht entsprachen wurden ebenfalls erfasst und in Hinblick auf Therapiedauer- und Adhärenz ausgewertet.

Mehr als eine Untersuchung lag bei 458 PatientInnen (49,8%), eine vollständige Verlaufsuntersuchung bei 377 PatientInnen (41,0%) vor. Insgesamt wurden 2.123 Untersuchungen ausgewertet.

3.1.3. Subgruppenanalyse

Zunächst wurden die Daten der Gesamtstudienpopulation ausgewertet (Kapitel 4.1.), anschließend erfolgte die Einteilung in Subpopulationen.

Die Stichprobe wurde zum einen anhand des Vorhandenseins einer LAE (LAE+ 395, LAE- 525) unterteilt und in Hinblick auf Symptomatik, Risikofaktoren, Thromboseausdehnung, Therapie und Komplikationen vergleichend bewertet. Zusätzlich erfolgte eine ausführliche Beschreibung der diagnostizierten LAE (siehe Kapitel 4.2.).

Zum anderen wurde die Stichprobe anhand der Thromboselokalisation unterteilt. Es wurden proximale tiefe Venenthrombosen (PDVT 501), isoliert distale tiefe Venenthrombosen (IDDTV 346) und isolierte Muskelvenenthrombosen (ICMVT 73) unterschieden. IDDTV wurden in der vorliegenden Arbeit als Thrombosen der tiefen Unterschenkelvenen definiert. Eine VT die die VPOP oder einen weiter proximal gelegenen Venenabschnitt betraf wurde als PDVT gewertet. IDDTV und PDVT wurden als Leitvenenthrombosen zusammengefasst. Davon abgegrenzt wurden VT die ausschließlich die Muskelvenen des Unterschenkels betrafen (ICMVT). Die Patientengruppen mit PDVT und IDDTV wurden einander gegenübergestellt und die PatientInnen mit ICMVT mit den PatientInnen mit Leitvenenthrombose (PDVT + IDDTV) verglichen (siehe Kapitel 4.3.).

3.2. Datenerhebung

3.2.1. Datenquellen

Die in der vorliegenden Arbeit ausgewerteten Daten wurden verschiedenen Klinikinformationssystemen entnommen.

Primäre Informationsquelle war das Centricity Carddas-System über das bereits die potenziellen StudienteilnehmerInnen identifiziert wurden (vergleiche Kapitel 3.1.1.). Diesem Programm wurden zum einen die demographischen Daten der untersuchten PatientInnen und zum anderen die Befunde der Basis- und Verlaufsuntersuchung entnommen. Diese bestanden aus einer erkrankungsorientierten Anamnese und klinischen Untersuchung, dem Befund der duplexsonographischen Untersuchung und einer Therapieempfehlung. Die sonographische Untersuchung umfasste die Leitvenen beider Beine einschließlich der tiefen Venen des Unterschenkels, die Muskelvenen des Unterschenkels und häufig auch das oberflächliche Venensystem. Die Gefäße der Becken- und Oberschenkeletage wurden dabei in Rückenlage, die Gefäße der Knie- und Unterschenkeletage wenn möglich im Sitzen untersucht. Beurteilt wurde die Kompressibilität der Gefäße, Binnenstrukturen, das Flusssignal und die respiratorische Modulation des Flusssignals sowie das Vorliegen eines venösen Reflux. Der Sonographiebefund wurde in standardisierter Form für definierte Venenabschnitte aufgezeichnet, ein Beispiel ist in Tabelle 12 dargestellt.

Zusätzliche Informationen wurden über das SAP-System bezogen. Bei ambulanten PatientInnen wurde dabei vor allem die Dokumentation der internistischen Notaufnahme

(Ambulanznotiz), bei stationär behandelten PatientInnen der Entlass- beziehungsweise Verlegungsbrief als Informationsquelle genutzt. Aus diesen Dokumenten konnten zusätzliche Informationen zu Vorerkrankungen, Risikofaktoren, Krankheitsverlauf, durchgeführter Therapie und Komplikationen bezogen werden. Laborparameter konnten, wenn vorhanden, mithilfe der Lauris-Laborsoftware eingesehen werden.

Bei StudienteilnehmerInnen mit bestätigter LAE wurde zusätzlich der Befund der CTPA oder Ventilations-Perfusions-Szintigraphie über die radiologischen Software Sectra IDS 7 und der Echokardiographiebefund über das Carddas-Programm eingesehen.

Tabelle 12: Dokumentation Duplexsonographie - Studienzentrum

Duplexsonographie Becken / Beine, venös

Duplexsonographie Becken/Oberschenkel, venös												
Gefäß	atmungs- moduliert		Provokation		Reflux		Gefäß nicht kompressibel		Thrombus echoreich		Thrombus echoarm	
	re	li	re	li	re	li	re	li	re	li	re	li
V. cava												
V. iliaca com.												
V. iliaca ext.												
V. fem. com.	X	X										
V. fem. sup. prox.			X	X								
V. fem. sup. med.				X			X		X			
V. fem. sup. dist.				X			X		X			
Duplexsonographie, Unterschenkel/Fuß, venös												
Gefäß	atmungs- moduliert		Provokation		Reflux		Gefäß nicht kompressibel		Thrombus echoreich		Thrombus echoarm	
	re	li	re	li	re	li	re	li	re	li	re	li
V. poplitea				X			X		X			
anteriore Gruppe			X	X								
posteriore Gruppe				X			X		X			
fibulare Gruppe				X			X		X			

3.2.2. Datenerfassung und -Auswertung

Für alle StudienteilnehmerInnen wurden grundlegende demographische und organisatorische Daten erfasst, darunter Alter zum Untersuchungszeitpunkt, Geschlecht, Untersuchungsdatum sowie Anzahl und Zeitpunkt der Folgeuntersuchungen. Da alle Untersuchungen vor der

Einführung der Geschlechtsoption „divers“ durchgeführt wurden, wurde diese nicht berücksichtigt. Um die Altersverteilung besser zu verdeutlichen, wurde die Studienpopulation zusätzlich in Altersgruppen eingeteilt. Eine Übersicht aller zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung erhobenen Merkmale ist Anhang 1 zu entnehmen. Der Großteil dieser Merkmale wurde auch für den Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung erhoben, die darüber hinaus erfassten Merkmale sind in Anhang 2 zusammengefasst.

Aufgrund der Nutzung von Fremddaten konnte nicht beeinflusst werden welche Merkmale erfasst und wie diese dokumentiert wurden. Die damit verbundenen Probleme und Fehlerquellen werden in Kapitel 5.2.2. diskutiert. Bei einer uneindeutigen oder unvollständigen Dokumentation wurden die betroffenen Merkmale für den entsprechenden Fall nicht ausgewertet, was zu einer variablen Anzahl gültiger Fälle für die einzelnen Merkmale führte.

3.2.2.1. Basisuntersuchung

Bei der Auswertung der Basisuntersuchung wurde zunächst die Untersuchungsindikation ermittelt. Dabei wurde eine bekannte D-Dimer-Erhöhung (unabhängig vom Testverfahren), das Vorliegen von Thrombosesymptomen und eine bereits diagnostizierte oder vermutete LAE erfasst. Seltene Untersuchungsindikationen wie der Verdacht auf eine paradoxe Embolie wurden unter „andere“ zusammengefasst. Die Untersuchungsindikation wurde als dichotomes Mehrfachantwortset erfasst, sodass typische Kombinationen, zum Beispiel eine D-Dimer-Erhöhung mit Thrombosesymptomen, abgebildet werden konnten.

Als nächstes wurde das Vorliegen von Symptomen erhoben. Als Thrombosesymptome wurden Schwellung, Schmerzen, Rötung, Überwärmung und livide Verfärbung erfasst. Weitere, seltene Beschwerden wie ein Spannungs- oder Schweregefühl wurden unter „andere“ zusammengefasst. Als LAE-Symptome wurden Dyspnoe, Thoraxschmerz, (Prä-) Synkopen, Palpitationen, Husten und Hämoptysen erfasst. Der Zeitabstand zwischen Beschwerdebeginn und der Untersuchung im Studienzentrum und die Übereinstimmung zwischen Symptom- und Thromboselokalisation wurden nicht konsequent dokumentiert und konnten daher nicht ausgewertet werden. Die Symptome wurden ebenfalls als dichotomes Mehrfachantwortset erfasst.

Die Erfassung der Risikofaktoren für VTE orientierte sich an den von Kearon und Kollegen verfassten Empfehlungen für die International Society on Thrombosis and Haemostasis (Kearon et al. 2016a). Es wurden umweltbezogene und persönliche Risikofaktoren unterschieden. Als umweltbezogene Risikofaktoren wurden eine Immobilisation (Bettruhe ≥ 3 Tage, Immobilisation der unteren Extremität, Reise ≥ 4 Stunden) oder ein Trauma (Operation oder Fraktur der unteren Extremität, Polytrauma) innerhalb der letzten 3 Monate, aktive Malignomkrankungen (in Behandlung, Behandlung in den letzten 6 Monaten oder palliative Therapie) und bei Patientinnen Schwangerschaft, Wochenbett (≤ 6 Wochen post partum) und Sexualhormoneinnahme (orale Kontrazeptiva oder Hormonersatztherapie) erfasst. Lag ein solcher Risikofaktor vor, wurde die VTE als „provoziert“ klassifiziert. Als persönliche Risikofaktoren wurden eine positive Familienanamnese für VTE und das Vorliegen von bekannten Thrombophilien erfasst. Das Alter als Risikofaktor wurde an dieser Stelle nicht erneut berücksichtigt. Lagen ausschließlich persönliche Risikofaktoren vor, wurde die VTE als unprovoziert klassifiziert, konnte kein Risikofaktor identifiziert werden, wurde von einer

idiopathischen VTE ausgegangen. Auch die Risikofaktoren wurden als dichotomes Mehrfachantwortset erfasst.

Die ausgewerteten Daten spezifizierten das Ausmaß des Risikofaktors und den Zeitabstand zwischen Auftreten des Risikofaktors und VTE-Diagnose nicht immer. In diesen Fällen wurde die Einschätzung des Untersuchenden bezüglich der Relevanz des Risikofaktors übernommen.

Lokalisation und Ausdehnung der diagnostizierten VT wurden der tabellarischen Befunddokumentation des Studienzentrums entnommen (vergleiche Tabelle 12). Dabei wurde die betroffene Seite, die Anzahl der betroffenen Seiten sowie Anzahl und Art der betroffenen Etagen erfasst und somit die Grundlage für die Einteilung der PatientInnen in die Subgruppen PDVT, IDTVT und ICMVT geschaffen.

Wenn vorhanden wurde zusätzlich ein im zeitlichen Zusammenhang mit der Basisuntersuchung bestimmter D-Dimer-Wert erfasst. Es wurde stets die D-Dimer-Bestimmung ausgewertet, die der ersten VTE-Diagnose (VT oder LAE) am nächsten lag. Innerhalb des Rekrutierungszeitraums wurde die Methode zur D-Dimer-Bestimmung durch das hauseigene Labor umgestellt. Bis Februar 2009 wurde D-Dimer Plus, ein Lateximmunoassay der Firma Dade Behring angewandt. Anschließend wurde das Innovance D-Dimer-Verfahren verwendet. Dabei handelte es sich um ein immunturbidimetrisches Verfahren, welches die Trübungszunahme durch Aggregation von antikörpergebundenen Polystyrolpartikeln mit D-Dimeren detektierte (Siemens Healthcare Diagnostics 2009). Da der Großteil der erhobenen D-Dimer-Werte im Rekrutierungszeitraum mit dem Innovance D-Dimer-Verfahren bestimmt wurde, wurden zur besseren Vergleichbarkeit nur diese ausgewertet (Innovance D-Dimer 352 Fälle, D-Dimer Plus 83 Fälle). Die Ergebnisse wurden in Fibrinogen-äquivalenten Einheiten (FEU) angegeben. Der Referenzbereich des Labors lag bei kleiner 0,5 mg/l FEU). Werte unter 0,2 mg/l FEU konnten nicht weiter spezifiziert werden und wurden mit 0,19 mg/l FEU in die Analyse aufgenommen.

LAE wurden erfasst, wenn sie im gleichen stationären Aufenthalt wie die VT als Emboliequelle diagnostiziert wurden oder vom Untersuchenden ein Zusammenhang zwischen der VT und der LAE hergestellt wurde.

Zur Einschätzung des Schweregrades wurde zum einen der Befund der CTPA beziehungsweise Ventilations-Perfusions-Szintigraphie ausgewertet. Die betroffenen Kompartimente des pulmonalen Gefäßsystems (zentral, segmental, subsegmental) wurden dabei als dichotomes Mehrfachantwortset erfasst.

Zum anderen wurde, sofern vorhanden, ein im zeitlichen Zusammenhang mit der LAE-Diagnose ermittelter Troponin-Wert erfasst. Bis Oktober 2007 wurde Troponin T bestimmt. Anschließend stellte das hauseigene Labor auf die Architect STAT Troponin I-Bestimmung um. Dabei handelte es sich um ein Immunoassayverfahren, in dem die entstehenden Troponin-Antikörperkomplexe mittels einer Chemolumineszenzreaktion detektiert wurden (Abbott Laboratories 2010). Ab September 2013 wurde ein hochsensitiver Troponin I-Test durchgeführt. Da der Großteil der erhobenen Troponin-Werte im Rekrutierungszeitraum mit dem Architect STAT Troponin I-Verfahren bestimmt wurden, wurden zur besseren Vergleichbarkeit nur diese ausgewertet (Architect Stat Troponin I 183 Fälle, Troponin T 3 Fälle, hs-Troponin I 25 Fälle). Der Referenzbereich des Labors lag bei kleiner 0,1 ng/ml, Werte unter 0,02 ng/ml konnten nicht weiter differenziert werden.

Als dritter Faktor zur Schweregradbeurteilung der LAE wurde, wenn vorhanden, der TTE-Befund ausgewertet. Als Zeichen der rechtsventrikulären Dysfunktion wurden eine Dilatation des RV und eine Reduktion der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion (RVEF) erfasst.

Vitalparameter und sPESI-Score wurden im Studienzentrum nicht regelhaft erhoben, sodass eine vollständige Risikostratifizierung der erfassten LAE nicht möglich war.

Abschließend wurden Behandlung und Komplikationen der VTE erfasst. Zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung konnte dabei nur die vom Untersuchenden empfohlene, beziehungsweise die bei stationär behandelten PatientInnen im Rahmen des Aufenthalts initiierte Therapie erfasst werden. Ob diese im weiteren Verlauf durch die PatientInnen konsequent durchgeführt oder von weiterbehandelnden KollegInnen umgestellt wurde, konnte an dieser Stelle nicht berücksichtigt werden. Allen PatientInnen mit gesicherter VT wurde durch die UntersucherInnen des Studienzentrums eine medikamentöse Antikoagulation und, mit Ausnahme von PatientInnen mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, eine Kompressionstherapie empfohlen.

Ebenso konnten zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung nur die Komplikationen der VT erfasst werden, die im Rahmen der Erstuntersuchung oder des entsprechenden stationären Aufenthalts diagnostiziert wurden. Das umfasste die bereits beschriebenen LAE sowie paradoxe Embolien und die Phlegmasia coerulea dolens als seltene Komplikationen.

Die genannten Merkmale wurden stets auch in Abhängigkeit des Geschlechts und der Altersgruppe der untersuchten PatientInnen ausgewertet (vergleiche Kapitel 4.1.). Zudem wurden sie für die bereits beschriebenen Subpopulationen vergleichend dargestellt (vergleiche Kapitel 4.2. und 4.3.).

3.2.2.2. Verlaufsuntersuchung

Bei der Auswertung der Verlaufsuntersuchung wurde ein Teil der bereits beschriebenen Merkmale erneut erfasst (vergleiche Anhang 1 und 2).

Der Befund der sonographischen Verlaufsuntersuchungen wurde in Hinblick auf die Veränderung der bekannten Thrombose (unverändert, teilrekanalisiert, rekanalisiert, progredient) ausgewertet. Zusätzlich wurden postthrombotische Veränderungen der zuvor betroffenen Venenabschnitte und ein venöser Reflux in den zuvor betroffenen oder angrenzenden Venen erfasst.

Die durchgeführte Therapie wurde für alle weiteren Untersuchungen erfasst. Ein Großteil der PatientInnen stand zum letzten Kontrolltermin noch unter medikamentöser Therapie oder die Antikoagulation wurde zwischen den Folgeuntersuchungen beendet. Daher konnte die genaue Antikoagulationsdauer nur für einen kleinen Teil der PatientInnen bestimmt werden. Schließlich wurden im Verlaufszeitraum aufgetretene Komplikationen erfasst, darunter VT- und LAE-Rezidive sowie die Entwicklung eines PTS. Aufgrund des teilweise kurzen Verlaufszeitraums war die Aussagekraft dieser Daten jedoch begrenzt (vergleiche Kapitel 5.2.3.).

3.3. Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mittels SPSS 23.0, die graphische Aufarbeitung mithilfe von Excel 2019.

Die Variablen und die Art der Auswertung sind in Anhang 1 und 2 zusammengefasst. Der Fokus der vorliegenden Arbeit lag auf der Deskription der erfassten Daten. Eine schließende Statistik wurde nur für die Basisuntersuchung durchgeführt. Dabei erfolgte eine univariate Analyse in Abhängigkeit des Geschlechts und der Altersgruppe der untersuchten PatientInnen und eine vergleichende Analyse der bereits beschriebenen Subpopulationen. Als Signifikanzniveau wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% festgelegt ($p \leq 0,05$).

Aufgrund der geringen Anzahl an Verlaufsuntersuchungen und der großen Zeitspanne in der diese stattfanden wurden diese rein deskriptiv ausgewertet.

Alle kategorialen Variablen (nominal- und ordinalskaliert) wurden mithilfe absoluter und relativer Häufigkeiten beschrieben. Die Angabe der relativen Häufigkeiten bezog sich dabei auf die Anzahl gültiger Fälle der Fragestellung. Diese variierte aufgrund von zum Teil unvollständiger oder uneindeutiger Dokumentation und wurde stets angegeben (vergleiche Kapitel 5.2.2.). Relative Häufigkeiten wurden durch Balkendiagramme visualisiert. Die Gegenüberstellung zweier kategorialer Variablen erfolgte mithilfe von Kontingenztafeln. Zur statistische Testung auf Unabhängigkeit der Merkmale wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson angewandt. Bei Gegenüberstellung zweier dichotomer Variablen (Vierfeldertafel) erfolgte die statistische Analyse mittels eines exakten Tests nach Fisher. Vor allem in den Subgruppenanalysen entstanden kleinere Fallzahlen die, in Verbindung mit seltenen Merkmalen, zum Teil zu niedrigen erwarteten Häufigkeiten führten. Dies schränkte die Aussagekraft des statistischen Analyseergebnisses ein und wurde stets gekennzeichnet. Zur graphischen Darstellung wurden in beiden Fällen gruppierte Balkendiagramme genutzt. Die Effektstärke wurde mittels Berechnung des Phi-Koeffizienten eingeschätzt. Ein Phi-Koeffizient von 0,1 wurde dabei als kleine, ein Wert von 0,3 als mittelgroße und ein Wert von 0,5 als große Effektstärke bewertet.

Alle metrischen Variablen wurden mittels Berechnung von Median, Mittelwert und Standardabweichung (SA) sowie der Angabe des Interquartilsabstands (IQA) beschrieben. Die Visualisierung erfolgte mithilfe von Boxplots. Für eine übersichtlichere graphische Aufarbeitung wurden die Daten dazu extremwertbereinigt. Da für keine der metrischen Variablen eine Normalverteilung vorlag, konnte zum Mittelwertvergleich kein T-Test angewandt werden. Es erfolgte die statistische Analyse mittels nichtparametrischer, rangsummenbasierter Tests für unabhängige Stichproben. Bei dichotomer Gruppierungsvariable wurde der Mann-Whitney-U-Test, bei nicht-dichotomer Gruppierungsvariable der Kruskal-Wallis-Test verwendet.

Der Zusammenhang zweier stetiger Variablen wurde mittels Berechnung des Spearman-Korrelationskoeffizienten dargestellt.

Mehrere Merkmale wurden als dichotomes Mehrfachantwortset erhoben (vergleiche Kapitel 3.2.2.). Diese wurden ebenfalls mithilfe absoluter und relativer Häufigkeiten beschrieben. Bei der Gegenüberstellung mit anderen kategorialen Variablen wurde, zum Test auf Unabhängigkeit, der Chi-Quadrat-Test nach Pearson angewandt. An dieser Stelle ist zu beachten, dass bei den so erfassten Variablen nur das Vorhandensein eines Merkmals ausgewertet werden konnte. Die Differenzierung zwischen dem Fehlen eines Merkmals

(gültiger Fall) und einer fehlenden Aussage zum Merkmal (ungültiger Fall) war nicht möglich (vergleiche Kapitel 5.2.4.). Ebenso konnte für die so erfassten Variablen keine Berechnung der erwarteten Häufigkeiten durchgeführt werden. Die Datenerhebung als Mehrfachantwortset wurde daher stets gekennzeichnet. Aufgrund der Mehrfachnennungen wurde bei den so erfassten Merkmalen zum Teil eine Gesamtsumme von mehr als 100% erreicht.

4. Ergebnisse

In dieser Ergebnisdarstellung wird zunächst die Gesamtstudienpopulation bestehend aus allen PatientInnen mit akuter Leit- oder Muskelvenenthrombose der unteren Extremität beschrieben (vergleiche Kapitel 3.1.1.). Dabei erfolgt eine allgemeine Beschreibung nach Geschlecht, Alter bei Diagnosestellung und Untersuchungsindikation, sowie die Darstellung der Symptomatik, vorliegenden Risikofaktoren, durchgeführten Diagnostik und Therapie sowie der Komplikationen. Diese Aspekte werden für zwei Zeitpunkte, die Basisuntersuchung mit Diagnosestellung und die Verlaufsuntersuchung nach 2 bis 24 Monaten, dargestellt (vergleiche Kapitel 3.1.2.).

Anschließend erfolgt die Einteilung der Gesamtstudienpopulation in Subpopulationen (vergleiche Kapitel 3.1.3.). In Abschnitt 4.2. werden Untergruppen anhand des Vorliegens einer LAE (Subpopulation LAE) und in Abschnitt 4.3. anhand der Thromboselokalisation und - Art (Subpopulation IDDVT/ICMVT) gebildet und vergleichend dargestellt. Auch für die Subpopulationen werden zwei Untersuchungszeitpunkte ausgewertet.

4.1. Gesamtstudienpopulation

4.1.1. Basisuntersuchung

Eine Übersicht der demographischen und klinischen Charakteristika der untersuchten PatientInnen mit VT ist in Tabelle 13 dargestellt.

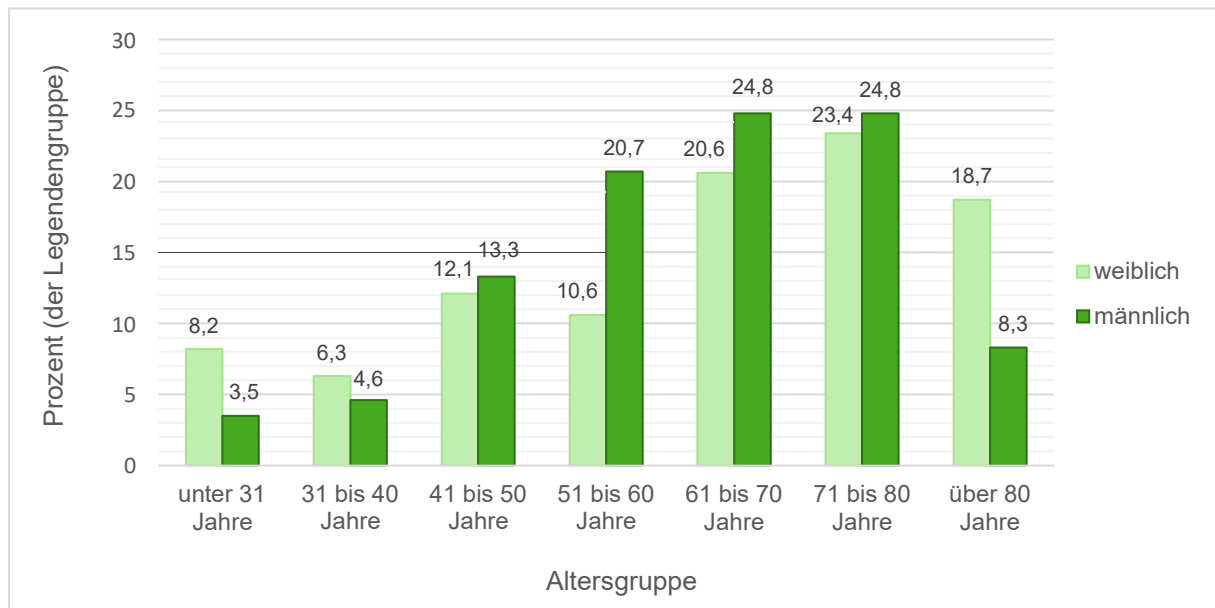
Das Medianalter der untersuchten PatientInnen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung lag bei 65 Jahren (IQA 24 Jahre), das mittlere Alter betrug 62,5 Jahre (SA 16,7 Jahre). 37,6% der PatientInnen waren älter als 70 Jahre. Um die Altersverteilung besser zu verdeutlichen, wurde die Studienpopulation in Altersgruppen eingeteilt (Abbildung 3).

Von den 920 untersuchten PatientInnen waren 461 (50,1%) weiblich und 459 (49,9%) männlich. Während die Geschlechtsverteilung in der Gesamtstudienpopulation ausgeglichen war, zeigte sich bei der Analyse in Abhängigkeit der Altersgruppe, dass in der Gruppe unter 41 Jahren (67; 64,4%) und über 80 Jahren (194; 69,4%) mehr Frauen und in der Altersgruppe zwischen 41 und 80 Jahren etwas mehr Männer (270; 55,5%) betroffen waren (Abbildung 3). Im durchgeführten Chi-Quadrat-Test zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Altersgruppe ($\chi^2(6)=45,617$; $p<0,001$; keine Zelle mit erwarteter Häufigkeit <5) bei kleiner bis mittlerer Effektstärke ($\phi=0,223$).

Tabelle 13: Gesamtstudienpopulation - demographische und klinische Charakteristika

	Anzahl	%	gültige Fälle
Geschlecht - weiblich	461	49,9	920
Medianalter (in Jahren)	65 (IQA 24)		920
Thromboosesymptomatik	493	63,6	775
idiopathische Thrombose	295	35,8	824
unprovozierte Thrombose	64	7,8	824
Immobilisation	259	31,4	824
Trauma	167	20,3	824
aktive Malignomerkkrankung	185	22,5	824
Schwangerschaft/ Wochenbett	10	1,2	824
Sexualhormoneinnahmen (♀)	29	3,5	824
bekannte Thrombophilie	95	11,5	824
positive Familienanamnese	26	3,2	824
beidseitige Thrombose	199	23,2	856
isoliert linksseitige Thrombose	335	51,0	657
Mediananzahl betroffener Etagen	2 (IQA 2)		875
Thrombose Muskelvenen	205	22,3	920
Thrombose Unterschenkeletage	737	80,1	920
Thrombose Knieetage	405	44,0	920
Thrombose Oberschenkeletage	319	34,7	920
Thrombose Beckenetage	79	8,6	920
Leitvenenthrombose	847	92,1	920
isolierte Muskelvenenthrombose	73	7,9	920
proximale tiefe Venenthrombose	501	59,1	847
isoliert distale tiefe Venenthrombose	346	40,9	847
D-Dimer-Erhöhung	330	93,8	352
Median-D-Dimer in mg/l FEU	3,85 (IQA 6,33)		352
medikamentöse Antikoagulation	920	100	920
Kompressionstherapie	902	98,0	920
Lungenarterienembolie	395	42,9	920
paradoxe Embolie	18	2,0	896
Thromboserezidiv	17	4,6	373
postthrombotisches Syndrom	21	5,9	355
Verlaufsuntersuchung	377	41,0	920

Abbildung 3: Gesamtstudienpopulation - Altersgruppen und Geschlechtsverteilung

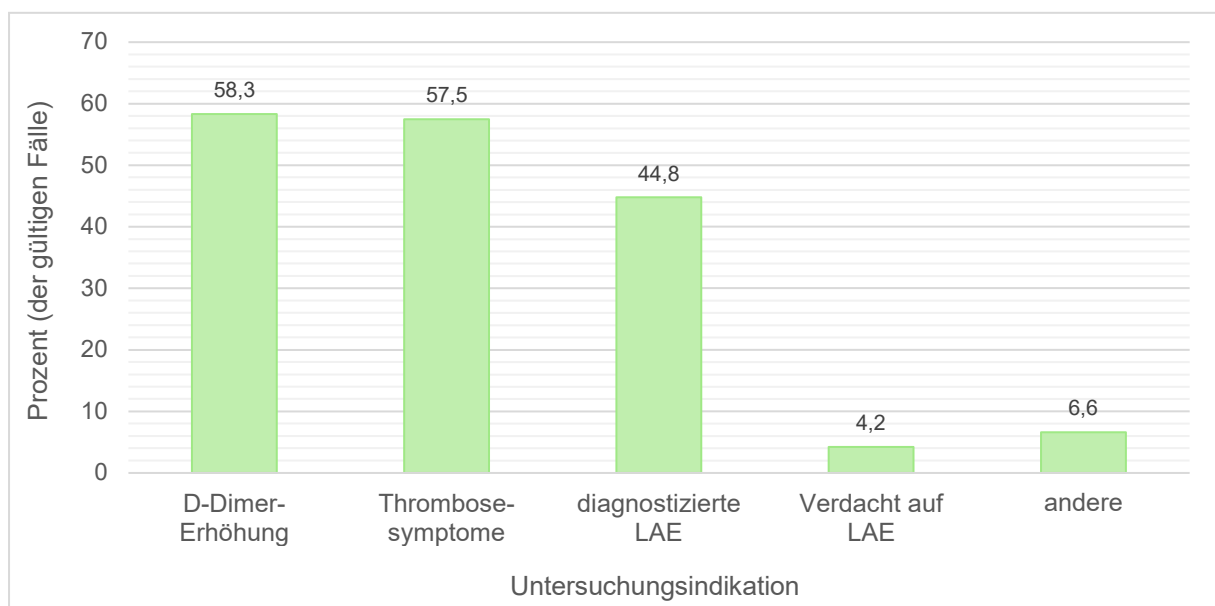


4.1.1.1. Untersuchungsindikation

Zunächst wurde die Indikation für die durchgeführte duplexsonographische Untersuchung der unteren Extremität ausgewertet. Anhand der vorliegenden Dokumentation konnten für diese Fragestellung 858 gültige Fälle identifiziert werden. Mehrfachantworten waren möglich.

Bei 500 PatientInnen (58,3%) lag eine bekannte D-Dimer-Erhöhung vor, 493 PatientInnen (57,5%) gaben Thrombosesymptome an und bei 384 PatientInnen (44,8%) wurde bereits eine LAE diagnostiziert. Andere Untersuchungsindikationen waren selten. Darunter fiel unter anderem der Verdacht auf eine paradoxe Embolie oder die sonographische Abklärung anderer venöser Erkrankungen mit einer VT als Zufallsbefund (Abbildung 4).

Abbildung 4: Gesamtstudienpopulation - Untersuchungsindikation



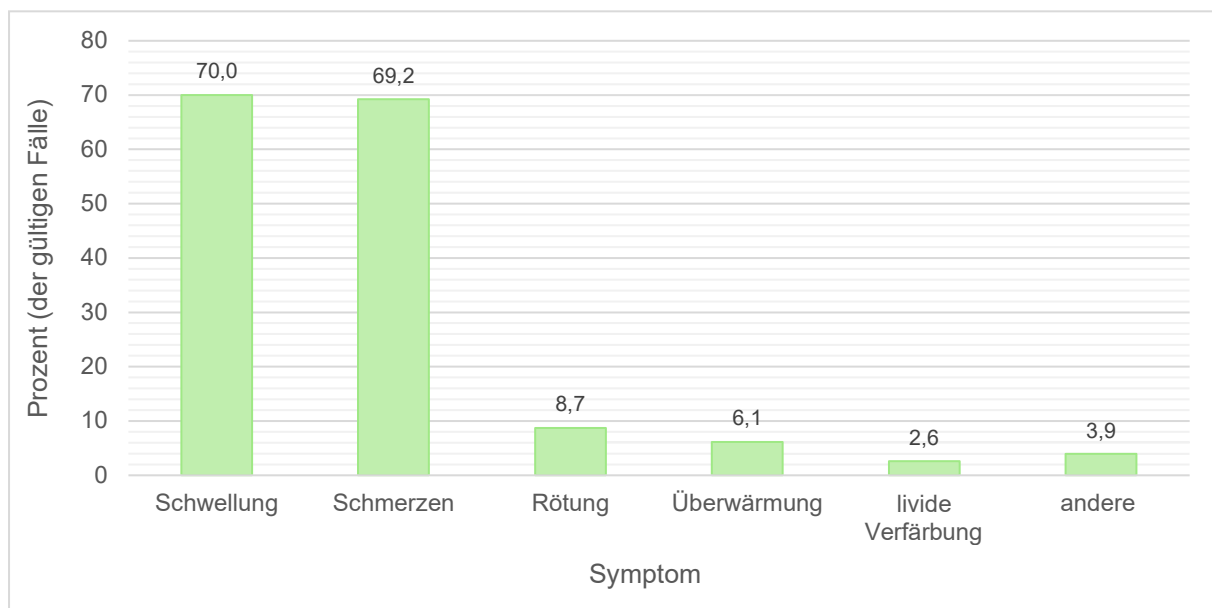
Im Beobachtungszeitraum wurden verschiedene Verfahren zur D-Dimer-Bestimmung angewandt (siehe auch Kapitel 3.2.2.1.). An dieser Stelle erfolgt eine rein qualitative Auswertung der gemessenen D-Dimere unabhängig vom angewandten Messverfahren. Es wird nur aufgeführt bei wie vielen PatientInnen eine D-Dimer-Erhöhung bekannt war. In den meisten Fällen ohne D-Dimer-Erhöhung lag keine D-Dimer-Bestimmung vor. In Kapitel 4.1.1.5.2. erfolgt die quantitative Auswertung der vorliegenden D-Dimer-Werte.

4.1.1.2. Symptomatik Venenthrombose

Im Rahmen der Basisuntersuchung wurde das Vorhandensein von typischen Thrombosesymptomen wie einer Schwellung oder Schmerzen erhoben. Seltener genannte Beschwerden wie Spannungs- oder Schweregefühl der Beine wurden unter „andere“ zusammengefasst. Anhand der vorliegenden Dokumentation konnten für diese Fragestellung 775 gültige Fälle identifiziert werden. Mehrfachantworten waren möglich.

In 63,6% (493) der Fälle lagen Beschwerden der unteren Extremität vor, entsprechend handelte es sich in 36,4% der Fälle (282) um eine asymptomatische VT. Die PatientInnen mit Beschwerden gaben am häufigsten eine Schwellung der Beine (345; 70,0%) und Schmerzen (341; 69,2%) an (Abbildung 5).

Abbildung 5: Gesamtstudienpopulation - Symptomatik VT

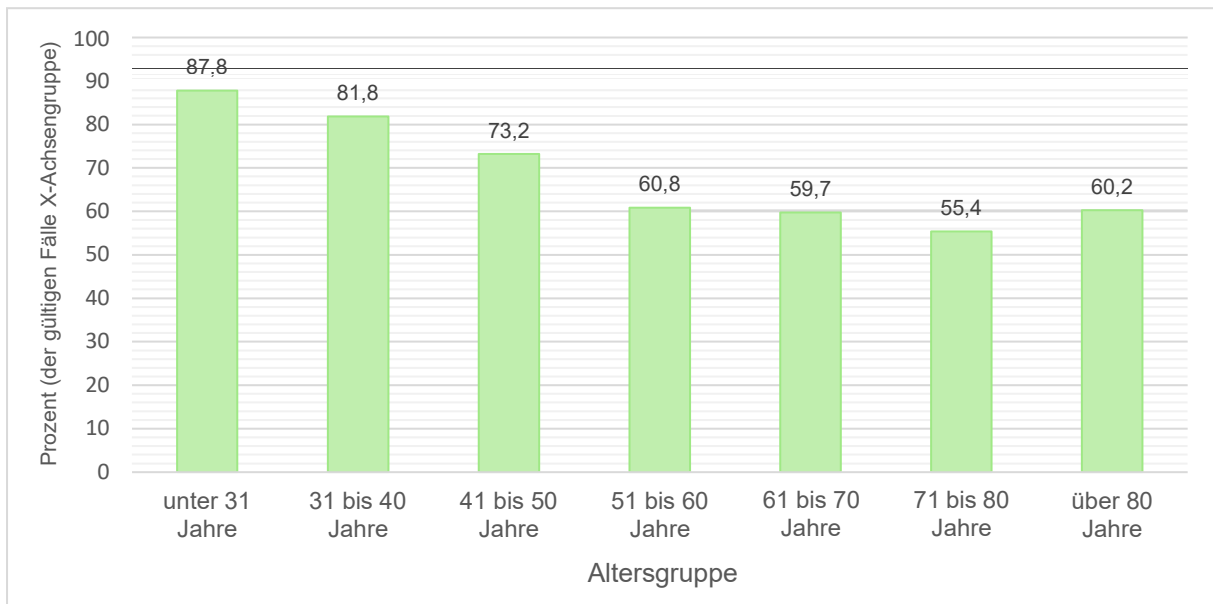


Bei der Analyse der Thrombosesymptomatik in Abhängigkeit des Geschlechts zeigte sich, dass 66,3% der Frauen (260; gültige Fälle 392) und 60,8% der Männer (233; gültige Fälle 383) zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung Beschwerden angaben. Im durchgeführten exakten Test nach Fisher konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Vorliegen von Symptomen gezeigt werden ($p=0,112$).

Bei der Analyse der Thrombosesymptome in Abhängigkeit der Altersgruppe zeigte sich hingegen, dass jüngere PatientInnen deutlich häufiger Beschwerden angaben als ältere. Während 87,8% der unter Einunddreißigjährigen (43) bei der Basisuntersuchung Symptome

beschrieben, traf dies nur auf 55,4% der PatientInnen (103) zwischen 71 und 80 Jahren zu. (Abbildung 6). Im durchgeführten Chi-Quadrat-Test zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Altersgruppe und dem Vorliegen von Symptomen ($\chi^2(6)=30,046$; $p<0,001$; keine Zelle mit erwarteter Häufigkeit <5) bei kleiner bis mittlerer Effektstärke ($\phi=0,197$).

Abbildung 6: Gesamtstudienpopulation - Symptomatik VT in Abhängigkeit des Alters

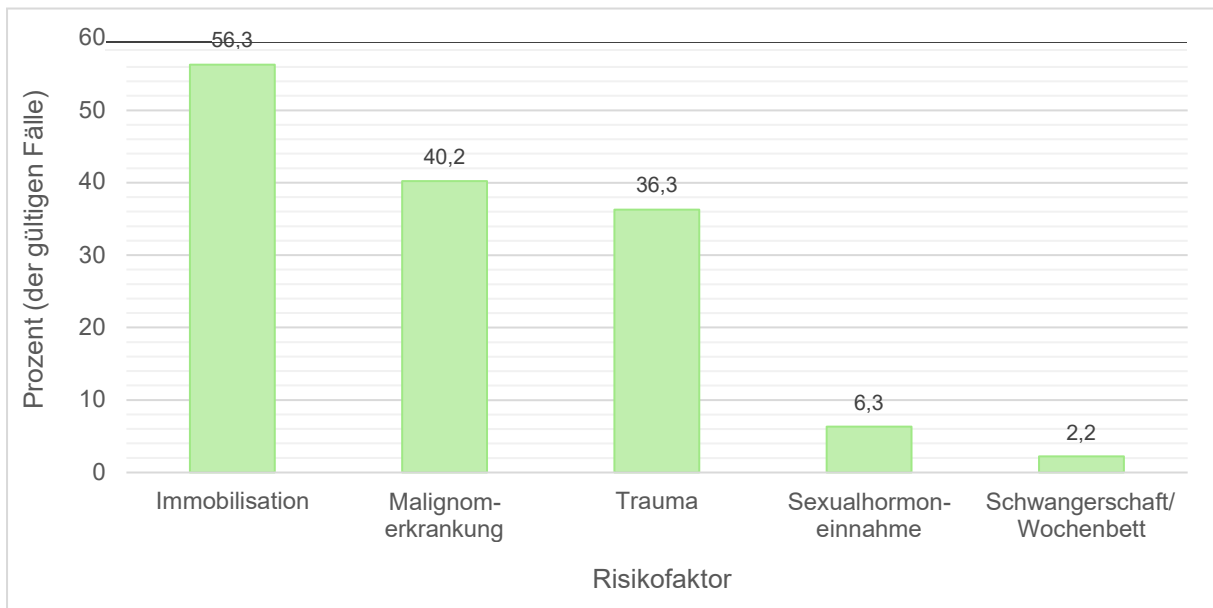


4.1.1.3. Risikofaktoren

Wie bereits in Kapitel 3.2.2.1. beschrieben, orientiert sich die Art und Einteilung der erhobenen Risikofaktoren an den von Kearon und Kollegen verfassten Empfehlungen für die International Society on Thrombosis and Haemostasis (Kearon et al. 2016a). Anhand der vorliegenden Daten konnten für diese Fragestellung 824 gültige Fälle identifiziert werden. Mehrfachantworten waren möglich.

In 295 Fällen (35,8%) ließen sich keine Risikofaktoren identifizieren, sodass von einer idiopathischen VTE ausgegangen werden musste. Bei den PatientInnen mit bekannten Risikofaktoren (529; 64,2%) lagen in 113 Fällen (21,4%) persönliche und in 460 Fällen (87,0%) umweltbezogene Risikofaktoren vor (Tabelle 14).

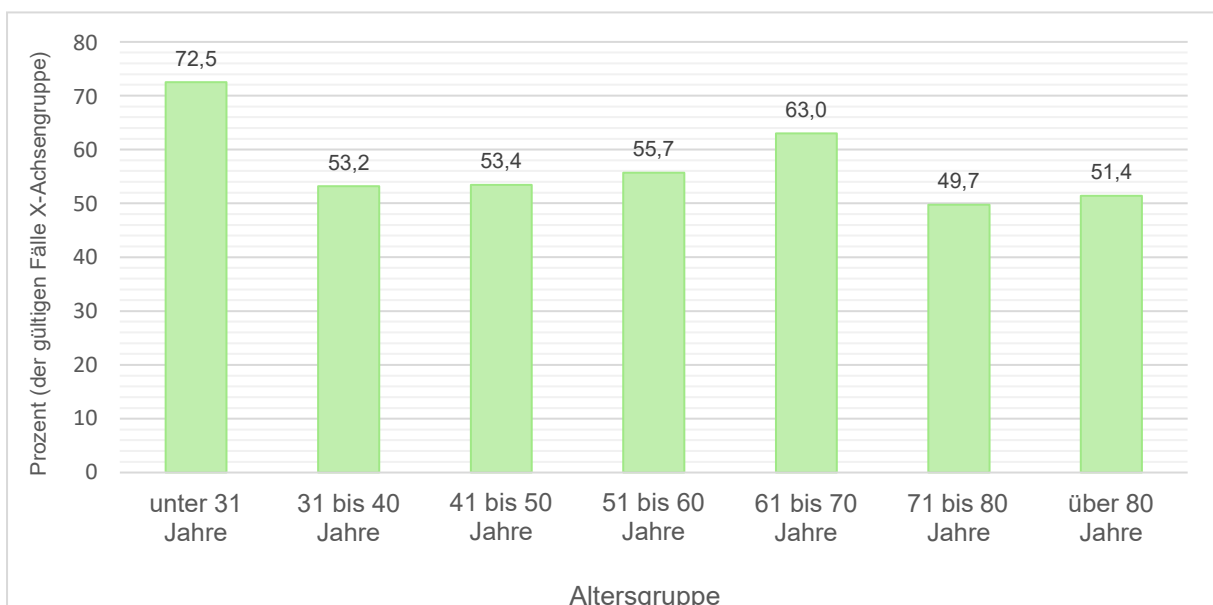
Abbildung 8: Gesamtstudienpopulation - umweltbezogene Risikofaktoren



Bei der Analyse der Risikofaktoren in Abhängigkeit des Geschlechts zeigte sich, dass bei 35,3% der Frauen (146; gültige Fälle 414) und 36,3% der Männer (149; gültige Fälle 410) eine idiopathische VTE vorlag. Im durchgeführten exakten Test nach Fisher konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Vorliegen einer idiopathischen VTE gezeigt werden ($p=0,772$).

Bei der Analyse in Abhängigkeit der Altersgruppe zeigte sich, dass bei jüngeren PatientInnen häufiger umweltbezogene Risikofaktoren vorlagen. Bei 72,5% der unter 31-Jährigen (37) lag mindestens ein umweltbezogener Risikofaktor vor, während dies in der Altersgruppe über 80 nur bei 51,4% der PatientInnen (55) der Fall war (Abbildung 9). Im durchgeführten Chi-Quadrat-Test zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Altersgruppe und dem Vorhandensein umweltbezogener Risikofaktoren ($\chi^2(6)=13,813$; $p=0,032$; keine Zelle mit erwarteter Häufigkeit <5) bei kleiner Effektstärke ($\phi=0,13$).

Abbildung 9: Gesamtstudienpopulation - Risikofaktoren in Abhängigkeit des Alters



4.1.1.4. Vorerkrankungen des Venensystems

Im Rahmen der Erstuntersuchung wurden neben der VT auch weitere Erkrankungen des Venensystems erfasst.

Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung gaben 198 PatientInnen (23,1%; gültige Fälle 857) vorausgegangene VTE an. 90,9% (180) dieser PatientInnen waren zuvor bereits an einer VT, 32,8% (65) an einer LAE erkrankt (Mehrfachantworten möglich).

Bei 14 PatientInnen konnten im Rahmen der Basisuntersuchung sonographisch postthrombotische Veränderungen festgestellt werden, 31 PatientInnen litten an einer chronisch venösen Insuffizienz.

48 PatientInnen (5,9%, gültige Fälle 824) standen zum Zeitpunkt der VTE-Diagnose bereits unter medikamentöser Antikoagulation. Davon erhielten 45,8% (22) eine therapeutische und 54,2% (26) eine subtherapeutische beziehungsweise prophylaktische Dosierung. 24 PatientInnen (2,8%, 855 gültige Fälle) führten zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung bereits eine Kompressionstherapie durch.

4.1.1.5. Diagnostik

4.1.1.5.1. Diagnostik Venenthrombose

Die im Studienzentrum vorgenommene sonographische Untersuchung des Venensystems wurde in Kapitel 3.2.1. bereits beschrieben. Diese konnte bei 856 der 920 untersuchten PatientInnen vollständig durchgeführt werden (gültige Fälle). In den anderen Fällen war dies aufgrund von erschwerten Schallbedingungen oder einer schmerz- oder verletzungsbedingten Einschränkung des Schallgebiets nicht möglich.

In 657 Fällen (76,8%) wurde eine einseitige und in 199 Fällen (23,2%) eine beidseitige VT diagnostiziert. Bei den PatientInnen mit einseitiger VT (657) war in 51,0% der Fälle (335) die linke und in 49,0% der Fälle (322) die rechte Seite betroffen.

In der Analyse des Sonographiebefunds in Abhängigkeit des Geschlechts zeigte sich, dass die Patientinnen mit 25,8% (111; gültige Fälle 431) etwas häufiger von beidseitigen VT betroffen waren als die Patienten (20,7%; 88; gültige Fälle 425). Im durchgeführten exakten Test nach Fisher konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Anzahl betroffener Seiten ($p=0,089$) oder dem Geschlecht und der betroffenen Seite ($p=0,391$) gezeigt werden.

In der Analyse in Abhängigkeit des Alters zeigte sich, dass beidseitige VT im fortgeschrittenen Lebensalter deutlich häufiger auftraten. Während bei den unter Einunddreißigjährigen nur 7,4% der PatientInnen (4) eine beidseitige VT aufwiesen, traf dies auf 31,3% der über Achtzigjährigen (35) zu (Tabelle 15). Im durchgeführten Chi-Quadrat-Test zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Altersgruppe und der Anzahl der betroffenen Extremitäten ($\chi^2(6)=25,364$; $p<0,001$; keine Zelle mit erwarteter Häufigkeit < 5) bei kleiner bis mittlerer Effektstärke ($\varphi=0,172$). Zudem waren bei den PatientInnen unter 31 Jahren linksseitige VT mit 62,0% (31) häufiger als rechtsseitige VT (19; 38,0%). In den höheren Altersgruppen war die Verteilung ausgeglichen (Tabelle 15). Im durchgeführten Chi-Quadrat-Test zeigte sich kein allgemeiner Zusammenhang zwischen der Altersgruppe und der betroffenen Seite ($\chi^2(6)=3,637$; $p=0,072$; 0 Zellen mit erwarteter Häufigkeit < 5).

Tabelle 15: Gesamtstudienpopulation - betroffene Extremität in Abhängigkeit des Alters

		Altersgruppe							Gesamt
		unter 31 Jahre	31 bis 40 Jahre	41 bis 50 Jahre	51 bis 60 Jahre	61 bis 70 Jahre	71 bis 80 Jahre	über 80 Jahre	
betroffene Seiten	einseitig rechts	19 35,2%	22 46,8%	45 41,7%	50 36,8%	76 39,0%	69 33,8%	41 36,6%	322 37,6%
	einseitig links	31 57,4%	21 44,7%	47 43,5%	49 36,0%	73 37,4%	78 38,2%	36 32,1%	335 39,1%
	beidseitig	4 7,4%	4 8,5%	16 14,8%	37 27,2%	46 23,6%	57 27,9%	35 31,3%	199 23,2%
Gesamt		54 100%	47 100%	108 100%	136 100%	195 100%	204 100%	112 100%	856 100%

Prozentangabe: % der gültigen Fälle der X-Achsen­gruppe

Für die weitere Analyse der Thromboseausdehnung wurde die Anzahl betroffener Etagen ausgewertet. Dabei wurden Becken-, Oberschenkel-, Knie- und Unterschenkeletage unterschieden. ICMVT wurden separat aufgeführt. Bei beidseitigen VT wurde die Seite mit der höheren Anzahl betroffener Etagen ausgewertet. Für diese Fragestellung konnten anhand der vorliegenden Dokumentation 875 gültige Fälle identifiziert werden.

In etwa der Hälfte der Fälle war nur eine Etage betroffen (397; 45,4%). VT aller vier Etagen traten mit 5,4% (47) am seltensten auf (Abbildung 10a).

In der Analyse der Anzahl betroffener Etagen in Abhängigkeit des Geschlechts zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang (Chi-Quadrat-Test, $\chi^2(4)=2,808$; $p=0,591$; 0 Zellen mit erwarteter Häufigkeit <5).

In der Analyse in Abhängigkeit der Altersgruppe zeigte sich, dass ausgedehnte VT, die alle Etagen des Venensystems betrafen, bei den PatientInnen unter 31 Jahren am häufigsten waren (9; 16,7%). VT die nur eine Etage betrafen und ICMVT waren in den höheren Altersgruppen besonders häufig (Tabelle 16). Im durchgeführten Chi-Quadrat-Test konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl betroffener Etagen und der Altersgruppe gezeigt werden. Aufgrund der teilweise geringen erwarteten Häufigkeiten war die Aussagekraft der statistischen Analyse jedoch eingeschränkt ($\chi^2(54)=60,866$; $p=0,243$; 39 Zellen mit erwarteter Häufigkeit <5).

Abbildung 10a: Gesamtstudienpopulation - Anzahl betroffener Etagen

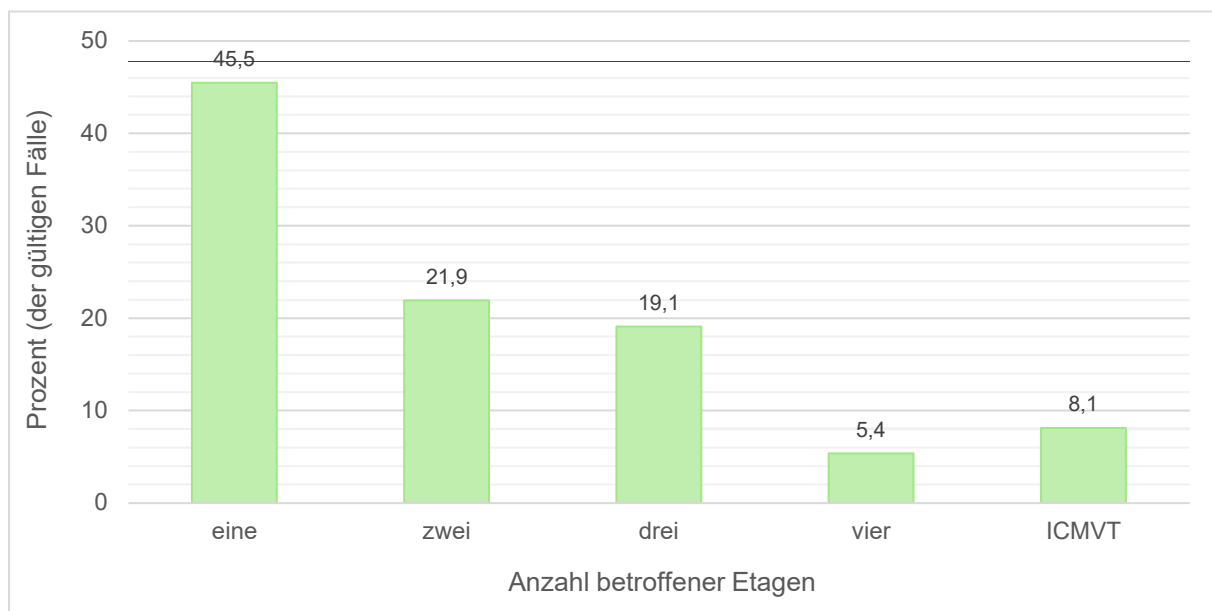


Tabelle 16: Gesamtstudienpopulation - Anzahl Etagen in Abhängigkeit des Alters

	Altersgruppe							
	unter 31 Jahre	31 bis 40 Jahre	41 bis 50 Jahre	51 bis 60 Jahre	61 bis 70 Jahre	71 bis 80 Jahre	über 80 Jahre	Gesamt
eine	19 35,2%	17 35,4%	45 40,9%	67 49,3%	93 47,0%	100 47,6%	56 47,1%	397 45,4%
zwei	16 29,6%	19 39,6%	21 19,1%	28 20,6%	38 19,2%	46 21,9%	23 19,3%	191 21,8%
drei	7 13,0%	8 16,7%	22 20,0%	26 19,1%	37 18,7%	43 20,5%	24 20,2%	167 19,1%
vier	9 16,7%	2 4,2%	6 5,5%	5 3,7%	10 5,1%	12 5,7%	3 2,5%	47 5,4%
ICMVT	3 5,6%	2 4,2%	16 14,5%	10 7,4%	20 10,1%	9 4,3%	13 10,9%	73 8,3%
Gesamt	54 100%	48 100%	110 100%	136 100%	198 100%	210 100%	119 100%	875 100%

Prozentangabe: % der gültigen Fälle X-Achsen­gruppe

Zur Spezifizierung der Lokalisation der VT wurde die Art der betroffenen Etagen ausgewertet. Anhand der vorliegenden Dokumentation konnten für diese Fragestellung 920 gültige Fälle identifiziert werden. Mehrfachantworten waren möglich.

In 80,1% der Fälle (737) war mindestens eine Venengruppe der Unterschenke­lage betroffen. Die Knie­lage war in 44,0% (405), die Oberschenke­lage in 34,7% (319) und die Becken­lage in 8,6% (79) der Fälle betroffen. Bei 205 PatientInnen (22,3%) lag eine Beteiligung der Muskel­venen vor (Abbildung 10b). Bei einem großen Teil der PatientInnen wurde auch das superfizielle Venensystem beurteilt (893 gültige Fälle). In 68 Fällen (7,6%) lag zusätzlich eine Thrombose der oberflächlichen Venen vor.

In der Analyse der betroffenen Etagen in Abhängigkeit des Geschlechts, zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang (Chi-Quadrat-Test; $\chi^2(5)=9,977$; $p=0,076$).

In der Analyse in Abhängigkeit des Alters, zeigte sich, dass vor allem junge PatientInnen von ausgedehnten PDVT betroffen sind. Während die Beckenetaage bei 27,8% der unter Einunddreißigjährigen (15) betroffen war, betraf dies weniger als 10% der über Vierzigjährigen (Tabelle 17). Im durchgeführten Chi-Quadrat-Test zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Altersgruppe und den betroffenen Etagen ($\chi^2(30)=59,712$; $p<0,001$).

Abbildung 10b: Gesamtstudienpopulation - betroffene Etagen

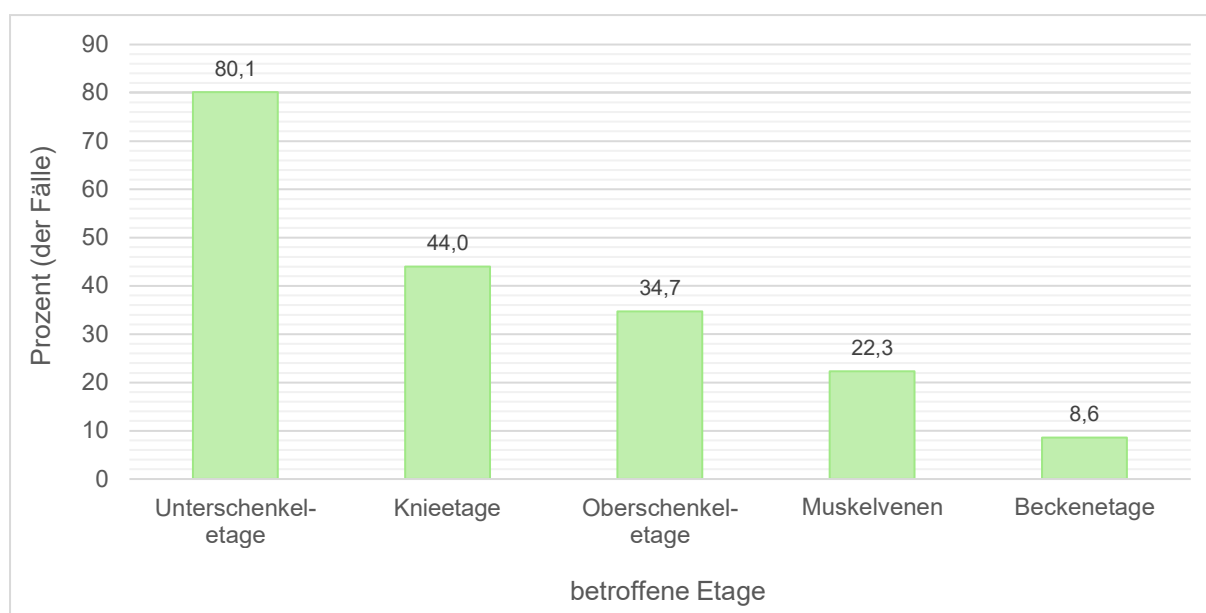


Tabelle 17: Gesamtstudienpopulation - betroffene Etagen in Abhängigkeit des Alters

		Altersgruppe							Gesamt
		unter 31 Jahre	31 bis 40 Jahre	41 bis 50 Jahre	51 bis 60 Jahre	61 bis 70 Jahre	71 bis 80 Jahre	über 80 Jahre	
betroffene Etage	Becken	15 27,8%	5 10,0%	8 6,8%	4 2,8%	18 8,6%	20 9,0%	9 7,3%	79 8,6%
	Oberschenkel	22 40,7%	13 26,0%	38 32,5%	47 32,6%	65 31,1%	87 39,2%	47 37,9%	319 34,7%
	Knie	25 46,3%	31 62,0%	57 48,7%	56 38,9%	91 43,5%	100 45,0%	45 36,3%	405 44,0%
	Unterschenkel	43 79,6%	41 82,0%	89 76,1%	119 82,6%	164 78,5%	181 81,5%	100 80,6%	737 80,1%
	Muskelvenen	8 14,8%	10 20,0%	32 27,4%	38 26,4%	44 21,1%	46 20,7%	27 21,8%	205 22,3%
Gesamt	54 100%	50 100%	117 100%	144 100%	209 100%	222 100%	124 100%	920 100%	

Prozentangabe: % der gültigen Fälle der X-Achsen-Gruppe

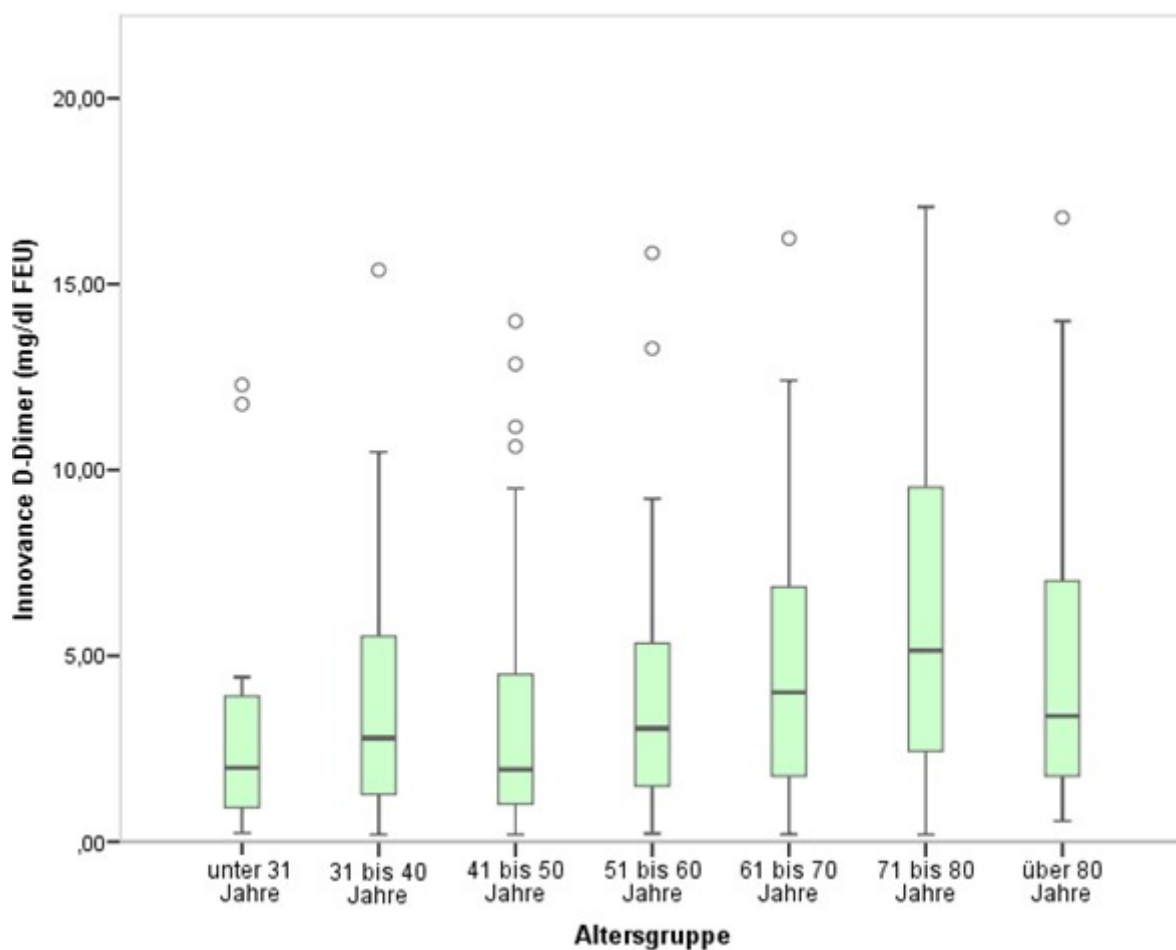
4.1.1.5.2. D-Dimer-Diagnostik

An dieser Stelle erfolgt die quantitative Auswertung der durch das hauseigene Labor bestimmten D-Dimer-Werte. Wie in Kapitel 3.2.2.1. beschrieben wurde das Analyseverfahren zur D-Dimer-Bestimmung innerhalb des Beobachtungszeitraums umgestellt. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden nur die mittels Innovance D-Dimer-Verfahren bestimmten Werte ausgewertet (352 gültige Fälle).

Es wurde stets die D-Dimer-Bestimmung die der VTE-Diagnosestellung zeitlich am nächsten lag ausgewertet. Der genannte zeitliche Abstand bezog sich dabei stets auf die zuerst diagnostizierte Erkrankung (LAE oder VT). In 242 Fällen (68,8%) wurde die D-Dimer-Bestimmung an dem Tag durchgeführt, an dem die VTE-Diagnose gestellt wurde (Medianzeitabstand 0 Tage, IQA 0 Tage). Nur in 33 Fällen erfolgte die erste, dokumentierte D-Dimer-Bestimmung nachdem die Diagnose gestellt wurde.

Der Median-D-Dimer-Wert lag bei 3,85 mg/l FEU (IQA 6,33 mg/l FEU), der Mittelwert bei 6,62 mg/l FEU (SA 13,34 mg/l FEU). In 22 Fällen (6,25%) lag keine D-Dimer-Erhöhung vor (cut-off <0,5 mg/l FEU, vergleiche Kapitel 3.2.2.1.).

Abbildung 11: Gesamtstudienpopulation - D-Dimer-Werte in Abhängigkeit des Alters



* für eine übersichtlichere graphische Darstellung wurden Extremwerte (D-Dimer > 17,1 mg/l FEU) ausgeschlossen

Bei der Auswertung der D-Dimer-Werte in Abhängigkeit des Geschlechts ergab sich ein Medianwert von 3,85 mg/l FEU sowohl für die Patienten (gültige Fälle 172; IQA 6,06 mg/l FEU) als auch für die Patientinnen (gültige Fälle 180; IQA 6,79 mg/l FEU). Im durchgeführten Mann-Whitney-U-Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied der D-Dimer-Werte zwischen den Geschlechtern ($U=15176,0$; $Z=-0,319$; $p=0,750$).

Bei der Auswertung der D-Dimer-Werte in Abhängigkeit des Alters ergab sich bei den PatientInnen unter 31 Jahren ein Medianwert von 1,99 mg/l FEU (IQA 3,03 mg/l FEU), während dieser bei den PatientInnen zwischen 71 und 80 Jahren bei 5,39 mg/l FEU (IQA 8,08 mg/l FEU) lag (Abbildung 11). Im durchgeführten Kruskal-Wallis-Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied der D-Dimer-Werte zwischen den verschiedenen Altersgruppen ($\chi^2(6)=28,483$; $p<0,001$). Auch in der bivariaten Korrelationsanalyse nach Spearman zeigte sich eine positive Korrelation zwischen Patientenalter in Jahren und D-Dimer-Wert ($p<0,001$) bei kleiner bis mittlerer Effektstärke ($r=0,225$).

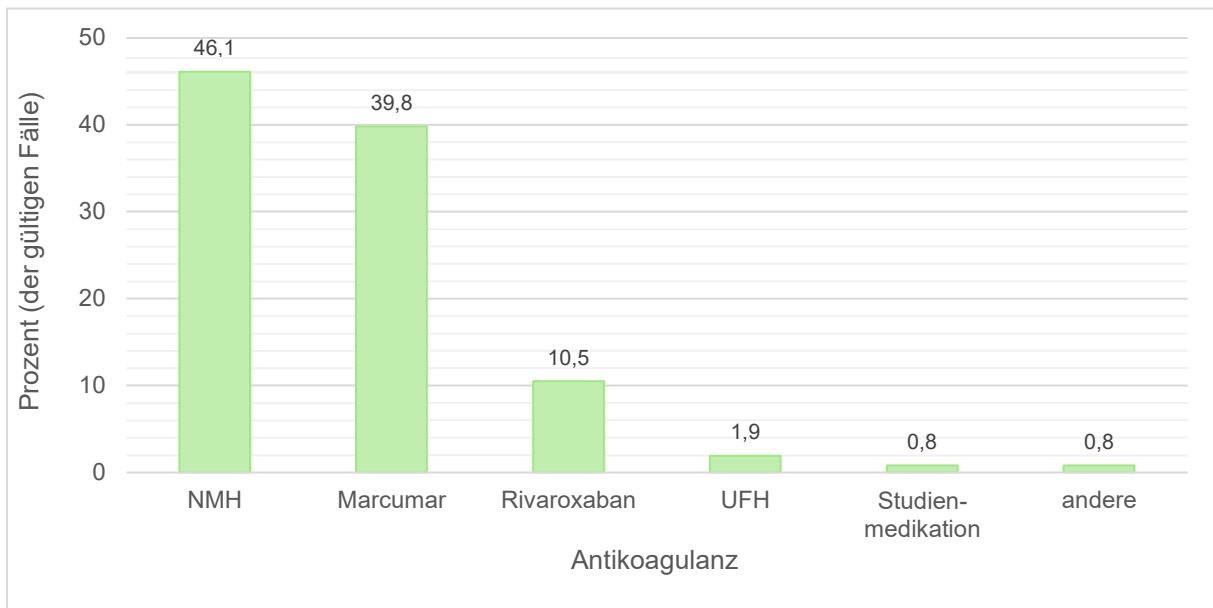
4.1.1.6. Therapie

Für die Auswertung der Therapie zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung konnte nur die vom Untersuchenden empfohlene beziehungsweise die bei stationär behandelten PatientInnen im Rahmen des stationären Aufenthalts initiierte Therapie beurteilt werden (vergleiche Kapitel 3.2.2.1.). Allen 920 untersuchten PatientInnen wurde im Rahmen der Basisuntersuchung eine medikamentöse Antikoagulation empfohlen. Anhand der vorliegenden Dokumentation konnte in 726 Fällen eine Aussage über das empfohlene Medikament beziehungsweise die initiierte Therapie getroffen werden. Eine run-in-Phase in der eine Überlappung mit parenteral verabreichten Antikoagulanzen durchgeführt wurde, wurde nicht gesondert ausgewertet.

In 335 Fällen (46,1%) wurde initial eine Monotherapie mit NMH durchgeführt. Alle untersuchten Schwangeren (10) und 86,1% der PatientInnen mit aktiven Malignomerkrankungen (130, gültige Fälle 151) wurden mit NMH behandelt. Eine Marcumartherapie wurde in 39,8% der Fälle (289) initiiert. Unter den DOAK wurde Rivaroxaban am häufigsten angewandt (10,5%; 76 Fälle). Da das angiologische Zentrum an dem die Untersuchungen durchgeführt wurden auch an Zulassungsstudien teilnahm, erhielt ein kleiner Teil der PatientInnen eine verblindete Studienmedikation. Selten angewandte Antikoagulanzen, darunter Dabigatran, Fondaparinux und Warfarin, wurden für die statistische Auswertung unter „andere“ zusammengefasst (Abbildung 12).

Sowohl in der statistischen Analyse (Chi-Quadrat-Test) der medikamentösen Therapie in Abhängigkeit des Geschlechts als auch in Abhängigkeit der Altersgruppe zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang (Geschlecht: $\chi^2(5)=8,827$; $p=0,116$, 4 Zellen mit erwarteter Häufigkeit <5 ; Altersgruppe: $\chi^2(30)=35,256$; $p=0,233$, 23 Zellen mit erwarteter Häufigkeit <5), bei aufgrund von zum Teil geringen erwarteten Häufigkeiten eingeschränkter statistischer Aussagekraft.

Abbildung 12: Gesamtstudienpopulation - Antikoagulation



Standartmäßig wurde allen PatientInnen mit diagnostizierter VT eine Kompressionstherapie der Klasse II empfohlen. In 18 Fällen wurde aufgrund einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit keine Kompressionstherapie oder eine Therapie mit EKS der Klasse I durchgeführt.

Bei fünf PatientInnen musste die Therapie eskaliert werden. In vier Fällen aufgrund einer ausgedehnten VT mit Verschlüssen in allen Etagen der betroffenen Extremität, in einem Fall aufgrund eines vollständigen Verschlusses der Beckenetape. Bei drei PatientInnen wurde eine medikamentöse Lysetherapie durchgeführt, bei zwei PatientInnen eine chirurgische Thrombektomie.

4.1.1.7. Komplikationen

An dieser Stelle können nur die Komplikationen der VT berücksichtigt werden, die im Rahmen der Basisuntersuchung oder des entsprechenden stationären Aufenthalts festgestellt wurden.

Bei 395 PatientInnen (42,9%, gültige Fälle 920) wurde eine LAE diagnostiziert. Auf die PatientInnen mit LAE wird in Kapitel 4.2. genauer eingegangen.

Bei einer Patientin mit nahezu vollständigem Verschluss der venösen Strombahn der rechten unteren Extremität wurde eine Phlegmasia coerulea dolens diagnostiziert.

In 18 Fällen (2,0%; gültige Fälle 896) trat eine paradoxe Embolie auf. In den meisten Fällen handelte es sich um einen zerebralen Insult. Nur in einem Fall trat ein Myokardinfarkt auf.

4.1.2. Verlaufsuntersuchung

458 PatientInnen (49,8%) erschienen zu mehr als einer Untersuchung im Studienzentrum. Die Mediananzahl an Folgeuntersuchungen lag bei 2 (IQA 2), die mittlere Anzahl bei 2,6 (SA 1,9). Insgesamt wurden 1203 zusätzliche Untersuchungen erfasst. Alle zusätzlichen Untersuchungen wurden im Hinblick auf Therapieadhärenz und Therapiedauer ausgewertet.

Als vollständige Verlaufsuntersuchung wurden Untersuchungen mit sonographischer Kontrolle des Venensystems der unteren Extremität definiert, die 2 bis 24 Monate nach der Basisuntersuchung stattfanden (vergleiche Kapitel 3.1.2.). Diese lagen in 377 Fällen (41,0%) vor. Aufgrund der geringen Anzahl an Verlaufsuntersuchungen und der großen Zeitspanne in der diese durchgeführt wurden ist eine univariate Analyse der Daten nur eingeschränkt aussagekräftig. Sie werden daher rein deskriptiv ausgewertet (vergleiche Kapitel 3.3.).

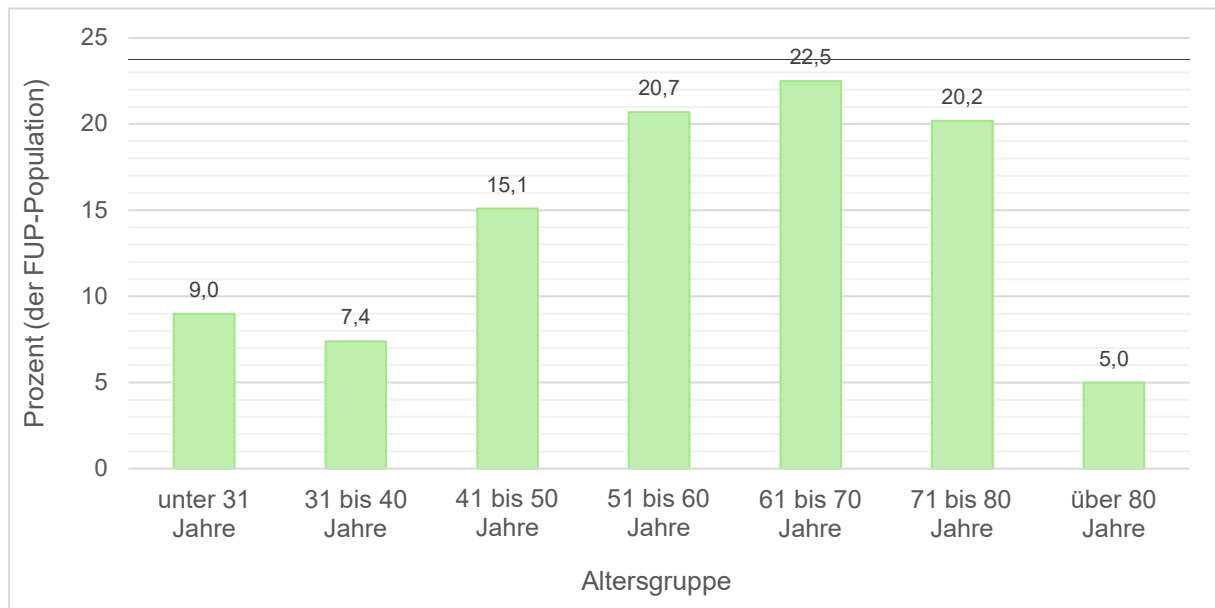
Der Medianzeitabstand zwischen Basis- und Verlaufsuntersuchung lag bei 9,5 Monaten (IQA 6,9 Monate), der mittlere Abstand bei 9,2 Monaten (SA 4,4 Monate).

Verlaufsuntersuchungen wurden von den Patienten (197, 42,7%, gültige Fälle 459) nicht signifikant häufiger ($p=0,351$) in Anspruch genommen als von den Patientinnen (181, 39,3%, gültige Fälle 461). 48,0% der PatientInnen mit Verlaufsuntersuchung waren weiblich.

Jüngere PatientInnen nahmen häufiger an Folgeuntersuchungen teil als ältere PatientInnen. In der Altersgruppe unter 31 Jahren nahmen 63% (34), in der Altersgruppe von 31 bis 70 Jahren 31,1% und in der Altersgruppe über 70 Jahren nur 14,5% (18) der PatientInnen an einer Verlaufsuntersuchung teil. Das Medianalter der PatientInnen mit Verlaufsuntersuchung lag bei 60 Jahren (IQA 25 Jahre), fünf Jahre unter dem Medianalter der Gesamtstudienpopulation, das mittlere Alter bei 57,6 Jahren (SA 16,4 Jahre). Im durchgeführten Chi-Quadrat-Test zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Altersgruppe und der Teilnahme an Verlaufsuntersuchungen ($\chi^2(6)=78,659$; $p<0,001$, keine Zelle mit erwarteter Häufigkeit <5) bei mittlerer Effektstärke ($\phi=0,292$). Abbildung 13 zeigt die Altersverteilung der Studienpopulation mit Verlaufsuntersuchung.

Außer dem Alter konnte kein weiterer Faktor identifiziert werden, der die Teilnahme an Verlaufsuntersuchungen beeinflusste. Weder in der Analyse in Abhängigkeit der Symptome ($p=0,227$), der Ausdehnung der VT (Anzahl betroffener Seiten $p=0,413$; Anzahl betroffener Etagen $p=0,428$), der vorliegenden Risikofaktoren ($p=0,659$), der Thromboselokalisation ($p=0,523$) noch der Komplikationen (LAE $p=0,892$) zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang.

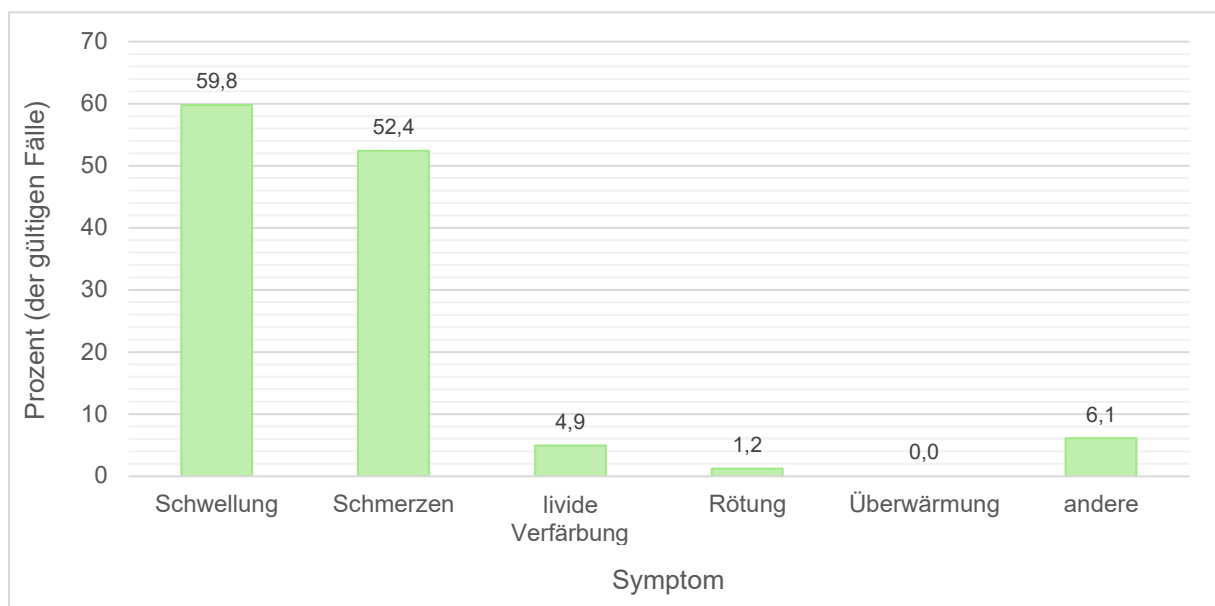
Abbildung 13: Gesamtstudienpopulation - Altersgruppen Verlaufsuntersuchung



Analog zur Basisuntersuchung wurden auch zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung Beschwerden der unteren Extremität erfasst. Anhand der vorliegenden Daten konnten für diese Fragestellung 365 gültige Fälle identifiziert werden. Mehrfachantworten waren möglich.

82 PatientInnen (21,8%) hatten zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchung weiterhin Beschwerden der unteren Extremität. Die PatientInnen mit Symptomen gaben am häufigsten Schmerzen (43; 52,4%) und eine Schwellungsneigung (49; 59,8%) an, andere Symptome waren selten (Abbildung 14).

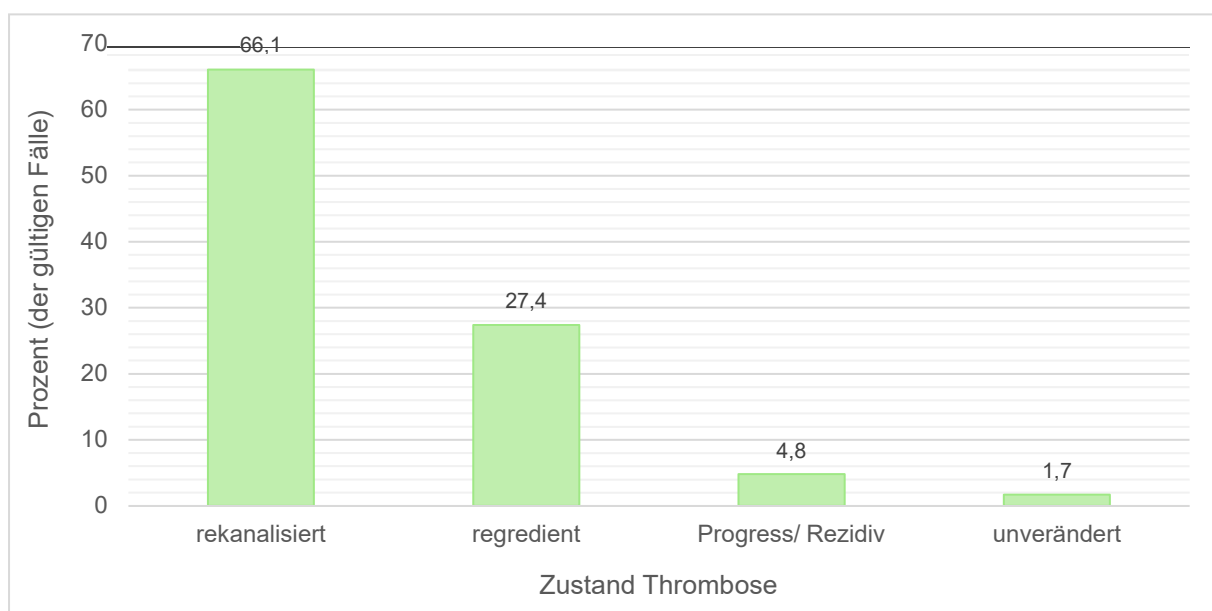
Abbildung 14: Gesamtstudienpopulation - Symptomatik Verlaufsuntersuchung



Im Rahmen der Verlaufsuntersuchung wurde stets auch eine sonographische Kontrolle durchgeführt. Die Untersuchenden schätzten die Veränderungen der bekannten VT im zeitlichen Verlauf ein. Anhand der vorliegenden Daten konnten für diese Fragestellung 354 gültige Fälle identifiziert werden.

In 66,1% der Fälle (234) zeigten sich die initial betroffenen Gefäße vollständig rekanalisiert, in 27,4% der Fälle (97) war die VT regredient. Bei 17 (4,8%) PatientInnen war es in der Zwischenzeit zu einem deutlichen Progress der bekannten VT oder einem Rezidiv gekommen (Abbildung 15). In 115 Fällen ließen sich sonographisch postthrombotische Veränderungen der zuvor betroffenen Venensegmente nachweisen (31,9%; 361 gültige Fälle). Bei 162 PatientInnen zeigte sich ein venöser Reflux in den zuvor betroffenen oder angrenzenden Venenabschnitten (44,1; 367 gültige Fälle).

Abbildung 15: Gesamtstudienpopulation - Zustand VT Verlaufsuntersuchung

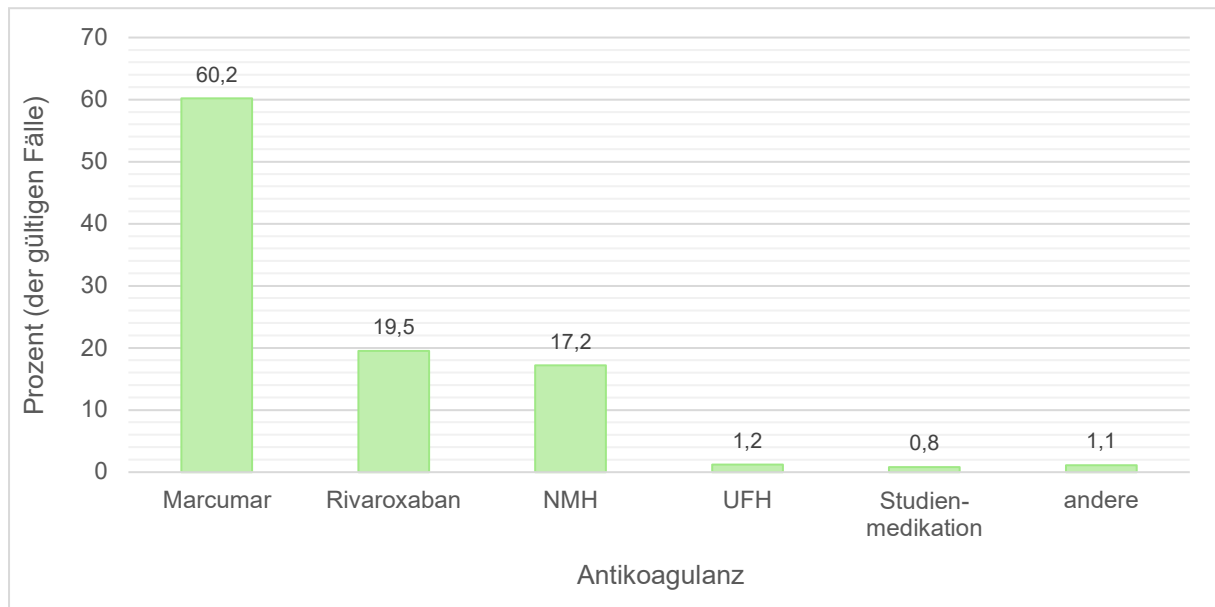


Therapiedauer und - Adhärenz wurden für alle 1203 Kontrolluntersuchungen erhoben. 62,9% der PatientInnen (256; gültige Fälle 407) standen zum Zeitpunkt ihrer letzten Untersuchung noch unter medikamentöser Antikoagulation. In 37,1% der Fälle (151) wurde die Antikoagulation zwischenzeitlich beendet. In der Mehrzahl der Fälle wurde die Antikoagulation zwischen den Kontrolluntersuchungen durch weiterbehandelnde KollegInnen oder durch die PatientInnen selbst beendet, sodass die genaue Dauer der Antikoagulation nicht ermittelt werden konnte. Nur in 94 Fällen konnte die exakte Antikoagulationsdauer bestimmt werden. Die Mediandauer betrug in diesen Fällen 7 Monate (IQA 8 Monate), die mittlere Antikoagulationsdauer 7,8 Monate (SA 4,1 Monate). 119 PatientInnen wurde eine zunächst zeitlich nicht begrenzte beziehungsweise lebenslange Antikoagulation empfohlen. Dabei handelte es sich in 87,4% der Fälle (104) um ein VTE-Zweitereignis.

Bei 256 PatientInnen wurde die aktuelle Medikation zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung dokumentiert. 60,2% dieser PatientInnen (154) nahmen Marcumar ein, 19,5% (50) wurden mit Rivaroxaban und 17,2% (44) mit NMH behandelt (Abbildung 16).

86,1% der PatientInnen mit Verlaufsuntersuchung (317; gültige Fälle 368) führten zum Zeitpunkt Ihrer letzten Untersuchung noch eine Kompressionstherapie durch. In 13,9% der Fälle (51) wurde die Kompressionstherapie zwischenzeitlich beendet. In der Regel wurde bereits bei Diagnosestellung eine Kompressionsdauer von mindestens 24 Monaten empfohlen, sodass das Ende der Therapie häufig nicht im Beobachtungszeitraum lag. Eine Aussage zur durchschnittlichen Dauer der Kompressionstherapie ist daher nicht möglich.

Abbildung 16: Gesamtstudienpopulation - Antikoagulation Verlaufsuntersuchung



17 PatientInnen mit Verlaufsuntersuchung (4,6%, gültige Fälle 373) erlitten im Beobachtungszeitraum eine erneute VT beziehungsweise einen deutlichen Progress der bestehenden VT. Der Medianzeitabstand zwischen Rezidiv und Basisuntersuchung lag bei 8,0 Monaten (IQA 10,8 Monate). Nur bei einer Patientin mit Verlaufsuntersuchung kam es im Beobachtungszeitraum zu einer erneuten LAE, welche 15 Monate nach der Basisuntersuchung diagnostiziert wurde.

Bei 21 PatientInnen (5,9%; gültige Fälle 355) wurde innerhalb des Beobachtungszeitraums ein PTS diagnostiziert. Der Medianzeitabstand zwischen der Diagnose des PTS und der Basisuntersuchung lag bei 9,5 Monaten (IQA 7,0 Monate).

4.2. Subpopulation Lungenarterienembolie

4.2.1 Basisuntersuchung

Im folgenden Kapitel wird die Gesamtstudienpopulation anhand des Vorliegens einer LAE in Subpopulationen unterteilt und vergleichend analysiert. Bei 395 der 920 (42,9%) untersuchten PatientInnen wurde eine LAE im zeitlichen Zusammenhang mit der Basisuntersuchung diagnostiziert (vergleiche Kapitel 3.2.2.1.).

Eine Übersicht der demographischen und klinischen Charakteristika der Subpopulation mit und ohne LAE sowie die Ergebnisse der statistischen Analyse sind in Tabelle 18 dargestellt.

In der Subpopulation mit LAE waren 47,8% der 395 untersuchten PatientInnen weiblich (189). In der Subpopulation ohne LAE lag der Anteil an PatientInnen bei 51,8% (272). Im durchgeführten exakten Test nach Fisher zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Vorhandensein einer LAE ($p=0,258$).

Das Medianalter der PatientInnen mit LAE lag bei 67 Jahren (IQA 20 Jahre), das mittlere Alter bei 64,2 Jahren (SA 15,7 Jahre). Die PatientInnen ohne LAE waren mit einem Medianalter von 63 Jahren (IQA 27 Jahre) und einem mittleren Alter von 61,3 Jahren (SA 17,4 Jahre) jünger. Im durchgeführten Mann-Whitney-U-Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem Alter der PatientInnen mit und ohne LAE ($U= 93320,5$; $Z=-2,599$; $p=0,009$). Abbildung 17 zeigt die Häufigkeit von LAE in Abhängigkeit der Altersgruppe.

Abbildung 17: Subpopulation LAE - LAE in Abhängigkeit des Alters

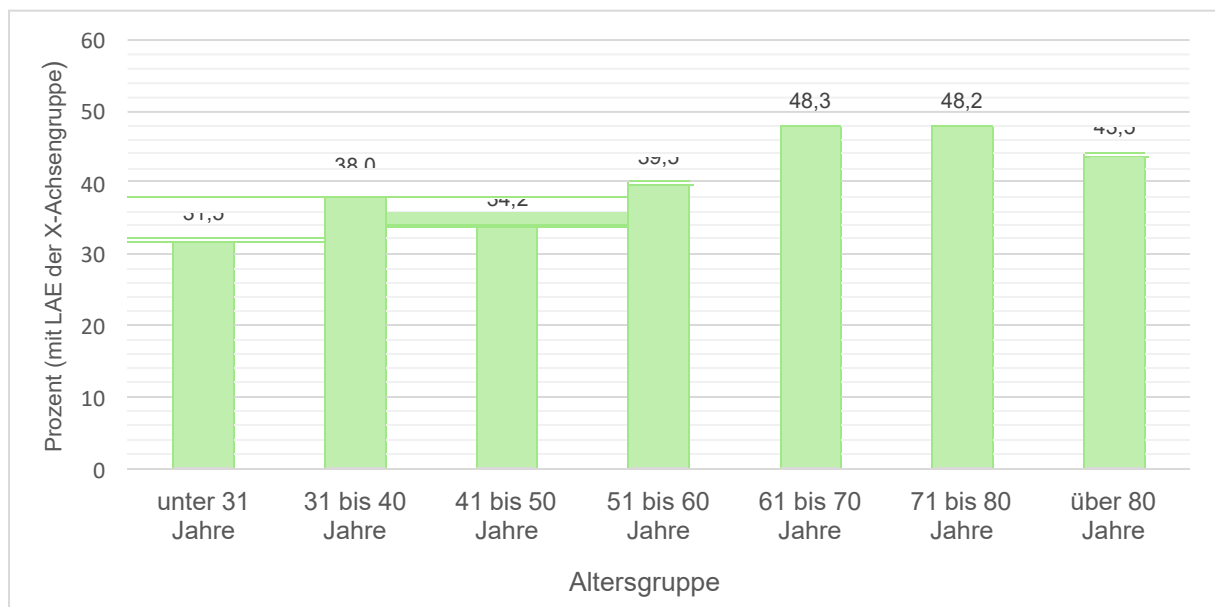


Tabelle 18: Subpopulation LAE - demographische und klinische Charakteristika

	LAE +			LAE -			Statistik
	Anzahl	%	gültige	Anzahl	%	gültige	p-Wert
Geschlecht - weiblich	189	47,8	395	272	51,8	525	0,258
Medianalter in Jahren	67 (IQA 20)		395	63 (IQA 27)		525	0,009
Thrombosesymptomatik	121	35,5	341	372	85,7	434	<0,001
LAE-Symptomatik	309	87,5	353	-	-	-	-
idiopathische VTE	128	35,7	359	167	35,9	465	0,942
unprovozierte VTE	31	13,4	359	33	11,1	465	0,310
Immobilisation	105	29,2	359	154	33,1	465	0,219
aktive Malignomerkkrankung	92	25,6	359	93	20,0	465	0,066
Trauma	69	19,2	359	98	21,1	465	0,435
Schwangerschaft/Wochenbett	1	0,3	359	9	1,9	465	0,052
Sexualhormoneinnahme	11	3,1	359	18	3,9	465	0,701
Thrombophilie	42	11,7	359	51	11,0	465	0,659
positive Familienanamnese	16	4,5	359	10	2,2	465	0,740
beidseitige Thrombose	110	29,6	371	89	18,4	485	<0,001
isoliert linksseitige Thrombose	131	50,2	261	192	48,5	396	0,750
Mediananzahl betr. Etagen	2 (IQA 2)		369	1 (IQA 1)		422	<0,001
Thrombose Unterschenkeletage	347	87,8	395	389	74,2	525	<0,001
Thrombose Knieetage	203	51,4	395	202	38,5	525	<0,001
Thrombose Oberschenkeletage	149	37,7	395	170	32,4	525	0,093
Thrombose Beckenetage	23	5,8	395	56	10,7	525	0,009
D-Dimer-Erhöhung	185	99,5	186	145	87,3	166	<0,001
Median-D-Dimer in mg/l FEU	5,12 (IQA 6,90)		186	1,85 (IQA 3,58)		166	<0,001
zentrale LAE	114	38,5	296	-	-	-	-
segmentale LAE	184	62,2	296	-	-	-	-
subsegmentale LAE	113	38,2	296	-	-	-	-
Troponin I-Erhöhung	39	21,3	183	-	-	-	-
RV-Dilatation	131	50,0	262	-	-	-	-
Reduktion RVEF	56	23,0	243	-	-	-	-
paradoxe Embolie	0	0,0	391	18	3,6	505	<0,001
Thromboserezidiv	5	3,1	163	12	5,7	210	0,318
postthrombotisches Syndrom	9	5,7	157	12	6,1	198	1,0
Verlaufsuntersuchung	163	41,3	395	214	40,8	525	0,892

4.2.1.1. Untersuchungsindikation

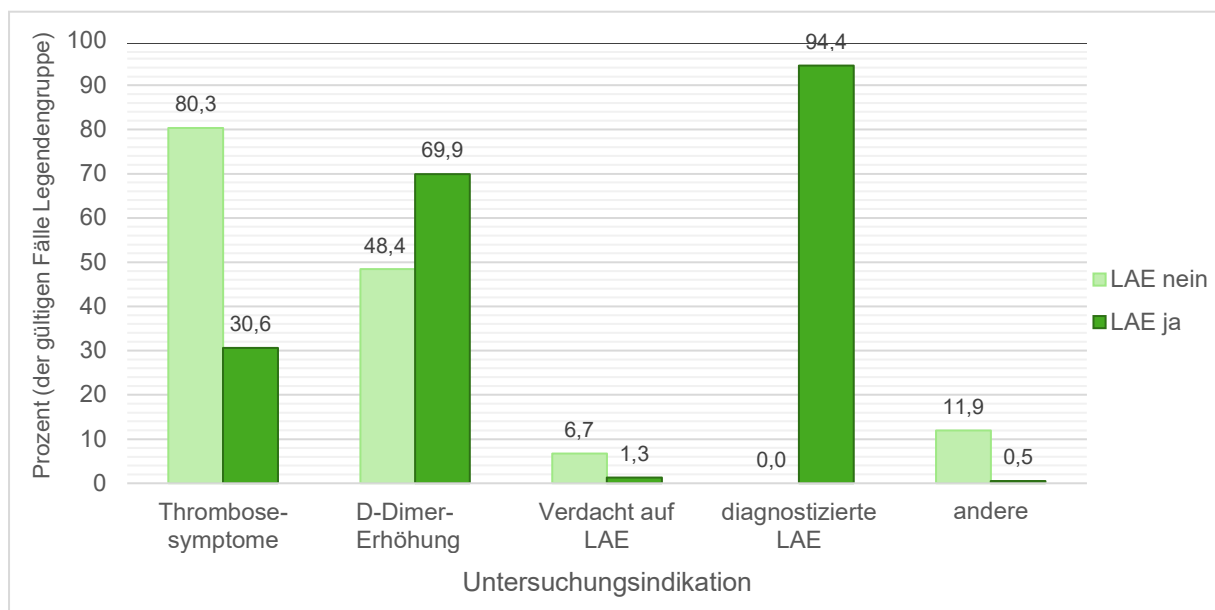
Analog zur Gesamtstudienpopulation wurde die Untersuchungsindikation für die Subgruppen mit und ohne LAE ausgewertet. Für diese Fragestellung konnten anhand der vorliegenden Dokumentation 858 gültige Fälle identifiziert werden, davon 395 mit und 463 ohne LAE. Mehrfachantworten waren möglich.

Bei den PatientInnen mit LAE war die häufigste Indikation zur duplexsonographischen Untersuchung die Suche nach der Emboliequelle (373; 94,4%). Zusätzlich lag in 69,9% der Fälle (276) eine bekannte D-Dimer-Erhöhung vor (Einschränkungen siehe Kapitel 4.1.1.1.). Thrombosesymptomatik und andere Indikationen wurden in dieser Subpopulation nur selten genannt.

Im Vergleich dazu war die häufigste Untersuchungsindikation in der Subpopulation ohne LAE mit 80,3% (372) das Vorliegen von Thrombosesymptomen. Eine bekannte D-Dimer-Erhöhung lag in dieser Patientengruppe in 48,4% der Fälle (224) vor (Abbildung 18).

Die statistische Analyse der einzelnen Untersuchungsindikationen erfolgt in den Kapiteln 4.2.1.2.1. und 4.2.1.4.2.

Abbildung 18: Subpopulation LAE - Untersuchungsindikation



4.2.1.2. Symptomatik

4.2.1.2.1. Symptomatik Venenthrombose

Die bereits für die Gesamtstudienpopulation ausgewerteten Symptome Schmerzen, Schwellung, Rötung, Überwärmung, und livide Verfärbung wurden auch für die Subpopulationen vergleichend analysiert. Anhand der vorliegenden Dokumentation konnten für diese Fragestellung 775 gültige Fälle identifiziert werden, darunter 341 Fälle mit und 434 Fälle ohne LAE. Mehrfachantworten waren möglich.

Die PatientInnen mit VT und LAE gaben nur in 35,5% der Fälle (121) Thrombosesymptome an. Die PatientInnen mit Beschwerden hatten am häufigsten eine Schwellung der unteren

Extremität (82; 66,9%), gefolgt von Schmerzen (82; 67,8%). PatientInnen mit VT ohne LAE gaben mit 85,7% (372) deutlich häufiger Beschwerden an. Die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Symptome war dabei ähnlich.

Im durchgeführten exakten Test nach Fisher zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer LAE und dem Vorliegen von Thrombosesymptomen ($p < 0,001$) mit großer Effektstärke ($\phi = 0,518$).

4.2.1.2.2. Symptomatik Lungenarterienembolie

Analog zur Thrombosesymptomatik wurde mit den erfassten LAE-Symptomen Thoraxschmerz, Dyspnoe, Husten, Hämoptysen, Palpitationen und (Prä-)Synkope verfahren. Für diese Analyse konnten 866 gültige Fälle identifiziert werden, 353 Fälle mit und 513 Fälle ohne LAE. Mehrfachantworten waren möglich.

87,5% (310) der PatientInnen mit LAE zeigten mindestens eines der genannten Symptome, entsprechend handelte es sich in 12,5% der Fälle (44) um eine asymptomatische LAE. Die symptomatischen PatientInnen gaben am häufigsten Dyspnoe an (254; 81,9%) gefolgt von Thoraxschmerz (139; 44,8%) und Palpitationen (94; 30,3%) (Abbildung 19). Erwartungsgemäß waren entsprechende Symptome in der Subgruppe ohne LAE deutlich seltener. Trotzdem zeigten 80 PatientInnen ohne LAE (15,6%) mindestens eines der genannten Symptome. Dabei wurde in 53 Fällen (67,1%) Dyspnoe genannt, gefolgt von Palpitationen in 22 (27,8%) und Thoraxschmerz in 17 Fällen (21,5%).

Bei der Analyse der LAE-Symptomatik in Abhängigkeit des Geschlechts (exakter Test nach Fisher, $p = 1,0$) sowie in Abhängigkeit der Altersgruppe (Chi-Quadrat-Test, $\chi^2(6) = 8,746$; $p = 0,188$; 3 Zellen mit erwarteter Häufigkeit < 5) (Tabelle 19) konnte kein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden.

Abbildung 19: Subpopulation LAE - Symptomatik LAE

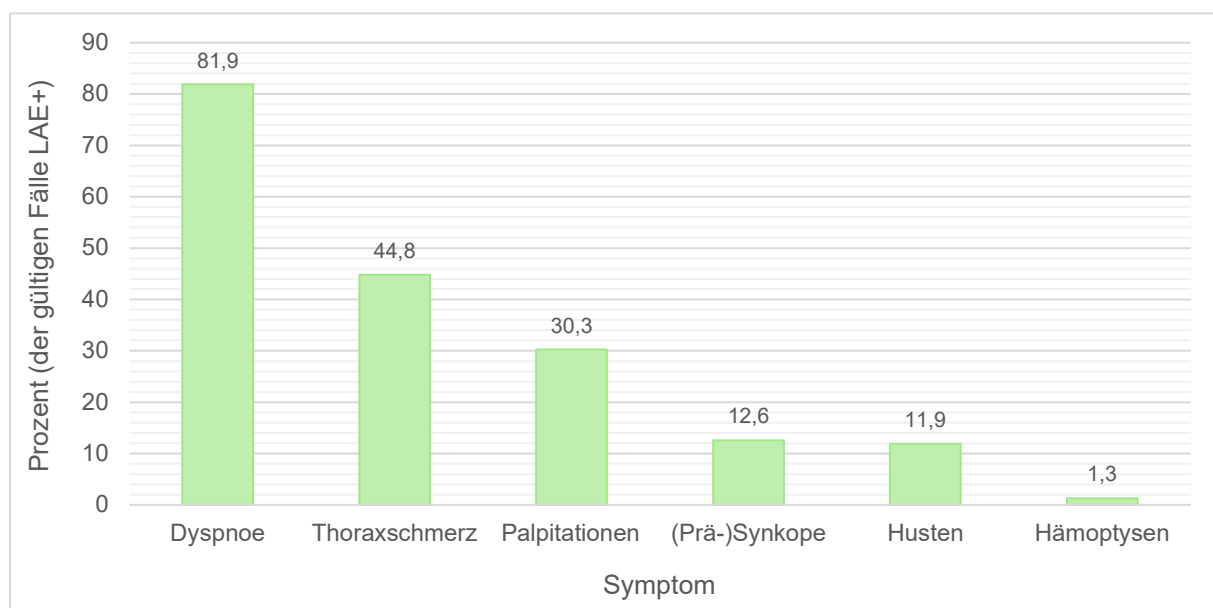


Tabelle 19: Subpopulation LAE - Symptomatik LAE in Abhängigkeit des Alters

		Altersgruppe							Gesamt
		unter 31 Jahre	31 bis 40 Jahre	41 bis 50 Jahre	51 bis 60 Jahre	61 bis 70 Jahre	71 bis 80 Jahre	über 80 Jahre	
LAE- Symptomatik	nein	4 28,6%	0 0,0%	3 8,8%	7 13,7%	15 16,9%	11 11,1%	4 8,0%	44 12,5%
	ja	10 71,4%	16 100,0%	31 91,2%	44 86,3%	74 83,1%	88 88,9%	46 92,0%	309 87,5%
Gesamt		14 100%	16 100%	34 100%	51 100%	89 100%	99 100%	50 100%	353 100%

Prozentangabe: % innerhalb der gültigen Fälle der X-Achsen­gruppe

4.2.1.3. Risikofaktoren

Die Einteilung der Risikofaktoren orientiert sich, wie bereits in Kapitel 3.2.2.1. erläutert, auch an dieser Stelle an den Empfehlungen von Kearon und Kollegen (Kearon et al. 2016a). Für diese Fragestellung konnten anhand der vorliegenden Dokumentation 824 gültige Fälle identifiziert werden, darunter 359 PatientInnen mit und 465 PatientInnen ohne LAE. Mehrfachantworten waren möglich.

In der Subpopulation mit LAE konnten bei 128 PatientInnen (35,7%) keine Risikofaktoren identifiziert werden. Bei den PatientInnen mit bekannten Risikofaktoren lagen in 23,4% der Fälle (54; gültige Fälle 231) persönliche Risikofaktoren vor, darunter in 77,8% der Fälle (42) eine bekannte Thrombophilie und in 29,6% der Fälle (16) eine positive Familienanamnese für VTE. Umweltbezogene Risikofaktoren lagen bei 85,3% der PatientInnen (197) mit LAE und bekannten Risikofaktoren vor, darunter am häufigsten eine Immobilisation (105; 53,3%), gefolgt von Malignomerkrankungen (92; 46,7%) und Trauma (69; 35,0%).

In der Subpopulation ohne LAE konnten in 167 Fällen (35,9%) keine Risikofaktoren identifiziert werden. Bei den PatientInnen mit bekannten Risikofaktoren (298) lagen in 58 Fällen (19,5%) persönliche und in 263 Fällen (88,3%) umweltbezogene Risikofaktoren vor (Tabelle 20).

Im durchgeführten exakten Test nach Fisher konnte kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer LAE und dem Vorliegen eines idiopathischen Ereignisses ($p=0,942$) oder einer LAE und dem Vorliegen eines unprovzierten Ereignisses ($p=0,310$) gezeigt werden.

Tabelle 20: Subpopulation LAE - Risikofaktoren

LAE+	bekannte Risikofaktoren (gültige Fälle 359)	+	231 64,3%	persönliche Risikofaktoren*	54 23,4%	Thrombophilie*	42 77,8%
						Positive Familienanamnese*	16 29,6%
				umweltbedingte Risikofaktoren*	197 85,3%	Immobilisation*	105 53,3%
						Malignomerkrankung*	92 46,7%
						Trauma*	69 35,0%
						Sexualhormoneinnahme*	11 5,6%
						Schwangerschaft/Wochenbett*	1 0,5%
-	128 35,7%						
LAE -	bekannte Risikofaktoren (gültige Fälle 465)	+	298 64,1%	persönliche Risikofaktoren*	58 19,5%	Thrombophilie*	51 87,9%
						Positive Familienanamnese*	10 17,2%
				umweltbedingte Risikofaktoren*	263 88,3%	Immobilisation*	154 58,6%
						Malignomerkrankung*	93 35,4%
						Trauma*	98 37,3%
						Sexualhormoneinnahme*	18 6,8%
						Schwangerschaft/Wochenbett*	9 3,4%
-	167 35,9%						

Prozentangabe: % der gültigen Fälle der jeweiligen Obergruppe

*Mehrfachnennungen möglich

In der Subpopulation mit LAE waren aktive Malignomerkrankungen (92; 46,7%; gültige Fälle 197) als persistierende Risikofaktoren häufiger als in der Subpopulation ohne LAE (93; 35,4%; gültige Fälle 263). Umgekehrt verhielt es sich mit den transienten Risikofaktoren Immobilisation und Trauma. Diese traten bei den PatientInnen ohne LAE häufiger auf (siehe Tabelle 20). In der univariaten Analyse konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer LAE und einem der genannten Risikofaktoren gezeigt werden (Tabelle 21).

In der Subpopulation mit LAE gaben 23,7% der PatientInnen (89; gültige Fälle 376) an, zuvor bereits mindestens einmal an einer VTE erkrankt zu sein. Unter den PatientInnen ohne LAE traf dies auf 22,7% der Fälle (109; gültige Fälle 481) zu. Anamnestische LAE waren in der Patientengruppe mit aktueller LAE mit 11,4% (44, gültige Fälle 384) jedoch deutlich häufiger als in der Gruppe ohne aktuelle LAE (21; 4,4%; gültige Fälle 482). Im durchgeführten exakten Test nach Fisher zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer akuten LAE und dem Vorliegen einer vorausgegangenen LAE ($p < 0,001$) bei kleiner Effektstärke ($\phi = 0,134$).

Tabelle 21: Subpopulation LAE - univariate Analyse Risikofaktoren

Risikofaktor	LAE		Test n. Fisher
	ja	nein	p-Wert
idiopathische VTE	35,7%	35,9%	0,942
unprovozierte VTE	13,4%	11,1%	0,310
Immobilisation	29,2%	33,1%	0,219
aktive Malignomkrankung	25,6%	20,0%	0,066
Trauma	19,2%	21,1%	0,435
Schwangerschaft/Wochenbett	0,3%	1,9%	0,052
Sexualhormoneinnahme	3,1%	3,9%	0,701
Thrombophilie	11,7%	11,0%	0,659
positive Familienanamnese	4,5%	2,2%	0,740

4.2.1.4. Diagnostik

4.2.1.4.1. Diagnostik Venenthrombose

Vollständige sonographische Untersuchung des Venensystems beider Beine lagen bei 856 PatientInnen vor, darunter 371 PatientInnen mit und 486 PatientInnen ohne LAE.

In der Subpopulation mit LAE wurde bei 110 PatientInnen (29,6%) eine beidseitige VT und bei 261 PatientInnen (70,4%) eine einseitige VT diagnostiziert. Bei den PatientInnen mit einseitiger Thrombose war in 50,2% der Fälle (131) die linke und in 49,8% der Fälle (130) die rechte Seite betroffen.

Beidseitige VT waren in der Subpopulation ohne LAE mit 18,3% (89) seltener. Bei den PatientInnen mit einseitiger Thrombose (397) war die linke Seite in 48,5% (192) und die rechte Seite in 51,5% (204) der Fälle betroffen.

Im durchgeführten exakten Test nach Fisher konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer LAE und der Anzahl der betroffenen Seiten gezeigt werden ($p < 0,001$) bei kleiner Effektstärke ($\phi = 0,133$).

Auch in der vergleichenden Analyse der Anzahl betroffener Etagen zeigten sich in der Subpopulation mit LAE ausgedehntere VT. Bei beidseitigen VT wurde erneut die Seite mit der höchsten Anzahl betroffener Etagen ausgewertet (vergleiche Kapitel 4.1.1.5.1.) Bei den PatientInnen mit LAE (gültige Fälle 384) war in 40,6% der Fälle (156) nur eine Etage betroffen, zwei Etagen waren in 26,0% (100) und drei Etagen in 25,3% (97) der Fälle betroffen.

Bei den PatientInnen ohne LAE (gültige Fälle 491) war häufiger nur eine Etage betroffen (241; 49,1%), zudem waren ICMVT häufiger (58; 11,8%) (Tabelle 22).

Für die statistische Analyse wurden ICMVT zu den Ein-Etagen-Thrombosen gezählt. Die Mediananzahl betroffener Etagen lag in der Subgruppe mit LAE bei 2 (IQA 2) und in der Subgruppe ohne LAE bei 1 (IQA 1). Im durchgeführten Mann-Whitney-U-Test zeigte sich ein

signifikanter Unterschied zwischen der Anzahl der betroffenen Etagen in den beiden Subpopulationen ($U=79696,5$; $Z=-4,319$; $p<0,001$).

Tabelle 22: Subpopulation LAE - Anzahl betroffener Etagen

		Anzahl betroffener Etagen					ICMVT	Gesamt
		eine	zwei	drei	vier			
LAE	nein	241 49,1%	91 18,5%	70 14,3%	31 6,3%	58 11,8%	491 100%	
	ja	156 40,6%	100 26,0%	97 25,3%	16 4,2%	15 3,9%	384 100%	
Gesamt		397 45,4%	191 21,8%	167 19,1%	47 5,4%	73 8,3%	875 100%	

Prozentangabe: % der gültigen Fälle Y-Achsen­gruppe

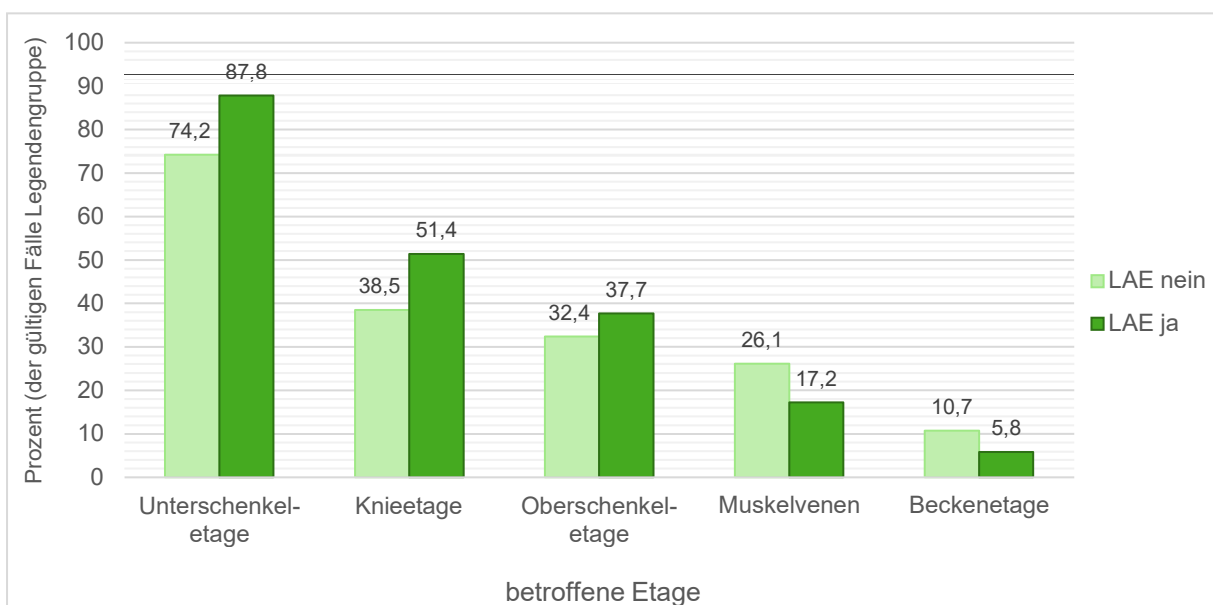
Auch die Art der betroffenen Etagen unterschied sich in den beiden Patientengruppen. Mehrfachantworten waren möglich.

In der Subpopulation mit LAE (gültige Fälle 395) waren mit 87,8% (347) am häufigsten Thromben in den tiefen Venen des Unterschenkels nachweisbar. Zusätzlich lag in 17,2% der Fälle (68) eine Beteiligung einer oder mehrerer Muskelvenen vor. Die Häufigkeit mit der die Etagen betroffen waren nahm nach proximal hin ab. Die Knieetage war in 51,4%, (203) die Oberschenkeletage in 37,7% (149) und die Beckenetage in 5,8% (23) der Fälle betroffen.

Auch in der Subpopulation ohne LAE (gültige Fälle 525) war die Unterschenkeletage am häufigsten betroffen (389; 74,2%). Die Muskelvenen waren mit 26,1% der Fälle (137) häufiger betroffen als bei den PatientInnen mit LAE. Knieetage (202; 38,5%) und Oberschenkeletage (170; 32,4%) waren seltener betroffen (Abbildung 20).

Im durchgeführten exakten Test nach Fisher zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer LAE und einer Thrombose der Muskelvenen ($p=0,001$), der Unterschenkeletage ($p<0,001$), der Knieetage ($p<0,001$), und der Beckenetage ($p=0,009$).

Abbildung 20: Subpopulation LAE - betroffene Etagen



In der weiteren Analyse der Thromboselokalisation zeigte sich, dass PDVT in der Subpopulation mit LAE (gültige Fälle 378) mit 64,3% (243) häufiger waren als IDDVT mit 35,7% (135). In der Subpopulation ohne LAE (gültige Fälle 469) war das Verhältnis eher ausgeglichen. 55,0% (258) der PatientInnen ohne LAE hatten eine PDVT und 45,0% (211) eine IDDVT (Tabelle 23). Im durchgeführten exakten Test nach Fisher zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer LAE und der Thromboselokalisation ($p=0,008$) bei kleiner Effektstärke ($\phi=0,094$).

Auch in der Analyse der Thromboseart (Leitvenenthrombose versus Muskelvenenthrombose) zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen den Subpopulationen. Während in der Gruppe mit LAE (gültige Fälle 395) nur 17 PatientInnen (4,7%) eine ICMVT hatten, traf dies auf 56 PatientInnen (10,7%) ohne LAE zu (gültige Fälle 525) (Tabelle 24).

Im durchgeführten exakten Test nach Fisher zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer LAE und der Thromboseart ($p<0,001$) bei kleiner Effektstärke ($\phi=0,117$).

Tabelle 23: Subpopulation LAE - Thromboselokalisation

		LAE		Gesamt
		nein	ja	
Thrombose- lokalisierung	PDVT	258 55,0%	243 64,3%	501 59,1%
	IDDVT	211 45,0%	135 35,7%	346 40,9%
Gesamt		469 100%	378 100%	847 100%

Prozentangabe: % der gültigen Fälle der X-Achsen-Gruppe

Tabelle 24: Subpopulation LAE - Thromboseart

		LAE		Gesamt
		nein	ja	
Thromboseart	Leitvenen	469 89,3%	378 95,7%	847 92,1%
	ICMVT	56 10,7%	17 4,3%	73 7,9%
Gesamt		525 100%	395 100%	920 100%

Prozentangabe: % der gültigen Fälle der X-Achsen-Gruppe

4.2.1.4.2. D-Dimer-Diagnostik

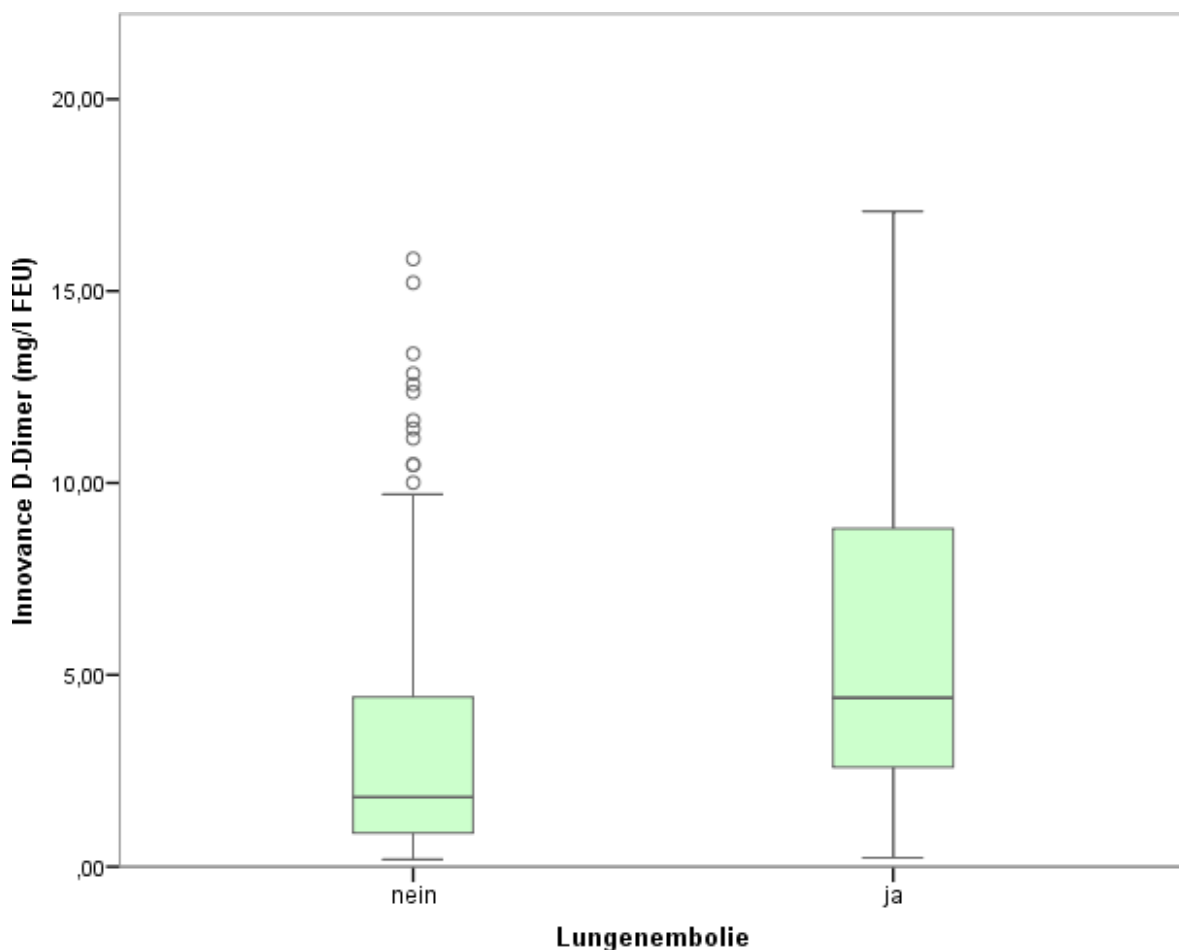
Bei der Analyse der D-Dimer-Werte wurden, wie in Kapitel 3.2.2.1. beschrieben, ausschließlich die Fälle ausgewertet bei denen das Innovance D-Dimer-Verfahren angewandt wurde. Dies traf auf 352 PatientInnen zu, davon 186 PatientInnen mit und 166 PatientInnen ohne LAE.

Der Medianwert des D-Dimers lag in der Subpopulation mit LAE bei 5,12 mg/l FEU (IQA 6,90 mg/l FEU), der Mittelwert bei 9,24 mg/l FEU (SA 17,61 mg/l FEU). Nur in einem Fall (0,6%) lag keine D-Dimer-Erhöhung vor.

In der Subpopulation ohne LAE lagen der Medianwert mit 1,85 mg/l FEU (IQA 3,58 mg/l FEU) und der Mittelwert mit 3,68 mg/l FEU (SA 4,48 mg/l FEU) deutlich niedriger. In 21 Fällen (11,3%) lag der Messwert unter dem Referenzbereich von 0,5 mg/l FEU.

Im durchgeführten Mann-Whitney-U-Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den D-Dimer-Werten in den Subpopulation mit und ohne LAE ($U=8171,5$; $Z=-7,625$; $p<0,001$) (Abbildung 21).

Abbildung 21: Subpopulation LAE - D-Dimer-Werte



* für eine übersichtlichere graphische Darstellung wurden Extremfälle (D-Dimer > 17,1 mg/l FEU) ausgeschlossen

4.2.1.4.3. Diagnostik Lungenarterienembolie

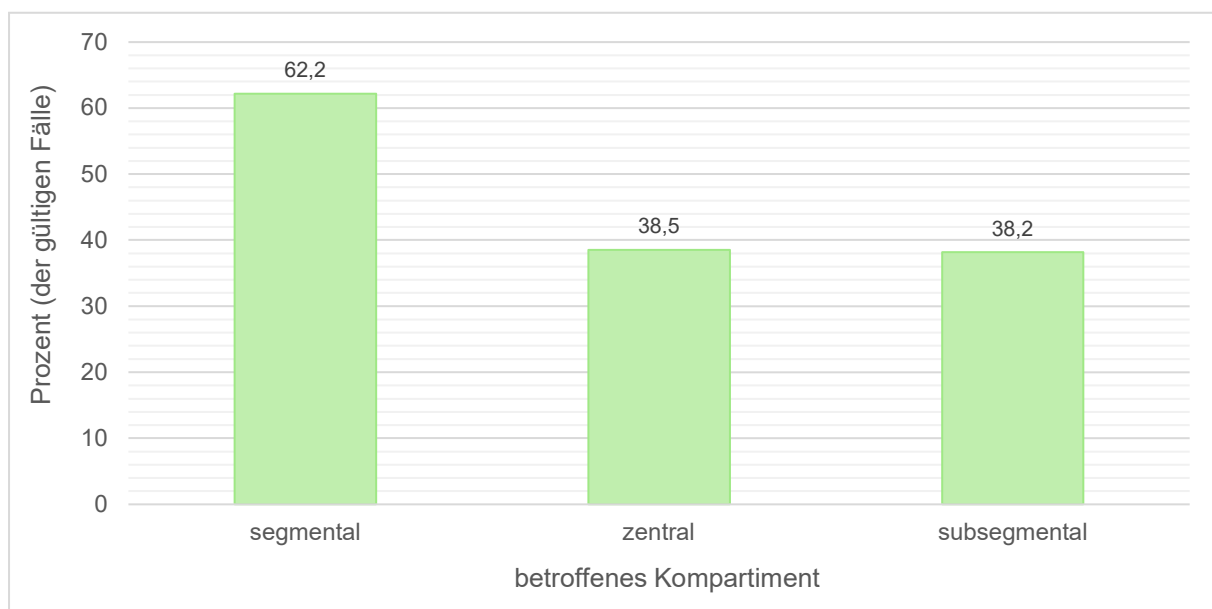
395 der 920 untersuchten PatientInnen (42,9%) erlitten eine LAE. In 89,6% der Fälle (gültige Fälle 354) wurde die Diagnose gesichert, bevor die VT diagnostiziert wurde, in 6,6% der Fälle (26) wurden die Diagnosen am selben Tag gestellt, und in 3,8% der Fälle (15) wurde die VT zuerst diagnostiziert. Der Medianzeitabstand zwischen der LAE-Diagnose und der duplexsonographischen Untersuchung im Studienzentrum betrug 3,5 Tage (IQA 4 Tage).

Das meistgenutzte Verfahren zum Nachweis einer LAE war mit 93,1% der Fälle (312; gültige Fälle 335) die CT-Angiographie des Thorax. In 6,9% der Fälle (23) wurde eine Ventilations-Perfusions-Szintigraphie zur Diagnosesicherung durchgeführt.

Zur Beschreibung des Schweregrads der LAE wurde zum einen die Ausdehnung der LAE in der durchgeführten Bildgebung herangezogen. Zum anderen wurde das Ausmaß der Rechtsherzbelastung über die Analyse der Troponin-Werte und die Auswertung des TTE-Befunds abgeschätzt. Anhand der vorhandenen Dokumentation war eine vollständige Beschreibung aller in die Risikostratifizierung eingehender Faktoren (sPESI-Score, Hypotension/Schock) nicht möglich (vergleiche Kapitel 3.2.2.1.).

Die betroffenen Abschnitte des pulmonalen Gefäßsystems wurden als Mehrfachantwortset erfasst. Für diese Fragestellung konnten 296 gültige Fälle identifiziert werden. In der durchgeführten bildgebenden Diagnostik zeigten sich am häufigsten segmentale LAE (184; 62,2%). Zentrale (114; 38,5%) und subsegmentale LAE (113; 38,2%) kamen in etwa gleich häufig vor (Abbildung 22).

Abbildung 22: Subpopulation LAE - betroffene Kompartimente LAE



Für die Analyse der Troponin-Bestimmungen wurden zur besseren Vergleichbarkeit nur die mittels Architect Stat Troponin-I-Verfahren ermittelten Werte (183 gültige Fälle) genutzt (vergleiche Kapitel 3.2.2.1.).

Es wurde stets die Troponin I-Bestimmung ausgewertet, die zeitlich am nächsten an der LAE-Diagnosestellung lag. In den meisten Fällen erfolgte die Bestimmung am gleichen Tag

(Medianabstand 0 Tage; IQA 0 Tage). In 39 Fällen (21,2%) lag eine Troponin I-Erhöhung vor (cut off <0,1ng/ml). Der Medianwert bei den PatientInnen mit Troponin-Erhöhung lag bei 0,216 ng/ml (IQA 0,980 ng/ml), der mittlere Troponin I-Wert bei 0,613 ng/ml (SA 0,621 ng/ml).

Ein TTE wurde bei 276 der 395 PatientInnen mit LAE (69,9%) durchgeführt. Zur Beurteilung einer rechtsventrikulären Dysfunktion wurden die Größe des RV und die RVEF ausgewertet. Eine rechtsventrikuläre Dilatation wurde in 50,0% (131; gültige Fälle 262) der Fälle beschrieben. Dabei wurde anhand der Einschätzung des Untersuchenden eine Einteilung in leicht- mittel- und hochgradig durchgeführt (Abbildung 23a).

Analog dazu wurde mit der RVEF verfahren (243 gültige Fälle). In 23,0% der Fälle (56) zeigte sich eine eingeschränkte RVEF. Auch hier wurde eine Schweregradeinteilung gemäß der Einschätzung der Untersuchenden durchgeführt (Abbildung 23b). Eine Übersicht über die Zeichen der rechtsventrikulären Dysfunktion zeigt Abbildung 23c.

In der Analyse der Zeichen einer Rechtsherzbelastung in Abhängigkeit der Ausdehnung der LAE zeigte sich, dass PatientInnen mit zentraler LAE häufiger eine Dilatation des RV, eine Einschränkung der RVEF und eine Troponin I-Erhöhung aufwiesen. In den durchgeführten Chi-Quadrat-Tests zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Ausdehnung der LAE und einer RV-Dilatation ($\chi^2(3)=26,058$; $p<0,001$) und zwischen der Ausdehnung der LAE und einer Reduktion der RVEF ($\chi^2(3)=15,190$; $p=0,002$), nicht jedoch für die Troponin I-Erhöhung ($\chi^2(3)=7,273$; $p=0,064$).

Abbildung 23a:

Subpopulation LAE - RV-Dilatation

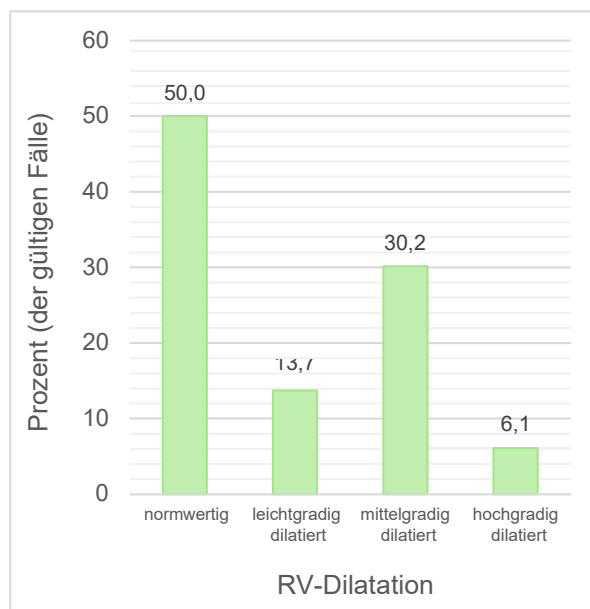


Abbildung 23b:

Subpopulation LAE - RVEF

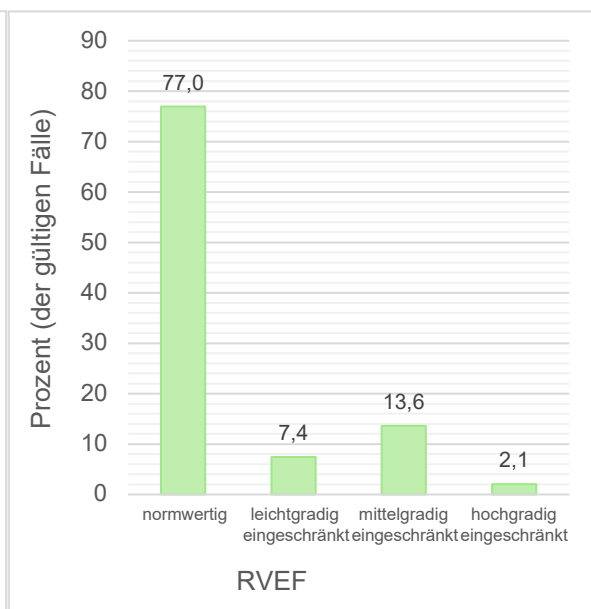
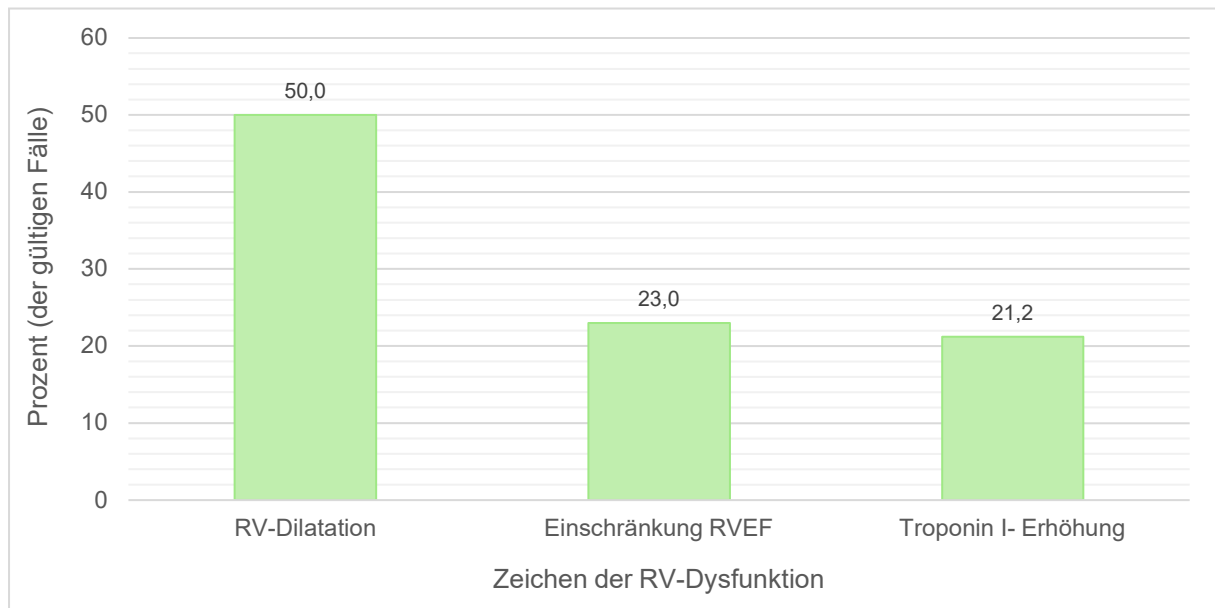


Abbildung 23c: Subpopulation LAE - Zeichen der RV-Dysfunktion



4.2.1.5. Therapie

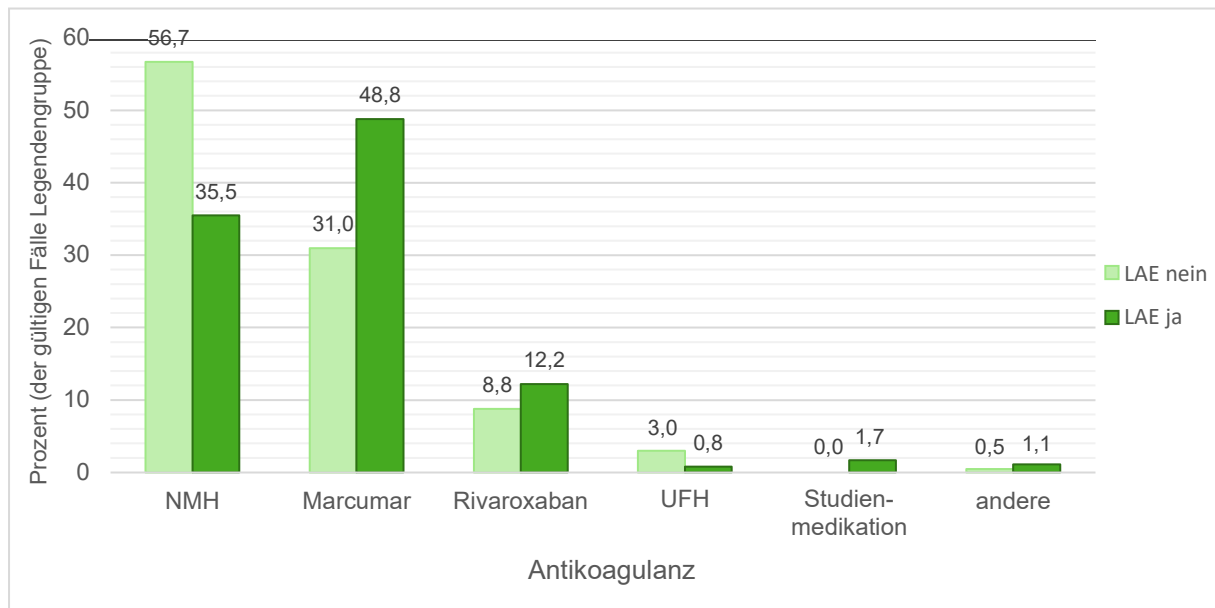
Allen PatientInnen mit nachgewiesener VT wurde im Studienzentrum eine medikamentöse Antikoagulation empfohlen. Wie bereits in Kapitel 3.2.2.1. beschrieben ist die Therapie zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung nur eingeschränkt beurteilbar. Nur die vom Untersuchenden empfohlene, beziehungsweise die im Rahmen einer stationären Versorgung initiierte Therapie konnte beurteilt werden. Für die Art der empfohlenen Antikoagulation konnten anhand der vorliegenden Dokumentation 726 gültige Fälle identifiziert werden, davon 361 Fälle mit und 365 Fälle ohne LAE.

35,5% der PatientInnen mit LAE (128) wurden initial mit NMH, 48,8% (176) mit Marcumar und 12,2% (44) mit Rivaroxaban antikoaguliert.

In der vergleichenden Analyse der Subpopulation ohne LAE zeigte sich, dass PatientInnen ohne LAE häufiger eine Monotherapie mit NMH erhielten (207; 56,7%) und seltener mit Marcumar (113; 31,0%) oder Rivaroxaban (32; 8,8%) behandelt wurden (Abbildung 24). Im durchgeführten exakten Test nach Fisher zeigte sich sowohl zwischen dem Vorliegen einer LAE und der Anwendung von NMH ($p < 0,001$) als auch der Anwendung von Marcumar ($< 0,001$) ein signifikanter Zusammenhang, nicht jedoch für die Nutzung von Rivaroxaban ($p = 0,146$).

Bei 13 PatientInnen mit LAE wurde eine medikamentöse Lysetherapie durchgeführt, bei 4 PatientInnen erfolgte die chirurgische Thrombektomie.

Abbildung 24: Subpopulation LAE - Antikoagulation



4.2.1.6. Komplikationen

An dieser Stelle können nur die Komplikationen berücksichtigt werden, die im Rahmen der Basisuntersuchung oder des entsprechenden stationären Aufenthalts festgestellt wurden. Eine Patientin entwickelte eine Phlegmasia coerulea dolens. Bei 18 PatientInnen wurde eine paradoxe Embolie diagnostiziert (siehe auch Kapitel 4.1.1.6). In keinem dieser Fälle lag gleichzeitig eine LAE vor.

4.2.2. Verlaufsuntersuchung

Nach der ausführlichen Darstellung der Verlaufsuntersuchung der Gesamtstudienpopulation in Kapitel 4.1.2. wird an dieser Stelle nur kurz auf die beobachteten Unterschiede zwischen den Subpopulationen zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung eingegangen.

189 PatientInnen mit und 268 PatientInnen ohne LAE nahmen an mehr als einer Untersuchung im Studienzentrum teil. Die Mediananzahl an Folgeuntersuchungen lag in beiden Gruppen bei 2. Vollständige Verlaufsuntersuchungen lagen für 41,3% der PatientInnen mit LAE (163; gültige Fälle 395) und 40,8% der PatientInnen ohne LAE (214; gültige Fälle 525) vor. Der Verlaufszeitraum war in der Subpopulation mit LAE (Medianzeitabstand 11,27 Monate) länger als in der Subpopulation ohne LAE (Medianzeitabstand 8,5 Monate).

Wie bereits zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung (vergleiche Kapitel 4.2.1.) war die Geschlechterverteilung in beiden Subpopulationen auch zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung ausgeglichen. Die PatientInnen mit LAE (Medianalter 63 Jahre; IQA 23 Jahre) waren weiterhin etwas älter als die PatientInnen ohne LAE (Medianalter 58 Jahre; IQA 25,5 Jahre).

Bereits bei der Basisuntersuchung gaben die PatientInnen mit LAE wesentlich seltener Thrombosesymptome an als die PatientInnen ohne LAE (vergleiche Kapitel 4.2.1.2.1.). Zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung bestanden bei 29,2% (61, gültige Fälle 209) der PatientInnen ohne LAE aber nur bei 13,5% (21, gültige Fälle 156) der PatientInnen mit LAE Beschwerden der unteren Extremität. Es wurden am häufigsten Schmerzen und eine Schwellungsneigung genannt. 4 PatientInnen (2,5%) mit LAE gaben zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung weiterhin Dyspnoe an.

In der sonographischen Kontrolluntersuchung zeigte sich die bekannte Thrombose bei 31,6% der PatientInnen mit LAE (48) regredient, in 65,1% der Fälle (99) zeigten sich die betroffenen Gefäße vollständig rekanalisiert. In 5 Fällen (3,3%) war es in der Zwischenzeit zu einem deutlichen Progress der VT oder einem Rezidiv gekommen (gültige Fälle 152). Bei 61 PatientInnen ließen sich postthrombotische Veränderungen der zuvor betroffenen Venensegmente nachweisen (38,9%, 157 gültige Fälle). Bei 82 PatientInnen zeigte sich ein venöser Reflux in den zuvor betroffenen oder angrenzenden Venenabschnitten (50,6%, 162 gültige Fälle).

In der Gruppe ohne LAE stellte sich der zeitliche Verlauf der bekannten VT ähnlich dar. Ein Progress beziehungsweise Rezidiv war jedoch häufiger (12; 5,9%; gültige Fälle 203). Die PatientInnen ohne LAE zeigten etwas seltener postthrombotische Veränderungen (54; 26,5%; gültige Fälle 204) oder Zeichen eines venösen Reflux (80; 39,0%; gültige Fälle 205).

Echokardiographische Verlaufskontrollen lagen nur bei 47 PatientInnen mit LAE vor. 16 PatientInnen (34%) zeigten weiterhin eine Dilatation des RV und 5 PatientInnen (10,6%) eine Einschränkung der RVEF.

Therapiedauer und - Adhärenz wurden bei allen 1203 zusätzlichen Untersuchungen erfasst. In der Subpopulation mit LAE standen 70,2% der PatientInnen (118; gültige Fälle 168) zum Zeitpunkt Ihrer letzten Untersuchung noch unter medikamentöser Antikoagulation, 89,0% (137, gültige Fälle 154) führten noch eine Kompressionstherapie durch. Wenn die Antikoagulation im Beobachtungszeitraum beendet wurde, fand dies in den meisten Fällen zwischen den Kontrolluntersuchungen statt. Die genaue Dauer der Antikoagulation konnte daher nur bei 34 PatientInnen mit LAE bestimmt werden. Die Mediandauer der Antikoagulation betrug 12 Monate (IQA 5 Monate). 70 PatientInnen mit LAE (31,3%; gültige Fälle 224) wurde eine zunächst zeitlich nicht begrenzte oder lebenslange Antikoagulation empfohlen. Bei 127 PatientInnen mit LAE wurde die aktuelle Medikation zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung dokumentiert. 66,1% der PatientInnen (84) nahmen Marcumar ein. Deutlich seltener wurde die Antikoagulation mit Rivaroxaban (25; 19,7%) und NMH (15; 11,8%) durchgeführt.

In der vergleichenden Analyse der Subpopulation ohne LAE, zeigte sich eine kürzere Antikoagulationsdauer. Nur 57,7% der PatientInnen ohne LAE (138; gültige Fälle 239) erhielten zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung noch eine medikamentöse Antikoagulation. Anhand der vorliegenden Dokumentation konnte die genaue Antikoagulationsdauer für 60 PatientInnen ohne LAE bestimmt werden. Die Mediandauer der Antikoagulation betrug 6 Monate (IQA 5 Monate). 49 PatientInnen (16,6%; gültige Fälle 295) wurde eine dauerhafte Antikoagulation empfohlen. In der Subpopulation ohne LAE wurde die Antikoagulation zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung am häufigsten mit Marcumar (70; 54,3%; gültige Fälle 129) und NMH (29; 22,5%) durchgeführt. 84,1% der PatientInnen ohne LAE (180; gültige Fälle 214) führten zum Zeitpunkt ihrer letzten Kontrolluntersuchung noch eine Kompressionstherapie durch.

Bei 17 PatientInnen kam es im Verlaufszeitraum zu einem Thromboserezidiv oder einem deutlichen Progress der bestehenden VT. In 12 Fällen waren PatientInnen der Subpopulation ohne LAE (5,9%; 203 gültige Fälle) und in 5 Fällen der Subpopulation mit LAE (3,3%, gültige Fälle 152) betroffen. Nur bei einer Patientin kam es im Beobachtungszeitraum zu einer erneuten LAE. Bei 21 PatientInnen wurde im Rahmen der Verlaufsuntersuchung ein PTS diagnostiziert. In 12 Fällen waren PatientInnen ohne (6,1% gültige 198) und in 9 Fällen PatientInnen mit LAE (5,7%, gültige Fälle 157) betroffen.

4.3. Subpopulation isoliert distale tiefe Venenthrombose

4.3.1. Basisuntersuchung

Im folgenden Kapitel wird die Gesamtstudienpopulation anhand der Lokalisation der VT in Subpopulationen unterteilt und vergleichend analysiert. Dabei bestimmt der proximalste betroffene Venenabschnitt die Gruppenzugehörigkeit. Es werden eine Untergruppe mit PDVT und eine Untergruppe mit IDVT unterschieden. Bei Beteiligung der Knieetage oder einer weiter proximal gelegenen Venengruppe erfolgt die Zuteilung zur Gruppe PDVT. ICMVT werden von dieser Analyse zunächst ausgeschlossen. Für bestimmte Fragestellungen erfolgt zusätzlich der Vergleich der PatientInnen mit Leitvenenthrombose (PDVT+IDVT) mit den PatientInnen mit ICMVT (vergleiche Kapitel 3.1.3.).

Eine Übersicht der demographischen und klinischen Charakteristika der Subpopulationen mit PDVT und IDVT sowie die Ergebnisse der statistischen Analyse sind in Tabelle 25 dargestellt.

Von den 920 untersuchten PatientInnen hatten 92,1% (847) eine Leitvenenthrombose, davon 59,1% (501) eine PDVT und 40,9% (346) eine IDVT. In 7,9% der Fälle (73) lag eine ICMVT vor.

50,9% der PatientInnen mit IDVT (176) und 49,3% der PatientInnen mit PDVT (247) waren weiblich. Im durchgeführten exakten Test nach Fisher zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Thromboselokalisation und dem Geschlecht ($p=0,675$).

Auch im Vergleich aller PatientInnen mit Leitvenenthrombose (weiblich 423; 49,9%) mit den PatientInnen mit ICMVT (weiblich 38; 52,1%) zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang (exakter Test nach Fisher; $p=0,807$).

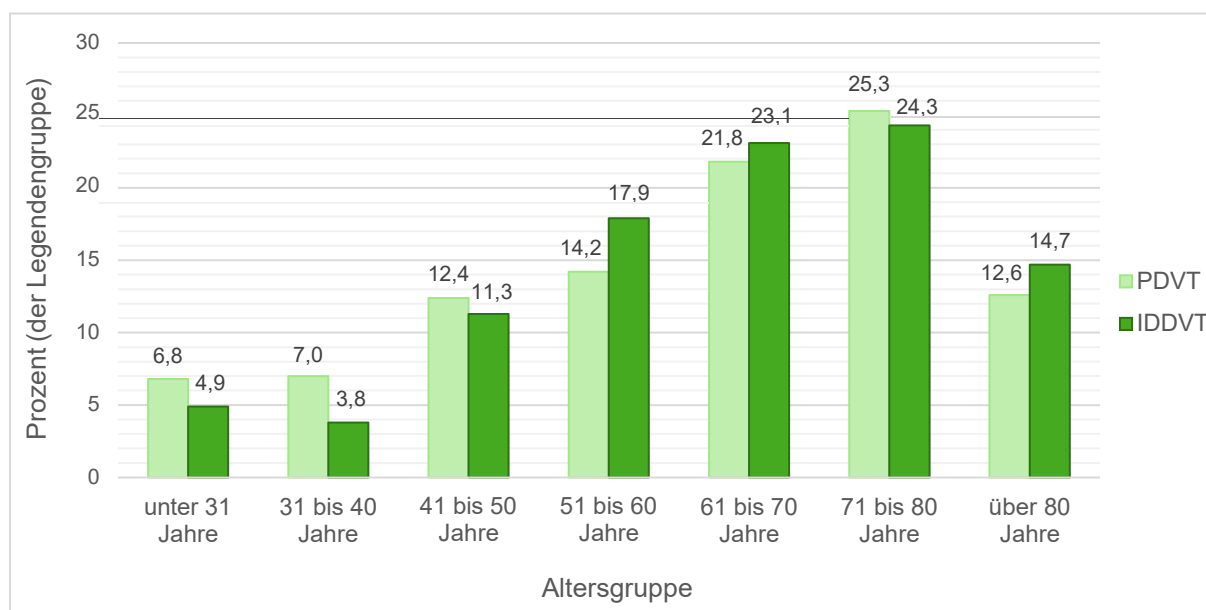
Das Medianalter der PatientInnen mit IDVT betrug 66 Jahre (IQA 21 Jahre) das mittlere Alter 63,6 Jahre (SA 15,9 Jahre). Die PatientInnen mit PDVT waren mit einem Medianalter von 65 Jahren (IQA 25 Jahre) und einem mittleren Alter von 61,9 Jahren (SA 17,4 Jahre) nur geringfügig jünger. Im durchgeführten Mann-Whitney-U-Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Alter zwischen den beiden Subpopulationen ($U=83358,5$; $Z=-0,947$; $p=0,344$). Eine Einteilung nach Altersgruppen zeigt Abbildung 25.

Im Vergleich aller PatientInnen mit Leitvenenthrombose (Medianalter 66 Jahre, IQA 23 Jahre) mit der Subpopulation mit ICMVT zeigte sich, dass die PatientInnen mit ICMVT mit einem Medianalter von 61 Jahren (IQA 27 Jahre) etwas jünger waren. Ein signifikanter Unterschied konnte jedoch nicht nachgewiesen werden (Mann-Whitney-U-Test, $U= 28596,5$; $Z=-1,065$; $p=0,287$).

Tabelle 25: Subpopulation IDDVT - demographische und klinische Charakteristika

	PDVT			IDDVT			Statistik
	Anzahl	%	gültige	Anzahl	%	gültige	p-Wert
Geschlecht - weiblich	247	49,3	501	176	50,9	346	0,675
Medianalter in Jahren	65 (IQA 25)		501	66 (IQA 21)		346	0,344
Thrombosesymptomatik	290	66,1	439	159	57,6	275	0,026
idiopathische VTE	158	34,6	456	103	34,7	297	1,0
unprovozierte VTE	37	8,1	456	20	6,7	297	0,055
Immobilisation	142	31,1	456	103	34,7	297	0,256
aktive Malignomerkkrankung	110	24,1	456	65	21,9	297	0,337
Trauma	78	17,1	456	73	24,6	297	0,012
Schwangerschaft/Wochenbett	21	4,6	456	5	1,7	297	0,747
Sexualhormoneinnahme	5	1,1	456	6	2,0	297	0,044
Thrombophilie	57	12,5	456	28	9,4	297	0,131
positive Familienanamnese	19	4,2	456	6	2,0	297	0,145
beidseitige Thrombose	120	26,0	462	75	23,1	325	0,402
isoliert linksseitige Thrombose	179	52,2	343	122	48,8	250	0,454
D-Dimer-Erhöhung	199	97,5	204	108	90,8	119	0,014
Median-D-Dimer in mg/l FEU	4,54 (IQA 7,35)		204	2,21 (IQA 3,77)		119	<0,001
Lungenarterienembolie	243	48,5	501	135	39,0	346	0,008
paradoxe Embolie	3	0,6	494	13	3,9	332	<0,001
Thromboserezidiv	8	4,0	198	7	4,9	144	1,0
postthrombotisches Syndrom	11	5,9	187	5	3,6	140	0,440
Verlaufsuntersuchung	200	39,9	501	146	42,2	346	0,523

Abbildung 25: Subpopulation IDDVT - Altersgruppen



4.3.1.1. Untersuchungsindikation

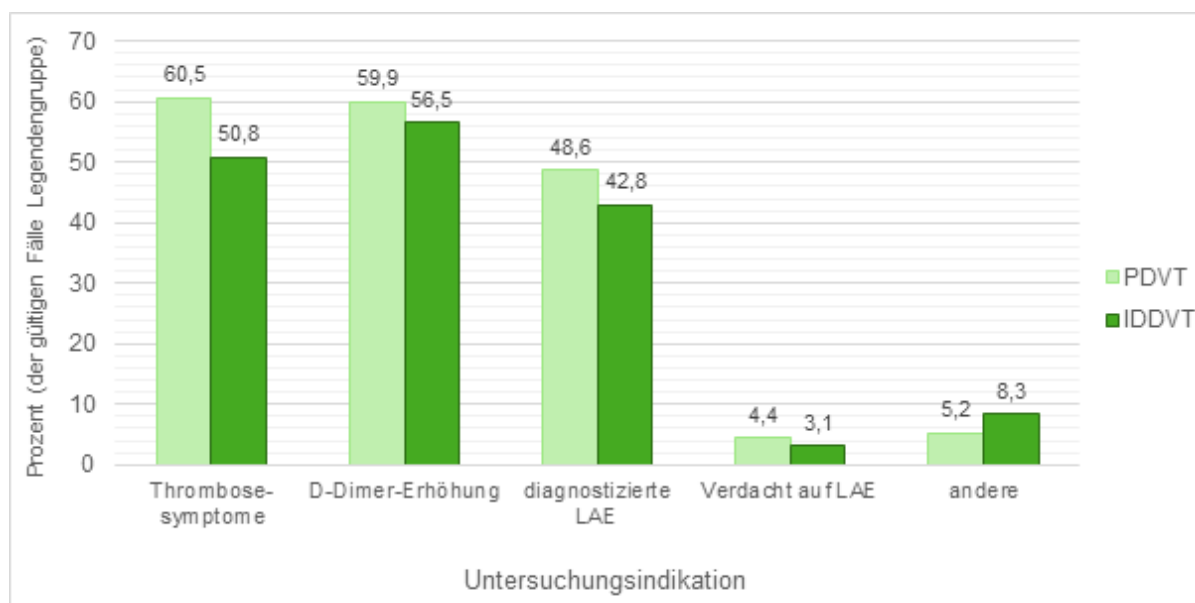
Analog zur Gesamtstudienpopulation wurde die Untersuchungsindikation auch für die Subpopulationen ausgewertet. Für diese Fragestellung konnten anhand der vorliegenden Dokumentation 792 gültige Fälle identifiziert werden, darunter 313 PatientInnen mit IDDVT und 479 PatientInnen mit PDVT. Mehrfachantworten waren möglich.

Bei den PatientInnen mit IDDVT lagen in 56,5% (177) der Fälle eine bekannte D-Dimer-Erhöhung (Einschränkungen siehe Kapitel 4.1.1.1.) und in 50,8% der Fälle (159) Thrombosesymptome vor. In 42,8% der Fälle (134) wurde bereits eine LAE diagnostiziert. In der Subpopulation mit PDVT waren bekannte D-Dimer-Erhöhrungen mit 59,9% (287), Thrombosesymptome mit 60,5% (290) und diagnostizierte LAE mit 48,6% (233) als Untersuchungsindikation häufiger (Abbildung 26).

In der vergleichenden Analyse der PatientInnen mit ICMVT (gültige Fälle 66) und der PatientInnen mit Leitvenenthrombose (gültige Fälle 792) zeigte sich, dass bei PatientInnen mit ICMVT Beschwerden am häufigsten zur duplexsonographischen Untersuchung führten (44; 66,7%). Eine D-Dimer-Erhöhrung (36; 54,5%) und diagnostizierte LAE (17; 25,8%) waren seltener als bei den PatientInnen mit Leitvenenthrombose (464; 58,6% respektive 367; 46,3%)

Die statistische Analyse der einzelnen Untersuchungsindikationen erfolgt in den Kapiteln 4.3.1.2., 4.3.1.4.2 und 4.3.1.6.

Abbildung 26: Subpopulation IDDVT - Untersuchungsindikation



4.3.1.2. Symptomatik Venenthrombose

Die bereits für die Gesamtstudienpopulation ausgewerteten Thrombosesymptome Schmerzen, Schwellung, Rötung, Überwärmung und livide Verfärbung wurden auch in Abhängigkeit der Thromboselokalisation analysiert. Für diese Fragestellung konnten anhand der vorliegenden Dokumentation 715 gültige Fälle identifiziert werden, darunter 275 Fälle mit IDDVT und 439 Fälle mit PDVT. Mehrfachantworten waren möglich.

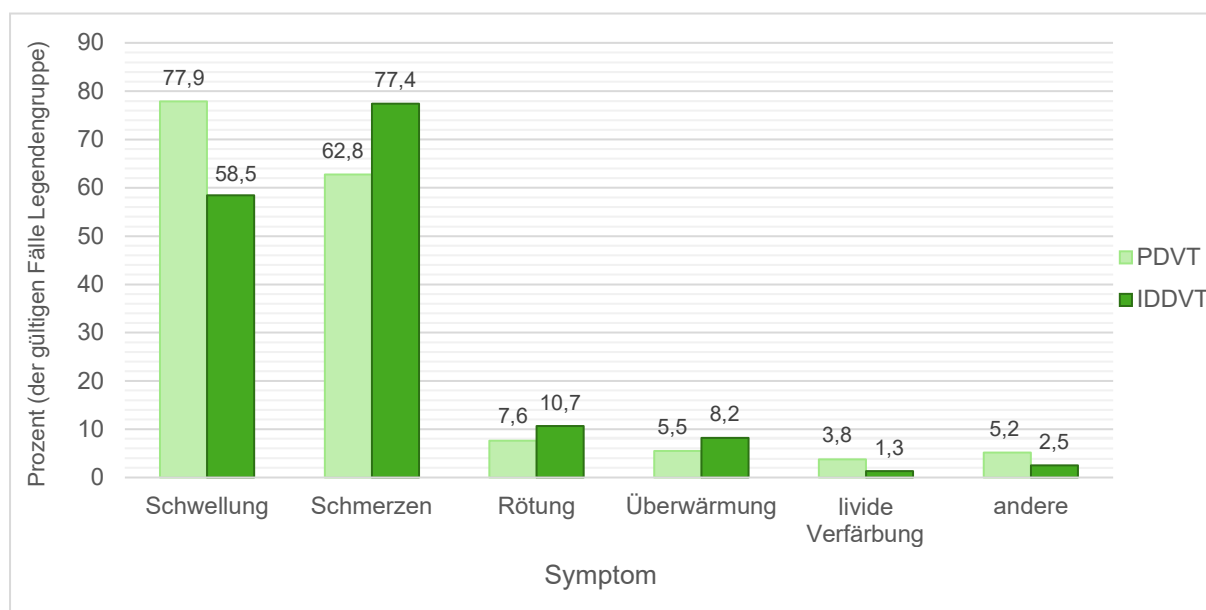
In der Subpopulation mit IDDVT gaben 57,6% der PatientInnen (159) Beschwerden der unteren Extremität an. Die symptomatischen PatientInnen gaben mit 77,4% der Fälle (124) am häufigsten Schmerzen an, gefolgt von einer Schwellung in 58,5% der Fälle (93).

In der Subpopulation mit PDVT waren Beschwerden mit 66,1% der Fälle (290) häufiger. Die symptomatischen PatientInnen gaben eine Schwellung (226; 77,9%) häufiger als Schmerzen (182; 62,8%) an (Abbildung 27).

Im durchgeführten exakten Test nach Fisher zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Thromboselokalisation und dem Vorhandensein von Symptomen ($p=0,026$). Ebenso war der Zusammenhang zwischen der Thromboselokalisation und dem Vorhandensein einer Schwellung signifikant ($p<0,001$).

In der vergleichenden Analyse nach Thromboseart zeigte sich, dass PatientInnen mit ICMVT (gültige Fälle 60) mit 73,3% (44) häufiger Beschwerden angaben als PatientInnen mit Leitvenenthrombose (449; 62,8%, gültige Fälle 715). Bei den symptomatischen PatientInnen mit ICMVT standen Schmerzen (36; 81,8%) im Vordergrund, während bei den PatientInnen mit Leitvenenthrombose eine Schwellung (319; 71,0%) häufiger war. Im durchgeführten exakten Test nach Fisher zeigte sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Thromboseart und dem Vorliegen von Symptomen ($p=0,124$).

Abbildung 27: Subpopulation IDDVT - Symptomatik VT



4.3.1.3. Risikofaktoren

Die Einteilung der Risikofaktoren orientiert sich wie bereits in Kapitel 3.2.2.1. erläutert auch an dieser Stelle an den Empfehlungen von Kearon und Kollegen (Kearon et al. 2016a). Anhand der vorhandenen Dokumentation konnten für diese Fragestellung 753 gültige Fälle identifiziert werden, davon 297 Fälle mit IDDVT und 456 Fälle mit PDVT. Mehrfachantworten waren möglich.

In der Untergruppe mit IDDVT konnten in 103 Fällen (34,7%) keine Risikofaktoren identifiziert werden. In der Patientengruppe mit Risikofaktoren (194 gültige Fälle) lagen umweltbezogene Risikofaktoren mit 89,2% (173) häufiger vor als persönliche Risikofaktoren (33; 17,0%). Die häufigsten umweltbezogenen Risikofaktoren waren Immobilisation (103; 59,5%) und Trauma (73; 42,2%) (Tabelle 26).

In der Untergruppe mit PDVT konnten in 158 Fällen (34,6%) keine Risikofaktoren identifiziert werden. In der Patientengruppe mit Risikofaktoren (289 gültige Fälle) waren persönliche Risikofaktoren mit 24,2% (72) etwas häufiger als bei den PatientInnen mit IDDVT, umweltbezogene Risikofaktoren mit 86,6% (258) etwa gleich häufig. Auch bei den PatientInnen mit PDVT war die Immobilisation der häufigste umweltbezogene Risikofaktor (142; 55,0%), an zweiter Stelle standen jedoch Malignomkrankungen (110; 42,6%).

Im durchgeführten exakten Test nach Fisher konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Thromboselokalisation und dem Vorliegen eines Traumas gezeigt werden ($p=0,012$). Bei den anderen umweltbezogenen Risikofaktoren konnte hingegen kein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden (Tabelle 27).

Anamnestische VTE lagen bei 15,8% der PatientInnen mit IDDVT und bei 29,2% der PatientInnen mit PDVT vor. Im durchgeführten exakten Test nach Fisher zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Thromboselokalisation und dem Vorliegen vorausgegangener VTE ($p<0,001$) bei kleiner Effektstärke ($\phi=0,155$).

Tabelle 26: Subpopulation IDDVT - Risikofaktoren

IDDVT	bekannte Risikofaktoren (gültige Fälle 297)	+	194 65,3%	persönliche Risikofaktoren*	33 17,0%	Thrombophilie*	28 87,5%		
						Positive Familienanamnese*	6 18,8%		
						umweltbedingte Risikofaktoren*	173 89,2%	Immobilisation*	103 59,5%
								Malignomerkrankung*	65 37,6%
								Trauma*	73 42,2%
								Sexualhormoneinnahme*	6 3,5%
								Schwangerschaft/Wochenbett*	5 2,9%
-	103 34,7%								
PDVT	bekannte Risikofaktoren (gültige Fälle 456)	+	298 65,4%	persönliche Risikofaktoren*	72 24,2%	Thrombophilie*	57 79,2%		
						Positive Familienanamnese*	19 26,4%		
						umweltbedingte Risikofaktoren*	258 86,6%	Immobilisation*	142 55,0%
								Malignomerkrankung*	110 42,6%
								Trauma*	78 30,2%
								Sexualhormoneinnahme*	21 8,1%
								Schwangerschaft/Wochenbett*	5 1,9%
-	158 34,6%								

Prozentangabe: % der gültigen Fälle der jeweiligen Obergruppe

*Mehrfachnennungen möglich

Tabelle 27: Subpopulation IDDVT/ICMVT - univariate Analyse Risikofaktoren

Risikofaktor	Thromboselokalisierung		Test n. Fisher	Thromboseart		Test n. Fisher
	PDVT	IDDVT	p-Wert	Leitvenen	ICMVT	p-Wert
idiopathische VTE	34,6%	34,7%	1,0	34,7%	47,9%	0,028
unprovozierte VTE	8,1%	6,7%	0,055	13,1%	11,4%	0,853
Immobilisation	31,1%	34,7%	0,256	35,0%	21,2%	0,029
aktive Malignomerkrankung	24,1%	21,9%	0,337	22,3%	14,3%	0,131
Trauma	17,1%	24,6%	0,012	19,7%	22,9%	0,532
Schwangerschaft/Wochenbett	4,6%	1,7%	0,747	2,4%	0,0%	1,0
Sexualhormoneinnahme	1,1%	2,0%	0,044	6,7%	5,4%	1,0
Thrombophilie	12,5%	9,4%	0,131	10,0%	11,0%	0,839
positive Familienanamnese	4,2%	2,0%	0,145	3,1%	1,4%	0,715

Prozentangabe: % der gültigen Fälle der X-Achsen-Gruppe

In der vergleichenden Analyse der Subpopulation mit Leitvenenthrombose (gültige Fälle 753) und der Subpopulation mit ICMVT (gültige Fälle 71) zeigte sich, dass bei den PatientInnen mit ICMVT mit 47,9% (34) deutlich häufiger idiopathische VT vorlagen als bei den PatientInnen mit Leitvenenthrombose (261; 34,7%). Im durchgeführten exakten Test nach Fisher zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Thromboseart und dem Vorliegen von Risikofaktoren ($p=0,028$) bei kleiner Effektstärke ($\phi=0,077$) (Tabelle 27).

4.3.1.4. Diagnostik

4.3.1.4.1. Diagnostik Venenthrombose

Vollständige sonographische Untersuchungen des Venensystems beider Beine lagen bei 788 PatientInnen mit Leitvenenthrombosen vor, darunter 325 PatientInnen mit IDVT und 462 PatientInnen mit PDVT.

In der Subpopulation mit IDVT lag in 23,1% der Fälle (75) eine beidseitige VT vor. Bei den PatientInnen mit einseitiger Thrombose (gültige Fälle 250) war die rechte Seite in 51,2% der Fälle (128) und die linke Seite in 48,8% der Fälle (122) betroffen.

In der Subpopulation mit PDVT lagen mit 26,0% (120) etwas häufiger beidseitige VT vor. Die Verteilung auf die betroffenen Seiten war mit 47,8% (164) rechts und 52,2% (179) links ähnlich (343 gültige Fälle).

Im durchgeführten exakten Test nach Fisher konnte weder für die Anzahl betroffener Extremitäten ($p=0,402$) noch für die betroffene Seite ($p=0,454$) ein signifikanter Zusammenhang mit der Thromboselokalisation gezeigt werden.

In der vergleichenden Analyse in Abhängigkeit der Thromboseart zeigte sich, dass bei PatientInnen mit ICMVT mit 5,9% der Fälle (4; gültige Fälle 68) deutlich seltener beidseitige VT vorlagen als bei PatientInnen mit Leitvenenthrombosen (195; 24,7%; gültige Fälle 788). Im durchgeführten exakten Test nach Fisher zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Thromboseart und der Anzahl betroffener Seiten ($p<0,001$).

4.3.1.4.2. D-Dimer-Diagnostik

Wie bereits in Kapitel 3.2.2.1. beschrieben, wurden zur besseren Vergleichbarkeit nur D-Dimer-Werte ausgewertet, die mit dem Innovance D-Dimer-Verfahren erhoben wurden. Diese lagen bei 323 PatientInnen mit Leitvenenthrombose vor, darunter 119 Fälle mit IDVT und 204 Fälle mit PDVT.

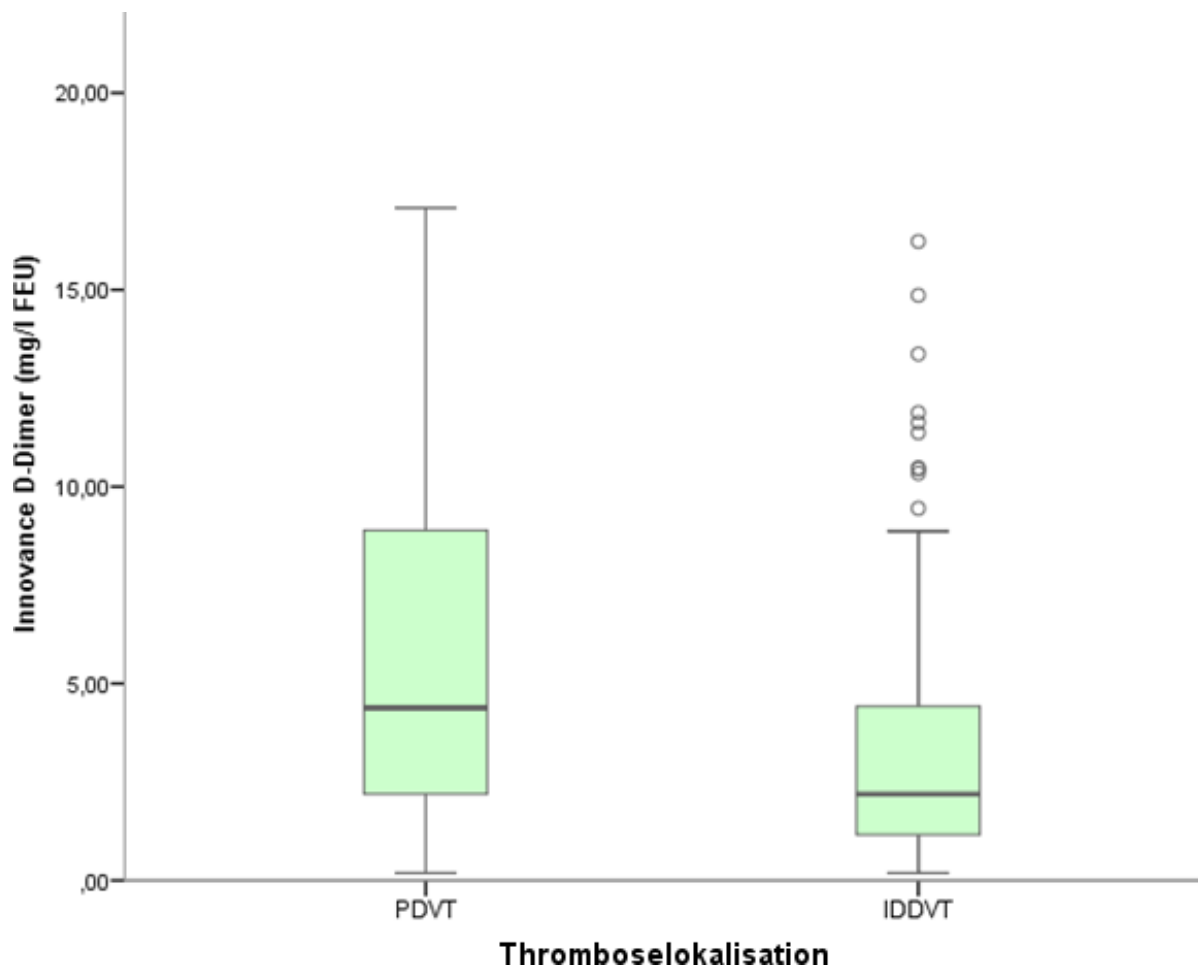
Der Medianwert des D-Dimers lag in der Subpopulation mit IDVT bei 2,21 mg/l FEU (IQA 3,77 mg/l FEU), der Mittelwert bei 3,62 mg/l FEU (SA 3,74). In 11 Fällen (9,2%) war der bestimmte D-Dimer normwertig ($<0,5$ mg/l FEU).

Bei den PatientInnen mit PDVT war der Medianwert mit 4,54 mg/l FEU deutlich höher (IQA 7,35 mg/l FEU). Der Mittelwert lag bei 8,93 mg/l FEU (SA 17,00). Bei 5 PatientInnen (2,5%) lag der D-Dimer-Wert im Normbereich (Abbildung 28).

Im durchgeführten Mann-Whitney-U-Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied der D-Dimer-Werte zwischen den Subpopulationen ($U=7378,5$; $Z=-5,879$; $p<0,001$).

In der vergleichenden Analyse der Subpopulation mit Leitvenenthrombose (gültige Fälle 524) und der Subpopulation mit ICMVT (gültige Fälle 44), zeigten sich bei den PatientInnen mit ICMVT deutlich niedrigere D-Dimer-Werte (Medianwert 1,48 mg/l FEU, IQA 2,85 mg/l FEU) als bei den PatientInnen mit einer Leitvenenthrombose (Medianwert 3,97 mg/l FEU, IQA 6,73 mg/l FEU). Bei 20,7% der PatientInnen mit ICMVT (6) lag der D-Dimer-Wert im Normbereich. Auch hier zeigte sich im durchgeführten Mann-Whitney-U-Test ein signifikanter Unterschied der D-Dimer-Werte zwischen den Subpopulationen ($U=2692,5$; $Z=-3,793$; $p<0,001$).

Abbildung 28: Subpopulation IDDVT - D-Dimer-Werte



* für eine übersichtlichere graphische Darstellung wurden Extremwerte (D-Dimer > 17,1 mg/l FEU) ausgeschlossen

4.3.1.5. Therapie

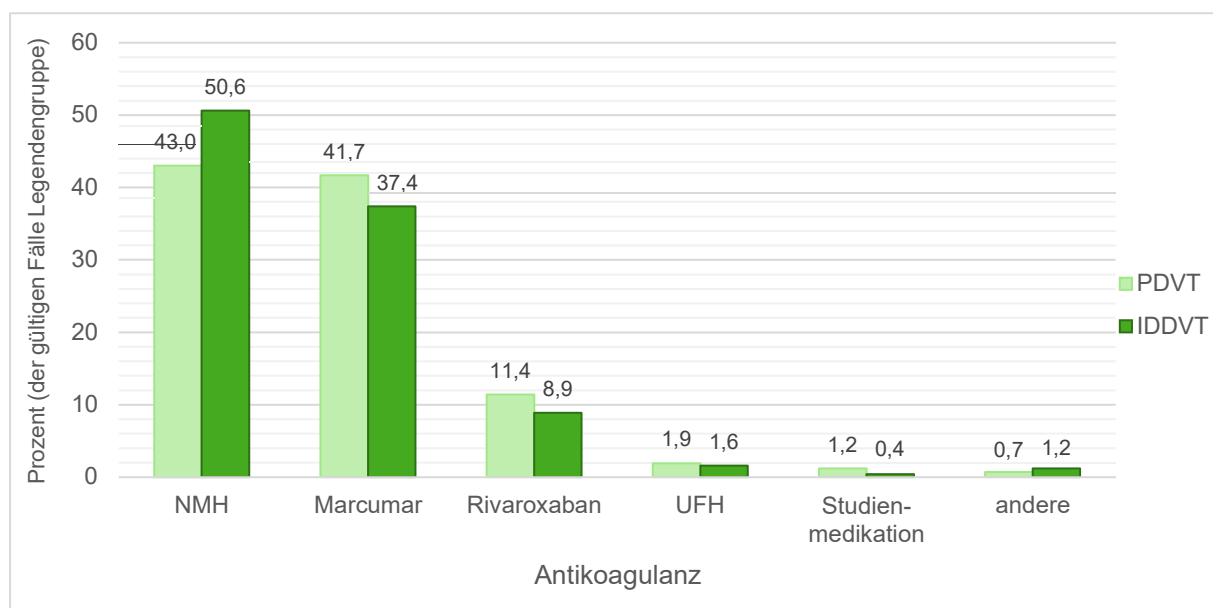
Wie bereits in Kapitel 3.1.1.2. beschrieben, kann für die Auswertung der Therapie zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung nur die von den Untersuchenden empfohlene, beziehungsweise die während eines stationären Aufenthalts initiierte Therapie berücksichtigt werden. Allen untersuchten PatientInnen wurde eine medikamentöse Antikoagulation empfohlen. In 669 Fällen mit einer Leitvenenthrombose kann anhand der vorliegenden Dokumentation eine Aussage über die Art der Antikoagulation getroffen werden, darunter 257 PatientInnen mit IDDVT und 412 PatientInnen mit PDVT.

In der Subpopulation mit IDDVT wurden 50,6% (130) der PatientInnen initial mit NMH, 37,4% (96) mit Marcumar und 8,9% (23) mit Rivaroxaban behandelt. Nur in 8 Fällen wurde ein anderes Antikoagulanzen verwendet.

In der vergleichenden Analyse der Subpopulation mit PDVT zeigte sich, dass diese Patientengruppe seltener ausschließlich mit NMH (177; 43,0%) behandelt wurde und eine Therapie mit oralen Antikoagulanzen (Marcumar 172; 41,7%; Rivaroxaban 47; 11,4%) häufiger initiiert wurde (Abbildung 29). Im durchgeführten exakten Test nach Fisher zeigte sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Thromboselokalisation und der Anwendung von NMH ($p=0,056$), Marcumar ($p=0,292$) oder Rivaroxaban ($p=0,364$).

In der vergleichenden Analyse der Subpopulation mit Leitvenenthrombose (gültige Fälle 669) und der Subpopulation mit ICMVT (gültige Fälle 57) zeigte sich, dass PatientInnen mit ICMVT mit 49,1% (28) häufiger ausschließlich mit NMH behandelt wurden als PatientInnen mit einer Leitvenenthrombose (307; 45,9%). Eine Therapie mit Marcumar wurde bei PatientInnen mit ICMVT seltener (21; 36,8%) angewandt (Leitvenenthrombose 268; 40,1%). Dennoch zeigte der durchgeführte exakte Test nach Fisher auch an dieser Stelle keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Thromboseart und den verwendeten Antikoagulanzen (NMH $p=0,679$; Marcumar $p=0,675$; Rivaroxaban $p=1,0$).

Abbildung 29: Subpopulation IDDVT - Antikoagulation



4.3.1.6. Komplikationen

An dieser Stelle können nur die Komplikationen der VT berücksichtigt werden, die bereits zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung bekannt waren.

Bei 39,0% der PatientInnen mit IDDVT (135, gültige Fälle 346) wurde eine LAE diagnostiziert. Bei den PatientInnen mit PDVT waren LAE mit 48,5% (243, gültige Fälle 501) deutlich häufiger. Im durchgeführten exakten Test nach Fisher zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Thromboselokalisation und dem Vorliegen einer LAE ($p=0,008$, $\phi=0,094$).

Auch im Vergleich der PatientInnen mit ICMVT und der PatientInnen mit einer Leitvenenthrombose zeigte sich ein deutlicher Unterschied in der Häufigkeit von LAE. Diese lagen bei PatientInnen mit ICMVT mit 23,3% der Fälle (17; gültige Fälle 73) signifikant seltener ($p < 0,001$; $\phi = 0,117$) vor als bei PatientInnen mit Leitvenenthrombose (378; 44,5%, gültige Fälle 847).

Darüber hinaus trat bei einer Patientin mit PDVT und nahezu vollständigem Verschluss der venösen Strombahn der rechten Extremität, eine Phlegmasia coerulea dolens auf. In 18 Fällen kam es zu einer paradoxen Embolie. Drei der betroffenen PatientInnen (0,6%, gültige Fälle 494) hatten eine PDVT, 13 eine IDDVT (3,6%, gültige Fälle 332) und 2 eine ICMVT (2,9%, gültige Fälle 70).

4.3.2. Verlaufsuntersuchung

Kapitel 4.1.2. bietet eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse der Verlaufsuntersuchung der Gesamtstudienpopulation. An dieser Stelle wird deshalb nur kurz auf die beobachteten Unterschiede zwischen den Subpopulationen zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung eingegangen. 169 PatientInnen mit IDDVT, 253 PatientInnen mit PDVT und 36 PatientInnen mit ICMVT nahmen an mehr als einer Untersuchung im Studienzentrum teil. Die Mediananzahl an Folgeuntersuchungen lag in allen Untergruppen bei 2.

Vollständige Verlaufsuntersuchungen lagen bei 42,2% der PatientInnen mit IDDVT (146, gültige Fälle 346) und bei 39,9% der PatientInnen mit PDVT (200; gültige Fälle 501) vor. Der Verlaufszeitraum war in beiden Subpopulationen ähnlich (Medianwert PDVT 9,2 Monate, IDDVT 9,3 Monate). Wie bereits zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung war die Geschlechtsverteilung in beiden Untergruppen ausgeglichen. Das Medianalter lag in der Subpopulation mit IDDVT und Verlaufsuntersuchung bei 61 Jahren (IQA 23,5 Jahre) und in der Subpopulation mit PDVT und Verlaufsuntersuchung bei 59 Jahren (IQA 24,75 Jahre). In der Patientengruppe mit ICMVT (gültige Fälle 73) lag in 42,5% der Fälle (31) eine vollständige Verlaufsuntersuchung vor. Der Medianzeitabstand der Verlaufsuntersuchungen lag bei 10,47 Monaten. 54,8% der PatientInnen (17) mit ICMVT und Verlaufsuntersuchung waren weiblich. Das Medianalter lag auch zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung mit 56 Jahren (IQA 24) unter dem der PatientInnen mit einer Leitvenenthrombose (Medianalter 60 Jahre, gültige Fälle 346).

Thrombosesymptome waren bereits zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung in der Subpopulation mit IDDVT seltener als in der Subpopulation mit PDVT. Nur 20,1% (28, gültige Fälle 139) der PatientInnen mit IDDVT gaben zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung Beschwerden der unteren Extremität an. Die symptomatischen PatientInnen gaben am häufigsten Schmerzen (60,7%; 17) und eine Schwellungsneigung (53,6%; 15) an. PatientInnen mit PDVT hatten mit 24,5% (48; gültige Fälle 196) häufiger Beschwerden. Sie waren am häufigsten von einer Schwellungsneigung (29; 60,4%) betroffen.

Im Rahmen der sonographischen Kontrolluntersuchung zeigten sich die bekannten IDDVT in 31,2% der Fälle (44) regredient und in 63,1% der Fälle vollständig rekanalisiert. Ein deutlicher Thromboseprogress beziehungsweise ein Rezidiv trat in 4,9% der Fälle (7) auf (gültige Fälle 144). 41 PatientInnen (29,1%; 141 gültige Fälle) zeigten postthrombotische Veränderungen

der zuvor betroffenen Venenabschnitte. Bei 58 PatientInnen (40,8%; 142 gültige Fälle) wurde ein venöser Reflux der zuvor betroffenen oder angrenzenden Venenabschnitte beschrieben.

In der vergleichenden Analyse der PatientInnen mit PDVT zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Ein Progress der bekannten VT beziehungsweise ein Rezidiv trat bei 8 PatientInnen (4,0%) auf. Postthrombotische Veränderungen waren mit 33,3% (64; gültige Fälle 192) und ein venöser Reflux mit 45,4% (89; 196 gültige Fälle) häufiger.

In der vergleichenden Analyse der Subpopulation mit Leitvenenthrombose (gültige Fälle 327) und der Subpopulation mit ICMVT (gültige Fälle 27) zeigte sich, dass ICMVT mit 77,8% (21) zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung häufiger vollständig rekanalisiert waren als Leitvenenthrombosen (213; 65,1%). Ein Progress der bestehenden VT oder ein Rezidiv trat bei 2 PatientInnen (7,4%) mit ICMVT auf.

Therapiedauer und - Adhärenz wurden für alle 1203 zusätzlichen Untersuchungen erfasst.

In der Subpopulation mit IDTVT standen 53,8% der PatientInnen (77; gültige Fälle 143) zum Zeitpunkt Ihrer letzten Untersuchung noch unter medikamentöser Antikoagulation, 82,2% (106; gültige Fälle 129) führten noch eine Kompressionstherapie durch. Wenn die Antikoagulation bereits beendet wurde, fand dies in der Mehrzahl der Fälle zwischen den Kontrolluntersuchungen statt. Die genaue Dauer der Antikoagulation ist daher nur bei 44 PatientInnen mit IDTVT bekannt. Die Mediandauer der Antikoagulation betrug 6,5 Monate (IQA 6,75 Monate). 26 PatientInnen (14,3%) wurde eine zunächst zeitlich nicht begrenzte oder lebenslange Antikoagulation empfohlen. Bei 97 PatientInnen mit IDTVT wurde die aktuelle Medikation zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung dokumentiert. 57,7% der PatientInnen (56) nahmen Marcumar ein. Deutlich seltener wurde die Antikoagulation mit Rivaroxaban (16; 16,5%) und NMH (21; 21,6%) durchgeführt.

In der vergleichenden Analyse der Subpopulation mit PDVT zeigte sich eine deutlich längere Antikoagulationsdauer. 72,5% der PatientInnen mit PDVT (169; gültige Fälle 233) erhielten zum Zeitpunkt der letzten Kontrolluntersuchung noch eine medikamentöser Antikoagulation. Anhand der vorliegenden Dokumentation konnte die genaue Antikoagulationsdauer nur für 34 PatientInnen mit PDVT bestimmt werden. Die Mediandauer der Antikoagulation betrug 9 Monate (IQA 7 Monate). 89 PatientInnen (29,9%) wurde eine dauerhafte Antikoagulation empfohlen. Auch in der Subpopulation mit PDVT wurde die Antikoagulation zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung am häufigsten mit Marcumar (83; 60,1%; gültige Fälle 138) durchgeführt. 90,0% der PatientInnen mit PDVT (190; gültige Fälle 211) führten zum Zeitpunkt ihrer letzten Kontrolluntersuchung noch eine Kompressionstherapie durch.

Bei den PatientInnen mit ICMVT war die Antikoagulationsdauer am kürzesten. Nur 32,3% der PatientInnen dieser Subpopulation (19; gültige Fälle 31) erhielten bei Ihrer letzten Kontrolluntersuchung noch eine medikamentöser Antikoagulation (Leitvenenthrombose 246; 65,4%; gültige Fälle 376). Bei 16 PatientInnen konnte die genaue Antikoagulationsdauer anhand der vorliegenden Dokumentation bestimmt werden. Die Mediandauer der Antikoagulation betrug 4,5 Monate (Leitvenenthrombose 8 Monate). Bei den verwandten Antikoagulanzen bestanden keine Unterschiede zu den PatientInnen mit Leitvenenthrombose.

15 PatientInnen mit einer Leitvenenthrombose erlitten im Verlaufszeitraum ein Thromboserezidiv oder einen deutlichen Progress der bestehenden VT. In 8 Fällen waren PatientInnen mit PDVT (4,0%; 198 gültige Fälle) und in 7 Fällen PatientInnen mit IDTVT (4,9%, gültige Fälle 144) betroffen. Bei 16 PatientInnen mit einer Leitvenenthrombose wurde im Rahmen der Verlaufsuntersuchung ein PTS diagnostiziert. In 11 Fällen waren PatientInnen

mit PDVT (5,9% gültige 187) und in 5 Fällen PatientInnen mit IDDVT (3,6%, gültige Fälle 140) betroffen.

Bei 2 PatientInnen mit ICMVT wurde im Verlaufszeitraum ein Thromboserezidiv und bei 5 PatientInnen ein PTS diagnostiziert (gültige Fälle 27). Aufgrund der geringen Anzahl gültiger Fälle, wurde von einer univariaten Analyse im Vergleich mit der Subpopulation mit Leitvenenthrombose abgesehen.

5. Diskussion

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung kritisch mit denen ähnlicher Studien verglichen. Dabei orientiert sich die Vergleichsdarstellung an der Ergebnisdarstellung in Kapitel 4, einschließlich der Einteilung der Studienpopulation in Subpopulationen (Kapitel 5.1.). Es werden stets zuerst die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zusammengefasst, dann die Ergebnisse der Vergleichsstudien dargestellt und schließlich Stärken und Schwächen der Arbeiten diskutiert.

Anschließend wird die Methodik der vorliegenden Arbeit in Bezug auf Stichprobenerstellung, Datenerhebung, Untersuchungszeitpunkte und statistische Analyse kritisch beleuchtet. Auf dieser Basis werden schließlich Vorschläge für zukünftige Untersuchungen entwickelt, die benötigt werden, um sich den noch viel diskutierten Fragen bezüglich der Relevanz von IDVT und ICMVT zu nähern (Kapitel 5.2.).

5.1. Ergebnisdiskussion

5.1.1. Gesamtstudienpopulation

Tabelle 28 bietet eine Übersicht über die Studien die zum Vergleich mit der Gesamtstudienpopulation der vorliegenden Arbeit herangezogen wurden.

Tabelle 28: Gesamtstudienpopulation - Studienübersicht Diskussion

Studie	Studiendesign	Kohorte	Population	Rekrutierung	Literatur
DVT FREE-Studie	prospektive Kohortenstudie, multicenter	VT unt. Extr. ± LAE	n= 5.451	2001 - 2002	Goldhaber und Tapson 2004
GARFIELD VTE-Register	prospektive Registerstudie, multicenter	VT ob./unt. Extr.; LAE ± VT	n=10.685	2014 - 2017	Agno et al. 2019 Schellong et al. 2019
MASTER-Register	prospektive Registerstudie multicenter	VT ob./unt. Extr.; LAE ± VT	n=2.119	2002 - 2004	Agnelli et al. 2008 Verso et al. 2012
Piazza et al. 2008	prospektive Registerstudie multicenter	VT ob./unt. Extr. ± LAE.	n=4.486	2001 - 2002	Piazza et al. 2008
PREFER in VTE-Register	prospektive Registerstudie multicenter	VT unt. Extr.; LAE ± VT	n=3.455	2013 - 2014	Cohen et al. 2017
Q-VTE-Studie	retrospektive Kohortenstudie Registerdaten	VT unt. Extr. ± LAE	n=67.354	2000 - 2009	Tagalakakis et al. 2013
RIETE-Register	prospektive Registerstudie multicenter	VT unt. Extr.; LAE ± VT	n= 13.011	2001 - 2005	López-Jiménez et al. 2006
Worcester DVT-Studie	retrospektive Kohortenanalyse	VT unt. Extr.; LAE ± VT	n= 405	1985 - 1986	Anderson et al. 1991
Worcester VTE - Studie	retrospektive Kohortenanalyse	VT ob./unt. Extr.; LAE ± VT	n=1.567	1999, 2001, 2003	Spencer et al. 2009

Der Fokus wurde auf größere Kohorten- und Registerstudien gelegt, die PatientInnen mit VTE einschlossen. Die Art der eingeschlossenen VTE variierte dabei zwischen den Studien. Ein Teil der Untersuchungen fokussierte sich, wie die vorliegende Arbeit, auf PatientInnen mit VT der unteren Extremität mit oder ohne LAE. Ein Teil der Studien schloss jedoch auch PatientInnen mit VT der oberen Extremität oder PatientInnen mit LAE ohne nachgewiesene VT ein, wodurch die Vergleichbarkeit mit der vorliegenden Untersuchung abnahm (vergleiche Tabelle 28). Um spezifische Aspekte dieser Arbeit abzugleichen mussten zum Teil auch kleinere oder ältere Studien herangezogen werden.

5.1.1.1. Demographische Daten

Für die vorliegende Arbeit wurden 920 PatientInnen mit VT der unteren Extremität untersucht. Das mittlere Alter lag bei 62,5 Jahren (SA 16,7 Jahre). Ältere PatientInnen waren deutlich häufiger von VT betroffen. 60,3% der PatientInnen waren älter als 60 Jahre, 37,6% älter als 70 Jahre. Die Geschlechtsverteilung war ausgeglichen, 50,1% der untersuchten PatientInnen waren weiblich, 49,9% männlich. (vergleiche Kapitel 4.1.1.).

Die demographischen Charakteristika der Patientenkollektive der Vergleichsstudien sind in Tabelle 29 zusammengefasst.

In den aufgeführten Studien lag das mittlere Alter bei ähnlichen Werten wie in der vorliegenden Untersuchung (vergleiche Tabelle 29). In zwei Studien erfolgte eine Einteilung in Altersgruppen ähnlich der dieser Arbeit. In der Q-VTE-Studie lag der Anteil der über Sechzigjährigen bei 66,5% (Tagalakakis et al. 2013), im MASTER-Register bei 55,0% (Verso et al. 2012). Auch in den populationsbasierten Studien zeigte sich eine deutliche Zunahme der Inzidenz von VTE mit steigendem Alter. Spencer et al. (2009) ermittelten in der Worcester VTE-Studie eine Inzidenz von 37 pro 100.000 Einwohnern für die Altersgruppe unter 55 Jahren und von 518 pro 100.000 Einwohnern für die Altersgruppe über 75 Jahren.

In den meisten zum Vergleich herangezogenen Studien waren Frauen etwas häufiger von VT betroffen als Männer oder das Verhältnis war, wie in der vorliegenden Arbeit, ausgeglichen (vergleiche Tabelle 29).

Insgesamt sind die demographischen Charakteristika der Vergleichsstudienpopulationen und der Gesamtstudienpopulation der vorliegenden Arbeit ähnlich. Auch die Zunahme der VTE-Häufigkeit im Alter zeigt sich in allen Arbeiten. Die höchste Vergleichbarkeit besteht aufgrund der Definition der Studienpopulationen mit den Arbeiten von Tagalakakis et al. (2013) sowie Goldhaber und Tapson (2004). Beide Studien untersuchten PatientInnen mit VT der unteren Extremität unabhängig vom Vorliegen einer LAE. Alle anderen Studien schlossen auch PatientInnen mit LAE ohne VT oder PatientInnen mit Thrombosen der oberen Extremität ein (vergleiche Tabelle 28). Eine Berechnung von Inzidenzen war aufgrund des Studiendesigns in der vorliegenden Arbeit nicht möglich. Ein Vergleich mit populationsbasierten Studien ist daher nur begrenzt möglich.

Tabelle 29: Gesamtstudienpopulation - Studienübersicht Demographie

	Literatur	Alter (in Jahren) Mittelwert (SA)	Geschlecht - weiblich
DVT FREE-Studie	Goldhaber und Tapson 2004	64 (17)	53,1 %
GARFIELD VTE-Register	Schellong et al. 2019	58,6 (16,9)	49,8 %
MASTER-Register	Verso et al. 2012	59,3 (18,1)	50,2 %
PREFER in VTE - Register	Cohen et al. 2017	60,8 (16,9)	47,0 %
Worcester VTE-Studie	Spencer et al. 2009	64,6 (-)	55,9 %
Q-VTE-Studie	Tagalakis et al. 2013	-	55,9 %

5.1.1.2. Symptomatik Venenthrombose

Beschwerden der unteren Extremität bestanden bei 63,6% der für die vorliegende Arbeit untersuchten PatientInnen. Entsprechend lag in 36,4% der Fälle eine asymptomatische VT vor. 44,5% der untersuchten PatientInnen gaben eine Schwellung einer oder beider Extremitäten an, 44,0% Schmerzen, 5,5% eine Rötung und 3,9% eine Überwärmung (vergleiche Kapitel 4.1.1.2.).

Da beim Großteil der in Tabelle 28 aufgeführten Arbeiten nur symptomatische PatientInnen eingeschlossen wurden, stehen nur wenige Studien zum Vergleich zur Verfügung. In der DVT FREE-Studie lag in 6,1% der Fälle eine asymptomatische Thrombose vor. 70,6% der PatientInnen gaben eine Schwellung, 63,0% Schmerzen und 12,4% eine Rötung der unteren Extremität an (Goldhaber und Tapson 2004). In der Worcester DVT-Studie zeigten 8% der untersuchten PatientInnen keine Symptome. Eine Schwellung (88%) lag am häufigsten vor, gefolgt von Schmerzen in 56%, einer Überwärmung in 42% und einer Rötung in 34% der Fälle (Anderson et al. 1991).

Wie in der vorliegenden Untersuchung waren auch in den Vergleichsstudien Schwellung und Schmerzen die mit Abstand am häufigsten genannten Symptome. Asymptomatische VT waren in den genannten Studien jedoch wesentlich seltener.

Der höhere Anteil asymptomatischer VT in der vorliegenden Arbeit lässt sich möglicherweise auf Unterschiede zwischen den Studienpopulationen zurückführen. Die Daten der Worcester DVT-Studie, bezogen sich nur auf PatientInnen mit VT ohne LAE. In der DVT FREE-Studie wurden zwar auch PatientInnen mit einer begleitenden LAE untersucht, eine LAE lag jedoch nur in 14,6% der Fälle vor. In der für die vorliegende Arbeit untersuchten Studienpopulation erkrankten 42,9% der untersuchten PatientInnen an einer LAE. Diese gaben wesentlich seltener Thrombosesymptome an als PatientInnen ohne LAE und erhöhten damit die Rate an asymptomatischen VT in der Gesamtstudienpopulation (vergleiche Kapitel 5.1.2.2.1.).

5.1.1.3. Risikofaktoren

Die für die vorliegende Arbeit erfassten Risikofaktoren wurden in Kapitel 3.2.2.1. bereits ausführlich beschrieben. In 35,8% der Fälle konnte kein Risikofaktor identifiziert werden (idiopathische Thrombose), in weiteren 7,8% der Fälle lagen ausschließlich persönliche Risikofaktoren vor (unprovozierte Thrombose). 11,5% der untersuchten PatientInnen hatten eine bekannte Thrombophilie, 3,2% eine positive Familienanamnese für VTE. Die häufigste Thrombophilie war eine APC-Resistenz (6,2%), gefolgt von einem Mangel an antikoagulatorischen Faktoren (1,5%) und einer Prothrombinmutation (1,3%). Unter den umweltbezogenen Risikofaktoren war die Immobilisation mit 31,4% der gültigen Fälle am häufigsten, gefolgt von aktiven Malignomerkrankungen in 22,5% und einem vorausgegangenen Trauma in 20,3% der Fälle. Schwangerschaft (1,2%) und Sexualhormoneinnahme (3,5%) wurden selten genannt (vergleiche Kapitel 4.1.1.3.).

Die Definition idiopathischer beziehungsweise unprovozierter VTE sowie Art und Anzahl der erfassten Risikofaktoren variierte zwischen den Vergleichsstudien stark. In der Worcester VTE-Studie wurden 19,8% der VTE als unprovoziert klassifiziert. Voraussetzung war das Fehlen einer Malignomerkrankung (30,0%), einer Hospitalisation (41,1%), eines Traumas (OP 30,5%, Fraktur 11,5%) oder einer Schwangerschaft in den letzten drei Monaten (Spencer et al. 2009). In der Q-VTE-Studie lag der Anteil unprovozierter VTE bei 22,5%. 55,1% der PatientInnen wurden in den vorausgegangenen drei Monaten stationär behandelt, 33,8% hatten eine aktive Malignomerkrankung, 23,1% unterzogen sich einem relevanten chirurgischen Eingriff, 4,4% erlitten ein anderes Trauma und 1,5% der PatientInnen waren schwanger (Tagalakis et al. 2013).

Thrombophilien wurden nur in kleineren Studien, die sich spezifisch mit diesem Thema befassten, detailliert aufgeführt. Christiansen et al. (2005) untersuchten 474 PatientInnen ohne Tumorleiden mit erstmaliger VTE. In 67,3% der Fälle fand sich mindestens eine prothrombotische Laborabweichung. Am häufigsten traten erhöhte Werte der Gerinnungsfaktoren II (18%), VIII (23%), IX (18%) und XI (19%) sowie eine APC-Resistenz (19%) auf. Eine Prothrombinmutation lag in 6%, ein Mangel an antikoagulatorischen Faktoren in 5% der Fälle vor. Prandoni et al. (2002) diagnostizierten eine Thrombophilie bei 30,2% der 265 untersuchten PatientInnen mit PDVT. In dieser Studie war die APC-Resistenz die häufigste Thrombophilie (12,9%), gefolgt von einer Prothrombinmutation (7,2%).

Während die Häufigkeit der umweltbezogenen Risikofaktoren in den Vergleichsstudien und der vorliegenden Untersuchung ähnlich ist, bestehen deutliche Unterschiede beim Anteil idiopathischer beziehungsweise unprovozierter VTE und der Häufigkeit von Thrombophilien. Dies ist möglicherweise auf die hohe Variabilität der erfassten Risikofaktoren und die uneinheitliche Definition von idiopathischen beziehungsweise unprovozierten VTE zurückzuführen. Ein geringerer Anteil unprovozierter VT in den Vergleichsstudien kann dabei durch die höhere Anzahl erfasster Risikofaktoren erklärt werden. Vor allem wurden VTE in den Vergleichsstudien, anders als in der vorliegenden Arbeit, als provoziert klassifiziert, wenn die Betroffenen in den letzten drei Monaten stationär behandelt wurden.

Der höhere Anteil an Thrombophilien in den Arbeiten von Prandoni et al. (2002) und Christiansen et al. (2005) ist dadurch zu erklären, dass in diesen Studien alle TeilnehmerInnen ein Thrombophiliescreening erhielten. Bei den für diese Arbeit untersuchten PatientInnen wurde eine Testung nur auf der Basis einer individuellen Indikationsstellung durchgeführt.

Darüber hinaus waren die Daten zu Risikofaktoren, die für die vorliegende Arbeit untersucht wurden nicht immer vollständig. Vor allem der Zeitabstand zwischen Auftreten des Risikofaktors und Diagnose der VT sowie die Dauer des Einflusses wurden nicht immer dokumentiert. In diesen Fällen wurde die Einschätzung des Untersuchenden bezüglich der Relevanz des Risikofaktors übernommen oder der Fall für diese Fragestellung nicht ausgewertet. Die seltene Nennung der Faktoren „positive Familienanamnese“ und „Sexualhormoneinnahme“ legt nahe, dass diese nicht konsequent abgefragt wurden.

5.1.1.4. Diagnostik

5.1.1.4.1. Diagnostik Venenthrombose

Bei 23,2% der für die vorliegende Arbeit untersuchten PatientInnen lag eine beidseitige, bei 39,1% eine linksseitige und bei 37,6% eine rechtsseitige VT vor. In 45,5% der Fälle war nur eine Etage, in 5,4% der Fälle waren alle vier Etagen betroffen. Bei 80,1% der PatientInnen lag eine Beteiligung der tiefen Unterschenkelvenen vor, die Knieetage war in 44,0%, die Oberschenkeletage in 34,7% und die Beckenetage in 8,6% der Fälle betroffen. Die Muskelvenen des Unterschenkels waren in 22,3% der Fälle thrombosiert (vergleiche Kapitel 4.1.1.5.1.).

Nur in wenigen Studien wurde die Ausdehnung der VT vergleichbar detailliert beschrieben. Der Anteil an beidseitigen VT lag in den Vergleichsstudien zwischen 6% und 17% (Agnelli et al. 2008, Goldhaber und Tapson 2004, Markel et al. 1992). Nur eine Studie die anstelle sonographischer Methoden die CT-Venographie zur Diagnosesicherung nutzte, beschrieb beidseitige VT in über 40% der Fälle (Yoshimura et al. 2012). In allen Studien war die linke Extremität etwas öfter betroffen als die rechte Extremität. Im MASTER-Register war die linke Seite mit 52,9% der Fälle nur geringfügig häufiger betroffen als die rechte Seite mit 45,5% (Agnelli et al. 2008). In der Arbeit von Markel et al. (1992) war das Verhältnis mit 48% zu 35% (17% beidseitig) hingegen weniger ausgeglichen.

In der bereits genannten CT-Venographiestudie war bei 24,1% der PatientInnen mit einseitiger VT nur eine Etage und nur bei 8,8% alle Etagen betroffen. Die Unterschenkeletage war in 46,0% der Fälle beteiligt, die Knieetage in 47,4%, die Oberschenkeletage in 43,1% und die Beckenetage in 21,9% der Fälle (Yoshimura et al. 2012). In einer auf sonographischer Diagnostik beruhenden Studie von Kahn et al. (2008) waren in 39,8% der Fälle nur eine Etage und in 3,6% der Fälle alle Etagen (2 Etagen 16,3%, 3 Etagen 40,3%) betroffen.

Im Studienzentrum, das die für diese Arbeit ausgewerteten Untersuchungen durchführte, wurden stets beide Beine sowie alle Venen der Unterschenkeletage von erfahrenen UntersucherInnen beurteilt und die Ergebnisse strukturiert aufgezeichnet (vergleiche Kapitel 3.2.1.). Beidseitige Thrombosen wurden dabei häufiger diagnostiziert als im Großteil der Vergleichsstudien. Ebenso lagen VT der Unterschenkeletage und VT die nur eine Etage des Venensystems betrafen öfter vor.

Dies lässt sich zum einen auf das Alter der Vergleichsstudien zurückführen. Die diagnostische Sensitivität von Ultraschalluntersuchungen für die Diagnose distaler VT ist in neueren Studien aufgrund von technologischem Fortschritt und zunehmender Erfahrung der Untersuchenden höher (Goodacre et al. 2005b). Alle Studien die zum Vergleich herangezogen werden konnten, sind jedoch älter als die vorliegende Untersuchung.

Zum anderen unterscheiden sich die Studien im diagnostischen Vorgehen. So wurde in der Arbeit von Markel et al. 1992 nur die VTP der Unterschenkelvenengruppe beurteilt und das MASTER-Register nutzte neben der Sonographie auch die Venographie zur Diagnosestellung. In einem Teil der Publikationen wurde nicht angegeben ob nur das symptomatische Bein oder stets beide Beine untersucht wurden. Der Vergleich der Studien wird durch diese Unterschiede erschwert. Zusammenfassend ist jedoch zu vermuten, dass IDVT und ICMVT in den Vergleichsstudien tendenziell unterdiagnostiziert wurden.

5.1.1.4.2. D-Dimer-Diagnostik

Für die vorliegende Arbeit wurden D-Dimer-Werte von 352 PatientInnen mit VT ausgewertet. Dabei wurden ausschließlich mittels Innovance D-Dimer-Test (Firma Dade Behring) ermittelte Werte berücksichtigt (vergleiche Kapitel 3.2.2.1.). Der mittlere D-Dimer-Wert lag bei 6,62 mg/l FEU (SA 13,43 mg/l FEU), der Medianwert bei 3,85 mg/l FEU (IQA 6,33 mg/l FEU). Bei einem cut-off-Wert von 0,5 mg/l FEU hatten 22 PatientInnen (6,3%) mit bestätigter VT einen negativen D-Dimer-Test (vergleiche Kapitel 4.1.1.5.2.).

In einer vergleichbaren Studie von Koch et al. (2020), die ebenfalls den Innovance D-Dimer-Test verwendete, wurde bei 266 PatientInnen mit VTE (VT der unteren Extremität und/oder LAE) ein mittlerer D-Dimer-Wert von 7,7 mg/l FEU (SA 7,5 mg/l FEU) ermittelt. In einer kleineren Studie von Luxembourg et al. (2012) lag der mittlere Innovance D-Dimer-Wert bei PatientInnen mit PDVT bei 4,6 mg/l FEU. Bei 3 Untersuchungen (5,0%) lag trotz gesicherter VT keine D-Dimer-Erhöhung vor. Elf et al. (2009) ermittelten einen D-Dimer-Medianwert von 4,53 mg/l FEU. Bei 2 PatientInnen mit VT (2,8%) war das Testergebnis negativ.

D-Dimer-Werte sind bei PatientInnen mit VT und LAE in der Regel höher als bei PatientInnen mit VT ohne LAE (vergleiche Kapitel 5.1.2.4.2.). Die Vergleichbarkeit der Studien wird daher durch den Anteil an PatientInnen mit LAE in den Studienpopulationen beeinflusst. Koch et al. (2020) untersuchten eine Stichprobe mit einem vergleichbaren Anteil an PatientInnen mit LAE wie die vorliegende Arbeit und ermittelten dabei ähnlich hohe D-Dimer-Mittelwerte. Die beiden anderen genannten Arbeiten machten keine Abgabe zum Anteil an PatientInnen mit LAE. Die niedrigeren D-Dimer-Werte in der Untersuchung von Luxembourg et al. (2012) lassen sich daher möglicherweise durch einen niedrigeren Anteil an PatientInnen mit LAE erklären. Eine detaillierte Diskussion der D-Dimer-Werte in Abhängigkeit des Vorhandenseins einer LAE und in Abhängigkeit der Thromboselokalisation erfolgt in den Kapiteln 5.1.2.4.2. und 5.1.3.4.2.

5.1.1.5. Therapie

Allen 920 für die vorliegende Arbeit untersuchten PatientInnen wurde eine medikamentöse Antikoagulation empfohlen. Zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung konnte nur die vom Untersuchenden empfohlene oder im Rahmen einer stationären Therapie initiierte Antikoagulation beurteilt werden (vergleiche Kapitel 3.2.2.1.).

48,0% der untersuchten PatientInnen erhielten initial ausschließlich parenterale Antikoagulanzen (46,1% NMH; 1,9% UFH), 50,3% erhielten ein orales Antikoagulanzen (mit oder ohne run-in Phase mit einem Heparin), 39,8% Marcumar und 10,5% Rivaroxaban. 98,0%

der PatientInnen wurde eine Kompressionstherapie empfohlen. In drei Fällen (0,4%) wurde eine medikamentöse Lysetherapie durchgeführt, in zwei Fällen (0,3%) eine chirurgische Thrombektomie (vergleiche Kapitel 5.1.1.6.).

62,9% der PatientInnen mit Kontrolluntersuchung (407 gültige Fälle) standen zum Zeitpunkt ihrer letzten Untersuchung noch unter medikamentöser Antikoagulation. Davon nahmen 79,7% ein orales Antikoagulanz ein (60,2% Marcumar, 19,5% Rivaroxaban) und 18,4% erhielten weiterhin ein parenterales Antikoagulanz. Die genaue Antikoagulationsdauer konnte nur in 94 Fällen bestimmt werden. Die Median-Antikoagulationsdauer lag bei 7 Monaten (IQA 8 Monate) die mittlerer Antikoagulationsdauer bei 7,8 Monaten (SA 4,14 Monate) (vergleiche Kapitel 4.1.2.).

Von den 10.685 PatientInnen des GARFIELD VTE-Registers erhielten 90,9% eine medikamentöse Antikoagulation, 3,9% eine Lysetherapie und 3,8% eine chirurgische Intervention. Nur in 36,9% der Fälle wurde eine Kompressionstherapie durchgeführt. Die initiale Therapie wurde in 17,6% der Fälle ausschließlich mit parenteralen Antikoagulanzen durchgeführt, in 32,7% der Fälle wurden VKA und in 59,1% der Fälle DOAK eingesetzt (jeweils mit oder ohne run-in Phase mit einem parenteralem Antikoagulanz) (Ageno et al. 2019).

Von den 3.464 PatientInnen des europäischen PREFER in VTE-Registers erhielten 73,2% nach Diagnosestellung Heparine, 49,3% VKA und 24,9% DOAK. Nach einem Monat nahmen 78,8% der untersuchten PatientInnen ein orales Antikoagulanz ein (53,4% VKA, 25,4% DOAK) und 18,9% erhielten weiterhin ein Heparin (Cohen et al. 2017).

Die exakte Antikoagulationsdauer wurde nur in wenigen Beobachtungsstudien ermittelt. Vor allem in Untersuchungen zur Entwicklung des PTS wurde diese genau erhoben. In einer Studie von Kahn et al. (2008) lag die mittlere Antikoagulationsdauer unter 387 PatientInnen mit symptomatischer VT der unteren Extremität bei 34,1 Wochen (SA 3,2 Wochen; circa 7,96 Monate). In einer Untersuchung von Chitsike et al. (2012) lag die mittlere Antikoagulationsdauer bei PatientInnen mit PDVT bei 199 Tagen (SA 16,96 Tage, circa 6,63 Monate).

Der Anteil an PatientInnen die initial ausschließlich mit parenteralen Antikoagulanzen behandelt wurden ist in der vorliegenden Arbeit deutlich höher als in den Vergleichsstudien. Dies beruht möglicherweise auf der Tatsache, dass nicht alle untersuchten PatientInnen stationär behandelt wurden und in diesen Fällen nur die unmittelbar initiierte Therapie erfasst werden konnte. Ob zeitnah eine überlappende Therapie mit oralen Antikoagulanzen durch weiterbehandelnde KollegInnen begonnen wurde, konnte nicht berücksichtigt werden. Zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung wurden wesentlich mehr PatientInnen mit oralen Antikoagulanzen behandelt. Diese Ergebnisse sind den Ergebnissen der Ein-Monats-Kontrolle des PREFER in VTE-Registers ähnlich.

Die Art des verwendeten oralen Antikoagulanz hing stark vom Zeitpunkt der Rekrutierung der StudienpatientInnen ab. Rivaroxaban und Dabigatran wurden 2011 für die Behandlung von VTE zugelassen und stellten somit nur für einen Teil der für diese Arbeit untersuchten PatientInnen eine Therapieoption dar. Apixaban und Edoxaban wurden erst 2014 beziehungsweise 2015 zugelassen und sind für die vorliegende Arbeit somit nicht relevant. Das GARFIELD VTE- und das PREFER in VTE-Register rekrutierten nach Ende der vorliegenden Untersuchung und damit zu einem Zeitpunkt, zu dem DOAK bereits deutlich etablierter waren. Entsprechend fiel der Anteil an PatientInnen die mit einem DOAK behandelt wurden in diesen Arbeiten höher aus.

In der vorliegenden Untersuchung konnte die exakte Antikoagulationsdauer nur in 10,3% der untersuchten Fälle bestimmt werden. Die Aussagekraft ist dadurch deutlich eingeschränkt.

5.1.1.6. Komplikationen und Verlaufsuntersuchung

458 der für die vorliegende Arbeit untersuchten PatientInnen nahmen an mehr als einer Untersuchung teil. Für alle Untersuchungen wurden Therapiedauer und -Adhärenz erfasst. Bei 377 PatientInnen wurden vollständige Verlaufsuntersuchungen durchgeführt. In diesen Fällen wurden zusätzlich Symptome, Sonographiebefund und Komplikationen im Verlaufszeitraum ausgewertet (vergleiche Kapitel 3.1.2.). Der Medianzeitabstand zwischen Basis- und Verlaufsuntersuchung lag bei 9,5 Monaten.

21,8% der PatientInnen litten zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung an Beschwerden der unteren Extremität. Am häufigsten wurde eine Schwellungsneigung (13,4%) und Schmerzen (11,7%) angegeben. In der sonographischen Untersuchung zeigten sich die zuvor betroffenen Venenabschnitte in 66,1% der Fälle vollständig rekanalisiert und in 27,4% der Fälle teilrekanalisiert. Bei 31,9% der Untersuchungen zeigten sich postthrombotische Veränderungen und in 44,1% der Fälle ein venöser Reflux. Die Therapie zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung wurde bereits in Kapitel 5.1.1.5. diskutiert.

Die häufigste Komplikation der erfassten VT war eine LAE, die in 42,9% der Fälle auftrat (vergleiche Kapitel 5.1.2.). Bei 17 PatientInnen (4,8%) kam es im Verlaufszeitraum zu einem Thromboserezidiv, nur in einem Fall trat eine erneute LAE auf. Bei 21 PatientInnen (5,9%) wurde im Rahmen der Verlaufsuntersuchung ein PTS diagnostiziert (vergleiche Kapitel 4.1.2.).

Auch Prandoni et al. (2002) untersuchten den Rekanalisationsprozess nach VT der unteren Extremität und fanden eine vollständige Rekanalisation in 19,5% der Fälle nach 3 Monaten und in 58,1% der Fälle nach 12 Monaten. In einer ähnlichen Untersuchung an PatientInnen mit PDVT konnten Donadini et al. (2017) zum Zeitpunkt der 6-Monats-Kontrolle in 44,9% der Fälle eine vollständige Rekanalisation feststellen.

Bei einem Überwachungszeitraum von 12 Monaten erfasste das PREFER in VTE-Register Thromboserezidive in 3,9% und LAE-Rezidive in 1,3% der Fälle. Im MASTER-Register lag der Überwachungszeitraum bei 24 Monaten. VTE-Rezidive traten in 6,2% der Fälle (VT 5,1%, LAE 1,2%) auf, ein PTS wurde in 9,7% der Fälle diagnostiziert (Verso et al. 2012). Die PTS-Rate war damit wesentlich niedriger als in Studien, die sich ausschließlich mit der Entwicklung des PTS befassten. Chitsike et al. (2012) untersuchten 349 PatientInnen mit PDVT und diagnostizierten ein PTS (Villalta-Score >4) im Rahmen der Verlaufsuntersuchung (≥ 5 Monate) in 28% der Fälle. In einer ähnlichen Untersuchung von van Dongen et al. (2005) mit einem Beobachtungszeitraum von 4 Jahren wurde ein PTS in 33% der Fälle diagnostiziert. Bei der 6-Monats-Kontrolle gaben bereits 17,6% der untersuchten PatientInnen typische Beschwerden an.

Die Ergebnisse der Verlaufsuntersuchung der vorliegenden Arbeit sind aufgrund der geringen Anzahl und dem große Zeitraum in dem diese erfolgten nur begrenzt aussagekräftig (vergleiche Kapitel 5.2.3.). Es kann keine Aussage über den Grund von fehlenden Verlaufsuntersuchungen oder zu Todesfällen gemacht werden.

Während die Rate an Thromboserezidiven in der vorliegenden Untersuchung vergleichbar mit der des MASTER- und des PREFER in VTE-Registers ist, wurde durch die vorliegende Untersuchung nur ein LAE-Rezidiv erfasst. Dies könnte zum einen durch den zum Teil nur kurzen Verlaufszeitraum bedingt sein. Zum anderen wurden PatientInnen mit erneuten LAE nicht notwendigerweise erneut im Studienzentrum vorgestellt und sind möglicherweise aufgrund von schweren Verläufen oder Todesfällen aus den Verlaufsuntersuchungen ausgeschieden.

Ebenso auffällig ist die niedrige Rate an PTS-Diagnosen in der vorliegenden Untersuchung. Hier könnte der kurze Verlaufszeitraum eine besonders große Rolle spielen. Die Tatsache das 21,8% der PatientInnen bei den Verlaufsuntersuchungen typische Beschwerden angaben und in 31,9% der Fälle sonographisch postthrombotische Veränderungen erfasst wurden, legt jedoch zusätzlich nahe, dass das PTS unterdiagnostiziert wurden. Der Villalta-Score wurde im Studienzentrum nicht routinemäßig erfasst.

5.1.1.7. Venenthrombosen im Alter

37,6% der für die vorliegende Arbeit untersuchten PatientInnen waren älter als 70 Jahre. Für mehrere Aspekte der Genese und klinischen Präsentation der untersuchten VT konnten signifikante Unterschiede in Abhängigkeit des Patientenalters gezeigt werden.

Im Allgemeinen war das Geschlechterverhältnis in der Gesamtstudienpopulation ausgeglichen. In der Altersgruppe unter 41 Jahren (64,4%) und über 80 Jahren (69,4%) waren jedoch deutlich mehr Frauen, in der Altersgruppe von 41 bis 80 Jahren mehr Männer (55,5%) betroffen. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Altersgruppe ($p < 0,001$) (vergleiche Kapitel 4.1.1.).

Jüngere PatientInnen hatten signifikant häufiger symptomatische VT ($p < 0,001$). 67,4% der PatientInnen unter 71 Jahren, jedoch nur 57% der PatientInnen über 70 Jahre gaben Beschwerden an (vergleiche Kapitel 4.1.1.2.). Provozierte VT waren bei älteren PatientInnen seltener. Bei 49,7% der PatientInnen im Alter über 70 Jahren lag kein umweltbezogener Risikofaktor vor, während dies nur auf 40,7% der PatientInnen im Alter unter 71 Jahren zutraf ($p = 0,032$) (vergleiche Kapitel 4.1.1.3.).

Beidseitige VT waren bei den über Siebzijährigen häufiger (29,1% versus 19,8%, $p < 0,001$). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Altersgruppe und der betroffenen Seite konnte nicht gezeigt werden ($p = 0,072$). Eine Beteiligung der Beckenetape war bei jungen PatientInnen (27,8% der unter Einunddreißigjährigen) häufiger (vergleiche Kapitel 4.1.1.5.1.). Auch die bestimmten D-Dimer-Werte zeigten eine positive Korrelation mit dem Alter. In der Altersgruppe unter 31 Jahren lag der Median-D-Dimer-Wert bei 1,99 mg/l FEU und bei den PatientInnen zwischen 71 und 80 Jahren bei 8,08 mg/l FEU ($p < 0,001$) (vergleiche Kapitel 4.1.1.5.2.).

Allen PatientInnen der Gesamtstudienpopulation wurde eine medikamentöse Antikoagulation empfohlen. Für die Art des gewählten Antikoagulanz konnte kein signifikanter Zusammenhang mit der Altersgruppe gezeigt werden ($p = 0,233$). Die Antikoagulationsdauer konnte aufgrund der geringen Anzahl gültiger Fälle nicht in Abhängigkeit des Alters analysiert werden (vergleiche Kapitel 4.1.1.6. und 4.1.2.). LAE waren im höheren Lebensalter häufiger. 40,8% der PatientInnen mit VT und LAE waren über 70 Jahre alt. Das Medianalter der PatientInnen mit LAE lag 4 Jahre über dem der PatientInnen ohne LAE (67 Jahre versus 63 Jahre, $p = 0,009$) (vergleiche Kapitel 4.2.1.).

Piazza et al. (2008) verglichen 1.932 PatientInnen im Alter von über 69 Jahren mit 2.554 PatientInnen im Alter von unter 70 Jahren in einer prospektiven Beobachtungsstudie. In der Gruppe der betagten PatientInnen war der Anteil an Frauen höher als in der Vergleichsgruppe (59,7% versus 47,5%). Die älteren PatientInnen zeigten, wie in der vorliegenden Untersuchung, seltener typische Thrombosesymptome wie eine Schwellung (70,4% versus 72%, $p = 0,250$), Schmerzen (44,4% versus 60,6%, $p < 0,001$) und Gehschwierigkeiten (8,4% versus 11,2%, $p = 0,002$). Bei den PatientInnen über 69 Jahren lag häufiger eine Immobilisation

und seltener eine vorangegangene Operation, eine Malignomerkrankung, eine positive Familienanamnese oder eine Sexualhormoneinnahme als Risikofaktor vor. Darüber hinaus wurde eine Vielzahl weiterer möglicher Risikofaktoren wie eine Hospitalisation in den letzten 30 Tagen, eine akute Lungenerkrankung oder eine Herzinsuffizienz erfasst, welche bei den betagten PatientInnen jeweils signifikant häufiger waren.

In einer Subgruppenanalyse des RIETE-Registers wurden PatientInnen im Alter von über 79 Jahren (65% weiblich) mit PatientInnen im Alter unter 80 Jahren (46% weiblich) verglichen. Auch in dieser Studie waren Malignomerkrankungen und vorausgegangene Operationen bei den betagten PatientInnen signifikant seltener (jeweils $p < 0,001$) und eine vorausgegangene Immobilisation signifikant häufiger ($p < 0,001$). LAE traten bei den älteren PatientInnen mit 52% im Vergleich zu 42% signifikant häufiger auf ($p < 0,001$) (López-Jiménez et al. 2006).

Ein Studie die D-Dimer-Werte bei PatientInnen mit VT in Abhängigkeit des Alters untersuchte konnte nicht identifiziert werden. Harper et al. (2007) untersuchten jedoch die Höhe des D-Dimers bei PatientInnen mit Verdacht auf eine VTE. Der Median-D-Dimer-Wert lag bei den unter Vierzigjährigen bei 0,29 mg/l FEU und bei den über Achtzigjährigen bei 1,38 mg/l FEU.

Die genannten Vergleichsstudien definierten die Altersgruppen zwar unterschiedlich, zeigten jedoch ähnliche Ergebnisse wie die vorliegende Arbeit. Neben den in dieser Arbeit untersuchten Risikofaktoren erhoben Piazza et al. (2008) eine Vielzahl weiterer Komorbiditäten. Betrachtet man diese ebenfalls als Risikofaktoren für VTE, sind provozierte Ereignisse in der Studie von Piazza et al. (2008) im höheren Alter deutlich häufiger als in der vorliegenden Arbeit.

Eine Häufung von Frauen in der Gruppe unter 41 Jahren und damit im gebärfähigen Alter, lässt sich durch die Tatsache erklären, dass Schwangerschaft, Wochenbett aber auch die Einnahme oraler Kontrazeptiva eigenständige Risikofaktoren für die Entstehung von VTE darstellen. Der zweite Gipfel im Alter von mehr als 80 Jahren lässt sich möglicherweise durch die höhere Lebenserwartung von Frauen begründen. Eine höhere Anzahl asymptomatischer VT im fortgeschrittenen Lebensalter lässt sich einerseits durch die reduzierte Mobilität älterer PatientInnen und andererseits durch Veränderungen der Symptomwahrnehmung durch Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus und Polyneuropathien erklären. Da das Alter einen eigenständigen Risikofaktor für VTE darstellt, erscheint es plausibel, dass diese im höheren Lebensalter häufiger auch ohne zusätzlichen Auslöser auftreten.

5.1.2. Subpopulation Lungenarterienembolie

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der Subpopulation mit LAE mit denen ähnlicher Studien verglichen. Zusätzlich erfolgt ein Vergleich von PatientInnen mit VT und LAE und PatientInnen mit VT ohne LAE. Tabelle 30 bietet eine Übersicht über die Studien die zum Vergleich herangezogen wurden. Es wurden auch Studien genutzt die PatientInnen mit LAE ohne nachgewiesene VT einschlossen. In diesen Fällen ist die Vergleichbarkeit zur vorliegenden Arbeit jedoch eingeschränkt.

Tabelle 30: Subpopulation LAE - Studienübersicht Diskussion

Studie	Studiendesign	Kohorte	Population	Rekrutierung	Literatur
EMPEROR-Register	prospektive Registerstudie multicenter	LAE ± VT	n= 1.880	2005 - 2008	Pollack et al. 2011
GARFIELD VTE-Register	prospektive Registerstudie, multicenter	VT - LAE	n= 5.991	2014 - 2017	Ageno et al. 2019 Schellong et al. 2019
		LAE ± VT	n= 4.097		
Grifoni et al. 2000	prospektive Kohortenstudie	LAE ± VT	n= 209	1994 - 1997	Grifoni et al. 2000
ICOPER-Register	prospektive Registerstudie multicenter	LAE ± VT	n= 2.110	1995 - 1996	Goldhaber et al. 1999
MASTER-Register	prospektive Registerstudie multicenter	VT - LAE	n= 1.541	2002 - 2004	Agnelli et al. 2008
		VT + LAE	n= 372		
		LAE - VT	n= 206		
PREFER in VTE-Register	prospektive Registerstudie multicenter	VT - LAE	n= 2.056	2013 - 2014	Cohen et al. 2017
		LAE ± VT	n= 1.399		
Q-VTE-Studie	retrospektive Kohortenstudie Registerdaten	VT - LAE	n= 37.622	2000 - 2009	Tagalakakis et al. 2013
		VT + LAE	n= 28.216		
Worcester DVT-Studie	retrospektive Kohortenanalyse	VT - LAE	n= 274	1985 - 1986	Anderson et al. 1991
		LAE ± VT	n= 131		

5.1.2.1. Demographische Daten

Bei 42,9% der untersuchten PatientInnen wurde im zeitlichen Zusammenhang mit der Basisuntersuchung eine LAE diagnostiziert. Das mittlere Alter der PatientInnen mit LAE lag bei 64,2 Jahren (SA 15,7 Jahre). 40,8% der PatientInnen mit LAE waren über 70 Jahre alt. Die Patientengruppe ohne LAE war mit einem mittleren Alter von 61,3 Jahren (SA 17,4 Jahre) signifikant jünger ($p=0,009$). In der Subpopulation mit LAE waren 47,8%, in der Gruppe ohne LAE 51,8% der untersuchten PatientInnen weiblich ($p=0,258$) (vergleiche Kapitel 4.2.1.).

Die demographischen Charakteristika der Patientkollektive der Vergleichsstudien sind in Tabelle 31 zusammengefasst.

In den großen Registerstudien lag der Anteil an PatientInnen mit LAE zwischen 40,6% und 41,9% (Cohen et al. 2017, Schellong et al. 2019, Tagalakis et al. 2013) und war damit dem der vorliegenden Untersuchung sehr ähnlich. Nur im MASTER-Register war der Anteil an PatientInnen mit LAE mit 27,3% deutlich geringer. Das Patientenkollektiv dieser Untersuchung fiel auch in Bezug auf weitere Faktoren wie die vorliegenden Risikofaktoren und die Thromboseausdehnung durch eine geringere Erkrankungsschwere auf. Dies ist möglicherweise auf die Tatsache zurückzuführen, dass diese Studie, im Gegenteil zur vorliegenden Untersuchung, auch an Kliniken der Grund- und Regelversorgung durchgeführt wurde.

Alter und Geschlechtsverteilung der Subpopulation LAE sind den in Tabelle 31 aufgeführten demographischen Daten ähnlich. Im GARFIELD VTE-Register lag das mittlere Alter der PatientInnen mit LAE, wie in der vorliegenden Arbeit, über dem der PatientInnen mit VT ohne LAE. 44,9% der PatientInnen mit LAE waren über 65 Jahre alt, jedoch nur 36,5% der PatientInnen ohne LAE (Schellong et al. 2019).

Tabelle 31: Subpopulation LAE - Studienübersicht Demographie

Studie	Literatur	LAE	Kohorte	Alter (in Jahren) Mittelwert (SA)	Geschlecht - weiblich
GARFIELD VTE Register	Schellong et al. 2019	40,6 %	VT - LAE	PDVT 58,1; IDDVT 56,1	50,1 %
			LAE ± VT	60,4 (16,4)	49,3 %
EMPEROR Register	Pollack et al. 2011	-	LAE ± VT	56,5 (18,1)	52,8 %
-	Grifoni et al. 2000	-	LAE ± VT	65 (15)	60 %
ICOPER Register	Goldhaber et al. 1999	-	LAE ± VT	62,3 (-)	55 %
MASTER Register	Verso et al. 2012	27,3 %	VT - LAE	59,0 (18)	50,2 %
			LAE ± VT	58,2 (20)	
PREFER in VTE Register	Cohen et al. 2017	40,5 %	VT - LAE	58,6 (16,9)	47,0 %
			LAE ± VT		
Q-VTE Studie	Tagalakis et al. 2013	41,9 %	VT - LAE	-	55,9 %
			VT + LAE	-	
Worcester DVT Studie	Anderson et al. 1991	32,3 %	VT - LAE	65 (15)	53 %
			LAE ±VT	66 (17)	49 %

5.1.2.2. Symptomatik

5.1.2.2.1. Symptomatik Venenthrombose

Das Vorliegen von Thrombosesymptomen wurde für beide Subpopulationen analysiert. Dabei zeigte sich, dass asymptomatische VT in der Subpopulation mit LAE mit 64,5% wesentlich häufiger waren als in der Subpopulation ohne LAE (14,3%, $p < 0,001$). Die Art der vorliegenden Symptome unterschied sich nicht, Schwellungen und Schmerzen lagen in beiden Gruppen am häufigsten vor (vergleiche Kapitel 4.2.1.2.1.).

Nur wenige der in Tabelle 30 aufgeführten Studien machten Angaben zur Häufigkeit von Thrombosesymptomen bei PatientInnen mit LAE. In der Worcester DVT-Studie gaben 92% der PatientInnen ohne LAE, aber nur 53% der PatientInnen mit LAE Thrombosesymptome an (Anderson et al. 1991). Im EMPEROR-Register hatten 23,5% der PatientInnen mit LAE eine Extremitätenschwellung und 5,9% Schmerzen der unteren Extremität. Eine Kontrollgruppe mit VT ohne LAE gab es in dieser Untersuchung nicht (Pollack et al. 2011).

Da in beiden Studien auch PatientInnen mit LAE ohne gesicherte VT eingeschlossen wurden, ist die Vergleichbarkeit eingeschränkt. Dennoch bestätigen diese Arbeiten, dass PatientInnen mit LAE tendenziell seltener Thrombosesymptome angeben, auch bei gleichzeitig vorhandener VT.

Dies beruht vermutlich auf der Tatsache, dass bei PatientInnen mit gesicherter oder vermuteter LAE meist routinemäßig eine duplexsonographische Untersuchung der Beine durchgeführt wird um die Emboliequelle zu identifizieren. Dabei werden entsprechend auch asymptomatische VT diagnostiziert, die sonst nicht erkannt worden wären.

Möglicherweise kommt erschwerend hinzu, dass für PatientInnen mit LAE die bedrohlicheren LAE-Symptome eher im Vordergrund stehen als Beschwerden der unteren Extremität und diese somit seltener berichtet werden.

5.1.2.2.2. Symptomatik Lungenarterienembolie

LAE-Symptome wurden primär für die Subgruppe mit LAE ausgewertet. Vitalparameter wurden im Studienzentrum nicht standardmäßig erhoben. 87,5% der PatientInnen mit LAE gaben mindestens eines der erfassten Symptome an, entsprechend handelte es sich in 12,5% der Fälle um asymptomatische LAE. Am häufigsten lag eine Dyspnoe (72,0%) vor, gefolgt von Thoraxschmerz (39,4%) und Palpitationen (26,6%). (Prä-) Synkopen traten nur bei 11,0%, Hämoptysen bei 1,1% der PatientInnen auf (vergleiche Kapitel 4.2.1.2.2.).

Der Anteil asymptomatischer LAE lag in den Vergleichsstudien bei 2,0% bis 6,9% (Anderson et al. 1991, Cohen et al. 2017; Goldhaber et al. 1999). Wie in der vorliegenden Untersuchung war Dyspnoe das am häufigsten genannte Symptom (77% bis 82%). Thoraxschmerz trat in 45,5% bis 55,0% der Fälle auf (Anderson et al. 1991, Cohen et al. 2017, Goldhaber et al. 1999). Synkopen (8,1% bis 14%) und Hämoptysen (3,4% bis 13%) gehörten in allen Untersuchungen zu den seltenen Symptomen (Anderson et al. 1991, Cohen et al. 2017; Goldhaber et al. 1999).

Asymptomatische LAE waren in den Vergleichsstudien somit seltener als in der vorliegenden Untersuchung. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass in diesen Studien zusätzliche

Symptome und klinische Befunde wie Tachykardie, Tachypnoe, Zyanose und Fieber erfasst wurden. Die Häufigkeitsverteilung der untersuchten Symptome war mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit jedoch vergleichbar.

5.1.2.3. Risikofaktoren

Die Häufigkeit von provozierten, unprovozierten und idiopathischen VT wurde in Kapitel 4.2.1.3. für die Subpopulation mit und ohne LAE vergleichend analysiert.

Bei 35,7% der PatientInnen mit LAE konnte kein Risikofaktor identifiziert werden (idiopathische VTE), in 13,4% der Fälle lagen ausschließlich persönliche Risikofaktoren vor (unprovozierte VTE). Eine Thrombophilie war in 11,7% der Fälle bekannt, 4,5% der PatientInnen gaben eine positive Familienanamnese für VTE an. Aktive Malignomerkrankungen als persistierende umweltbezogene Risikofaktoren lagen bei 25,6% der PatientInnen mit LAE vor. Als transiente Risikofaktoren lagen bei 29,2% der PatientInnen eine Immobilisation und bei 19,2% der PatientInnen ein vorangegangenes Trauma vor. Schwangerschaft (0,3%) und Sexualhormoneinnahme (3,1%) waren selten.

In der Subpopulation ohne LAE waren idiopathische VTE mit 35,9% und unprovozierte Thrombosen mit 11,1% ähnlich häufig. Es zeigte sich jedoch, dass aktive Malignomerkrankungen als persistierende Risikofaktoren in der Patientengruppe ohne LAE seltener waren (20,0%), wohingegen transiente Risikofaktoren in der Gruppe ohne LAE häufiger vorlagen (Immobilisation 33,1%, Trauma 21,1%). Ein signifikanter Zusammenhang konnte jedoch nicht gezeigt werden.

23,7% der PatientInnen mit LAE und 22,7% der PatientInnen ohne LAE gaben eine anamnestische VTE an. Anamnestische LAE waren in der Gruppe mit aktueller LAE signifikant häufiger (11,4% versus 4,4%; $p < 0,001$) (vergleiche Kapitel 4.2.1.3.).

Das EMPEROR-Register erfasste eine Vielzahl an Komorbiditäten und Risikofaktoren, die in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht wurden, darunter auch internistische Grunderkrankungen wie eine Herzinsuffizienz oder eine COPD. In 16,5% der Fälle konnte keiner dieser Risikofaktoren identifiziert werden. Eine aktive Malignomerkrankung lag in 22,3% der Fälle, eine Immobilisation in 16,7%, eine vorausgegangene Operation in 14,4% und ein anderes relevantes Trauma in 4,7% der Fälle vor. Auch in dieser Studie waren Schwangerschaft (0,7%) und Sexualhormoneinnahme (5,7%) selten (Pollack et al. 2011).

Bei den PatientInnen des PREFER in VTE-Registers lagen Malignomerkrankungen und eine Immobilisation in den Subgruppen mit und ohne LAE etwa gleich häufig vor (52,4% versus 53,9% und 11,8% versus 9,9%), nur ein vorangegangenes Trauma war bei den PatientInnen ohne LAE häufiger. Ähnlich wie in der vorliegenden Untersuchung waren anamnestische LAE in der Gruppe mit aktueller LAE signifikant häufiger (10,0% versus 5,2%, $p < 0,01$) (Cohen et al. 2017).

Der Vergleich der verschiedenen Studien ist aufgrund der unterschiedlichen Definition von idiopathischen beziehungsweise unprovozierten VTE und den Unterschieden bei den erfassten Risikofaktoren schwierig. Eine geringere Anzahl an idiopathischen beziehungsweise unprovozierten VTE in den Vergleichsstudien lässt sich auf die höhere Anzahl erfasster Risikofaktoren zurückführen (vergleiche Kapitel 5.1.1.3.). Die in dieser Arbeit ermittelte Häufung von persistierenden Risikofaktoren bei PatientInnen mit LAE und von transienten

Risikofaktoren bei PatientInnen mit VT ohne LAE bestätigte sich in den großen Registerstudien nicht.

Die Schwächen der für die vorliegende Arbeit ausgewerteten Daten zu Risikofaktoren wurden bereits in Kapitel 5.1.1.3. diskutiert.

5.1.2.4. Diagnostik

5.1.2.4.1. Diagnostik - Venenthrombose

Bei der Auswertung der Sonographiebefunde der beiden Subpopulationen zeigten sich in der Patientengruppe mit LAE ausgedehntere VT. Beidseitige Thrombosen waren mit 29,6% im Vergleich zu 18,4% signifikant häufiger ($p < 0,001$). Die Mediananzahl betroffener Etagen lag in der Subpopulation mit LAE bei 2 und in der Subpopulation ohne LAE bei 1 ($p < 0,001$). 61,5% der PatientInnen mit LAE hatten eine PDVT, 34,2% eine IDVT und 4,3% eine ICMVT. In der Subpopulation ohne LAE waren IDVT mit 40,2% und ICMVT mit 10,7% wesentlich häufiger. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer LAE und der Thromboselokalisation (PDVT versus IDVT, $p = 0,008$) und dem Vorliegen einer LAE und der Thromboseart (Leitvenenthrombose versus ICMVT, $p < 0,001$) (vergleiche Kapitel 4.2.1.4.1.).

Vergleichsstudien in denen die genaue Ausdehnung der VT in Abhängigkeit des Vorliegens einer LAE analysiert wurde, konnten nicht identifiziert werden. Der Zusammenhang zwischen Thromboselokalisation und LAE wird in Kapitel 5.1.3.6.1. weiter diskutiert.

5.1.2.4.2. D-Dimer-Diagnostik

Es wurden 186 Innovance-D-Dimer-Bestimmungen von PatientInnen mit und 166 von PatientInnen ohne LAE ausgewertet (vergleiche Kapitel 3.2.2.1.) Der D-Dimer-Mittelwert lag in der Subpopulation mit LAE bei 9,24 mg/l FEU (SA 17,6 mg/l FEU). Nur in einem Fall (0,6%) lag keine D-Dimer-Erhöhung vor (cut-off 0,5 mg/l FEU). In der Subpopulation ohne LAE war der Mittelwert mit 3,68 mg/l FEU (SA 4,48 mg/l FEU) signifikant niedriger ($p < 0,001$). Negative D-Dimer-Tests waren in dieser Patientengruppe deutlich häufiger (21 Fälle, 11,3%) (vergleiche Kapitel 4.2.1.4.2.).

Eine Studie zur diagnostischen Leistungsfähigkeit des Innovance D-Dimer-Tests von Koch et al. (2020) zeigte ähnliche Ergebnisse. Der D-Dimer-Mittelwert lag bei den untersuchten PatientInnen mit VT und LAE bei 8,7 mg/l (SA 6,8 mg/l) und bei den PatientInnen mit VT ohne LAE bei 6,5 mg/l (SA 8,0 mg/l). Die Höhe des D-Dimers zeigte eine positive Korrelation mit der Ausdehnung der LAE. Es wurden keine falsch negativen Testergebnisse beschrieben.

Die Ergebnisse beider Arbeiten unterstützen somit die Annahme, dass hochsensitive D-Dimer-Analysen bei PatientInnen mit Verdacht auf eine LAE eine höhere Sensitivität und einen höheren negativ prädiktiven Wert haben als bei PatientInnen mit Verdacht auf eine VT (AWMF 2015) Deshalb propagieren einige AutorInnen, dass D-Dimere auch alleinstehend zum Ausschluss einer LAE geeignet sind (Stein et al. 2004) (vergleiche Kapitel 2.1.5.2.1.).

5.1.2.4.3. Diagnostik - Lungenarterienembolie

Der Großteil der in der vorliegenden Arbeit erfassten LAE wurde mittels CT-Angiographie des Thorax diagnostiziert. Nur in 6,9% der Fälle wurde eine Ventilations-Perfusions-Szintigraphie durchgeführt. Zur Einschätzung des Schweregrades der untersuchten LAE wurden Ausdehnung der LAE, Troponin-Wert und Zeichen der rechtsventrikuläre Dysfunktion im TTE ausgewertet. In 38,5% der Fälle waren zentrale, in 62,2% segmentale und in 38,2% subsegmentale Abschnitte des pulmonalen Gefäßsystems betroffen. Eine Troponin-Erhöhung, definiert als Troponin-I-Wert über 0,1 ng/ml (Architect STAT Troponin-Test) lag bei 21,2% der PatientInnen mit LAE vor. Ein TTE wurde in 69,9% der Fälle durchgeführt. Eine Dilatation des RV lag in 50,0% und eine Einschränkung der RVEF in 23,0% der Fälle vor (vergleiche Kapitel 4.2.1.4.3.).

Das GARFIELD VTE-Register erfasste 4.097 PatientInnen mit einer LAE. Die Diagnosesicherung erfolgte in 91,8% der Fälle mittels CT-Diagnostik, in 10,4% der Fälle mittels Ventilations-Perfusions-Szintigraphie und in 0,2% der Fälle mittels Pulmonalisangiographie. Es wurde stets der proximalste betroffene Abschnitt des Lungenarteriensystems beschrieben. In 29,6% der Fälle handelte es sich dabei um den Truncus pulmonalis beziehungsweise die Pulmonalarterien, in 29,5% der Fälle um die Lobärarterien und in 31,3% der Fälle um die Segmentarterien. Bei 9,6% der PatientInnen lag eine isoliert subsegmentale LAE vor (Ageno et al. 2019). In der vorliegenden Arbeit wurden alle betroffenen Abschnitte des pulmonalen Gefäßsystems im Sinne einer Mehrfachnennung beschrieben, was die höhere Rate an segmentalen und subsegmentalen LAE erklärt. Zentrale LAE waren seltener.

Das EMPEROR-Register erfasste Troponin-Werte für 68% der PatientInnen mit LAE. In 33% der Fälle lag eine Troponin-Erhöhung vor. Die verwendeten Testverfahren waren in den teilnehmenden Zentren unterschiedlich. Ein TTE wurde nur bei 23% der untersuchten PatientInnen durchgeführt. Eine rechtsventrikuläre Hypokinesie als Zeichen der RV-Dysfunktion konnte in 51% der untersuchten Fälle nachgewiesen werden (Pollack et al. 2011). In einer Studie von Grifoni et al. (2000) wurden Dilatation des RV, paradoxe Septumbewegung und pulmonalarterielle Druckerhöhung erfasst. 53% der PatientInnen zeigten mindestens eines dieser Zeichen einer rechtsventrikulären Dysfunktion.

In den Vergleichsstudien waren zentrale LAE (Ageno et al. 2019), Troponin-Erhönungen (Pollack et al. 2011) und echokardiographische Zeichen der Rechtsherzbelastung (Pollack et al. 2011, Grifoni et al. 2000) häufiger als in der vorliegenden Arbeit. Dies ist auf eine Unterrepräsentation von intermediate-high-risk und high-risk LAE in der vorliegenden Arbeit zurückzuführen. Es wurden nur PatientInnen eingeschlossen, die im Studienzentrum für eine duplexsonographische Untersuchung der Beinvenen vorstellig wurden. Dies war nur PatientInnen möglich die keiner intensivmedizinischen Versorgung bedurften. Kardiorespiratorisch instabile oder überwachungspflichtige PatientInnen konnten daher nicht eingeschlossen werden. Auch PatientInnen die zeitnah an den Folgen einer LAE verstarben wurden nicht erfasst.

5.1.2.5. Therapie und Komplikationen

Allen untersuchten PatientInnen wurde im Rahmen der Basisuntersuchung eine medikamentöse Antikoagulation empfohlen. 35,5% der PatientInnen mit LAE erhielten initial eine Monotherapie mit NMH, in 48,8% der Fälle wurde eine Therapie mit Marcumar und in

12,2% der Fälle mit Rivaroxaban (mit oder ohne run-in Phase mit parenteralen Antikoagulanzen) eingeleitet. Bei 13 PatientInnen (3,3%) wurde eine Lysetherapie und bei 4 PatientInnen (1,0%) eine chirurgische Thrombektomie durchgeführt.

In der Subpopulation ohne LAE war eine Monotherapie mit NMH wesentlich häufiger (56,7%), eine Therapie mit orale Antikoagulanzen wurden nur in 39,8% der Fälle unmittelbar eingeleitet (vergleiche Kapitel 4.2.1.5.).

Zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung war der Unterschied bei den verwendeten Antikoagulanzen nicht so deutlich ausgeprägt. Marcumar wurde in beiden Subpopulation am häufigsten verwendet (66,1% versus 54,3%). Eine Monotherapie mit NMH war deutlich seltener als zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung (11,8% versus 22,5%). Die Median-Antikoagulationsdauer war in der Subgruppe mit LAE mit 12 Monaten (IQA 5 Monate) deutlich länger als in der Subgruppe ohne LAE (6 Monate, IQA 5 Monate) (vergleiche Kapitel 4.2.2.). Bei 3,1% der PatientInnen mit LAE kam es im Verlaufszeitraum zu einem Thromboserezidiv, in einem Fall zu einer erneuten LAE. In der Patientengruppe ohne LAE waren Thromboserezidive mit 5,7% häufiger, erneute LAE traten im Verlaufszeitraum jedoch nicht auf (vergleiche Kapitel 4.2.2.).

Von den 4.097 PatientInnen mit LAE, die im GARFIELD VTE-Register erfasst wurden, wurden 15,6% initial ausschließlich mit parenteralen Antikoagulanzen, 31,9% mit Marcumar und 50,2% mit DOAK (jeweils mit oder ohne run-in Phase mit parenteralen Antikoagulanzen) behandelt. Eine ausschließlich parenterale Therapie und eine Therapie mit VKA war bei den PatientInnen ohne LAE geringfügig häufiger (16,5% respektive 33,1%), während DOAK seltener angewandt wurden (47,9%) (Schellong et al. 2019). Die Patientengruppe mit LAE des PREFER in VTE-Registers wurde initial häufiger mit Heparinen (84,9% versus 65,2%) und VKA (58,0% versus 43,3%) und seltener mit DOAK (21,5% versus 27,2%) behandelt. Nach einem Monat wurden Heparine (20,2% versus 16,9%) bei den PatientInnen ohne LAE und VKA bei den PatientInnen mit LAE (61,8% versus 47,7%) häufiger angewandt (Cohen et al. 2017). Eine medikamentöse Thrombolysetherapie wurde in den Vergleichsstudien in 2,4% bis 15,0% der Fälle durchgeführt (Goldhaber et al. 1999, Grifoni et al. 2000, Pollack et al. 2011, Schellong et al. 2019).

Schellong et al. (2019) verglichen die Antikoagulationsdauer in Abhängigkeit von Thromboselokalisation und dem Vorliegen einer LAE. Nach 6 Monaten wurden noch 81,0% der PatientInnen mit LAE medikamentös antikoaguliert, jedoch nur 73,9% der PatientInnen mit PDVT ohne LAE und 61,7% der PatientInnen mit IDVT ohne LAE. Nach 12 Monaten traf dies auf 61,9%, 54,7% und 45,8% der genannten Patientengruppen zu. VTE-Rezidivraten waren in den Patientengruppen mit und ohne LAE in etwa gleich hoch.

Die höhere Rate an initialen parenteralen Monotherapien in der Subpopulation ohne LAE erklärt sich möglicherweise durch die Tatsache, dass diese PatientInnen häufiger ambulant behandelt wurden als PatientInnen mit LAE. Die Umstellung der parenteralen auf eine orale Therapie erfolgte daher häufiger durch weiterbehandelnde KollegInnen und wurde in der vorliegenden Arbeit nicht erfasst. Dieser Unterschied bestand zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung entsprechend nicht mehr im gleichen Ausmaß. Die Häufigkeit der Verwendung von DOAK hängt, wie in Kapitel 5.1.1.5. bereits erläutert, maßgeblich vom Rekrutierungszeitpunkt der Studien ab und ist deshalb nur eingeschränkt vergleichbar.

Die Rate an medikamentösen Lysetherapien war in den meisten Vergleichsstudien höher als in dieser Arbeit, was auf die bereits erwähnte Unterrepräsentation von intermediate-high-risk und high-risk LAE in der vorliegenden Untersuchung zurückzuführen ist (vergleiche Kapitel 5.1.2.4.3.).

Die durch die vorliegende Untersuchung ermittelte längere Antikoagulationsdauer bei PatientInnen mit LAE zeigte sich auch in den Ergebnissen des GARFIELD VTE-Registers. Eine längere Antikoagulation bei PatientInnen mit LAE wird jedoch nicht generell empfohlen (AWMF 2015, Kearon und Akl 2014).

5.1.3. Subpopulation isoliert distale tiefe Venenthrombose

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der Subpopulation mit IDDVT mit denen ähnlicher Studien verglichen. Zusätzlich erfolgt ein Vergleich der Patientengruppe mit IDDVT mit der Patientengruppe mit PDVT. Tabelle 32a bietet eine Übersicht über die Studien die zum Vergleich herangezogen wurden. Für bestimmte Fragestellungen werden zusätzlich die Ergebnisse der Patientengruppe mit ICMVT mit den Ergebnissen der in Tabelle 32b aufgeführten Studien verglichen.

Tabelle 32a: Subpopulation IDDVT - Studienübersicht Diskussion

Studie	Studiendesign	Kohorte	Population	Rekrutierung	Literatur
Barco et al. 2017	prospektive Kohortenstudie singlecenter	IDDVT+ICMVT (-LAE)	n= 202	2000-2012	Barco et al. 2017
		PDVT (-LAE)	n= 629		
Donadini et al. 2017	retrospektive Kohortenanalyse	IDDVT+ICMVT (-LAE)	n= 321	2004 - 2011	Donadini et al. 2017
GARFIELD VTE-Register	prospektive Registerstudie, multicenter	IDDVT (-LAE)	n= 2.145	2014 - 2017	Schellong et al. 2019
		PDVT (-LAE)	n= 3.846		
Ho et al. 2016	retrospektive Kohortenanalyse	IDDVT+ICMVT (-LAE)	n= 164	2011-2012	Ho et al. 2016
		PDVT; LAE ± VT	n= 860		
OPTIMEV-Studie	prospektive Kohortenstudie multicenter	IDDVT+ICMVT (-LAE)	n= 933	2004 - 2006	Galanaud et al. 2009a Galanaud et al. 2014
		PDVT (-LAE)	n= 710		
RIETE-Register	prospektive Registerstudie multicenter	IDDVT (-LAE)	n= 1.921	2001 - 2008	Galanaud et al. 2009b
		PDVT (-LAE)	n= 9.165		
Seinturier et al. 2005	prospektive Kohortenstudie	IDDVT+ICMVT (±LAE)	n= 895	1993 - 1998	Seinturier et al. 2005
		PDVT (±LAE)	n= 1.018		
Worcester VTE-Studie	retrospektive Kohortenanalyse	IDDVT+ICMVT (-LAE)	n= 166	1999, 2001, 2003, 2005	Spencer et al. 2012
		PDVT (-LAE)	n= 1.495		

Tabelle 32b: Subpopulation ICMVT - Studienübersicht Diskussion

Studie	Studiendesign	Kohorte	Population	Rekrutierung	Literatur
Gillet et al. 2007	prospektive Kohortenstudie multicenter	ICMVT (\pm LAE)	n= 128	1997 - 2004	Gillet et al. 2007
MacDonald et al. 2003	prospektive Kohortenstudie	ICMVT (-LAE)	n= 185	1995 - 1999	MacDonald et al. 2003
OPTIMEV-Studie	prospektive Kohortenstudie multicenter	IDDTV (-LAE)	n= 268	2004 - 2006	Galanaud et al. 2010
		ICMVT (-LAE)	n= 457		

Die in der vorliegenden Arbeit genutzte Definition von IDDTV und PDVT wurde bereits in Kapitel 3.1.3. erläutert. IDDTV und PDVT werden als Leitvenenthrombosen zusammengefasst, und von ICMVT abgegrenzt. Der Großteil der Vergleichsstudien grenzt Thrombosen der tiefen Unterschenkelvenen jedoch nicht von Thrombosen der Muskelvenen ab (vergleiche Tabelle 32a) oder definierten den Begriff „isoliert distale VT“ nicht genauer, was die Vergleichbarkeit dieser Studien mit der vorliegenden Arbeit einschränkt. Nur wenige Studien untersuchten ICMVT als eigenständige Entität, daher mussten an dieser Stelle auch kleinere und ältere Studien zum Vergleich herangezogen werden (vergleiche Tabelle 32b).

5.1.3.1. Demographische Daten

Bei 847 der 920 für die vorliegende Arbeit untersuchten PatientInnen (92,1%) lag eine Leitvenenthrombose vor, 501 PatientInnen hatten eine PDVT (54,5%) und 346 (37,6%) eine IDDTV. In den weiteren 73 Fällen (7,9%) lag eine ICMVT vor.

Das Medianalter der PatientInnen mit IDDTV betrug 66 Jahre (IQA 21 Jahre). In der Subpopulation mit PDVT waren die PatientInnen mit einem Medianalter von 65 Jahren (IQA 25 Jahre) nicht signifikant jünger ($p=0,344$). Die PatientInnen mit ICMVT waren im Durchschnitt am jüngsten (Medianalter 61 Jahre, IQA 25,5 Jahre, mittleres Alter 61,3, SA 15,5 Jahre). Das Geschlechterverhältnis war wie in der Gesamtstudienpopulation auch in allen Subpopulationen nahezu ausgeglichen. 50,9% der PatientInnen mit IDDTV, 49,3% der PatientInnen mit PDVT und 52,1% der PatientInnen mit ICMVT waren weiblich (vergleiche Kapitel 4.3.1.).

Die demographischen Charakteristika der Patientenkollektive der Vergleichsstudien sind in Tabelle 33a und 33b zusammengefasst.

Tabelle 33a: Subpopulation IDDVT - Studienübersicht Demographie

Studie	Literatur	IDDVT	Kohorte	Alter (in Jahren) Median (IQA)	Geschlecht - weiblich
-	Barco et al. 2017	24,3 %	IDDVT+ICMVT (-LAE)	66 (21)	56,4 %
			PDVT (-LAE)	67 (24)	48,6 %
GARFIELD VTE- Register	Schellong et al. 2019	38,8 %	IDDVT (-LAE)	57,6 (25,8)	52,0 %
			PDVT (-LAE)	59,6 (26,0)	49,1 %
OPTIMEV- Studie	Galanaud et al. 2009a	56,8 %	IDDVT+ICMVT (-LAE)	62 (27)	58,0 %
			PDVT (-LAE)	69 (26)	52,0 %
RIETE- Register	Galanaud et al. 2009b	17,3 %	IDDVT (-LAE)	65 (25)	49,2 %
			PDVT (-LAE)	70 (22)	47,9 %

Der Anteil distaler VT an der Gesamtanzahl aller diagnostizierten VT reichte in den Vergleichsstudien von 17,3% bis 56,8% (vergleiche Tabelle 56a). Diese große Spanne erklärt sich zum Teil durch die Unterschiede im Studiendesign. Der Anteil an distalen VT war in der OPTIMEV-Studie mit 56,8% am höchsten. In dieser Studie wurden Thrombosen der tiefen Unterschenkelvenen und der Muskelvenen jedoch zusammengefasst, bei einem hohen Anteil an ICMVT (Galanaud et al. 2009a). Das RIETE-Register mit einem Anteil an IDDVT von nur 17,3% erfasste ICMVT nicht (Galanaud et al. 2009b). Außerdem unterschieden sich die diagnostischen Algorithmen der Studien. Während in der OPTIMEV-Studie (Galanaud et al. 2009a) und der Studie von Barco et al. (2017) nur sonographische Methoden zur Diagnosesicherung angewandt wurden, wurde im Rahmen des RIETE-Registers auch die Venographie genutzt (Galanaud et al. 2009b).

Das Medianalter der beiden Subpopulationen war in der vorliegenden Untersuchung mit 66 Jahren beziehungsweise 65 Jahren sehr ähnlich. In den Vergleichsstudien war die Patientengruppe mit PDVT stets geringfügig älter als die Patientengruppe mit IDDVT (vergleiche Tabelle 33a). Die Unterschiede waren im RIETE-Register und der OPTIMEV-Studie am größten, ein signifikanter Unterschied wurde jedoch auch hier nicht beschrieben (Galanaud et al. 2009b, Galanaud et al. 2009a). Der Anteil weiblicher Patientinnen am Patientenkollektiv war in allen Studien in der Gruppe mit IDDVT etwas höher als in der Gruppe mit PDVT (vergleiche Tabelle 33a). Dies legt zwar eine Tendenz nahe, ein signifikanter Zusammenhang konnte jedoch in keiner der Arbeiten gezeigt werden.

Tabelle 33b: Subpopulation ICMVT - Studienübersicht Demographie

Literatur	Kohorte	Alter (in Jahren)	Geschlecht - weiblich
Galanaud et al. 2010	ICMVT	Median 62 (IQA 79)	58,2 %
	IDDTV	Median 61 (IQA 79)	57,1 %
Gillet et al. 2007	ICMVT	Mittelwert 57,02 (SA 15,36)	60,9 %
MacDonald et al. 2003	ICMVT	Mittelwert 70,9 (SA 15,7)	55,1 %

Der Anteil an ICMVT an der Gesamtzahl der untersuchten PatientInnen reichte in den Vergleichsstudien von 8,5% bis 27,8% (Barco et al. 2017, Ho et al. 2016, Galanaud et al. 2009a). Die im Vergleich mit der vorliegenden Arbeit zum Teil deutlich höhere Rate an ICMVT lässt sich möglicherweise durch die Tatsache erklären, dass alle aufgeführten Studien nur PatientInnen ohne LAE einschlossen und LAE bei PatientInnen mit ICMVT seltener auftreten (vergleiche Kapitel 4.3.1.6.).

Die in Tabelle 33b aufgeführten Studien die ICMVT als eigenständige Entität untersuchten, zeigten bezüglich der Demographie des Patientenkollektivs ähnliche Ergebnisse wie die vorliegende Arbeit. Der Anteil weiblicher PatientInnen war in der Patientengruppe mit ICMVT ähnlich wie in den Patientengruppe mit IDDTV stets geringfügig höher (vergleiche Tabelle 33a und 33b).

5.1.3.2. Symptomatik Venenthrombose

Das Vorliegen von Thrombosesymptomen wurde in Kapitel 4.3.1.2. vergleichend für die Subpopulation mit IDDTV und die Subpopulation mit PDVT analysiert.

42,4% der IDDTV waren asymptomatisch. Bei den symptomatischen PatientInnen waren Schmerzen (45,1%) häufiger als eine Schwellung (33,8%). Rötung (6,2%), Überwärmung (4,7%) und livide Verfärbungen (0,8%) waren selten. PDVT waren signifikant seltener asymptomatisch (33,9%, $p=0,026$). In dieser Subpopulation war eine Schwellung (51,5%) häufiger als Schmerzen (41,5%).

Zusammengefasst gaben 37,2% der PatientInnen mit Leitvenenthrombose keine Symptome an. ICMVT waren mit 26,7% der Fälle nicht signifikant seltener asymptomatisch ($p=0,124$). Die PatientInnen mit ICMVT gaben ähnlich wie die PatientInnen mit IDDTV häufiger Schmerzen (60,0%) als eine Schwellung (44,1%) an (vergleiche Kapitel 4.3.1.2.).

Der Großteil der in Tabelle 33a aufgeführten Studien untersuchte nur symptomatische PatientInnen. Es mussten daher auch kleinere Studien zum Vergleich herangezogen werden. In der Worcester VTE-Studie waren IDDTV in 12,9% der Fälle und PDVT in 15,8% der Fälle asymptomatisch. Ein signifikanter Zusammenhang konnte nicht gezeigt werden ($p=0,410$) (Spencer et al. 2012). Park et al. (2012) untersuchten 110 PatientInnen mit IDDTV und ICMVT in einer prospektiven Kohortenstudie und beschrieben einen Anteil an asymptomatischen VT von 37%. In allen zum Vergleich herangezogenen Arbeiten, die die Art der Symptome beschrieben waren Schmerzen (67,6% bis 86,7%) bei PatientInnen mit distalen VT häufiger als eine Schwellung (37,8% bis 65,7%) (Donadini et al. 2017, McLafferty et al. 1998, Sartori et al. 2014, Sartori et al. 2016).

Die Studien die ICMVT als eigenständige Entität untersuchten zeigten ähnliche Ergebnisse wie die Studien die PatientInnen mit IDDVT analysierten. In der Arbeit von MacDonald et al. (2003) waren 22,2% der ICMVT asymptomatisch. Schmerzen waren in den Vergleichsstudien, wie in der vorliegenden Arbeit, häufiger als eine Schwellung (Galanaud et al. 2010, Gillet et al. 2007).

Der geringere Anteil asymptomatischer VT in den Vergleichsstudien lässt sich auf die Tatsache zurückführen, dass der Großteil dieser Studien nur PatientInnen ohne LAE einschloss. Der Anteil asymptomatischer VT war in der vorliegenden Arbeit in der Subpopulation mit LAE jedoch deutlich höher als in der Subpopulation ohne LAE (vergleiche Kapitel 5.1.2.2.1.). Ein Überwiegen von Schmerzen gegenüber einer Schwellung bei PatientInnen mit IDDVT und ICMVT konnte in allen Studien gezeigt werden.

5.1.3.3. Risikofaktoren

In Kapitel 4.3.1.3. wurden Art und Häufigkeit der vorliegenden Risikofaktoren vergleichend für die Subpopulationen analysiert.

Der Anteil idiopathischer VT lag in der Gruppe mit IDDVT bei 34,7% und in der Gruppe mit PDVT bei 34,6% ($p=1,0$). Umweltbezogene Risikofaktoren waren bei den PatientInnen mit IDDVT etwas häufiger (58,2% versus 56,6%), persönliche Risikofaktoren etwas seltener (11,1% versus 15,9%). Malignomerkrankungen als persistierende Risikofaktoren waren in der Subpopulation mit IDDVT seltener (21,9% versus 24,1%), transiente Risikofaktoren häufiger (Immobilisation 34,7% versus 31,1%, Trauma 24,6% versus 17,1%) als in der Subpopulation mit PDVT. Der Zusammenhang zwischen Thromboselokalisation und dem Vorliegen eines Traumas war signifikant ($p=0,012$), für die anderen Risikofaktoren konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden. Eine bekannte Thrombophilie lag bei 12,5% der PatientInnen mit PDVT und 9,4% der PatientInnen mit IDDVT vor.

ICMVT waren mit 47,9% signifikant häufiger idiopathisch als Leitvenenthrombosen mit 34,7% ($p=0,028$).

In der Untersuchung von Barco et al. (2017) waren unprovizierte VT bei PatientInnen mit IDDVT (30,2%) etwas seltener als bei PatientInnen mit PDVT (36,1%). Während Malignomerkrankungen in dieser Studie in beiden Subpopulationen etwa gleich häufig waren (PDVT 29,0%, IDDVT 28,8%), waren die transienten Risikofaktoren Immobilisation (16,7% versus 23,3%), vorausgegangene Operation (16,2% versus 21,3%) und vorausgegangenes Trauma (9,1% versus 13,9%) bei PatientInnen mit IDDVT häufiger (Barco et al. 2017). Die Auswertung des RIETE-Registers zeigte, dass eine Immobilisation durch Reisen oder Hospitalisation und eine vorausgegangene Operation bei PatientInnen mit IDDVT und Malignomerkrankungen bei PatientInnen mit PDVT signifikant häufiger vorlagen (Galanaud et al. 2009b).

Eine Subgruppenanalyse der OPTIMEV-Studie ergab bei PatientInnen mit ICMVT einen Anteil idiopathischer VT von 11,2% und bei PatientInnen mit IDDVT einen Anteil von 7,5%. Ein signifikanter Unterschied bei der Art der vorliegenden Risikofaktoren konnte nicht gezeigt werden (Galanaud et al. 2010).

Der geringere Anteil idiopathischer beziehungsweise unprovocierter VT in den Vergleichsstudien kann, wie bereits in Kapitel 5.1.1.3. erläutert, durch die höhere Anzahl

analysierter Risikofaktoren erklärt werden. Die in der vorliegenden Arbeit bestehende Häufung transienter Risikofaktoren in der Patientengruppe mit IDDVT und persistierender Risikofaktoren in der Patientengruppe mit PDVT bestätigte sich jedoch in den Vergleichsstudien.

5.1.3.4. Diagnostik

5.1.3.4.1. Diagnostik Venenthrombose

Die Verteilung der Thrombosen auf die Gruppen PDVT, IDDVT und ICMVT wurde bereits in Kapitel 5.1.3.1. diskutiert.

PatientInnen mit IDDVT waren in 23,1% der Fälle von einer beidseitigen VT betroffen. In 39,4% lag eine isoliert rechtsseitige, in 37,5% der Fälle eine isoliert linksseitige VT vor. Beidseitige VT waren in der Subpopulation mit PDVT mit 26,0% nicht signifikant häufiger ($p=0,402$). Die rechte Seite war in 35,5% der Fälle, die linke Seite in 38,7% der Fälle isoliert betroffen.

In der Subgruppe mit ICMVT waren beidseitige VT mit 5,9% signifikant seltener als in der Subgruppe mit Leitvenenthrombose (24,7%, $p<0,001$) (vergleiche Kapitel 4.3.1.4.1.).

In den Vergleichsstudien die entsprechende Angaben machten, waren beidseitiger VT deutlich seltener als in der vorliegenden Arbeit. In einer Studie von Seinturier et al. (2005) lagen beidseitige VT bei 6% der PatientInnen mit IDDVT und bei 8% der PatientInnen mit PDVT vor. In der OPTIMEV-Studie waren 5,5% der PatientInnen mit IDDVT und 5,4% der PatientInnen mit PDVT von beidseitigen VT betroffen (Galanaud et al. 2014). Nur Ho et al. (2016) machten eine Angabe zur betroffenen Seite, rechtsseitige IDDVT waren mit 53% etwas häufiger als linksseitige IDDVT (47%).

Die Rate an beidseitigen ICMVT reichte in den in Tabelle 33a aufgeführten Vergleichsstudien von 6,3% (Galanaud et al. 2010) bis 18% (MacDonald et al. 2003).

Der geringerer Anteil beidseitiger distaler VT in den Vergleichsstudien kann möglicherweise durch die Tatsache erklärt werden, dass der Großteil der genannten Studien im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung auch ICMVT zu den distalen VT zählten. Diese traten auch in der vorliegenden Arbeit seltener beidseitig auf. Zudem gaben die Studien nicht immer an, ob alle PatientInnen eine beidseitige Ultraschalluntersuchung erhielten (Donadini et al. 2017, Seinturier et al. 2005).

5.1.3.4.2. D-Dimer-Diagnostik

Bei 323 PatientInnen wurde eine Innovance D-Dimer-Bestimmung im zeitlichen Zusammenhang mit der Basisuntersuchung durchgeführt, darunter 119 PatientInnen mit IDDVT, 204 PatientInnen mit PDVT und 29 PatientInnen mit ICMVT.

Der D-Dimer-Medianwert lag in der Subpopulation mit IDDVT bei 2,21 mg/l FEU (IQA 3,77 mg/l FEU). In 9,2% der Fälle lag keine D-Dimer-Erhöhung vor ($<0,5$ mg/l FEU). In der Subpopulation mit PDVT war der D-Dimer-Medianwert mit 4,54 mg/l FEU (IQA 7,35 mg/l FEU) signifikant höher ($p<0,001$). Negative D-Dimer-Werte trotz gesicherter VT traten in dieser Patientengruppe seltener auf (2,5%).

Die Subpopulation mit ICMVT wies mit 1,48 mg/l FEU (IQA 2,85 mg/l FEU) einen signifikant niedrigeren Medianwert auf als die Subpopulation mit Leitvenenthrombose (3,97 mg/l FEU, IQA 6,73 mg/l FEU) ($p < 0,001$). Der Anteil negativer D-Dimer-Werte war in dieser Patientengruppe mit 20,7% der Fälle am höchsten (vergleiche Kapitel 4.3.1.4.2.).

Auch eine Studie von Luxembourg et al. (2012) untersuchte den Innovance D-Dimer-Test in Abhängigkeit der Thromboselokalisation. Der Median-D-Dimer-Wert lag in der Subpopulation mit PDVT bei 4,64 mg/l FEU (IQA 6,24 mg/l FEU), in der Subpopulation mit IDVT bei 1,52 mg/l FEU (IQA 1,33 mg/l FEU) und in der Subpopulation mit ICMVT bei 0,71 mg/l FEU (IQA 1,57 mg/l FEU). Der Unterschied war im Vergleich aller Gruppen untereinander signifikant, mit Ausnahme des Vergleichs von PatientInnen mit IDVT und ICMVT. Singer et al. (2018) nutzten in Ihrer Studie zwar unterschiedliche D-Dimer-Analyseverfahren, konnten jedoch ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen Thromboselokalisation und Höhe des D-Dimer-Werts zeigen. In einer prospektiven Kohortenstudie von Jennersjö et al. (2005) in der das Tina-quant D-Dimer-Verfahren eingesetzt wurde, waren VT ohne begleitende D-Dimer-Erhöhung in der Gruppe mit distaler VT mit 34,6% deutlich häufiger als in der Gruppe mit PDVT (3,6%). Dabei ist zu berücksichtigen, dass in der Studie von Jennersjö et al. (2005) ICMVT zur Gruppe der distalen VT gezählt wurden und die Vergleichbarkeit mit der vorliegenden Arbeit aufgrund der unterschiedlichen Testverfahren eingeschränkt ist.

Trotzdem bestätigen alle aufgeführten Studien die in der vorliegenden Arbeit ermittelten, signifikant niedrigeren D-Dimer-Werte bei PatientInnen mit IDVT und ICMVT sowie die höhere Rate an normwertigen D-Dimer-Testergebnissen trotz gesicherter VT in diesen Subpopulationen.

5.1.3.5. Therapie

Wie bereits beschrieben, wurde allen für diese Arbeit untersuchten PatientInnen, unabhängig von der Thromboselokalisation, im Rahmen der Basisuntersuchung eine therapeutische Antikoagulation empfohlen. Es konnte nur die empfohlene oder im Rahmen einer stationären Behandlung initiierte Therapie berücksichtigt werden (vergleiche Kapitel 3.2.2.1.).

In der Subpopulation mit IDVT erhielt die Mehrzahl der PatientInnen initial eine Monotherapie mit NMH (50,6%), 37,4% der PatientInnen wurden mit Marcumar und 8,9% mit Rivaroxaban behandelt (mit oder ohne run-in Phase mit einem parenteralen Antikoagulant). In der Subpopulation mit PDVT wurde eine Monotherapie mit NMH seltener durchgeführt (43,0%), Marcumar wurde mit 41,7% und Rivaroxaban mit 11,4% der Fälle häufiger angewandt. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Thromboselokalisation und den verwendeten Antikoagulantien konnte jedoch nicht gezeigt werden (vergleiche Kapitel 4.3.1.5.). Zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung wurden in beiden Gruppen deutlich weniger PatientInnen ausschließlich mit NMH behandelt (IDVT 21,6%; PDVT 15,2%). In beiden Gruppen wurde am häufigsten eine Therapie mit Marcumar durchgeführt (IDVT 57,7%, PDVT 60,1%).

Die Mediandauer der Antikoagulation betrug bei den PatientInnen mit IDVT (44) 6,5 Monate (IQA 6,75 Monate). 14,3% der PatientInnen wurde eine zeitlich nicht begrenzte beziehungsweise lebenslange Antikoagulation empfohlen. PatientInnen mit PDVT (34) wurden deutlich länger antikoaguliert (Mediandauer 9 Monate, IQA 7 Monate), eine dauerhafte Antikoagulation wurde häufiger empfohlen (29,9%) (vergleiche Kapitel 4.3.2.).

In der Subpopulation mit ICMVT wurde ähnlich wie in der Subpopulation mit IDDVT initial am häufigsten eine Monotherapie mit NMH durchgeführt (49,1%). Die Antikoagulationsdauer war mit einem Median von 4,5 Monaten (IQA 8 Monate; 16) am kürzesten (vergleiche Kapitel 4.3.1.5. und 4.3.2.).

In einer Subgruppenanalyse des GARFIELD VTE-Registers wurden Art und Dauer der medikamentösen Therapie in Abhängigkeit der Thromboselokalisierung untersucht. Die Rate an parenteralen Monotherapien war in beiden Gruppen ähnlich (distale VT 17,3% versus PDVT 16,2%). PatientInnen mit distaler VT wurden häufiger mit DOAK behandelt (53,7% versus 44,6%), PatientInnen mit PDVT häufiger mit VKA (25,9% versus 37,1%). Auch in dieser Untersuchung wurden PatientInnen mit distaler VT deutlich kürzer antikoaguliert. Nach 6 Monaten erhielten noch 61,7% der PatientInnen mit distaler und 73,9% der PatientInnen mit proximaler VT eine medikamentöse Antikoagulation, nach 12 Monaten 45,8% respektive 54,7% (Schellong et al. 2019). Eine Studie von Barco et al. (2017) rekrutierte zum überwiegenden Teil vor Zulassung der DOAK. Hier erhielten PatientInnen mit distaler VT deutlich häufiger eine Monotherapie mit parenteralen Antikoagulanzen als PatientInnen mit PDVT (65,3% versus 25,0%). Der Anteil an PatientInnen mit einer Antikoagulationsdauer von über 6 Monaten lag in der Subgruppe mit distaler VT bei 14,9% und in der Subgruppe mit PDVT bei 46,9%.

In der französischen OPTIMEV-Studie lag die Mediandauer der Antikoagulation in der Patientengruppe mit IDDVT bei 92 Tagen (IQA 62 Tage) und in der Patientengruppe mit PDVT bei 182 Tagen (IQA 181 Tage) (Galanaud et al. 2014). In einer Subgruppenanalyse zeigte sich, dass PatientInnen mit ICMVT signifikant kürzer medikamentös behandelt wurden als PatientInnen mit IDDVT ($p=0,031$) (Galanaud et al. 2010).

PatientInnen mit IDDVT wurden, unter anderem aufgrund der niedrigeren Komplikationsrate (vergleiche Kapitel 4.3.1.6.), häufiger ambulant behandelt als PatientInnen mit PDVT. Dies erklärt möglicherweise die höhere Rate an initialen parenteralen Monotherapien. Wenn die Umstellung auf ein orales Antikoagulanz erst ambulant durch weiterbehandelnde KollegInnen initiiert wurde, konnte diese in der vorliegenden Untersuchung nicht erfasst werden.

Der Anteil an Therapien mit DOAK hängt, wie bereits in Kapitel 5.1.1.5. erläutert, maßgeblich vom Rekrutierungszeitpunkt der Studien ab und variiert dementsprechend stark zwischen den Untersuchungen.

PatientInnen mit IDDVT und ICMVT wurden in der vorliegenden Arbeit und in allen Vergleichsstudien deutlich kürzer medikamentös behandelt als PatientInnen mit PDVT. Dies entspricht der AWMF-Leitlinie 2015, die eine Antikoagulation von mehr als 3 Monaten bei distalen VT nicht empfiehlt. Hingegen befürwortet die Leitlinie des American College of Chest Physicians die Antikoagulationsdauer für PDVT und IDDVT nach den gleichen Gesichtspunkten festzulegen (AWMF 2015, Kearon et al. 2012, Kearon et al. 2016b). Mögliche Gründe für die kürzere Behandlungsdauer sind die höhere Rate an VT mit transientem Risikofaktor und die geringere Rate an LAE in den Subpopulationen mit IDDVT und ICMVT.

5.1.3.6. Komplikationen

Für die vorliegende Arbeit wurden in erster Linie LAE, VTE-Rezidive und PTS als Komplikationen der untersuchten VT erfasst.

5.1.3.6.1. Lungenarterienembolie

Die vorliegende Untersuchung ermittelte eine LAE-Rate von 39,0% in der Subpopulation mit IDTVT und von 48,5% in der Subpopulation mit PDVT ($p=0,008$). Bei den PatientInnen mit ICMVT waren LAE am seltensten (23,3%) (vergleiche Kapitel 4.3.1.6.).

Seinturier et al. (2005) konnten in ihrer Untersuchung eine signifikant höhere LAE-Rate bei PatientInnen mit PDVT als bei PatientInnen mit einseitiger distaler VT feststellen. Die LAE-Rate bei beidseitiger distaler VT war jedoch genauso hoch wie bei PatientInnen mit einseitiger PDVT. Eine retrospektive Kohortenanalyse von Alhalbouni et al. (2011) ermittelte eine LAE-Rate von 14,8% bei PatientInnen mit PDVT, 12,4% bei PatientInnen mit IDTVT und 5,8% bei PatientInnen mit ICMVT. In einer Studie von Gillet et al. (2007) hatten 7% der PatientInnen mit ICMVT eine LAE.

Die in der vorliegenden Arbeit gezeigte niedrigere LAE-Rate bei PatientInnen mit IDTVT und ICMVT zeigte sich also auch in den Vergleichsstudien. Die absolute Häufigkeit dieser lebensbedrohlichen Komplikation war in allen aufgeführten Studien jedoch nicht vernachlässigbar.

AutorInnen die die klinische Relevanz von IDTVT anzweifeln, kritisieren jedoch häufig das Design der hier aufgeführten Studien. Sie führen an, dass bei Untersuchung des tiefen Beinvenensystems nach stattgehabter LAE die Möglichkeit besteht, dass sich der Thrombus vollständig gelöst hat und der Ursprungsort des Embolus nicht mehr darstellbar ist. Dadurch könnte eine IDTVT als Emboliequelle identifiziert werden, obwohl der Embolus dem proximalen Venensystem entsprungen ist (Palareti 2014). Da der Großteil der für diese Arbeit untersuchten LAE ebenfalls vor der duplexsonographischen Untersuchung der Beinvenen diagnostiziert wurde, kann die vorliegende Arbeit diesem Kritikpunkt ebenfalls nicht entgehen.

5.1.3.6.2. Rezidiv

Die Rezidivrate konnte nur für PatientInnen mit Verlaufsuntersuchung bestimmt werden. In der Subpopulation mit IDTVT traten Thromboserezidive bei 4,9% und in der Subpopulation mit PDVT bei 4,0% der untersuchten PatientInnen auf. Nur in einem Fall lag ein VTE-Rezidiv in Form einer LAE vor (vergleiche Kapitel 4.3.2.).

In der OPTIMEV-Studie waren VTE-Rezidive in der Patientengruppe mit IDTVT (2,7%) seltener als in der Patientengruppe mit PDVT (5,2%). Ein signifikanter Unterschied bestand jedoch nur für Rezidive als PDVT (0,3% versus 3,4%), nicht jedoch für Rezidive als IDTVT (1,5% versus 0,7%) oder LAE (0,9% versus 1,0%) (Galanaud et al. 2014). Ein Unterschied in der Rezidivrate zwischen PatientInnen mit IDTVT und ICMVT konnte nicht gezeigt werden (Galanaud et al. 2010).

Barco et al. (2017) ermittelten ebenfalls eine höhere Rezidivrate bei PatientInnen mit PDVT (17,3%) als bei PatientInnen mit IDTVT (7,9%), jedoch ebenfalls nur für Rezidive in Form einer PDVT oder LAE. Im RIETE-Register war die Häufigkeit wiederkehrender VTE in den beiden Subpopulationen ähnlich (2,2% versus 2,5%) (Galanaud et al. 2009b).

Die in der vorliegenden Arbeit insgesamt niedrige Anzahl erfasster VTE-Rezidive lässt sich auf den zum Teil kurzen Verlaufszeitraum zurückführen. Eine signifikant höhere Rate aller VTE-Rezidive bei PatientInnen mit PDVT konnte weder in der vorliegenden Arbeit noch in den

Vergleichsstudien gezeigt werden. Ob die Rezidivrate von IDVT und ICMVT allgemein als relevant erachtet wird, hängt daher maßgeblich von der Bewertung von Rezidiven ab, die erneut nur das distale Venensystem betreffen.

5.1.3.6.3. Postthrombotisches Syndrom

Ein PTS wurden bei den für die vorliegende Arbeit untersuchten PatientInnen insgesamt nur selten diagnostiziert. Die PTS-Rate lag in der Subpopulation mit PDVT bei 5,9% und in der Subpopulation mit IDVT bei 3,6% (vergleiche Kapitel 4.3.2.).

Die meisten Studien, die sich mit der Entwicklung des PTS befassen untersuchen nur PatientInnen mit PDVT. Daher mussten auch ältere und kleinere Studien zum Vergleich herangezogen werden. Masuda et al. (1998) fanden Symptome eines PTS bei 5% der PatientInnen mit distaler VT und einem Median-Überwachungszeitraum von 3 Jahren. Kahn et al. (2008) und Schulman et al. (2006) zeigten eine signifikant höhere PTS-Rate bei PatientInnen mit PDVT.

Die vorliegende Arbeit und die Vergleichsstudien weisen allgemein darauf hin, dass PTS bei PatientInnen mit IDVT seltener auftreten als bei PatientInnen mit PDVT. Die Aussagekraft der vorliegenden Arbeit ist in Bezug auf die Häufigkeit des PTS, nicht zuletzt aufgrund des zum Teil kurzen Verlaufszeitraums, jedoch deutlich eingeschränkt (vergleiche Kapitel 5.1.1.6.).

5.2. Kritische Bewertung und Untersuchungslimitationen

Im folgenden Kapitel werden die Stärken und Schwächen der vorliegenden Arbeit in Bezug auf das Studiendesign, die ausgewerteten Daten und die angewandten Methoden diskutiert und daraus Vorschläge für zukünftige Untersuchungen abgeleitet.

5.2.1. Stichprobe

Der Aufbau der vorliegenden Untersuchung als retrospektive Kohortenanalyse bedingt, dass die Stichprobe nicht zufällig zusammengestellt werden konnte.

Das untersuchte Patientenkollektiv besteht aus PatientInnen der angiologischen Abteilung eines universitären Maximalversorgers mit akuter VT der unteren Extremität (vergleiche Kapitel 3.1.1.). Der Anschluss des Studienzentrums an eine Universitätsklinik legt nahe, dass die Stichprobe einen hohen Anteil multimorbider PatientInnen mit hoher VTE-Erkrankungsschwere und VTE-Komplikationsrate umfasst. Zusätzlich reduzierte die Durchführung als Singlecenteruntersuchung die Diversität der Stichprobe und erhöht den Einfluss von Konfoundern. Die dadurch möglicherweise entstehende Stichprobenverzerrung kann die Übertragbarkeit auf die Grundgesamtheit begrenzen.

Eine weitere Beeinflussung der Stichprobe könnte durch die Durchführung aller berücksichtigten Untersuchungen am genannten Studienzentrum entstanden sein. PatientInnen die einer kontinuierlichen Überwachung bedurften konnten dort nicht betreut werden. So entstand eine Unterrepräsentation von hämodynamisch oder respiratorisch

instabilen PatientInnen, und damit von PatientInnen mit intermediate-high- oder high-risk-LAE (vergleiche Kapitel 5.1.2.4.3.).

Die vorliegende Arbeit umfasste zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung 920 (Subpopulation LAE 395, Subpopulation PDVT 501, Subpopulation IDVT 346, Subpopulation ICMVT 73) und zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung 377 PatientInnen. Sie ist damit im Umfang relevant und mit einigen der in Kapitel 5 aufgeführten Kohortenstudien vergleichbar (Anderson et al. 1991, Barco et al. 2017, Donadini et al. 2017, Ho et al. 2016, Grifoni et al. 2000, Spencer et al. 2009). Die genannten multinationalen Registerstudien hatten jedoch deutlich größere Stichproben (vergleiche Tabelle 28, 30, 32a).

5.2.2. Datenquellen, - Erhebung und -Auswertung

Für die vorliegende Arbeit wurden Fremddaten ausgewertet. Welche Merkmale erfasst und wie diese dokumentiert wurden konnte entsprechend nicht beeinflusst werden. Die Dokumentation im Rekrutierungszeitraum wurde von einer Vielzahl verschiedener UntersucherInnen und BehandlerInnen durchgeführt (vergleiche Kapitel 3.2.).

Dadurch entstanden mögliche Fehlerquellen. Ein Problem lag in der Interpretation fehlender Daten, die entweder auf ein tatsächliches Fehlen des Merkmals oder aber auf eine unvollständige Dokumentation zurückgeführt werden konnten. Auch durch eine teils uneindeutige oder widersprüchliche Merkmalsbeschreibung entstanden Unklarheiten bei der Datenerfassung.

Diesem Problem wurde mit einer großzügigen Bewertung von Daten als unvollständig oder uneindeutig begegnet. Die dazugehörigen Merkmale wurden dann für den entsprechenden Fall nicht ausgewertet. Dies führte zu einer von Fragestellung zu Fragestellung deutlich schwankenden Anzahl gültiger Fälle. Bei fehlender Spezifizierung der dokumentierten Angaben, zum Beispiel des Zeitabstands zwischen dem Auftreten eines Risikofaktors und der VTE-Diagnose, wurde die Bewertung des Untersuchenden bezüglich der Relevanz übernommen.

Besonders betroffen von den beschriebenen Problemen bei der Datenerhebung und -Auswertung waren seltene VT- und LAE-Symptome, Risikofaktoren, die exakte Therapiedauer und die Verlaufsuntersuchung. Aufgrund einer Standardisierung der Dokumentation wurden die Befunde der duplexsonographischen Untersuchung, des TTE und der CT-Diagnostik weniger von diesen Fehlerquellen beeinflusst.

Einige interessante Merkmale wurden so selten dokumentiert, dass sie für die vorliegende Untersuchung nicht ausgewertet werden konnten. Dies betraf zum Beispiel die Wells-Scores für VT und LAE, weshalb die KW als Untersuchungsindikation nicht analysiert werden konnte. Auch Vitalparameter und sPESI-Score wurden im Studienzentrum nur selten dokumentiert, sodass eine vollständige Risikostratifizierung der untersuchten LAE nicht möglich war.

5.2.3. Untersuchungszeitpunkte

Wenn möglich, wurden für alle PatientInnen zwei Untersuchungszeitpunkte erfasst. Die Basisuntersuchung, definiert als die Untersuchung im Studienzentrum bei der die VT diagnostiziert wurde und die Verlaufsuntersuchung, definiert als Folgeuntersuchung im Studienzentrum mit erneuter sonographischer Beurteilung des Beinvenensystems nach 2 bis

24 Monaten. Während die Basisuntersuchung für alle PatientInnen vorlag, lag eine Verlaufsuntersuchung nur in 41,0% der Fälle vor (vergleiche Kapitel 3.1.2.).

Zum einen reduzierte die geringe Anzahl an Verlaufsuntersuchungen die Aussagekraft. Vor allem in den Subgruppenanalysen waren die Fallzahlen klein. Zusätzlich wurde die Anzahl auswertbarer Fälle bei einigen Fragestellungen durch unzureichende Dokumentation reduziert. Dies betraf vor allem die Erfassung der exakten Therapiedauer und der Komplikationshäufigkeiten. Die Befunde der sonographischen Kontrolluntersuchung und Echokardiographien wurden hingegen standardisiert dokumentiert.

Zum anderen beschränkte die große Zeitspanne in der die Verlaufsuntersuchungen stattfanden die Vergleichbarkeit. Aufgrund des retrospektiven Untersuchungsdesigns konnten die Zeitpunkte der Verlaufsuntersuchung nicht beeinflusst werden. Eine Erfassung der Therapiedauer in standardisierten Zeiteinheiten war somit nicht möglich. Der teils kurze Verlaufszeitraum begrenzte die Aussagekraft der Daten zu Therapiedauer und Komplikationshäufigkeiten weiter.

Aufgrund dieser Einschränkungen wurden die Ergebnisse der Verlaufsuntersuchung ausschließlich deskriptiv ausgewertet. Warum bei einem großen Teil der PatientInnen keine Verlaufsuntersuchungen vorlagen konnte retrospektiv nicht bewertet werden.

5.2.4. Statistische Analyse

Das Hauptaugenmerk der vorliegenden Arbeit lag auf der deskriptiven Statistik und damit auf der detaillierten Beschreibung der von 2005 bis 2014 im Studienzentrum betreuten PatientInnen mit VT. Eine weiterführende univariate Analyse erfolgte zum Vergleich der Altersgruppen, der PatientInnen mit und ohne LAE und der Subgruppen die anhand der Thromboselokalisation gebildet wurden (vergleiche Kapitel 3.3.).

In den Subgruppenanalysen entstanden entsprechend kleinere Fallzahlen als in der Gesamtanalyse, welche in Verbindung mit seltenen Merkmalen zum Teil zu niedrigen erwarteten Häufigkeiten führten. Dies schränkte die Qualität des statistischen Analyseergebnisses teilweise ein und wurde stets gekennzeichnet.

Da keine der metrischen Variablen normalverteilt vorlag, war ein Mittelwertvergleich mittels eines T-Tests für ungebundene Stichproben nicht möglich. Diesem Problem wurde mit der Anwendung von rangsummenbasierten Tests (Mann-Whitney-U-Test, Kruskal-Wallis-Test) begegnet.

Untersuchungsindikation, Symptomatik und Risikofaktoren wurden als dichotome Mehrfachantwortsets erhoben. Bei der statistischen Auswertung dieser Sets konnte nur das Vorhandensein eines Merkmals bewertet werden. Die Differenzierung zwischen Nichtvorhandensein eines Merkmals und einer fehlenden Aussage zu diesem Merkmal (ungültiger Fall) ging dabei verloren. Zum Beispiel wurde die Häufigkeit bekannter D-Dimer-Erhöhung angegeben. Bei den PatientInnen ohne D-Dimer-Erhöhung konnte anhand des Auswertungsergebnisses jedoch nicht zwischen einem negativen Testergebnis und dem Fehlen eines Testergebnisses differenziert werden (vergleiche Kapitel 4.1.1.1.) Daher wurde die Auswertung von Merkmalen als Mehrfachantwortset stets gekennzeichnet.

Aufgrund des Studiendesigns und des Fehlens einer Kontrollgruppe konnten bestimmte statistische Fragestellungen nicht untersucht werden. Es konnten weder epidemiologischen Untersuchungen durchgeführt noch Risikomaße bestimmt werden.

5.2.5. Ausblick

Durch die vergleichende Analyse der Subgruppen mit PDVT, IDDTV und ICMVT liefert die vorliegende Untersuchung zwar einen Beitrag zur Diskussion über Diagnostik und Therapie von distalen VT, ist aber selbstverständlich nicht ausreichend um die offenen Fragen zur klinischen Relevanz zu beantworten.

Wie in Kapitel 2.2.2. dargestellt ist die aktuelle Studienlage zur Relevanz von IDDTV und ICMVT uneinheitlich und unzureichend. Eine hohe LAE-Rate wurde vor allem in retrospektiven Arbeiten postuliert (vergleiche Kapitel 2.2.2.1.). Prospektive Kohortenstudien und Therapiestudien wählten häufig einen kurzen Verlaufszeitraum oder führten im Rahmen der Folgetermine nicht standardmäßig sonographischen Kontrolluntersuchungen durch, was die Häufigkeit der erfassten Komplikationen beeinflusste (vergleiche Kapitel 2.2.2.2 und 2.2.2.5.) Die Entwicklung des PTS nach IDDTV wurde nur in wenigen kleinen Studien untersucht (vergleiche Kapitel 2.2.2.4.). Zusätzlich ist die Vergleichbarkeit der Studien aufgrund der unterschiedlichen Definition von distalen VT mit oder ohne Einschluss von ICMVT oft eingeschränkt (vergleiche Kapitel 5.1.3.).

Aufgrund dieser unzureichenden Studienlage werden distale VT in verschiedenen Ländern unterschiedlich behandelt und in diversen Leitlinien und Publikationen namenhafter ForscherInnen unterschiedlich bewertet (vergleiche Kapitel 2.2.3.). Um diesen Unklarheiten zu begegnen, bedarf es großen prospektive Kohortenstudien. Diese sollten zum einen distale VT eindeutig definieren und von ICMVT abgrenzen und zum anderen längere Verlaufszeiträume mit regelmäßigen sonographischen Kontrollen festlegen. Ein Schwerpunkt sollte dabei auch auf die Häufigkeit des PTS nach IDDTV und ICMVT gelegt werden.

6. Zusammenfassung

VTE stellen als dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung eine relevante globale medizinische Belastung dar.

Während allgemein anerkannte und ausreichend validierte diagnostische Algorithmen und Therapieprinzipien für die Versorgung von PatientInnen mit LAE und PDVT existieren, besteht weiterhin Uneinigkeit über die klinische Relevanz und damit die Notwendigkeit zur Diagnose und Therapie distaler VT.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die ausführliche Beschreibung einer Stichprobe von PatientInnen mit VT der unteren Extremität sowie die Erweiterung der Datengrundlage zur klinischen Relevanz von IDTVT und ICMVT durch eine Subgruppenanalyse. Dazu erfolgte eine retrospektive Datenanalyse. Die untersuchte Stichprobe umfasste 920 PatientInnen mit einer, zwischen 2005 und 2014 durch das Zentrum für Angiologie der Universitätsmedizin Mainz diagnostizierten, akuten Leit- oder Muskelvenenthrombose der unteren Extremität. Es erfolgte die deskriptive Analyse der Symptomatik, Risikofaktoren, Diagnostik, Therapie und Komplikationen der VT sowie eine Subgruppenauswertung mit univariater Analyse der Daten in Abhängigkeit des Vorliegens einer LAE und in Abhängigkeit der Thromboselokalisation.

Das Medianalter der untersuchten PatientInnen lag bei 65 Jahren, 49,9% waren weiblich. In 63,3% der Fälle lag eine symptomatische VT vor, in 35,8% der Fälle handelte es sich um ein idiopathisches Ereignis. Bei etwa einem Viertel der untersuchten PatientInnen lag eine beidseitige VT vor. Die Mediananzahl der betroffenen Etagen lag bei 2, am häufigsten war die Unterschenkeletage (80,1%) betroffen. 54,5% der untersuchten PatientInnen hatten eine PDVT, 37,6% eine IDTVT und 7,9% eine ICMVT. Der Median-D-Dimer-Wert lag bei 3,85 mg/l FEU. Allen untersuchten PatientInnen wurde eine therapeutische Antikoagulation empfohlen, 98% eine Kompressionstherapie. Die Medianantikoagulationsdauer lag bei 7 Monaten. Als Komplikationen traten in 42,9% der Fälle eine LAE, in 4,6% der Fälle ein VTE-Rezidiv und in 5,9% der Fälle ein PTS auf.

Die PatientInnen mit LAE waren mit einem Medianalter von 67 Jahren signifikant älter als die PatientInnen ohne LAE. Sie hatten signifikant seltener symptomatische VT, obwohl sie an ausgedehnteren Thrombosen litten. Der Median-D-Dimer-Wert war mit 5,12 mg/l FEU deutlich höher als bei den PatientInnen ohne LAE (1,85 mg/l FEU). Eine zentrale LAE lag in 38,5% der Fälle vor. 21,3% der PatientInnen mit LAE hatten eine Troponin I-Erhöhung und 50,0% eine Dilatation des RV. PatientInnen mit LAE wurden deutlich länger medikamentös behandelt als PatientInnen ohne LAE (Mediandauer 12 Monate versus 6 Monate).

In der Analyse in Abhängigkeit der Thromboselokalisation zeigte sich, dass PDVT signifikant häufiger symptomatisch waren als IDTVT. Bei PatientInnen mit IDTVT lag häufiger keine D-Dimer-Erhöhung vor (9,2% versus 2,5%). Der Median-D-Dimer-Wert war in der Subgruppe mit PDVT mit 4,54 mg/l FEU signifikant höher als in der Subgruppe mit IDTVT (2,21 mg/l FEU). PatientInnen mit PDVT wurden länger medikamentös behandelt (Mediandauer 9 Monate versus 6,5 Monate). Unter den Komplikationen waren nur LAE in der Gruppe mit PDVT signifikant häufiger (48,5% versus 39,0%). Bei einem Median-Verlaufszeitraum von 9,47 Monaten waren Thromboserezidive bei den PatientInnen mit IDTVT nicht signifikant häufiger (4,9% versus 4,0%), PTS nicht signifikant seltener (3,6% versus 5,9%).

Die Limitationen der vorliegenden Untersuchung liegen im Studiendesign. Die Durchführung als Singlecenteruntersuchung an einem universitären Maximalversorger kann die Übertragbarkeit auf die Grundgesamtheit einschränken. Aufgrund der retrospektiven Analyse von Fremddaten konnten Art, Umfang und Qualität der erhobenen Daten nicht beeinflusst

werden. Dies führte vor allem zu einer Reduktion der Anzahl auswertbarer Verlaufsuntersuchungen und einer großen Zeitspanne in der diese stattfanden.

Nichtsdestotrotz handelt es sich bei der vorliegenden Arbeit um die Untersuchung einer in Größe und Inhalt relevanten Stichprobe. Die Subgruppenanalyse in Abhängigkeit der Thromboselokalisation zeigt, dass auch IDDVT mit einer relevanten Komplikationshäufigkeit einhergehen. Auf der Basis der vorliegenden Daten besteht daher durchaus eine Indikation zur Diagnose und Therapie von IDDVT.

Zur Beilegung der anhaltenden Diskussion über die klinische Relevanz von IDDVT und ICMVT werden jedoch weitere große, prospektive Studien benötigt, die einen Fokus auf einen langen Verlaufszeitraum mit regelmäßigen sonographischen Kontrolluntersuchungen legen.

7. Literaturverzeichnis

1. Abbott Laboratories (2010) Architect System STAT Troponin-I [Internet]. 03/09/2010 [zitiert am 07.12.2020]. URL: https://www.ilexmedical.com/files/PDF/Troponin_ARC.pdf
2. Ageno W, Haas S, Weitz JI, Goldhaber SZ, Turpie AGG, Goto S, Angchaisuksiri P, Nielsen JD, Kayani G, Pieper KS, Schellong S, Bounameaux H, Mantovani LG, Prandoni P, Kakkar AK; GARFIELD-VTE investigators (2019) Characteristics and Management of Patients with Venous Thromboembolism: The GARFIELD-VTE Registry. *Thromb Haemost.* 119(2):319-27.
3. Agnelli G, Verso M, Ageno W, Imberti D, Moia M, Palareti G, Rossi R, Pistelli R; MASTER investigators (2008) The MASTER registry on venous thromboembolism: description of the study cohort. *Thromb Res.* 121(5):605-10.
4. Agnelli G, Büller HR, Cohen A, Burto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI; AMPLIFY Investigators (2013a) Oral Apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 369:799-808.
5. Agnelli G, Büller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Orcari A, Raskob GE, Weitz JI; AMPLIFY-EXT Investigators (2013b) Apixaban for the extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 368:699-708.
6. AkDÄ; Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2019) Leitfaden Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE: Empfehlungen zum Einsatz der direkten oralen Antikoagulanzen Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban [Internet]. 02/2019 [zitiert am 03.10.2020]. URL: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/OAKTVTLE.pdf>
7. Akl EA, Labedi N, Barba M, Terrenato I, Sperati F, Muti P, Schünemann H (2011) Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 6;(5):CD006650.
8. Alhalbouni S, Hingorani A, Shiferson A, Marks N, Ascher E (2011) Infra-popliteal deep venous thrombi and the risk of symptomatic pulmonary embolism in hospitalized patients. *Vascular.* 19(1): 29-33.
9. Almosni J, Meusy A, Frances P, Pontal D, Quéré I, Galanaud JP (2015) Practice variation in the management of distal deep vein thrombosis in primary vs. secondary care: A clinical practice survey. *Thromb Res.* 136:526-30.
10. Alotaibi GS, Wu C, Senthilselvan A, McMurtry MS (2016) Secular trends in incidence and mortality of acute venous thromboembolism: The AB-VTE population-based study. *Am J Med.* 129(8):879.e19-25.
11. Anderson FA, Spencer FA (2003) Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 107:1.9-16.
12. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, Forcier A, Dalen JE (1991) A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med.* 151(5):933-8.
13. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, Roy PM, Fine MJ (2005) Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 172:1041-6
14. AWMF; Arbeitsgruppe der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2015). S2k-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie [Internet]. 10/10/2015 [zitiert am 28.03.2018]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-002l_S2k_VTE_2016-01.pdf
15. Baglin T, Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Cushman M, Kyrle P, Palareti G, Poli D, Tait RC, Iorio A (2010) Does the clinical presentation and extent of venous thrombosis predict the likelihood and type of recurrence? A patient-level meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 8:2436-42.
16. Baldwin MJ, Moore HM, Rudarakanchana N, Gohel M, Davies AH (2013) Post-thrombotic syndrome: a clinical review. *J Thromb Haemost.* 11:795-805.

17. Barco S, Corti M, Trincherio A, Picchi C, Ambaglio C, Konstantinidis SV, Dentali F, Barone M (2017) Survival and recurrent venous thromboembolism in patients with first proximal or isolated distal deep vein thrombosis and no pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 15:1436-42.
18. Barco S, Schmidtman I, Ageno W, Bauersachs RM, Becattini C, Bernardi E, Beyer-Westendorf J, Bonacchini L, Brachmann J, Christ M, Czihal M, Duerschmied D, Empen K, Espinola-Klein C, Ficker JH, Fonseca C, Genth-Zotz S, Jiménez D, Harjola VP, Held M, Iogna Prat L, Lange TJ, Manolis A, Meyer A, Mustonen P, Rauch-Kroehnert U, Ruiz-Artacho P, Schellong S, Schwaiblmair M, Stahrenberg R, Westerweel PE, Wild PS, Konstantinides SV, Lankeit M; HoT-PE Investigators (2020) Early discharge and home treatment of patients with low-risk pulmonary embolism with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban: an international multicentre single-arm clinical trial. *Eur Heart J.* 41(4):509-18.
19. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Büller HR, Décousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovela F, Schellong S; EINSTEIN Investigators (2010) Oral Rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 363:2499-520.
20. Bernardi E, Camporese G, Büller HR, Siragusa S, Imberti D, Berchio A, Ghirarduzzi A, Verlato F, Anastasio R, Prati C; Erasmus Study Group (2008) Serial 2-point ultrasonography plus D-Dimer vs whole-leg color-coded doppler ultrasonography for diagnosing suspected symptomatic deep vein thrombosis: A randomized controlled trial. *Jama.* 300(14):1653-59.
21. Böttiger BW, Bode C, Kern S, Gries A, Gust R, Glätzer R, Bauer H, Motsch J, Martin E (2001) Efficacy and safety of thrombolytic therapy after initially unsuccessful cardiopulmonary resuscitation: a prospective clinical trial. *Lancet.* 357:1583-5.
22. Brandjes DPM, Büller HR, Heijboer H, Huisman MV, de Rijk M, Jagt H, ten Cate JW (1997) Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet.* 349:759-62.
23. Brateanu A, Patel K, Chagin K, Tunsupon P, Yampikulsakul P, Shah GV, Wangsiricharoen S, Amah L, Allen J, Shapiro A, Gupta N, Morgan I, Kumar R, Nielsen C, Rothbarg MB (2016) Probability of developing proximal deep-vein thrombosis and/or pulmonary embolism after distal deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 115:608-14.
24. Büller HR, Prins MH, Lensing AWA, Décousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson BL, Misselwitz F, Gallus AS, Raskob GE, Schellong S, Segers A; EINSTEIN-PE Investigators (2012) Oral Rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 66:1287-97.
25. Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, Raskob GE, Schellong SM, Schwocho L, Segers A, Shi M, Verhamme P, Wells P; HOKUSAI-VTE Investigators (2013) Edoxaban versus Warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 369:1406-15.
26. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Fergusson D, Ramsay T, Rodger MA (2008) Systematic review: The Trousseau syndrome revisited: Should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism?. *Ann Intern Med.* 149:323-33.
27. Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, Pleasance S, Le Gal G (2010) Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost.* 8:1716-22.
28. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, Tagalakis V, Zarychanski R, Solymoss S, Routhier N, Douketis J, Danovitch K, Lee AY, Le Gal G, Wells PS, Corsi DJ, Ramsay T, Coyle D, Chagnon I, Kassam Z, Tao H, Rodger MA; SOME Investigators (2015) Screening for occult cancer in unprovoked venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 373(8):697-704.
29. Ceriani E, Combesure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, Perrier A, Righini M (2010) Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 8:957-70.
30. Chinsakchai K, Dui K, Moll FL, de Borst GJ (2011) Trends in management of phlegmasia cerulea dolens. *Vasc Endovascular Surg.* 45(1):5-14.

31. Chitsike RS, Rodger MA, Kovacs MJ, Betancourt MT, Wells PS, Anderson DR, Chagnon I, Le Gal G, Solymoss S, Crowther MA, Perrier A, White RH, Vickers LM, Ramsay T, Kahn SR (2012) Risk of post-thrombotic syndrome after subtherapeutic warfarin anticoagulation for a first unprovoked deep vein thrombosis: results from the Reverse study. *J Thromb Haemost.* 10:2039-44.
32. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR (2005) Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA.* 293(19):2352-61.
33. Ciuti G, Grifoni E, Pavellini A, Righi D, Livi R, Perfetto F, Abbate R, Prisco D, Pignone AM (2012) Incidence and characteristics of asymptomatic distal deep vein thrombosis unexpectedly found at admission in an Internal Medicine setting. *Thromb Res.* 130:591-5.
34. Cohen AT, Hamilton M, Bird A, Mitchell SA, Li S, Horbiyuk R, Batson S (2016) Comparison of the non-VKA-oral anticoagulants Apixaban, Dabigatran and Rivaroxaban in the extended treatment and prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. *PLoS One.* 11(8):e0160064.
35. Cohen AT, Gitt AK, Bauersachs R, Fronk EM, Laeis P, Mismetti P, Monreal M, Willich SN, Bramlage P, Agnelli G, PREFER in VTE Scientific Steering Committee and The PREFER in VTE Investigators OBOT (2017) The management of acute venous thromboembolism in clinical practice. Results from the European PREFER in VTE Registry. *Thromb Haemost.* 117(7):1326-37.
36. Cushman M, Tsai A, White R, Heckbert S, Rosamond W, Enright P, Folsom A (2004) Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med.* 117:19-25.
37. Darteville P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Hervé P, de Perrot M, Cerrina J, Ladurie FL, Lehouerou D, Humbert M, Sitbon O, Simoneau G (2004) Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 23:637-48.
38. De Martino RR, Wallaert JB, Rossi AP, Zbhehlik AJ, Suckow B, Walsh DB (2012) A meta-analysis of anticoagulation for calf deep venous thrombosis. *J Vasc Surg.* 56:228-37
39. DGHO; Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (2020) Thromboembolien bei Tumorpatienten (früher: Venöse Thromboembolien (VTE) bei Tumorpatienten) [Internet]. 11/2020 [zitiert am 10.04.2021]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/thromboembolien-bei-tumorpatienten-frueher-venoese-thromboembolien-vte-bei-tumorpatienten/@@guideline/html/index.html>
40. DGK; Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (2020) ESC Pocket Guidelines: Management der akuten Lungenembolie [Internet]. 2019 [zitiert am 03.10.2020]. URL: https://leitlinien.dgk.org/files/06_2019_pocket_leitlinien_lungenembolie.pdf
41. Di Nisio M, van Es N, Büller HR (2016) Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet.* 388(10063):3060-73.
42. Donadini MP, Dentali F, Pegoraro S, Pomero F, Brignone C, Guasti L, Steidl L, Ageno W (2017) Long-term recurrence of venous thromboembolism after short-term treatment of symptomatic isolated distal deep vein thrombosis: A cohort study. *Vasc Med.* 22(6):518-24.
43. Douketis J, Tostetto A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S, Palareti G, Poli D, Tait C, Iorio A (2010) Patient-level meta-analysis: Effect of measurement timing, threshold, and patient age on ability of D-dimer Testing to assess recurrence risk after unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 153:523-31.
44. Eichinger S, Heinze G, Jandek LM, Kyrle PA (2010) Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism; The Vienna prediction model. *Circulation.* 121:1630-6.
45. Eichinger S, Heinze G, Kyrle PA (2014) D-dimer levels over time and the risk of recurrent venous thromboembolism: an update of the Vienna prediction model. *J Am Heart Assoc.* 3(1):e000467.
46. Elf JL, Strandberg K, Svensson PJ (2009) Performance of two relatively new quantitative D-dimer assays (Innovance D-dimer and AxSYM D-dimer) for the exclusion of deep vein thrombosis. *Thromb Res.* 124(6):701-5.
47. EMA; European Medicines Agency (2015) Praxbind: EPAR - Summary for the public [Internet]. 01/12/2015 [zitiert am 10.04.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/praxbind-epar-summary-public_en.pdf

48. EMA; European Medicines Agency (2019) Ondexxya: CHMP assessment report [Internet]. 28/02/2019 [zitiert am 10.04.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ondexxya-epar-public-assessment-report_en.pdf
49. Esmon CT (2009) Basic mechanisms and pathogenesis of venous thromboembolism. *Blood Rev.* 23:225-9
50. Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, Brenner B, Kakkar A, Raffi H, Solymoss S, Brilhante D, Monreal M, Bounameaux H, Pabinger I, Douketis J; International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel (2019) 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 20(10):e566-81.
51. Ferrara F, Meli F, Amato C, Cospite V, Raimondi F, Novo G, Novo S (2006) Optimal duration of treatment in surgical patients with calf venous thrombosis involving one or more veins. *Angiology.* 57:418-23.
52. Franco L, Giustozzi M, Agnelli G, Becattini C (2017) Anticoagulation in patients with isolated distal deep vein thrombosis: a meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 15:1142-54.
53. Galanaud JP, Sevestre-Pietri MA, Bosson JL, Laroche JP, Righini M, Brisot D, Boge G, van Kien AK, Gattolliat O, Bettarel-Bino C, Gris JC, Genty C., Quere I; OPTIMEV-SFMV Investigators (2009a) Comparative study on risk factors and early outcome of symptomatic distal versus proximal deep vein thrombosis: Results from the OPTIMEV study. *Thromb Haemost.* 102:493-500.
54. Galanaud JP, Quenet S, Rivron-Guillot K, Quere I, Sanchez Munoz-Torrero JF, Tolosa C, Monreal M; RIETE Investigators (2009b) Comparison of the clinical history of symptomatic isolated distal deep-vein thrombosis vs. proximal deep vein thrombosis in 11 086 patients. *J Thromb Haemost.* 7:2028-34.
55. Galanaud JP, Sevestre MA, Genty C, Laroche JP, Zizka V, Quéré I, Bosson JL; OPTIMEV-SFMV Investigators (2010) Comparison of the clinical history of symptomatic isolated muscular calf vein thrombosis versus deep calf vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 52:932-8.
56. Galanaud JP, Sevestre MA, Genty C, Kahn SR, Pernod G, Rolland C, Diard A, Dupas S, Jurus C, Diamand M, Quéré I, Bosson JL; OPTIMEV-SFMV Investigators (2014) Incidence and predictors of venous thromboembolism recurrence after a first isolated distal deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost.* 12:436-43.
57. Garry J, Duke A, Labropoulos N (2016) Systematic review of the complications following isolated calf deep vein thrombosis. *Br J Surg.* 103:789-96.
58. Geersing GJ, Zuithoff NPA, Kearon C, Anderson DR, Cate-Hoek AJ, Elf JL, Bates SM, Hoes AW, Kraaijenhagen RA, Oudega R, Schutgens REG, Stevens SM, Woller SC, Wells PS, Moons KGM (2014) Exclusion of deep vein thrombosis using Wells rule in clinically important subgroups: individual patient data meta-analysis. *BMJ.* 348:g1340.
59. Gibson NS, Schellong SM, El Kheir DY, Beyer-Westendorf J, Gallus AS, McRae S, Schutgens EG, Piovella F, Gerdes VEA, Büller HR (2009) Safety and sensitivity of two ultrasound strategies in patients with clinically suspected deep venous thrombosis: a prospective management study. *J Thromb Haemost.* 7:2035-41.
60. Gillet JL, Perrin MR, Allaert FA (2007) Short-term and mid-term outcome of isolated symptomatic muscular calf vein thrombosis. *J Vas Surg.* 46:513-9
61. Goldhaber SZ (2002) Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 136:691-700.
62. Goldhaber SZ, Tapson VF; DVT FREE Steering Committee (2004) A prospective registry of 5,451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. *Am J Cardiol.* 93(2):259-62.
63. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M (1999) Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet.* 353:1386-9.
64. Goodacre S, Sutton A, Sampson FC (2005a) Meta-Analysis: The value of clinical assessment in the diagnosis of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 143:129-39.
65. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, van Beek E, Sutton A (2005b) Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Med Imaging.* 5:6.

66. Goodacre S, Sampson F, Stevenson M, Wailoo A, Sutton A, Thomas S, Locker T, Ryan A (2006) Measurement of the clinical and cost-effectiveness of non-invasive diagnostic testing strategies for deep vein thrombosis. *Health Technol Assess.* 10(15):1-168.
67. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, Conti A, Agnelli G, Berni G (2000) Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation.* 101:2817-22.
68. Guias B, Simoni G, Oger E, Lemire A, Leroyer C, Mottier D, Nonent M, Bressollette L (1999) Calf muscle venous thrombosis and pulmonary embolism. *J Mal Vasc.* 24(2):132-4.
69. Harper PL, Theakston E, Ahmed J, Ockelford P (2007) D-dimer concentration increases with age reducing the clinical value of the D-dimer assay in the elderly. *Intern Med J.* 37(9):607-13.
70. Heit JA, Spencer FA, White RH (2016) The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thombolysis.* 41:3-14.
71. Henry JC, Satiani B (2014) Calf muscle venous thrombosis: A review of the clinical implications and therapy. *Vasc Endovascular Surg.* 48(5-6):396-401.
72. Herold G, Hrsg. (2020) *Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis.* Köln: Herold, 830-49.
73. Ho P, Lim HY, Chua CC, Sleeman M, Tacey M, Donnan G, Nandurkar H (2016) Retrospective review on isolated distal deep vein thrombosis (IDDVT) - A benign entity or not?. *Thromb Res.* 142:11-6.
74. Hobohm L, Anušić T, Konstantinides SV, Barco S; HoT-PE Investigators (2020) Ambulatory treatment of low-risk pulmonary embolism in fragile patients: a subgroup analysis of the multinational Home Treatment of Pulmonary Embolism (HoT-PE) Trial. *Eur Respir J.* 56(4):2000663.
75. Huang XC, Hu XH, Wang XR, Zhou CX, Wang GY (2016) Efficacy and safety of therapeutic anticoagulation for the treatment of isolated calf muscle vein thrombosis - a systematic review and meta-analysis. *Vasa.* 45(6):478-85.
76. Hughes MJ, Stein PD, Matta F (2014) Silent pulmonary embolism in patients with distal deep venous thrombosis: Systematic review. *Thromb Res.* 134:1182-5.
77. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marucci M, Macura A, Pengo V, Siragusa S, Palareti G (2010) Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor. *Arch Intern Med.* 170(19):1710-6.
78. Janata K, Holzer M, Kürkciyan I, Losert H, Riedmüller E, Pikula B, Laggner AN, Laczika K (2003) Major bleeding complications in cardiopulmonary resuscitation: the place of thrombolytic therapy in cardiac arrest during massive pulmonary embolism. *Resuscitation.* 57(1):49-55.
79. Jennersjö C, Fagerberg I, Karlander S, Lindahl T (2005) Normal D-dimer concentration is a common finding in symptomatic outpatients with distal deep vein thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 16(7):517-23.
80. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, Otero R, Monreal M, Muriel A, Yusen RD (2010) Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 170:1383-9.
81. Kahn SR (1998) The clinical diagnosis of deep venous thrombosis: integrating incidence, risk factors and symptoms and signs. *Arch Intern Med.* 158:2315-23.
82. Kahn SR, Shrier I, Julian JA, Ducruet T, Arsenault L, Miron MJ, Roussin A, Desmarais S, Joyal F, Kassis J, Solymoss S, Desjardins L, Lamping DL, Johri M, Ginsberg JS (2008) Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 149(10):698-707.
83. Kahn SR, Partsch H, Vedantham S, Prandoni P, Kearon C (2009) Definition of the post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations: a recommendation for standardization. *J Thromb Haemost.* 7(5):879-83.

84. Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, Rodger MA, Kovacs MJ, Anderson DR, Tagalakis V, Houweling AH, Ducruet T, Holcroft C, Johri M, Solymoss S, Miron MJ, Yeo E, Smith R, Schulman S, Kassis J, Kearon C, Chagnon I, Wong T, Demers C, Hanmiah R, Kaatz S, Selby R, Rathbun S, Desmarais S, Opatrny L, Ortel TL, Ginsberg JS (2014). Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 383:880-8.
85. Kazmers A, Groehn H, Meeker C (1999) Acute calf vein thrombosis: Outcomes and implications. *Am Surg*. 65(12):1127-8.
86. Kearon C, Akl EA (2014) Duration of anticoagulation therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood*. 123(12):1794-801.
87. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR (2012) Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 141: e419S-94S.
88. Kearon C, Spencer FA, O’Keeffe D, Parpia S, Schulman S, Baglin T, Stevens SM, Kaatz S, Bauer KA, Douketis JD, Lentz SR, Kessler CM, Moll S, Connors JM, Ginsberg JS, Spadafora L, Julian JA, (2015) D-dimer testing to select patients with a first unprovoked venous thromboembolism who can stop anticoagulant therapy. *Ann Intern Med*. 162:27-34.
89. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing GJ, Kyrle PA; Subcommittees on Control of Anticoagulation, and Predictive and Diagnostic Variables on Thrombotic Disease (2016a) Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: Guidance from SSC of ISTH. *J Thromb Haemost*. 14:1480-3.
90. Kearon C, Akle EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, King CS, Morris TA, Sood N, Stevens SM, Vintch JRE, Wells PS, Woller SC, Moores L (2016b) Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 149(2):315-52.
91. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, Wong SL, Balaban EP, Flowers CR, Francis CW, Gates LE, Kakkar AK, Levine MN, Liebman HA, Tempero MA, Lyman GH, Falanga A (2020) Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 38(5):496-520.
92. Khorana AA, Noble S, Lee AYY, Soff G, Meyer G, O’Connell C, Carrier M (2018) Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 16(9):1891-4.
93. Klok FA, Kruisman E, Spaan J, Nijkeuter M, Righini M, Aujesky D, Roy PM, Perrier A, Le Gal G, Huisman MV (2008a) Comparison of the revised Geneva score with the Wells rule for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 6:40-4.
94. Klok FA, Mos ICM, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, Huisman MV (2008b). Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 168(19):2131-6.
95. Koch V, Biener M, Müller-Hennessen M, Vafaie M, Staudacher I, Katus HA, Giannitsis E (2020). Diagnostic performance of D-dimer in predicting venous thromboembolism and acute aortic dissection. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 18:2048872620907322.
96. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jiménez D, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Lorusso R, Mazzolai L, Meneveau N, Áinle FN, Prandoni P, Pruszczyk P, Righini M, Torbicki A, Van Belle E, Zamorano JL (2019) 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J*. 54(3):1901647.
97. Kret MR, Liem TK, Mitchell EL, Landry GJ, Moneta GL (2013) Isolated calf muscular vein thrombosis is associated with pulmonary embolism and a high incidence of additional ipsilateral and contralateral deep venous thrombosis. *J Vasc Surg*. 1(1):33-8.
98. Kyrle PA (2014) Venous thrombosis: who should be screened for thrombophilia in 2014?. *Pol Arch Med Wewn*. 124:65-9.
99. Labropoulos N, Webb KM, Kang SS, Mansour MA, Filliung DR, Size GP, Buckman J, Baker WH (1999) Patterns and distribution of isolated calf deep vein thrombosis. *J Vasc Surg*. 30:787-93.

100. Labropoulos N, Kang SS, Maneour MA, Glannoukas AD, Moutzouros V, Baker WH (2002) Early thrombus remodeling of isolated calf deep vein thrombosis. *Eur J Vasc Endovas Surg.* 23:344-8.
101. Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, Öqvist BW, Albrechtsson U (1985) Need for long-term anticoagulation treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet.* 2(8454):515-8.
102. Lautz TB, Abbas F, Novis Walsh SJ, Chow C, Amaranto DJ, Wang E, Blackburn D, Pearce WH, Kibbe MR (2009) Isolated Gastrocnemius and Soleal vein thrombosis: Should these patients receive therapeutic anticoagulation? *Ann Surg.* 251:735-42.
103. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Rickles FR, Julian JA, Haley S, Kovacs MJ, Gent M (2003) Low-molecular-weight-heparin versus a coumarin, for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 349:146-53.
104. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, Khorana AA; CATCH Investigators (2014) A randomized trial of long-term Tinzaparin, a low molecular weight heparin (LMWH), versus Warfarin for the treatment of acute venous thromboembolism (VTE) in cancer patients - the CATCH study. *Blood.* 124: LBA-2.
105. Lee JH, Lee SH, Yun SJ (2019) Comparison of 2-point and 3-point point-of-care ultrasound techniques for deep vein thrombosis at the emergency department: A meta-analysis. *Medicine* 98(22):e15791.
106. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A (2006) Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: The revised Geneva score. *Ann Intern Med.* 144:165-71.
107. Le Roux PY, Robin P, Delluc A, Abgral R, Le Duc-Pennec A, Nowak E, Couturaud F, Le Gal G, Salaun PY (2013) V/Q SPECT interpretation for pulmonary embolism diagnosis: Which criteria to use?. *J Nucl Med.* 54:1077-81.
108. Lim MS, Ariyaratna A, Hall A, Enjeti AK (2017a) A systematic review and meta-analysis comparing anticoagulation versus no anticoagulation and shorter versus longer duration of anticoagulation for treatment of isolated distal deep vein thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 43(08):836-48.
109. Lim HY, Chua CC, Tacey M, Sleeman M, Donnan G, Nandurkar H, Ho P (2017b) Venous thromboembolism management in northeast Melbourne: How does it compare to international guidelines and data?. *Intern Med J.* 47:1034-42.
110. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA (2011) Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol.* 57(2):173-80.
111. Liu Z, Tao X, Chen Y, Fan Z, Li Y (2015) Bed rest versus early ambulation with standard anticoagulation in the management of deep vein thrombosis: A meta-analysis. *PLoS ONE* 10(4):e0121388.
112. Lohr JM, James KV, Deshmukh RM, Hasselfeld KA (1995) Calf vein thrombi are not a benign finding. *Am J Surg.* 170:86-90.
113. López-Jiménez L, Montero M, González-Jajardo JA, Arcelus JI, Suárez C, Lobo JL, Monreal M (2006) Venous thromboembolism in very elderly patients: findings from a prospective registry (RIETE). *Haematologica.* 91:1046-51.
114. Luxembourg B, Schwonberg J, Hecking C, Schindewolf M, Zgouras D, Lehmeier S, Lindhoff-Last E (2012) Performance of five D-dimer assays for the exclusion of symptomatic distal leg vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 107(2):369-78.
115. MacDonald PS, Kahn SR, Miller N, Obrand D (2003) Short-term natural history of isolated gastrocnemius and soleal vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 37:523-7.
116. Markel A, Manzo RA, Bergelin RO, Strandness DE Jr (1992) Pattern and distribution of thrombi in acute venous thrombosis. *Arch Surg.* 127(3):305-9.
117. Marti C, John G, Konstantinides S, Combescure C, Sanchez O, Lankeit M, Meyer G, Perrier A (2015) Systematic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 36:605-14.

118. Masuda EM, Kessler DM, Kistner RL, Eklof B, Sato DT (1998) The natural history of calf vein thrombosis: Lysis of thrombi and development of reflux. *J Vasc Surg.* 28:67-74.
119. Masuda EM, Kistner RL, Musikasinthorn C, Liquido F, Geling O, He Q (2012) The controversy of managing calf vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 55:650-61.
120. Mattos MA, Melendres G, Summer DS, Hood DB, Barkmeier LD, Hodgson KJ, Ramsey DE (1996) Prevalence and distribution of calf vein thrombosis in patients with symptomatic deep venous thrombosis: A color-flow duplex study. *J Vasc Surg.* 24:738-44.
121. McLafferty RB, Moneta GL, Passman MA, Brant BM, Taylor LM, PorterJM (1998) Late clinical and hemodynamic sequelae of isolated calf vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 27:50-7.
122. Meissner MH, Caps MZ, Bergelin RO, Manzo RA, Strandness DE Jr. (1997) Early outcome after isolated calf vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 26(5):749-56.
123. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Bluhmki E, Bouvaist H, Brenner B, Couturaud F, Dellas C, Emoën K, Franca A, Galie N, Geibel A, Goldhaber SZ, Jimenez D, Kozak M, Kupatt C, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Meneveau N, Pacouret G, Palazzini M, Petris A, Pruszczyk P, Rugolotto M, Salvi A, Schellong S, Sebbane M, Sobkowicz B, Stefanovic BS, Thiele H, Torbicki A, Verschuren F, Konstantinides SV (2014) Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 370:1402-11.
124. Middeldorp S (2011) Evidence-based approach to thrombophilia testing. *J Thromb Thrombolysis.* 31:275-81.
125. Mos ICM, Klok FA, Kroft LJM, De Roos A, Dekkers OM, Huisman MV (2009) Safety of ruling out acute pulmonary embolism by normal computed tomography pulmonary angiography in patients with an indication for computed tomography: Systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 7:1491-8.
126. Murin S, Romano PS, White RH (2002) Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 88:407-14.
127. Musani MH, Matta F, Yaekoub AY, Liang J, Hull RD, Stein PD (2010) Venous compression for prevention of postthrombotic syndrome. A meta-analysis. *Am J Med.* 123:735-40.
128. NICE; National Institute for Health and Care Excellence (2020) Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing [Internet]. 03/2020 [zitiert am 03.10.2020]. URL:<https://www.nice.org.uk/guidance/ng158>
129. Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK (2013) Prevention and treatment of venous thromboembolism-international consensus statement. *Int Angiol.* 32:111-260.
130. Oishi CS, Grady-Benson JC, Otis SM, Colwell CW Jr, Walker RH (1994) The clinical course of distal deep venous thrombosis after total hip and total knee arthroplasty, as determined with duplex ultrasonography. *J Bone Joint Surg Am.* 76(11):1658-63.
131. Palareti G (2014) How I treat isolated distal deep vein thrombosis (IDDDVT). *Blood.* 123(12):1802-9.
132. Palareti G, Schellong S (2012) Isolated distal deep vein thrombosis: what we know and what we are doing. *J Thromb Haemost.* 10:11-9.
133. Palareti G, Sartori M (2016) Treatment of Isolated Below the Knee Deep Vein Thrombosis. *Curr Atheroscler Rep.* 18(7):37.
134. Palareti G, Agnelli G, Imberti D, Moia M, Ageno W, Pistelli R, Rossi R, Verso M; MASTER Investigators (2008) Do Italian vascular centers look for isolated calf deep vein thrombosis? Analysis of isolated calf deep vein thrombosis included in the „Master“ Registry. *Int Angiol.* 27(6):482-8.
135. Palareti G, Cosmi B, Lessiani G, Rodorigo G, Guazzaloca G, Brusi C, Valdré L, Conti E, Sartori M, Legnani C (2010) Evolution of untreated calf deep-vein thrombosis in high risk symptomatic outpatients: The blind, prospective CALTHRO study. *Thromb Haemost.* 104(5):1063-70.
136. Park YJ, Lee KB, Kim DI, Roh YN, Kim N, Kim DK, Kim YW (2012) Risk factors for delayed recanalization of calf vein thrombosis. *J Korean Surg Soc.* 82(5):306-11.
137. Pellegrini VD Jr, Langhans MJ, Totterman S, Marder VJ, Francis CW (1993) Embolic complications of calf thrombosis following total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 8(5):449-57.

138. Piazza G, Seddighzadeh A, Goldhaber SZ (2008) Deep-vein thrombosis in the elderly. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 14(4):393-8.
139. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY (2010) A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 138(5):1093-100.
140. Poli D, Palareti G (2013) Assessing recurrence risk following acute venous thromboembolism: Use of algorithms. *Curr Opin Pulm Med*. 19(5):407-12.
141. Pollack CV, Schrieber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, Thompson JR, Hiestand B, Briese BA, Pendleton RC, Miller CD, Kline JA (2011) Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol*. 8;57(6):700-6.
142. Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, Bernardi E, Marchiori A, Bagatella P, Frulla M, Mosena L, Tormene D, Picciolo A, Simloni P, Giolami A (2002) Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 137:955-60.
143. Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, Frulla M, Marchiori A, Bernardi E, Tormene D, Mosena L, Pagnan A, Girolami A (2004). Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 141:249-56
144. Prandoni P, Noventa F, Quintavalla R, Bova C, Cosmi B, Siragusa S, Bucherini E, Astorri F, Cuppini S, Dalla Valle F, Lensing AWA, Prins MH, Villalta S (2012) Thigh-length versus below-knee compression elastic stockings for prevention of the postthrombotic syndrome in patients with proximal-venous thrombosis: a randomized trial. *Blood*. 119(6):1561-5.
145. Putz R (2013a) Anatomische Grundlagen: Tiefes Venensystem - untere Extremität. In: Zeller T, Cissarek T, Gray WA, Kröger, Hrsg. *Gefäßmedizin: Therapie und Praxis*. 2. Aufl. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag, 380-1.
146. Putz R (2013b) Anatomie der Pulmonalarterien. In: Zeller T, Cissarek T, Gray WA, Kröger T, Hrsg. *Gefäßmedizin: Therapie und Praxis*. 2. Aufl. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag, 114.
147. Raskob G, Ageno W, Cohen AT, Brekelmans MP, Grosso MA, Segers A, Meyer G, Verhamme P, Wells PS, Lin M, Winters SM, Weitz JI, Büller HR (2016) Extended duration of anticoagulation with edoxaban in patients with venous thromboembolism: a post-hoc analysis of the Hokusai-VTE study. *Lancet Haematol*. 3(5):e228-36.
148. Righini M (2007) Is it worth diagnosing and treating distal deep vein thrombosis? No. *J Thromb Haemost*. 5:55-9.
149. Righini M, Perrier A, de Moerloose P, Bounameaux H (2008) D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J Thromb Haemost*. 6:1059-71.
150. Robert-Ebadi H, Righini M (2017) Management of distal deep vein thrombosis. *Thromb Res*. 149:48-55.
151. Robertson L, Johnson LE (2017) Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 9;(2):CD001100.
152. Safriel Y, Zinn H (2002) CT pulmonary angiography in the detection of pulmonary emboli: A meta-analysis of sensitivities and specificities. *Clin Imaging*. 26(2):101-5.
153. Sartori M, Cosmi B, Legnani C, Favaretto E, Valdre L, Guazzaloca G, Roderigo G, Cini M, Palareti G (2012) The Wells rule and D-dimer for the diagnosis of isolated distal deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 10:2264-9.
154. Sartori M, Migliaccio L, Favaretto E, Palareti G, Cosmi B (2014) Two years outcome of isolated distal deep vein thrombosis. *Thromb Res*. 134(1):36-40.
155. Sartori M, Lessiani G, Favaretto E, Migliaccio L, Iotti M, Giusto L, Ghirarduzzi A, Palareti G, Cosmi B (2016) Ultrasound characteristics of calf deep vein thrombosis and residual vein obstruction after low molecular weight heparin treatment. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 52(5):658-64
156. Schellong SM (2007) Distal DVT: worth diagnosing? Yes. *J Thromb Haemost*. 5:51-4.

157. Schellong SM, Goldhaber SZ, Weitz JI, Ageno W, Bounameaux H, Turpie AGG, Angchaisuksiri P, Haas S, Goto S, Zaghdon A, Farjat A, Nielsen JD, Kayani G, Mantovani LG, Prandoni P, Kakkar AK (2019) Isolated Distal Deep Vein Thrombosis: Perspectives from the GARFIELD-VTE Registry. *Thromb Haemost.* 119(10):1675-85.
158. Schilling T (2013) Apparative Diagnostik: Doppler-/Duplexsonographie. In: Zeller T, Cissarek T, Gray WA, Kröger K, Hrsg. *Gefäßmedizin: Therapie und Praxis*. 2. Aufl. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag, 384-7.
159. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuithoff NPA, Janssen KJM, Douma RA, van Delden JJM, Moons KGK, Reitsma JB (2013) Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 346:f2492.
160. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Lärfars G, Nicol P, Loogna E, Svensson E, Ljungberg B, Walter H, Viering S, Nordlander S, Leijd B, Jönsson KA, Hjorth M, Linder O, Boberg J; Duration of Anticoagulation Trial Study Group (1995) A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 332:1661-5.
161. Schulman S, Lindmarker P, Holmstrom M, Lärfars G, Carlsson A, Nicol P, Svensson E, Ljungberg B, Viering S, Nordlander S, Leijd B, Jahed K, Hjorth M, Linder O, Beckman M (2006) Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *J Thromb Haemost.* 4:734-42
162. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ (2009) Dabigatran versus Warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 361:2342-52.
163. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Kvamme AM, Friedman J, Mismetti P, Goldhaber SZ (2013) Extended use of Dabigatran, Warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 368:709-18.
164. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, Vedel AC, Friedman J, Le Maulf F, Peter N, Kearon C (2014) Treatment of acute venous thromboembolism with Dabigatran or Warfarin and pooled analysis. *Circulation.* 129:764-72.
165. Schwarz T, Schmidt B, Beyer J, Schellong SM (2001) Therapy of isolated calf muscle vein thrombosis with low-molecular-weight heparin. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 12:597-9.
166. Schwarz T, Buschmann L, Beyer J, Halbritter K, Rastan A, Schellong S (2010) Therapy of isolated calf muscle vein thrombosis: A randomized, controlled study. *J Vasc Surg.* 52:1246-50.
167. Seinturier C, Bosson JL, Colonna M, Imbert B, Carpentier PH (2005) Site and clinical outcome of deep vein thrombosis of the lower limbs: an epidemiological study. *J Thromb Haemost.* 3(7):1362-7.
168. Siemens Healthcare Diagnostics (2009) Innovance D-Dimer [Internet]. 12/2009 [zitiert am 07.12.2020]. URL: <http://ww2.uk-essen.de/zentrallabor/neu/zenlabhp/media/files/Packungsbeilage-Innovance.pdf>
169. Singer AJ, Zheng H, Francis S, Fermann GJ, Chang AM, Parry BA, Giordano N, Kabrhel C (2018) D-dimer levels in VTE patients with distal and proximal clots. *Am J Emerg Med.* 37(1):33-7.
170. Solis MM, Ranval TJ, Nix ML, Eidt JF, Nelson CL, Ferris EJ, Lavender RC, Barnes RW (1992) Is anticoagulation indicated for asymptomatic postoperative calf vein thrombosis?. *J Vasc Surg.* 16(3):414-9.
171. Spencer FA, Emery C, Joffe SW, Pacifico L, Lessard D, Reed G, Gore JM, Goldberg RJ (2009) Incidence rates, clinical profile, and outcomes of patients with venous thromboembolism. The Worcester VTE study. *J Thromb Thrombolysis.* 28(4):401-9
172. Spencer FA, Kroll A, Lessard D, Emery C, Glushchenko AV, Pacifico L, Reed G, Gore JM, Goldberg RJ (2012) Isolated calf deep vein thrombosis in the community setting: the Worcester Venous Thromboembolism study. *J Thromb Thrombolysis.* 33:211-7.
173. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, Biel RK, Bharadia V, Kalra NK (2004) D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: A systematic review. *Ann Intern Med.* 140:589-602.

174. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Leeper KV Jr, Popovich J Jr, Quinn DA, Sos TA, Sostman D, Tapson VF, Wakefield TW, Weg JG, Woodard PK, PIOPED II Investigators (2006) Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 354:2317-27.
175. Stein PD, Matta F, Musani MH, Diaczok B. (2010) Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis: A systematic review. *Am J Med.* 123(5):426-31.
176. Su H, Liu H, Liu J, Wang X (2018) Elderly patients with intertrochanteric fractures after intramedullary fixation: Analysis of risk factors for calf muscular vein thrombosis. *Orthopaede.* 47(4):341-6.
177. Sule AA, Chin TJ, Handa P, Earnest A (2009) Should symptomatic, isolated distal deep vein thrombosis be treated with anticoagulation?. *Int J Angiol.* 18(2):83-7.
178. Suwanabol PA, Tefera G, Schwarze ML (2010) Syndromes associated with the deep veins: Phlegmasia cerulea dolens, May-Thurner syndrome and Nutcracker syndrome. *Perspect Vasc Surg Endovasc Therapy.* 22(4):223-30.
179. Tagalakis V, Patenaude V, Kahn SR, Suissa S (2013) Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort. *Am J Med.* 126(9):832.e13-21.
180. Utter GH, Dhillon TS, Salcedo ES, Shouldice DJ, Reynolds CL, Humphries MD, White RH (2016) Therapeutic anticoagulation for isolated calf deep vein thrombosis. *JAMA Surg.* 151(9):e161770.
181. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV (2013) Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: Systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 12:320-8.
182. van Dongen CJJ, Prandoni P, Frulla M, Marchiori A, Prins MH, Hutten BA (2005) Relation between quality of anticoagulation treatment and the development of the postthrombotic syndrome. *J Thromb Haemost.* 3:939-42.
183. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR (2014) Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: Evidence from phase 3 trials. *Blood.* 124(12):1968-75.
184. Verso M, Agnelli G, Ageno W, Imberti D, Moia M, Palareti G, Pistelli R, Cantone V; MASTER investigators (2012) Long-term death and recurrence in patients with acute venous thromboembolism: the MASTER registry. *Thromb Res.* 130(3):369-73.
185. Wang CJ, Wang JW, Weng LH, Huang CC, Yu PC (2007) Clinical significance of muscular deep-vein thrombosis after total knee arthroplasty. *Chang Gung Med J.* 30:41-6.
186. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, Brighton TA, Cohen AT, Davidson BL, Decousus H, Freitas MCS, Holberg G, Kakkar AK, Haskell L, van Bellen B, Pap AF, Berkowitz SD, Verhamme P, Wells PS, Prandoni P; EINSTEIN CHOICE Investigators (2017) Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 376(13):1211-22.
187. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AWA, Foster G, Kearon C, Weitz J, D'Ovidio R, Cogo A, Prandoni P, Girolami A, Ginsberg JF (1995) Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet.* 345:1326-30.
188. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, Clement C, Robinson KS, Lewandowski B (1997) Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet.* 350: 1795-8.
189. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormann J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J (1998) Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 129:997-1005.
190. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, Rurpie AGG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J (2000) Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: Increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *J Thromb Haemost.* 83:416-20.

191. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, Kovacs G, Mitchell M, Lewandowski B, Kovacs MJ (2003) Evaluation of D-Dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 349:1227-35.
192. Wells PS, Carolyn O, Doucette S, Fergusson D, Tran H (2006) Does this patient have deep vein thrombosis?. *JAMA.* 295:199-207.
193. White RH (2003) The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation.* 107:1.4-8.
194. Wu AR, Garry J, Labropoulos N (2017) Incidence of pulmonary embolism in patients with isolated calf deep vein thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 5(2):274-9.
195. Yoon DY, Riaz A, Teter K, Vavra AK, Kibbe MR, Pearce WH, Eskandari MK, Lewandowski R, Rodriguez HE (2017) Surveillance, anticoagulation, or filter in calf vein thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 5:25-32.
196. Yoshimura N, Hori Y, Horii Y, Takano T, Ishikawa H, Aoyama H (2012) Where is the most common site of DVT? Evaluation by CT venography. *Jpn J Radiol.* 30(5):393-7.
197. Zuker-Herman R, Ayalon Dangur I, Berant R, Sitt EC, Baskin L, Shaya Y, Shiber S (2018) Comparison between two-point and three-point compression ultrasound for the diagnosis of deep vein thrombosis. *J Thromb Thrombolysis.* 45(1):99-105.

8. Anhang

Anhang 1: Variablen, Messniveau und Deskription - Basisuntersuchung

Fragestellung	Variablen	Ausprägung	Messniveau	deskriptive Statistik
Demographie*	Geschlecht	1/2	nominal (dichotom)	absolute/relative Häufigkeiten
	Altersgruppe	1-7	ordinal	
	Alter	Jahre	metrisch	Median, Quartile MW, SA, Min/Max
Untersuchungsindikation	D-Dimer-Erhöhung	0/1	nominal (dichotom)	dichotomes Mehrfachantwortset absolute/relative Häufigkeiten
	Thrombosesymptomatik	0/1	nominal (dichotom)	
	diagnostizierte LAE	0/1	nominal (dichotom)	
	Verdacht auf LAE	0/1	nominal (dichotom)	
	andere	0/1	nominal (dichotom)	
Symptomatik VT*	Thrombosesymptomatik	0/1	nominal (dichotom)	dichotomes Mehrfachantwortset absolute/relative Häufigkeiten
	Schwellung	0/1	nominal (dichotom)	
	Schmerzen	0/1	nominal (dichotom)	
	Rötung	0/1	nominal (dichotom)	
	Überwärmung	0/1	nominal (dichotom)	
	livide Verfärbung	0/1	nominal (dichotom)	
	andere	0/1	nominal (dichotom)	
Symptomatik LAE*	LAE-Symptomatik	0/1	nominal (dichotom)	dichotomes Mehrfachantwortset absolute/relative Häufigkeiten
	Dyspnoe	0/1	nominal (dichotom)	
	Thoraxschmerz	0/1	nominal (dichotom)	
	Palpitationen	0/1	nominal (dichotom)	
	(Prä-)Synkope	0/1	nominal (dichotom)	
	Husten	0/1	nominal (dichotom)	
	Hämoptysen	0/1	nominal (dichotom)	
Risikofaktoren	bekannte Risikofaktoren	0/1	nominal (dichotom)	absolute/relative Häufigkeiten
Art des Risikofaktors	persönliche Risikofaktoren	0/1	nominal (dichotom)	dichotomes Mehrfachantwortset
	umweltbedingte Risikofaktoren	0/1	nominal (dichotom)	absolute/relative Häufigkeiten
persönliche Risikofaktoren	pos. Familienanamnese	0/1	nominal (dichotom)	dichotomes Mehrfachantwortset
	Thrombophilie	0/1	nominal (dichotom)	absolute/relative Häufigkeiten
	Art der Thrombophilie	1-8	nominal	

	homo-/heterozygot	1/2	nominal (dichotom)	absolute/relative Häufigkeiten
umweltbedingte Risikofaktoren	Immobilisation	0/1	nominal (dichotom)	dichotomes Mehrfachantwortset absolute/relative Häufigkeiten
	Malignomerkrankung	0/1	nominal (dichotom)	
	Trauma	0/1	nominal (dichotom)	
	Sexualhormoneinnahme	0/1	nominal (dichotom)	
	Schwangerschaft	0/1	nominal (dichotom)	
Vorerkrankungen Venensystem	chronisch venöse Insuffizienz	0/1	nominal (dichotom)	absolute/relative Häufigkeiten
	postthrombotisches Syndrom	0/1	nominal (dichotom)	
	anamnestische VT	0/1	nominal (dichotom)	
	anamnestische LAE	0/1	nominal (dichotom)	
Vorbehandlung	Antikoagulation	0/1/2	nominal	absolute/relative Häufigkeiten
	Kompressionstherapie	0/1	nominal (dichotom)	
Venenthrombose	Anzahl betroffener Seiten	1-2	ordinal	absolute/relative Häufigkeiten
	betroffene Seite (re/li)	1/2	nominal (dichotom)	
	Anzahl betroffener Etagen	1-4	ordinal	
betroffene Etage	Unterschenkeletage	0/1	nominal (dichotom)	dichotomes Mehrfachantwortset absolute/relative Häufigkeiten
	Knieetage	0/1	nominal (dichotom)	
	Oberschenkeletage	0/1	nominal (dichotom)	
	Beckenetage	0/1	nominal (dichotom)	
	Muskelvenen	0/1	nominal (dichotom)	
Thromboseart	Leitvenen / ICMVT	1/2	nominal (dichotom)	absolute/relative Häufigkeiten
Thrombose-lokalisierung	PDVT / IDVT	1/2	nominal (dichotom)	absolute/relative Häufigkeiten
D-Dimer	D-Dimer-Erhöhung	0/1	nominal (dichotom)	absolute/relative Häufigkeiten
	Zeitabstand Laborbest.	Tage	metrisch	Median, Quartile MW, SA, Min/Max
	Innovance D-Dimer	mg/l FEU	metrisch	
LAE	diagnostizierte LAE	0/1	nominal (dichotom)	absolute/relative Häufigkeiten
	Zeitabstand LAE-Diagnose	Tage	metrisch	Median, Quartile MW, SA, Min/Max
	Bildgebung (CT/Szintigraphie)	1/2	nominal (dichotom)	absolute/relative Häufigkeiten
Lokalisation LAE	zentrale LAE	0/1	nominal (dichotom)	dichotomes Mehrfachantwortset absolute/relative Häufigkeiten
	segmentale LAE	0/1	nominal (dichotom)	
	subsegmentale LAE	0/1	nominal (dichotom)	

Troponin I	Troponin I-Erhöhung	0/1	nominal (dichotom)	absolute/relative Häufigkeiten
	Zeitabstand Laborbest.	Tage	metrisch	Median, Quartile MW, SA, Min/Max
	ArchitectSTAT Troponin I	ng/ml	metrisch	
TTE*	durchgeführtes TTE	0/1	nominal (dichotom)	absolute/relative Häufigkeiten
	RV-Dilatation	0/1	nominal (dichotom)	
	Einschränkung RVEF	0/1	nominal (dichotom)	
Therapie	medik. Antikoagulation	0/1	nominal (dichotom)	absolute/relative Häufigkeiten
	Antikoagulanz	1-6	nominal	
	Kompressionstherapie	0/1	nominal (dichotom)	
	andere Therapie VT	0/1/2	nominal	
	andere Therapie LAE	0/1/2	nominal	
Komplikationen	Phlegmasia	0/1	nominal (dichotom)	absolute/relative Häufigkeiten
	paradoxe Embolie	0/1	nominal (dichotom)	
Verlauf	>1 Untersuchung	0/1	nominal (dichotom)	absolute/relative Häufigkeiten
	Verlaufsuntersuchung	0/1	nominal (dichotom)	
	Anzahl Kontrollen	Anz.	metrisch	Median, Quartile MW, SA, Min/Max

*Merkmale wurde auch zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung erhoben

Anhang 2: Variablen, Messniveau und Deskription - Verlaufsuntersuchung

Fragestellung	Variablen	Ausprägung	Messniveau	deskriptive Statistik
Zeitpunkt	Zeitabstand	Monate	metrisch	Median, Quartile MW, SA, Min/Max
Venenthrombose	Zustand VT	1-4	nominal	absolute/relative Häufigkeiten
	postthrombotische Veränderungen	0/1	nominal (dichotom)	
	venöser Reflux	0/1	nominal (dichotom)	
Therapie	medik. Antikoagulation	0/1	nominal (dichotom)	absolute/relative Häufigkeiten
	Antikoagulanz	1-6	nominal	
	Antikoagulationsdauer	Monate	metrisch	Median, Quartile MW, SA, Min/Max
	Kompressionstherapie	0/1	nominal (dichotom)	absolute/relative Häufigkeiten
	Kompressionsdauer	Monate	metrisch	Median, Quartile MW, SA, Min/Max
Komplikationen	Thromboserezidiv	0/1	nominal (dichotom)	absolute/relative Häufigkeiten
	LAE-Rezidiv	0/1	nominal (dichotom)	
	postthrombotisches Syn.	0/1	nominal (dichotom)	

9. Danksagung

Der Grundstein für die hier vorliegende Dissertation wurde gelegt, als ich noch Hilfwissenschaftlerin im Studienzentrum der Abteilung für Angiologie war. Seither ist viel geschehen. Es folgten Examina und Approbation, die erste Anstellung, die mittlerweile bereits fortgeschrittene Weiterbildung zur Fachärztin für Anästhesiologie und somit neben der Dissertation viele weitere Herausforderungen.

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich in dieser Zeit begleitet haben.

Meiner Doktormutter und meinem Betreuer danke ich für die Unterstützung bei der Erstellung dieser Dissertation und ihren wissenschaftlichen Rat. Dem 2. Gutachter danke ich für die Bereitschaft sich an dieser Dissertation zu beteiligen und die Mühe. Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des IMBEI danke ich für die kompetente statistische Beratung. Meinen Kolleginnen und Kollegen danke ich für Rat und Zusprache.

Nicht zuletzt gilt mein Dank auch meinem Mann, meiner Familie und meinen Freundinnen und Freunden für ihre bedingungslose Unterstützung, Geduld und ermutigenden Worte zu allen Zeiten.