

Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

**Risikofaktoren für bilaterale Beinvenenthrombosen bei stationären und  
ambulanten Patienten im Universitätsklinikum Halle (Saale)**

**von 2012-2016**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Franziska Thum

geboren am 21.12.1993 in Hildesheim

Betreuerin: apl. Prof. Dr. med. Bettina-Maria Taute

Gutachter(in): apl. Prof. Dr. med. Bettina-Maria Taute

Prof. Dr. med. Christian Strauss

Prof. Dr. med. Birgit Linnemann (Regensburg)

09.07.2019

11.12.2019

*Für meine Eltern*

## Referat

**Hintergrund:** Bei begründetem Verdacht auf das Vorliegen einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT) besteht insbesondere dann Unklarheit über die Notwendigkeit einer beidseitigen sonographischen Diagnostik, wenn die abzuklärende Symptomatik nur einseitig vorliegt. Diskutiert wird einerseits der Zeitfaktor für eine beidseitige sonographische Diagnostik und andererseits die Folgen für das Übersehen einer kontralateralen TVT mit möglicherweise postthrombotischem Syndrom oder Lungenembolie.

**Zielstellung:** Ziel war es zu prüfen, wie hoch die Rate einer beidseitigen TVT in einem definierten TVT-Krankengut liegt und welche Patienten (Pat.) von einer beidseitigen Diagnostik profitieren.

**Patienten und Methodik:** In eine retrospektive, monozentrische Studie wurden konsequente Pat. mit TVT eingeschlossen, die in der Angiologischen Funktionsabteilung des Universitätsklinikums Halle (Saale) zwischen 2012 und 2016 eine komplette sonographische Diagnostik beider Beine erhalten hatten. Ermittelt wurde die Rate bilateraler TVT und deren Assoziation mit klinischer Symptomatik, Lokalisation der TVT und prädisponierenden Faktoren.

**Ergebnisse:** Bei 963 TVT-Pat. (Männer: 48,6%; mittleres Alter  $67 \pm 16,8$  Jahre; 41,7% KH-Pat.; Lungenembolierate 30,6%) lagen hauptsächlich tumorassoziierte (32,4%), perioperativ (29,8%) und bei Immobilisation (25,4%) erworbene TVT sowie 10,9% unprovoked TVT vor. Eine bilaterale TVT bestand bei 33,5% der Pat. (n=323) mit in 7,4% beidseitig proximaler, in 55,1% proximaler und kontralateral distaler, in 31,9% beidseitig distaler TVT und in 5,6% der Fälle beidseitig isolierter MVT. Eine bilaterale TVT fand sich häufiger bei koinzidenter Lungenembolie, bei im Krankenhaus erworbener TVT, nach neurochirurgisch-intrakranieller Operation, nach Immobilisierung und bei Pat. über 67 Jahren. Klinische TVT-Symptome wurden bei 74,7% der Pat. (n=719) gesichert. Von den 244 Pat. (25,3%) ohne klinische TVT-Symptomatik wiesen 88 (36,1%) eine bilaterale TVT auf. Bei 606 Pat. mit einseitiger TVT-Symptomatik wurde in 123 Fällen (20,3%) eine bilaterale TVT diagnostiziert. Die multivariable Analyse zeigte in dieser Subpopulation häufiger eine bilaterale TVT bei im Krankenhaus erworbener TVT (OR=2,9;  $p < 0,0001$ ) und bei distaler TVT im symptomatischen Bein (OR=35,4;  $p < 0,0001$ ).

**Schlussfolgerung:** Die hohe Rate bilateraler TVT legt nahe, bei begründetem Verdacht auf eine TVT immer beide Beine einer kompletten sonographischen Diagnostik zu unterziehen.

Thum, Franziska: Risikofaktoren für bilaterale Beinvenenthrombosen bei stationären und ambulanten Patienten im Universitätsklinikum Halle (Saale) von 2012-2016, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 53 Seiten, 2019

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Tiefe Beinvenenthrombose .....	1
1.1.1	Klinische Symptomatik einer TVT .....	1
1.1.2	Begründeter TVT-Verdacht.....	2
1.1.3	Therapieprinzip Antikoagulation.....	3
1.2	Prädisponierende Faktoren einer TVT .....	4
1.2.1	Tumorassoziierte TVT.....	4
1.2.2	Peri- bzw. postoperative TVT.....	5
1.2.3	TVT bei Immobilisierung .....	5
1.3	Prävalenz bilateraler Beinvenenthrombosen .....	6
1.4	Prävalenz bilateraler Beinvenenthrombosen in Risikogruppen.....	7
1.5	Gefahren übersehener Beinvenenthrombosen .....	12
1.5.1	Akute Lungenarterienembolie .....	12
1.5.2	Postthrombotisches Syndrom und chronisch venöse Insuffizienz .....	12
2	Zielsetzungen.....	13
3	Material und Methoden .....	14
3.1	Patientengut .....	14
3.2	Datenerhebung .....	14
3.3	Statistische Auswertung.....	17
4	Ergebnisse .....	18
4.1	Charakteristika des Patientenguts .....	18
4.1.1	Prävalenzen von bilateraler TVT und LAE.....	18
4.1.2	Lokalisation der TVT .....	18
4.1.3	Geschlechts- und Altersverteilung bei Patienten mit TVT.....	19
4.1.4	Rezidivthrombosen .....	21
4.1.5	Ambulante und Krankenhauspatienten mit TVT .....	21
4.2	Prädisponierende Faktoren für das Auftreten einer TVT .....	22
4.2.1	Tumorassoziierte TVT.....	22

4.2.2	Peri- bzw. postoperativ erworbene TVT.....	23
4.2.3	TVT bei Immobilisierung und anderen prädisponierenden Faktoren .....	25
4.3	Vergleichende Analysen bei uni- bzw. bilateraler TVT.....	26
4.4	Klinische Symptomatik beim Vorliegen einer TVT .....	27
4.5	Prädisponierende Faktoren für das Auftreten einer TVT bei Patienten mit einseitiger TVT-Symptomatik .....	29
5	Diskussion.....	31
5.1	Charakteristika des Patientenguts .....	31
5.1.1	Prävalenz bilateraler Beinvenenthrombosen .....	31
5.1.2	Lokalisation der TVT .....	35
5.1.3	Geschlechts- und Altersverteilung .....	36
5.1.4	Rezidivthrombosen .....	37
5.1.5	Ambulante und Krankenhauspatienten.....	37
5.2	Prädisponierende Faktoren für das Auftreten einer TVT .....	39
5.2.1	Tumorassoziierte TVT.....	39
5.2.2	Peri- bzw. postoperativ erworbene TVT.....	40
5.2.3	TVT bei Immobilisierung .....	41
5.3	Klinische Symptomatik beim Vorliegen einer TVT .....	41
5.4	Prädisponierende Faktoren für das Auftreten einer bilateralen TVT bei Patienten mit einseitiger TVT-Symptomatik .....	44
5.5	Stärken der Studie .....	45
5.6	Limitationen der Studie .....	45
6	Zusammenfassung .....	45
7	Literaturverzeichnis.....	48
8	Thesen .....	53

## Abkürzungsverzeichnis

CT	Computertomographie
CVI	chronisch venöse Insuffizienz
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DOACs	direkte orale Antikoagulantien
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HFmrEF	heart failure with mid-range ejection fraction
HFpEF	heart failure with preserved ejection fraction
HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
KH-Pat.	Krankenhauspatient
KW	klinische Wahrscheinlichkeit
LAE	Lungenarterienembolie
M.	Musculus
MVT	Muskelvenenthrombose
NMH	niedermolekulare(s) Heparin(e)
o. g.	oben genannte
OP	Operation
OR	Odds Ratio
Pat.	Patient
PTS	postthrombotisches Syndrom
TEP	Totalendoprothese
TVT	tiefe Venenthrombose
UFH	unfraktionierte(s) Heparin(e)

UKH	Universitätsklinikum Halle (Saale)
VTE	venöse Thromboembolie
V./Vv.	Vena/Venae
Z. n.	Zustand nach
ZVK	zentraler Venenkatheter

# 1 Einleitung

## 1.1 Tiefe Beinvenenthrombose

Die venöse Thromboembolie (VTE) umfasst sowohl das Krankheitsbild der tiefen Beinvenenthrombose (TVT) als auch das der Lungenarterienembolie (LAE) (Prins et al., 2018). Nach Myokardinfarkt und Apoplex stellt die VTE die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung dar (Encke et al., 2016). Die akute TVT ist definiert als „partielle oder vollständige Verlegung der Leit- und/oder Muskelvenen durch Blutgerinnsel“, welche bei fortbestehendem Risiko appositionell wachsen (Hach-Wunderle et al., 2016). Sie wird daher auch als „Blutgerinnung am falschen Ort“ aufgefasst (Hach-Wunderle et al., 2016). Die jährliche Inzidenz venöser Beinvenenthrombosen beträgt etwa 1-2 pro 1.000 Erwachsene, wobei sie mit dem Alter ansteigt (Diehm et al., 2012). Bei über 80-Jährigen ist die jährliche Inzidenz einer TVT auf etwa 1 pro 100 Erwachsene erhöht (Raskob et al., 2014; Heit, 2015; Jensvoll et al., 2015).

### 1.1.1 Klinische Symptomatik einer TVT

Klinische Symptome einer TVT sind Spannungsgefühl, Umfangsvermehrung durch ein subfasziales Ödem, Schmerz bzw. Druckschmerz, Hyperthermie, Zyanose und auffällige oberflächliche Venenzeichnung (Hach-Wunderle et al., 2016). Die Sensitivität der klinischen Symptomatik beträgt bei ambulanten Patienten 60-90%. Die Spezifität der klinischen Symptomatik ist gering, was häufig in falsch-positiven Befunden resultiert (Hach-Wunderle et al., 2016). Bei immobilisierten, bettlägerigen Patienten ist die Sensitivität der klinischen Symptome auf 0-20% herabgesetzt, da eine TVT bei diesen Patienten oft asymptomatisch verläuft (Goodacre et al., 2005).

Häufig entsteht eine TVT in den Wadenmuskelvenen oder in den Leitvenen der Unterschenkel und propagiert von dort aus (Hach-Wunderle et al., 2016). Mögliche Symptome sind der umschriebene Schmerz in der Wadenmuskulatur, der z. B. postoperativ spontan auftritt. Aber auch ein Wadenschmerz, der nur beim Auftreten bemerkt wird oder nur durch Palpation der Wade als Druckschmerz empfunden wird, weist auf eine mögliche TVT hin. Rong et al., 2015, zeigten in einer Studie an 244 postoperativen Patienten mit Hüft- bzw. Knie-TEP, dass die Mehrheit der TVT-Fälle asymptomatisch blieb. Auch in anderen chirurgischen Disziplinen blieb eine TVT bei postoperativen Patienten häufig asymptomatisch. Eine Untersuchung an TVT-Patienten, die am 3. Tag nach einer neurochirurgisch-intrakraniellen OP einer beidseitigen sonographischen Diagnostik unterzogen wurden, wiesen nur 9 (22,5%) von 40 Patienten eine klinische Symptomatik auf (Prell et al., 2013). Andererseits existieren Studien, in denen die überwiegende Mehrheit der Patienten TVT-Symptome aufwies. In der von Cohen et al.,

2017, durchgeführten Studie, in die 2.056 Patienten mit TVT integriert wurden, waren nur 2,2% der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose asymptomatisch.

### **1.1.2 Begründeter TVT-Verdacht**

Ein begründeter TVT-Verdacht ergibt sich oft bereits aus der klinischen Symptomatik, den Ergebnissen der klinischen Untersuchung und ggf. dem Vorliegen von Risikofaktoren für eine TVT. Scorebasiert und Leitlinien-empfohlen wird die klinische Wahrscheinlichkeit (KW) für das Vorliegen einer TVT durch Einsatz des dafür validierten Wells-Scores (Tabelle 1) abgeschätzt. Eine hohe KW entspricht einem begründeten TVT-Verdacht (Hach-Wunderle et al., 2016). Wird die KW als nicht hoch eingeschätzt, sollte zunächst ein D-Dimer-Test durchgeführt werden (Hach-Wunderle et al., 2016). Fällt dieser Test positiv aus oder die KW als hoch eingeschätzt, wird die Diagnostik durch ein bildgebendes Verfahren ergänzt (Hach-Wunderle et al., 2016). Hier ist die Kompressionssonographie bzw. Doppler- und Duplexsonographie der derzeitige Goldstandard zum Nachweis bzw. Ausschluss einer TVT. Diese nicht-invasive Methode ist breit verfügbar und weist gegenüber der Phlebographie eine Sensitivität von über 95% bei einer Spezifität von 94% auf. Sie setzt jedoch einen entsprechend ausgebildeten und erfahrenen Untersucher voraus (Hach-Wunderle et al., 2016). Sonographische Thrombosezeichen sind eine fehlende Komprimierbarkeit oder fehlende vollständige Komprimierbarkeit, partielle oder fehlende Farbe bei distaler oder proximaler Kompression der thrombosierten Vene und fehlende oder verminderte s-sounds bzw. a-sounds (Pennell et al., 2008).

Tabelle 1: Validierter Score zur Ermittlung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer TVT:  
Wells-Score

Klinische Charakteristik	Score
Aktive Tumorerkrankung	1.0
Lähmung oder kürzliche Immobilisierung der Beine	1.0
Bettruhe (> 3 Tage); große Chirurgie (< 12 Wochen)	1.0
Schmerz/Verhärtung entlang der tiefen Venen	1.0
Schwellung ganzes Bein	1.0
Unterschenkelschwellung > 3 cm gegenüber Gegenseite	1.0
Eindrückbares Ödem am symptomatischen Bein	1.0
Kollateralvenen	1.0
Frühere, dokumentierte TVT	1.0
Alternative Diagnose mindestens ebenso wahrscheinlich wie TVT	- 2.0
Wahrscheinlichkeit für TVT hoch	Score $\geq$ 2.0
Wahrscheinlichkeit für TVT nicht hoch	Score < 2.0

TVT, tiefe Venenthrombose

### 1.1.3 Therapieprinzip Antikoagulation

Wurde die Diagnose TVT gestellt, soll sofort mit einer therapeutischen Antikoagulation begonnen werden, um das Risiko für Komplikationen, insbesondere für eine LAE, zu reduzieren (Hach-Wunderle et al., 2016). Die Therapiedauer unterscheidet sich zwischen Thrombosen der proximalen und distalen Beinvenen. Isoliert distale Beinvenenthrombosen (Thrombosen der Vv. tibiales anteriores, tibiales posteriores, fibulares oder Gastrocnemiusvenen, Soleusvenen) werden bis zu drei Monaten antikoaguliert. Proximale Beinvenenthrombosen (impliziert V. poplitea und proximalere Venenabschnitte) werden hingegen mindestens drei (bis sechs) Monate antikoaguliert (Hach-Wunderle et al., 2016). Ist eine TVT unprovokiert entstanden oder liegt ein Tumorleiden vor, so würde man eher eine verlängerte Erhaltungstherapie über drei bis sechs Monate hinaus bevorzugen (Prins et al., 2018). Darüber hinaus orientiert sich die wichtige Entscheidung zur Dauer einer therapeutischen Antikoagulation am Vorliegen eines thromboembolischen Erstereignisses oder eines Rezidivs (Hach-Wunderle et al., 2016). Wird bei TVT-Verdacht eine akute TVT diagnostiziert und hatte der Patient kei-

ne frühere TVT, so gilt dies als thromboembolisches Erstereignis. Wird nun anderenfalls durch die nicht stattgehabte Diagnostik am kontralateralen Bein diese TVT übersehen, so kann im späteren Verlauf mit z. B. Auffinden eines postthrombotischen Syndroms keine Aussage zum Zeitpunkt des Akutereignisses vorgenommen werden und es muss im Hinblick auf die Einschätzung des individuellen Rezidivrisikos von einem Zweitereignis ausgegangen werden (Prandoni et al., 1998; Lemech et al., 2004). Daraus kann eine andere Nutzen-Risiko-Evaluation mit möglicherweise längerfristiger Fortsetzung einer antikoagulativen Therapie und damit Fortbestehen des assoziierten Blutungsrisikos resultieren. Neben der medikamentösen Antikoagulation stellt die Kompressionstherapie ein wichtiges Behandlungsprinzip dar (Hach-Wunderle et al., 2016).

## **1.2 Prädisponierende Faktoren einer TVT**

### **1.2.1 Tumorassoziierte TVT**

Dass das Vorliegen eines Malignoms ein wichtiger Risikofaktor für das Auftreten einer VTE ist, ist schon seit dem letzten 19. Jahrhundert bekannt (Khorana et al., 2007). Die Virchow'sche Trias gilt hier uneingeschränkt. Die Wirkung von Tumoren auf das Gerinnungssystem ist ein äußerst komplexes Geschehen. Tumorwachstum, Gerinnungsaktivierung, Inflammation und Metastasierung sind über verschiedenste molekulare Mechanismen miteinander verbunden. Aber auch Stase durch Immobilisation und Bettlägerigkeit, Kompression von Venen durch den Tumor, Veränderungen der Blutzusammensetzung durch von Tumor und Makrophagen produzierte prokoagulatorische Substanzen und inflammatorische Zytokine sowie die Beeinträchtigung der Gefäßwand selbst durch eine direkte Tumorerkrankung oder die Endothelschädigung unter Chemotherapie und auch einliegende zentralvenöse Katheter oder Portsysteme sind nur einige Faktoren, die die Prävalenz der VTE bei Tumorerkrankungen erhöhen (Langer und Voigtlaender, 2017). Prandoni et al., 1998, konnten zeigen, dass in einer Kohorte von 168 Patienten 21,4% (n=36) aller TVT-Fälle auf eine Tumorerkrankung zurückzuführen waren. Auch nach Di Nisio et al., 2016, ist jede fünfte TVT durch eine maligne Grunderkrankung bedingt. In einem stationären Patientengut mit VTE (n=292) wurde bei fast jedem dritten Patienten (32,5%) eine Tumorerkrankung als Ursache der TVT gefunden (Taute et al., 2010). Eine VTE kommt nicht nur signifikant häufiger bei Tumorerkrankungen vor, sie hat bei diesen Patienten auch eine signifikant schlechtere Prognose (Heit et al., 2000; Khorana et al., 2007; Dentali et al., 2010; Noble und Pasi, 2010; O'Connell et al., 2011). So ist eine LAE die zweithäufigste Todesursache bei onkologischen Patienten (Trujillo-Santos et al., 2011).

### **1.2.2 Peri- bzw. postoperative TVT**

Patienten, die operiert werden, haben aus verschiedenen Gründen während und nach der Operation ein erhöhtes Risiko, eine TVT zu entwickeln. In einem stationären Patientengut mit VTE (n=292) ließ sich bei mehr als jedem vierten Patienten (25,3%) eine Operation bzw. Intervention als Ursache der TVT erheben (Taute et al., 2010).

Die Inzidenz einer TVT nach neurochirurgisch-intrakranieller Operation liegt trotz postoperativ begonnener VTE-Prophylaxe mit NMH bei 39,6% (Prell et al., 2013). Der neurochirurgische Patient nach Kraniotomie gilt somit als Höchstisikopatient für die Entwicklung einer TVT. Operationsdauer und Beatmungszeit gelten als signifikante Trigger. Prell et al., 2013, plädieren dafür, dass alle Patienten nach einer intrakraniellen Operation routinemäßig auf das Vorliegen einer TVT sonographisch untersucht werden sollten. Da eine TVT bei postoperativen Patienten oft asymptomatisch bleibt und D-Dimere postoperativ fast immer ansteigen, wäre anderenfalls bei 3 von 4 Patienten eine TVT nicht diagnostiziert und somit nicht therapiert werden können (Prell et al., 2013). Diese Ergebnisse lassen sich prinzipiell auch auf nicht-neurochirurgische, andere postoperative Patienten übertragen (Prell et al., 2013).

Die Inzidenz einer TVT ist ebenso nach Gelenkersatz der unteren Extremität hoch (Di Nisio et al., 2016). Die Spannweite der TVT-Inzidenz nach Knie-TEP reicht von 41-85%, die der TVT-Inzidenz nach Hüft-TEP von 42-57% (Geerts et al., 2004). Auch Silbersack et al., 2004, berichten eine TVT-Inzidenz von 40% nach Knie-TEP und 14% nach Hüft-TEP unter standardisierter Thromboseprophylaxe mit NMH und medizinischen Thromboseprophylaxestrümpfen (Silbersack et al., 2004). Nach Walther und Böttiger, 2002, entwickeln etwa 50-75% der Patienten nach Hüftgelenkersatz und etwa 15–30% der Patienten nach Oberbaucheingriffen eine TVT.

### **1.2.3 TVT bei Immobilisierung**

Immobilisierung ist zweifelsfrei ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung einer TVT. Angaben zur Prävalenz dieses Risikofaktors an allen bestätigten TVT-Fällen bewegen sich im Bereich von 9,9% (Cohen et al., 2017) über 13,5% (Taute et al., 2010) bis hin zu 15% (Di Nisio et al., 2016).

Laut einer im American College of Chest Physicians veröffentlichten Publikation dehnt sich eine isoliert distale TVT bei immobilisierten Patienten häufig auf proximale Venenabschnitte aus, weshalb regelmäßige sonographische Kontrollen der tiefen Bein- und Beckenvenen erforderlich sind (Kearon et al., 2012).

### 1.3 Prävalenz bilateraler Beinvenenthrombosen

Angaben zur Prävalenz bilateraler Beinvenenthrombosen zeigen mit 3,2-31,7% große Schwankungen. In Risikogruppen liegt diese Prävalenz noch höher. Demzufolge differieren auch die Empfehlungen zum diagnostischen Vorgehen in Bezug auf das zweite, asymptomatische Bein erheblich. So empfehlen Autoren, die in ihrer Patientenklientel niedrige Prävalenzen beidseitiger Beinvenenthrombosen fanden, dass die systematische Untersuchung beider Beine nicht notwendig sei. Andere Autoren vertreten die Auffassung, dass eine systematische Untersuchung beider Beine generell oder für ausgewählte Patientengruppen mit hoher Wahrscheinlichkeit für eine bilaterale TVT zu empfehlen ist.

Laut Blebea et al., 1999, untersuchen 75% der Diagnostiker in den USA nicht routinemäßig beide Beine auf das Vorliegen einer TVT (Blebea et al., 1999).

Die aktuellen deutschen Leitlinienempfehlungen von 2016 fassen unter Berufung auf die Ergebnisse von Le Gal et al., 2015, zusammen, dass „die Untersuchung des symptomatischen Beins in der Regel ausreicht, da die diagnostische Ausbeute bei Untersuchung des anderen, asymptomatischen Beins sehr gering ist“ (Hach-Wunderle et al., 2016). Damit wird eingeräumt, dass die individuelle Situation über die Entscheidung zur bilateralen sonographischen TVT-Diagnostik ausschlaggebend ist. Zudem wird als Ausnahme angeführt, dass bei fehlendem Nachweis einer TVT im symptomatischen Bein zur Erfassung von Beckenvenenthrombosen zusätzlich das Flusssignal in der V. femoralis communis im Seitenvergleich beurteilt werden sollte, um mögliche Abflussstörungen zu detektieren (Hach-Wunderle et al., 2016).

Bei Betrachtung einer ausschließlich aus 195 ambulanten Patienten und damit von Nicht-Risikopatienten bestehender Kohorte liegt die Prävalenz bilateraler Beinvenenthrombosen bei 15,9% (Pennell et al., 2008). Die Autoren befürworten eine einseitige Untersuchung, vorausgesetzt es liegen keine Risikofaktoren einer TVT, wie aktive Tumorerkrankung, Zustand nach (Z. n.) OP, Trauma, Immobilisierung, Schwangerschaft oder kontrazeptive Therapie vor.

Auch nach Garcia et al., 2001, reiche bei ambulanten Patienten eine einseitige Untersuchung des symptomatischen Beins aus. Sie geben die Prävalenz bilateraler Beinvenenthrombosen in einer Kohorte bestehend aus 63 ambulanten Patienten mit 7,9% an. Wird jedoch eine TVT diagnostiziert, sollte auch das kontralaterale Bein untersucht werden (Garcia et al., 2001).

## 1.4 Prävalenz bilateraler Beinvenenthrombosen in Risikogruppen

Es existiert nur eine Studie, die prospektiv bei ambulanten und Krankenhauspatienten mit einseitiger TVT-Symptomatik die Rate bilateraler Beinvenenthrombosen untersucht hat: 250 Patienten wurden integriert, die beidseitige TVT-Rate mit 15,2% ermittelt und resümiert, dass eine einseitige Untersuchung ausreicht, sofern keine assoziierten Risikofaktoren vorliegen (Miller et al., 1998). Auch Le Gal et al., 2015, die die Prävalenz bilateraler Beinvenenthrombosen in einer Patientenkohorte bestehend aus 82% ambulanten TVT-Fällen mit 3,2% angeben, befürworten, Tumorpatienten einer beidseitigen sonographischen Diagnostik zu unterziehen, da 75% (n=15) der Patienten mit bilateraler TVT eine maligne Grunderkrankung hatten.

Pennell et al., 2008, berichten über eine retrospektive Analyse von 239 ambulanten und Krankenhauspatienten mit akuter TVT im symptomatischen Bein. Bei 19,7% (n=47) von 239 Patienten lag neben der TVT im symptomatischen Bein eine asymptomatische kontralaterale TVT vor. Davon bestand bei 38,3% der Patienten (n=18) kontralateral eine proximale TVT. Bei jedem Patienten mit kontralateraler proximaler TVT konnte ein Risikofaktor für die Entwicklung einer TVT nachgewiesen werden (66,6% Tumorerkrankung; 22,2% Operation; 11,1% Trauma). Bei Patienten mit kontralateraler distaler TVT konnten seltener Risikofaktoren für die Entwicklung einer TVT nachgewiesen werden (Pennell et al., 2008).

Die Erfassung von Risikofaktoren einer TVT kann also sowohl für das diagnostische Vorgehen einer ein- oder beidseitigen Untersuchung (Pennell et al., 2008) als auch für die Therapie einer TVT von Bedeutung sein, denn proximale Beinvenenthrombosen werden länger antikoaguliert als distale Beinvenenthrombosen (Hach-Wunderle et al., 2016).

Einige Autoren sind der Meinung, dass isoliert distale tiefe Beinvenenthrombosen keine antikoagulative Therapie rechtfertigen (Schulman et al., 2017). In diesen Fällen ist es besonders wichtig zu wissen, ob im kontralateralen Bein eine proximale TVT vorliegt. Pennell et al., 2008, plädieren aufgrund der hohen Prävalenz einer bilateralen TVT von 34,1% bei Krankenhauspatienten und 38,3% bei Tumorpatienten stets für eine beidseitige TVT-Diagnostik in diesen Risikogruppen.

Auch Garcia et al., 2001, befürworten eine beidseitige Untersuchung bei Krankenhauspatienten (Garcia et al., 2001).

In der von Rong et al., 2015, durchgeführten Studie, die 244 postoperative Patienten mit Hüft- bzw. Knie-TEP einschloss, lag die Prävalenz bilateraler Beinvenenthrombosen bei 21,4%. In einer anderen Studie mit Patienten nach großer orthopädischer Chirurgie (Z. n. Hüft- bzw. Knie-TEP oder Beckenfraktur) in Asien zeigte sich in 15,7% aller TVT-Fälle eine bilaterale TVT (Piovella et al., 2005).

Lohr et al., 1994, und Lemech et al., 2004, befürworten ebenfalls eine beidseitige Untersuchung der Bein- und Beckenvenen bei Patienten mit TVT-Symptomatik. Sie haben mit 31,7% (Lohr et al., 1994) bzw. 23% (Lemech et al., 2004) hohe Prävalenzen bilateraler Beinvenenthrombosen gefunden.

Obwohl Strothmann et al., 1995, die Prävalenz einer bilateralen TVT mit 29% angeben, vertreten sie die Auffassung, eine einseitige Untersuchung des symptomatischen Beins würde ausreichen, da eine unentdeckte TVT im kontralateralen Bein bei Patienten mit diagnostizierter TVT im symptomatischen Bein keine therapeutischen Konsequenzen hätte. Außerdem würde die Beschränkung auf die Untersuchung des symptomatischen Beins die Effizienz des Gefäßlabors verbessern (Strothman et al., 1995).

Cronan, 1996, fasst zusammen, dass bei ambulanten Patienten mit einseitiger TVT-Symptomatik, die generell gesünder sind und weniger Komorbiditäten haben als Krankenhauspatienten, die Untersuchung des symptomatischen Beins ausreicht. Patienten mit einer Tumorerkrankung sollten jedoch eine beidseitige Untersuchung der Beine erhalten, da hier die Wahrscheinlichkeit einer kontralateralen TVT im asymptomatischen Bein größer sei als bei ambulanten Patienten (Cronan, 1996).

So empfehlen auch Prandoni et al., 1998, eine beidseitige sonographische Untersuchung der Bein- und Beckenvenen wenigstens dann, wenn es sich um Tumorpatienten handelt. Sie geben die Prävalenz bilateraler Beinvenenthrombosen mit 8,9% an. Bei onkologischen Patienten ist diese auf 22,2% erhöht. Das Risiko, dass Tumorpatienten eine asymptotische kontralaterale TVT haben ist im Gegensatz zu anderen Patienten um den Faktor 5,1 (95% CI, 1,7-15,2) erhöht (Prandoni et al., 1998).

Tabelle 2 fasst die Empfehlungen der Autoren zur ein- oder beidseitigen Untersuchung bei Verdacht auf TVT zusammen.

Tabelle 2: Ein- oder beidseitige Untersuchung bei Verdacht auf TVT

Autor und Jahr	Patientenzahl mit bestätigtem TVT-Verdacht	Patienten-klientel	Studien-design	Prävalenz bilaterale TVT	Empfehlung
Le Gal et al., 2015	609	Ambulante und KH-Pat.	Retrospektiv	3,2%* 0,8%**	Einseitige Untersuchung
Pennell et al., 2008	239	Pat. mit einseitiger TVT-Symptomatik: 82% Ambulante und 18% KH-Pat.	Retrospektiv	19,7%	Abhängig davon, ob ambulanter Pat. oder KH-Pat.
	195	Ambulante Pat. mit einseitiger TVT-Symptomatik	Retrospektiv	15,9%	Einseitige Untersuchung, wenn keine assoziierten Risikofaktoren vorliegen
	44	KH-Pat. mit einseitiger TVT-Symptomatik	Retrospektiv	34,1%	Beidseitige Untersuchung
	47	Tumorpat. mit einseitiger TVT-Symptomatik	Retrospektiv	38,3%	Beidseitige Untersuchung
Garcia et al., 2001	117	54% Ambulante und 46% KH-Pat. mit einseitiger TVT-Symptomatik	Retrospektiv	11,1%	Abhängig davon, ob ambulanter Pat. oder KH-Pat.
	63	Ambulante Pat. mit einseitiger TVT-	Retrospektiv	7,9%	Einseitige Untersuchung des sympto-

<b>Autor und Jahr</b>	<b>Patientenzahl mit bestätigtem TVT-Verdacht</b>	<b>Patienten-klientel</b>	<b>Studien-design</b>	<b>Prävalenz bilaterale TVT</b>	<b>Empfehlung</b>
		Symptomatik			matischen Beins; wenn TVT vorliegt, beidseitige Untersuchung
	54	KH-Pat. mit einseitiger TVT-Symptomatik	Retrospektiv	14,9%	Beidseitige Untersuchung
Miller et al., 1998	250	Ambulante und KH-Pat. mit einseitiger TVT-Symptomatik	Prospektiv	15,2%	Beidseitige Untersuchung, sofern Risikofaktoren vorliegen
	135	KH-Pat. mit einseitiger TVT-Symptomatik	Prospektiv	18%	Beidseitige Untersuchung
Rong et al., 2015	42	postoperative Pat. mit Hüft-/Knie-TEP	Retrospektiv	21,4%	Keine Empfehlung, da Studie andere Fragestellung hatte
Piovella et al., 2005	121	Z. n. Hüft-TEP, Knie-TEP oder Beckenfraktur	Prospektiv	15,7%	Keine Empfehlung, da Studie andere Fragestellung hatte
Lohr et al., 1994	1.086	48% Ambulante und 52% KH-Pat.	Retrospektiv	31,7%	Beidseitige Untersuchung generell
Lemech et al.,	168	KH-Pat.	Retrospektiv	23,0%	Beidseitige Untersuchung

<b>Autor und Jahr</b>	<b>Patientenzahl mit bestätigtem TVT-Verdacht</b>	<b>Patientenklientel</b>	<b>Studien-design</b>	<b>Prävalenz bilaterale TVT</b>	<b>Empfehlung</b>
2004					bei KH-Pat.
Strothman et al., 1995	248	Ambulante und KH-Pat.; 43% ohne Symptome, 33% beidseits symptomatisch, 24% einseitig symptomatisch	Retrospektiv	29,0%	Einseitige Untersuchung
Cronan, 1996	1.111	Pat. mit einseitiger TVT-Symptomatik	Retrospektiv	Unbekannt	Beidseitige Untersuchung bei Tumorpat., einseitige Untersuchung bei ambulanten Pat.
Prandoni et al., 1998	168	Erstereignis, sonst unbekannt	Retrospektiv	8,9%	Beidseitige Untersuchung
	36	Tumorpat.	Retrospektiv	22,2%	Unbedingt beidseitige Untersuchung

KH-Pat., Krankenhauspatient; Pat., Patient; TEP, Totalendoprothese; TVT, tiefe Venenthrombose

\* bezogen auf bestätigte TVT-Fälle

\*\* bezogen auf Gesamtkrankengut mit Thromboseverdacht

Zusammenfassend besteht bei Verdacht auf TVT Unklarheit über die Notwendigkeit einer beidseitigen sonographischen Diagnostik insbesondere dann, wenn die abzuklärende Symptomatik nur einseitig vorliegt.

## **1.5 Gefahren übersehener Beinvenenthrombosen**

### **1.5.1 Akute Lungenarterienembolie**

Das Übersehen einer TVT erhöht das Risiko für Morbidität und Mortalität durch Gefahr der LAE, die in etwa 30-40% der Fälle auftritt (Bach et al., 2014). Es handelt sich dabei um eine „partielle oder vollständige Verlegung der Lungenarterien durch eingeschwemmte Blutgerinnsel aus der peripheren venösen Strombahn“ (Hach-Wunderle et al., 2016). In 90% der Fälle stammen die Blutgerinnsel aus den tiefen Becken- oder Beinvenen. Die jährliche Inzidenz diagnostizierter LAE beträgt 50-200 Fälle pro 100.000 Einwohner (Goldhaber et al., 1999). Die Dunkelziffer, also die Anzahl klinisch stumm verlaufender Embolien, liegt vermutlich ungleich höher, kann jedoch nicht mit exakten Zahlenwerten angegeben werden. In klinischen Studien liegt der Häufigkeitsgipfel der LAE zwischen 60 und 70 Jahren (Walther und Böttiger, 2002). Die Häufigkeit einer LAE variiert bei Patienten mit verschiedenen Tumorerkrankungen zwischen 0-25% (Bach et al., 2014). Bei Patienten mit Tumoren des Ovars, Pankreas sowie des Gehirns kommt eine LAE signifikant häufiger vor als bei Patienten mit anderen Tumoren (Bach et al., 2014).

### **1.5.2 Postthrombotisches Syndrom und chronisch venöse Insuffizienz**

Chronische Folgen durch Progredienz einer TVT können einerseits entstehen durch die unvollständige Rekanalisation bei bindegewebiger Organisation der Thromben und andererseits durch die vollständige Rekanalisation mit Hinterlassung von insuffizienten Venenklappen und Refluxen. In beiden Fällen kann die chronische Abflussstörung aus den tiefen Venen zur venösen Hypertonie führen. In etwa 20-50% der Fälle (Kahn et al., 2014) entwickelt sich eine chronisch venöse Insuffizienz (CVI) auf dem Boden eines postthrombotischen Syndroms (PTS).

Patienten mit proximaler TVT entwickeln häufiger ein PTS als Patienten mit distaler TVT (32,4% versus 15,6%) (Hach-Wunderle et al., 2013). Auch deshalb ist insbesondere das Erkennen einer möglichen kontralateralen proximalen TVT bei vorliegender distaler TVT von Bedeutung.

## 2 Zielsetzungen

Die Zielsetzung der Arbeit bestand darin, den Anteil bilateraler Beinvenenthrombosen an allen Patienten mit akuter TVT, die in den Jahren 2012 bis 2016 im Arbeitsbereich Angiologie des Universitätsklinikums Halle (Saale) diagnostiziert wurden, zu ermitteln und zu prüfen, welche prädisponierenden Faktoren für das Auftreten einer bilateralen TVT vorliegen bzw. welche Patienten von einer beidseitigen Diagnostik profitieren.

Folgende wissenschaftliche Fragestellungen sollten dabei untersucht werden:

1. Wie hoch ist der Anteil an Patienten mit bilateraler TVT in der Kohorte der Patienten mit TVT?
2. Findet sich bei bilateraler TVT häufiger eine LAE?
3. Haben Krankenhauspatienten eine höhere Rate bilateraler Beinvenenthrombosen als ambulante Patienten?
4. Welchen Einfluss haben prädisponierende Faktoren, wie z. B. aktive Tumorerkrankung, Z. n. OP oder Immobilisierung auf die Entstehung bilateraler Beinvenenthrombosen?
5. Wie viele Patienten mit einseitiger TVT-Symptomatik haben eine bilaterale TVT?
6. Gab es Fälle, bei denen eine TVT im symptomatischen Bein ausgeschlossen und dafür im asymptomatischen Bein nachgewiesen wurde?
7. Wie hoch ist die Rate bilateraler Beinvenenthrombosen bei beidseits asymptomatischen Patienten?
8. Wie viele aller diagnostizierten Beinvenenthrombosen waren asymptomatisch und wie groß ist der Anteil beidseits asymptomatischer Patienten mit TVT am gesamten Patientengut?
9. Welche Prädiktoren liegen für eine bilaterale TVT bei einseitiger TVT-Symptomatik vor?
10. Sollte nur das symptomatische Bein einer sonographischen Diagnostik bei Verdacht auf TVT unterzogen werden?

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Patientengut

Es wurde eine retrospektive, monozentrische Studie bei Patienten mit TVT initiiert, welche sich im Zeitraum 1. August 2012 bis 29. März 2016 in der Angiologischen Funktionsabteilung des Universitätsklinikums Halle (Saale) (UKH) vorgestellt hatten bzw. sich zu dieser Zeit in stationärer Behandlung im UKH befanden. Bei allen Patienten fand eine standardisierte, beidseitige und detaillierte sonographische Untersuchung der Bein- und Beckenvenen statt. Diese Diagnostik wurde ausschließlich durch erfahrene Angiologen durchgeführt, die durch die Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) zertifiziert waren.

In die Studie wurden alle Patienten aufgenommen, bei denen mindestens eine einseitige TVT beschrieben wurde. Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen eine LAE mittels Computertomographie (CT) festgestellt wurde, jedoch keine TVT in den tiefen Bein- oder Beckenvenen diagnostiziert werden konnte. Tabelle 3 stellt die Einschluss- und Ausschlusskriterien der Studie dar.

Tabelle 3: Einschluss- und Ausschlusskriterien der Studie

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Diagnose einer ein- oder beidseitigen TVT	Diagnose einer LAE ohne TVT
Beidseitige detaillierte sonographische Untersuchung der Bein- und Beckenvenen	

TVT, tiefe Venenthrombose; LAE, Lungenarterienembolie

#### 3.2 Datenerhebung

Mithilfe der Krankenhausinformationssysteme ViewPoint und ORBIS konnten retrospektiv sämtliche Phlebothrombosefälle, die in der Angiologischen Funktionsabteilung im oben genannten (o. g.) Zeitraum diagnostiziert wurden, erfasst werden. Es wurde Einsicht in alle verfügbaren Arztbriefe und Laboruntersuchungen jedes Patienten mit TVT genommen. Entsprechende Daten wurden pseudonymisiert erhoben. Für die folgenden Tabellen 4 und 5 gilt, dass Missings durch „nein“ ersetzt wurden. Solange in der Patientenakte nicht ausdrücklich stand, dass beim Patienten ein entsprechender Risikofaktor vorlag, war davon auszugehen, dass dieser nicht vorlag.

Tabelle 4 fasst zusammen, welche Daten für jeden einzelnen Patienten erhoben wurden.

Tabelle 4: Eigenschaften der TVT und des Patienten mit dazugehörigen Definitionen

<b>Charakteristikum</b>	<b>Definition</b>
Alter	Alter in Jahren
Altersgruppe (Durchschnittsalter 67,1 Jahre)	> 67 Jahre
	≤ 67 Jahre
Geschlecht	weiblich
	männlich
Vorliegen einer LAE	Verlegung bzw. Verengung einer Lungenarterie durch einen Embolus, computertomographisch objektiviert
Proximale TVT	Proximale Ausdehnung des Thrombus impliziert mindestens V. poplitea oder ein proximaleren Venenanteil
Distale TVT	Unterschenkelvenenthrombose ohne Beteiligung der V. poplitea
Isolierte Muskelvenenthrombose	isoliert thrombosierte Venen des M. gastrocnemius und/oder M. soleus
Rezidivthrombose (ipsi-/kontralateral)	wiederholtes Auftreten einer TVT beim selben Patienten
Patient ist symptomatisch (ein Bein/beide Beine)	subfasziales Ödem, Schmerz bzw. Druckschmerz im Verlauf tiefer Venen oder an der Wade, Spannungsgefühl, Zyanose, auffällige oberflächliche Venenzeichnung, Hyperthermie
Patient ist asymptomatisch (ein Bein/beide Beine)	Fehlen von jedweden klinischen Symptomen
TVT im symptomatischen Bein	sonographisch diagnostizierte TVT im symptomatischen Bein
TVT im asymptomatischen Bein	sonographisch diagnostizierte TVT im asymptomatischen Bein
Unilaterale TVT	Akute TVT in einem Bein
Bilaterale TVT	Akute TVT simultan in beiden Beinen
Krankenhauspatient	Patient wurde schon vor Auftreten von Symptomen einer VTE bzw. vor dem Anstieg von D-Dimer-Werten aus einem anderen Grund stationär behandelt

<b>Charakteristikum</b>	<b>Definition</b>
Ambulanter Patient mit Vorstellung in der Notaufnahme	Patient stellt sich aufgrund einer VTE-Symptomatik in der Notaufnahme vor und wird stationär aufgenommen
Entlassener Notaufnahmepatient	Patient stellt sich aufgrund einer VTE-Symptomatik in der Notaufnahme vor und wird nicht stationär aufgenommen, sondern weiter ambulant geführt

LAE, Lungenarterienembolie; M., Musculus; TVT, tiefe Venenthrombose; V., Vena; VTE, venöse Thromboembolie

Ließen sich prädisponierende Faktoren für das Auftreten einer TVT eruieren, wurden diese ebenfalls für jeden Patienten erhoben. Alle in den Krankenakten auffindbaren prädisponierenden Faktoren wurden erfasst.

Tabelle 5 zeigt, welche Faktoren als prädisponierend für das Auftreten einer TVT definiert wurden.

Tabelle 5: Definitionen für prädisponierende Faktoren einer TVT

<b>Prädisponierender Faktor</b>	<b>Definition</b>
Z. n. OP	OP in den letzten 12 Wochen (Neurochirurgie, Viszeralchirurgie, Orthopädie/Unfallchirurgie, Herzchirurgie, Urologie)
Neurochirurgische OP	Neurochirurgisch-intrakranielle OP in den letzten 12 Wochen
Kardiologische Intervention	Kardiovaskuläre Intervention in den letzten 4 Wochen mit Leistengefäßpunktion auf der von der TVT betroffenen Seite
Vorliegen eines Malignoms	Aktive Tumorerkrankung (Hirntumore, pneumologische, gastroenterologische, gynäkologische, urologische, dermatologische, hämatologische, HNO-Tumore)
Chemotherapie	In den letzten 4 Wochen vor Diagnose der TVT
Metastasen	Absiedlung eines Malignoms in entferntem Gewebe
ZVK in V. femoralis communis	Anlage in den letzten 4 Wochen mit anschließender Thrombose im ipsilateralen Bein
Trauma	Verletzungen in den letzten 12 Wochen

Prädisponierender Faktor	Definition
Immobilisierung	Eingeschränkte Bewegung über 5 Tage in Folge in den letzten 4 Wochen vor thromboembolischem Ereignis; Autofahrt, Zugfahrt oder Flug mit mindestens 5 Stunden Dauer
Herzinsuffizienz	HFpEF, HFmrEF oder HFrEF (Ponikowski et al., 2016)
Niereninsuffizienz	Erhöhung der Konzentration harnpflichtiger Substanzen (u. a. Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure) im Blut bzw. Reduktion der GFR auf < 69 ml/min
Bekannte Faktor-V-Leiden-Mutation (heterozygote und homozygote Träger)	Punktmutation des Gens, das Faktor V der Blutgerinnung codiert (G1691A oder F506Q)
Positive Familienanamnese	TVT in Anamnese bei Verwandten ersten Grades
Varikosis	Stamm-/Seitenastvarizen
Beinparese oder -plegie	motorische Lähmung (Kraftgrade nach Janda 0/5-4/5)
Unprovoziert	Fehlen von o. g. prädisponierenden Faktoren bzw. im Entlassungsbrief so bezeichnet

GFR, glomeruläre Filtrationsrate; HFmrEF, heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; OP, Operation; TVT, tiefe Venenthrombose; V., Vena; Z. n., Zustand nach; ZVK, zentraler Venenkatheter

### 3.3 Statistische Auswertung

Alle erhobenen Daten wurden in IBM SPSS Statistics Version 23 importiert und anschließend mit diesem Programm ausgewertet. Es wurden absolute und relative Häufigkeiten von prädisponierenden Faktoren für das Auftreten einer TVT (z. B. das Vorliegen eines Malignoms, der Z. n. OP) und Eigenschaften der Thrombose (z. B. Häufigkeit von Symptomen einer TVT) berechnet. Weiterhin wurden Kreuztabellen erstellt, um den Zusammenhang von zwei dichotomen Variablen zu analysieren. Die Kreuztabellen stellten dabei Vierfeldertafeln dar, da es sich um binäre Variablen handelte (1=ja/0=nein). In jeder Kreuztabelle stand dabei in den Spalten die Variable „bilaterale TVT“ (1=bilaterale TVT/0=unilaterale TVT) fest. In den Zeilen standen die Variablen, bei denen das gemeinsame Auftreten mit einer bilateralen TVT überprüft werden sollte. Aus jeder Kreuztabelle konnte die jeweilige absolute und relative Häufigkeit für das

gemeinsame Auftreten der beiden Variablen abgelesen werden. Die Häufigkeiten für das gemeinsame Auftreten der Variablen (Variable 1=bilaterale TVT, Variable 2=beliebig) wurden mittels Chi-Quadrat-Test verglichen. In einem weiteren Schritt wurden mittels logistischer Regression Odds Ratios berechnet. Um den Einfluss erklärender Variablen  $X^1, \dots, X^m$  auf eine Zielvariable Y (hier: bilaterale TVT) mit binärem Messniveau (1=ja/0=nein) zu untersuchen, wurde die logistische Regression angewendet. Das Odds Ratio ist definiert als Verhältnis der Chancen zwischen exponierten und nicht exponierten Personen an einer Krankheit (hier: bilaterale TVT) zu erkranken (Bender et al., 2007).

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Charakteristika des Patientenguts**

#### **4.1.1 Prävalenzen von bilateraler TVT und LAE**

Im Zeitraum 1. August 2012 bis 29. März 2016 wurde durch die Angiologische Funktionsabteilung des UKH bei 963 Patienten eine TVT diagnostiziert. Bei 640 von 963 Patienten (66,5%) ließ sich eine unilaterale TVT nachweisen. Bei 323 Patienten (33,5%) bestand eine bilaterale TVT.

Bei 295 Patienten (30,6%) war eine begleitende LAE mittels CT diagnostiziert worden.

#### **4.1.2 Lokalisation der TVT**

Insgesamt lagen 605 proximale Thrombosen (47,0%), 554 distale Thrombosen (43,1%) und 127 isolierte Muskelvenenthrombosen (9,9%) vor.

Hinsichtlich aller 323 Patienten mit bilateraler TVT ergab sich Folgendes: Bei 103 Patienten (31,9%) wurde eine TVT in den distalen Beinvenen beidseits diagnostiziert. Eine bilaterale proximale TVT lag bei 24 Patienten (7,4%) vor. Bei über der Hälfte der Patienten mit bilateraler TVT wurde in einem Bein eine distale, im kontralateralen Bein eine proximale TVT diagnostiziert (n=178; 55,1%). In 18 von 323 Fällen (5,6%) waren ausschließlich die Muskelvenen bilateral thrombosiert.

Patienten mit bilateraler TVT hatten mit einer LAE-Rate von 39,6% deutlich häufiger eine LAE als Patienten mit unilateraler TVT (26,1%). Dieser Zusammenhang zeigte sich für alle Lokalisationen, d. h. ob proximale oder distale TVT, die LAE-Rate war bei Patienten mit bilateraler TVT immer höher im Vergleich zu Patienten mit unilateraler TVT. Selbst bei Vorliegen von distalen Thrombosen beidseits (n=103) fand sich eine LAE-Rate von 39,8%. Hingegen lag die LAE-Rate bei einseitiger distaler TVT (n=170) bei 26,5%. Die höchste LAE-Rate mit 42,7% wiesen Patienten mit bilateraler TVT auf,

bei denen in einem Bein eine proximale, im kontralateralen Bein eine distale TVT vorlag (n=178). Abbildung 1 zeigt, mit welcher Häufigkeit Thrombosen in verschiedenen Etagen der tiefen Bein- und Beckenvenen vorkamen.

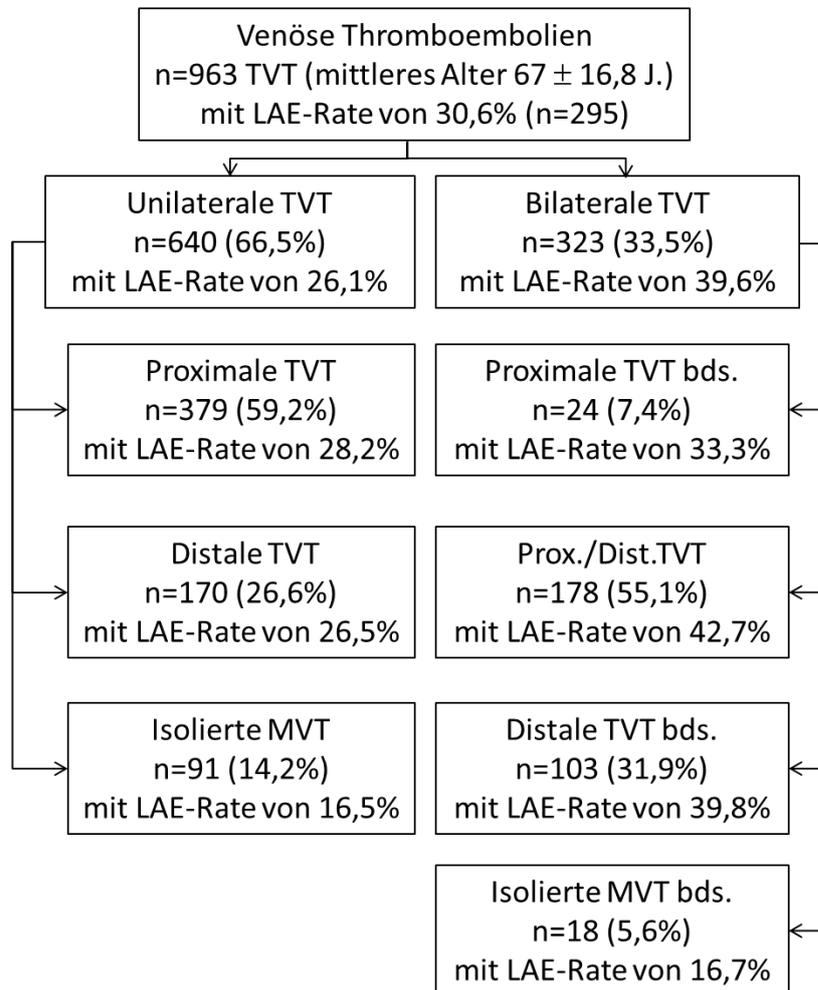


Abbildung 1: Häufigkeit von unilateralen und bilateralen Beinvenenthrombosen in Abhängigkeit von der Thromboselokalisation und mit Angabe der Lungenarterienembolieraten

Bds, beidseits; dist, distal; LAE, Lungenarterienembolie; MVT, Muskelvenenthrombose; prox, proximal; TVT, tiefe Venenthrombose

#### 4.1.3 Geschlechts- und Altersverteilung bei Patienten mit TVT

Die Geschlechtsverteilung der Patienten überwog mit 51,4% (n=495) leicht zugunsten der Frauen. 48,6% (n=468) der Patienten waren Männer.

Abbildung 2 zeigt die Altersverteilung im Patientengut. Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug 67,1 Jahre mit einer Spanne von 19-100 Jahren. 55% der Patienten

(n=530) waren älter als 67,1 Jahre. 45% der Patienten (n=433) waren entsprechend jünger als 67,1 Jahre.

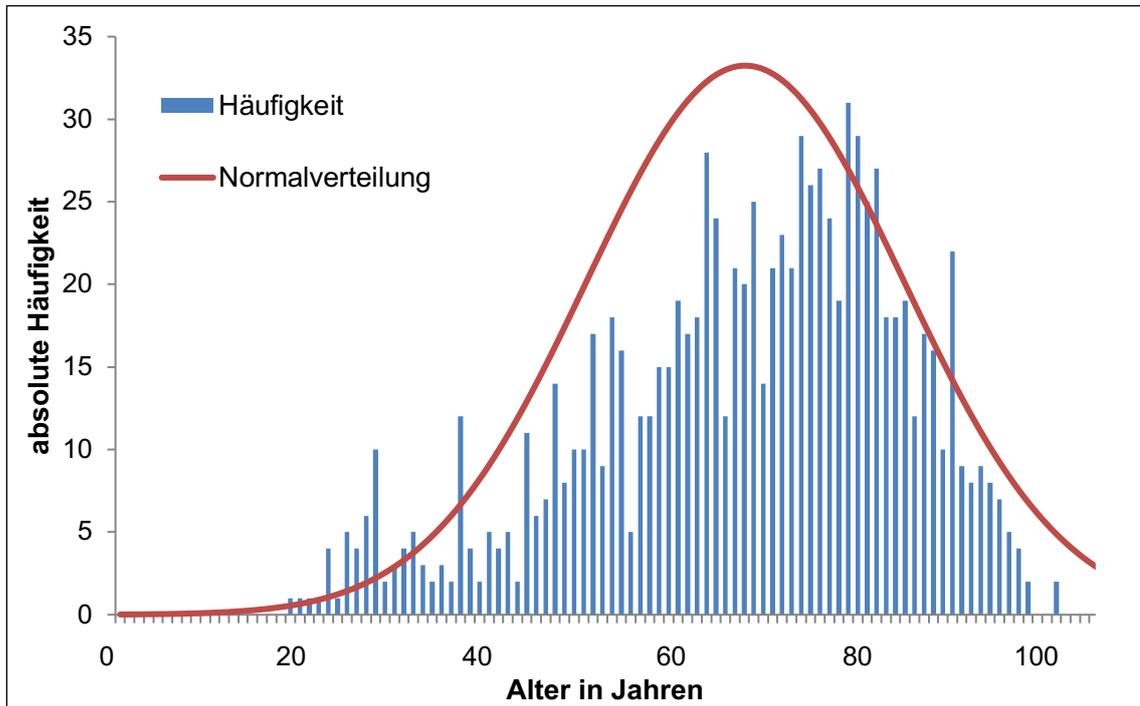


Abbildung 2: Altersverteilung im Patientengut

Eine bilaterale TVT kam häufiger vor bei Patienten, die älter als 67 Jahre (36,4%) waren im Gegensatz zu Patienten, deren Alter 67 Jahre oder weniger (30,0%) betrug (Abbildung 3). Der p-Wert hierfür liegt bei  $p=0.037$ .

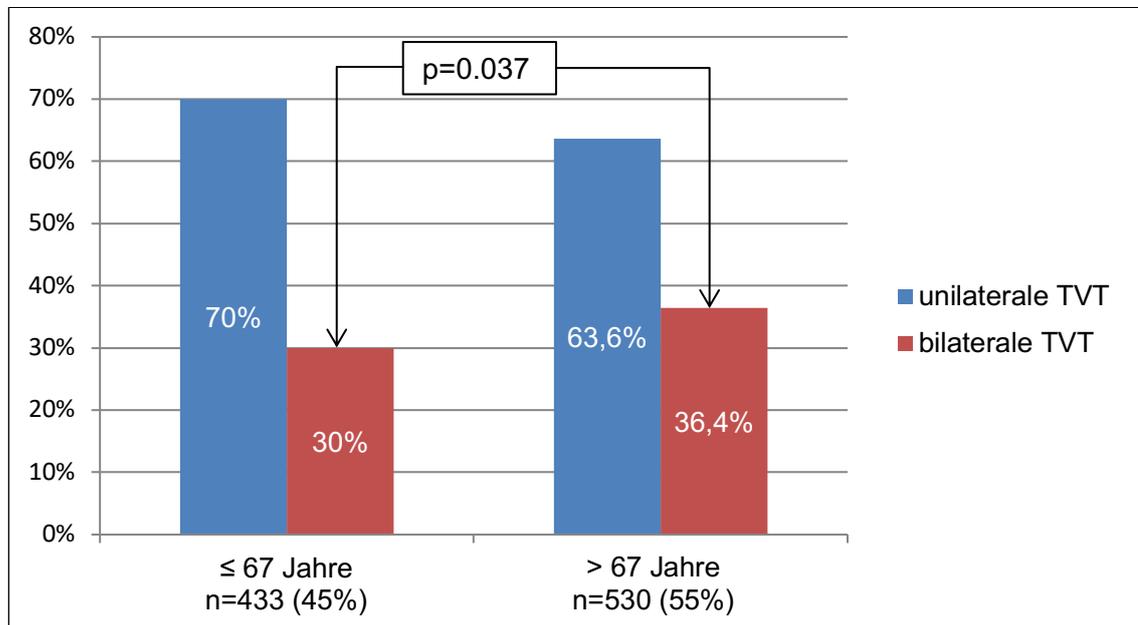


Abbildung 3: Häufigkeit bilateraler tiefer Beinvenenthrombose (TVT) in zwei Altersgruppen

#### 4.1.4 Rezidivthrombosen

Eine Rezidivthrombose lag bei 209 von 963 Patienten (21,7%) vor. Davon waren 102 Patienten (48,8%) an einer ipsilateralen TVT erkrankt. Bei 84 Patienten (40,2%) lag die Rezidiv-TVT in Bezug auf das Erstereignis im kontralateralen Bein vor. Bei weiteren 23 Patienten (11,0%) handelte es sich ebenfalls um eine Rezidivthrombose. Hier konnte allerdings nicht eruiert werden, ob es sich in Bezug auf das Erstereignis um ein ipsi- oder kontralaterales Rezidiv handelte.

#### 4.1.5 Ambulante und Krankenhauspatienten mit TVT

402 (41,7%) von 963 Patienten waren Krankenhauspatienten. Sie entwickelten eine TVT trotz adäquater Thromboseprophylaxe während eines stationären Aufenthalts im UKH. Bei 40% ( $n=161$ ) der Krankenhauspatienten wurde eine bilaterale TVT diagnostiziert (Abbildung 4). 394 ambulante Patienten mit TVT (40,9%) stellten sich in der Notaufnahme des UKH vor und wurden stationär aufgenommen. Es stellten sich weitere 167 ambulante Patienten mit TVT (17,3%) in der Notaufnahme vor, die nach der Diagnosestellung und Therapieeinleitung weiter ambulant geführt werden konnten. In der Kohorte der ambulanten Patienten betrug die Rate bilateraler TVT 28,9% ( $n=162$ ). Der p-Wert hierfür liegt bei  $p=0.024$ .

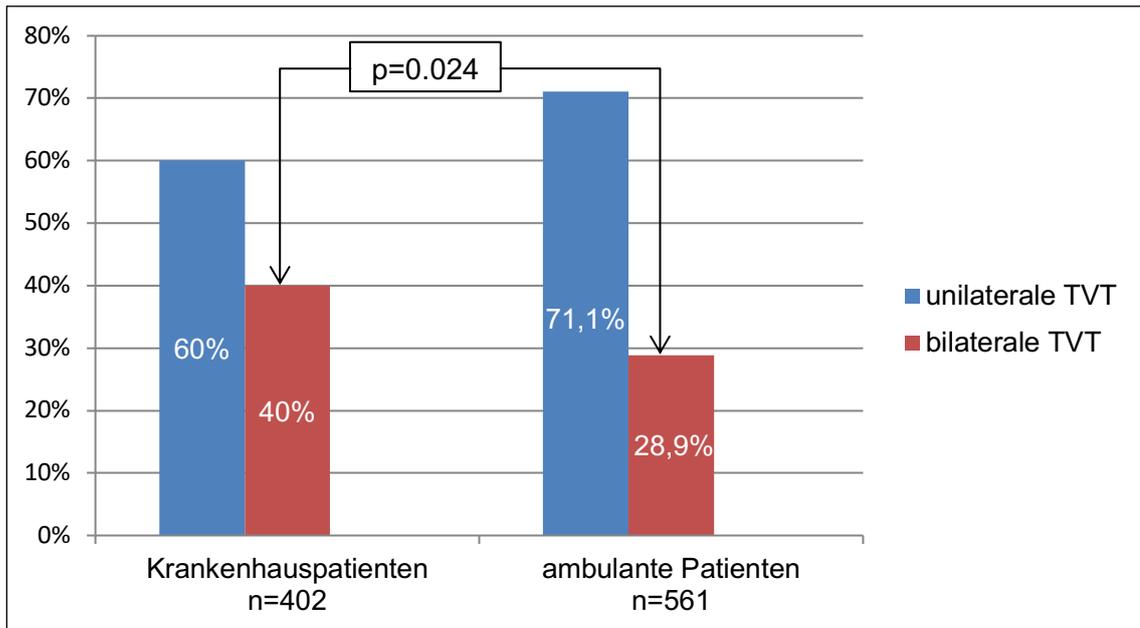


Abbildung 4: Häufigkeit bilateraler tiefer Beinvenenthrombose (TVT) bei ambulanten und Krankenhauspatienten

## 4.2 Prädisponierende Faktoren für das Auftreten einer TVT

Bei 858 Patienten (89,1%) lag eine provozierte TVT vor. Bei 105 Patienten (10,9%) konnte keiner der aufgeführten Risikofaktoren erhoben werden, die TVT galt somit als unproviziert.

### 4.2.1 Tumorassoziierte TVT

Die TVT im Rahmen einer malignen Tumorerkrankung konnte bei knapp einem Drittel aller Patienten (n=312; 32,4%) festgestellt werden. Die Prävalenz bilateraler Beinvenenthrombosen unter den Tumorpatienten betrug 37,8% (n=118/312) bzw. waren 36,5% (n=118/323) aller bilateraler Beinvenenthrombosen durch eine Tumorerkrankung bedingt.

Es waren am häufigsten Patienten mit einem Hirntumor betroffen (n=74; 23,7%), gefolgt von Patienten mit gastroenterologischen (n=56; 18%), gynäkologischen (n=50; 16%) und urologischen (n=47; 15,1%) Tumoren.

Bei den Neubildungen des Hirns lagen am häufigsten Meningeome, Glioblastome und Ependymome vor. Unter den gastroenterologischen Tumoren dominierten kolorektale Karzinome sowie Karzinome des Pankreas und der Gallengänge. Karzinome der Mamma, des Uterus und Ovars ließen sich unter den gynäkologischen Tumorpatienten mit TVT am häufigsten finden. Unter den urologischen Tumorpatienten mit TVT kamen folgende Tumore am häufigsten vor: Prostatakarzinome, Harnblasenkarzinome und

Nierenzellkarzinome. Abbildung 5 stellt die Verteilung der Tumorentitäten bei Patienten mit TVT dar.

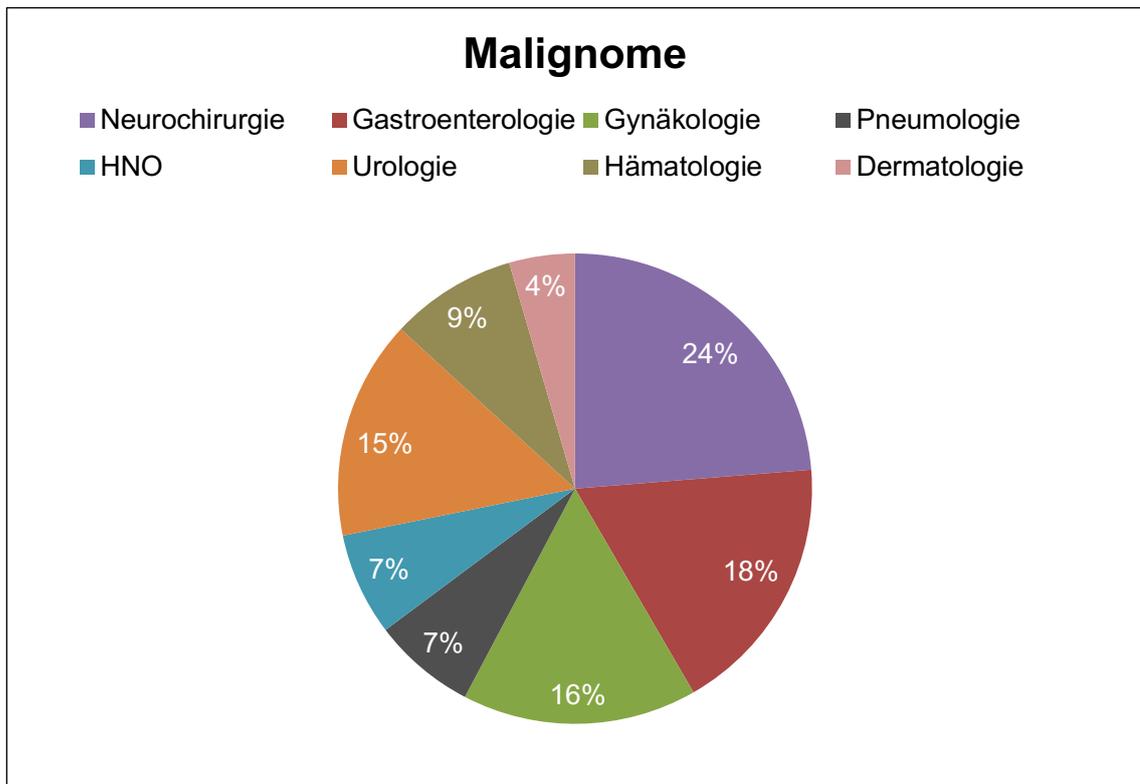


Abbildung 5: Verteilung der Tumorentitäten bei 312 Patienten mit tumorassoziierter TVT

72 Tumorpatienten (23,1%) erhielten in den letzten vier Wochen vor Diagnose der TVT eine Chemotherapie. Ungefähr ein Viertel der Tumorpatienten (n=83; 26,6%) wies zum Diagnosezeitpunkt der TVT Metastasen auf.

#### 4.2.2 Peri- bzw. postoperativ erworbene TVT

Bei 29,8% (n=287) von 963 Patienten war die TVT peri- bzw. postoperativ bedingt. Die Prävalenz bilateraler Beinvenenthrombosen unter allen peri- bzw. postoperativen Patienten mit TVT betrug 39,0% (n=112/287) bzw. waren 34,7% (n=112/323) aller bilateraler Beinvenenthrombosen auf eine Operation zurückzuführen.

Abbildung 6 zeigt, wie groß der jeweilige Anteil der Patienten aus den verschiedenen chirurgischen Disziplinen mit peri- bzw. postoperativer TVT ist.

Den größten Anteil bilden hierbei neurochirurgische Patienten mit Z. n. Kraniotomie (n=117; 40,77%). Knapp ein Viertel der Patienten (n=70; 24,4%) wurde im Department für Orthopädie, Unfall- und Wiederherstellungschirurgie operiert. In der Herzchirurgie wurden 16% der Patienten mit peri- bzw. postoperativer TVT operiert und jeweils 10% in der Urologie bzw. Viszeralchirurgie.

## Operationen

- Neurochirurgie
- Viszeralchirurgie
- Orthopädie/Unfallchirurgie
- Herzchirurgie/kardiologische Intervention
- Urologie

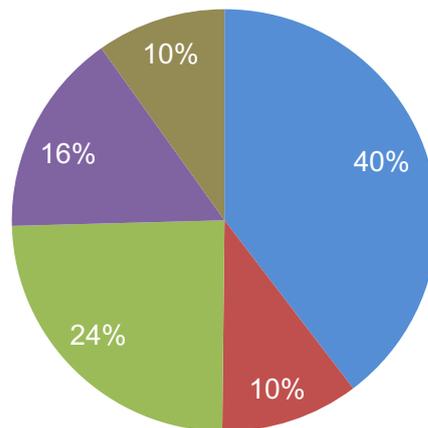


Abbildung 6: Zuordnung peri- bzw. postoperativ erworbener TVT zu den chirurgischen Disziplinen bei 287 Patienten

### 4.2.3 TVT bei Immobilisierung und anderen prädisponierenden Faktoren

Als dritte große Gruppe ließen sich neben peri- bzw. postoperativen Patienten und solchen mit einer Tumorerkrankung Patienten eruieren, die eine TVT im Rahmen einer Immobilisierung (n=245; 25,4%) entwickelten (Abbildung 7). Die Prävalenz bilateraler Beinvenenthrombosen unter den durch Immobilisierung bedingten Thrombosen betrug 39,2% (n=96/245) bzw. waren 29,7% (n=96/323) aller bilateraler Beinvenenthrombosen durch eine Immobilisierung bedingt.

Weiterhin ließen sich folgende Risikofaktoren für eine TVT erheben: Niereninsuffizienz (9,3%), Trauma (8,5%), Varikosis (5%), ZVK in V. femoralis communis mit anschließender Thrombose (4,9%), Herzinsuffizienz (3,0%), Beinparese (3%), Faktor-V-Leiden-Mutation (2,6%), positive Familienanamnese (Verwandte ersten Grades) (2,8%).

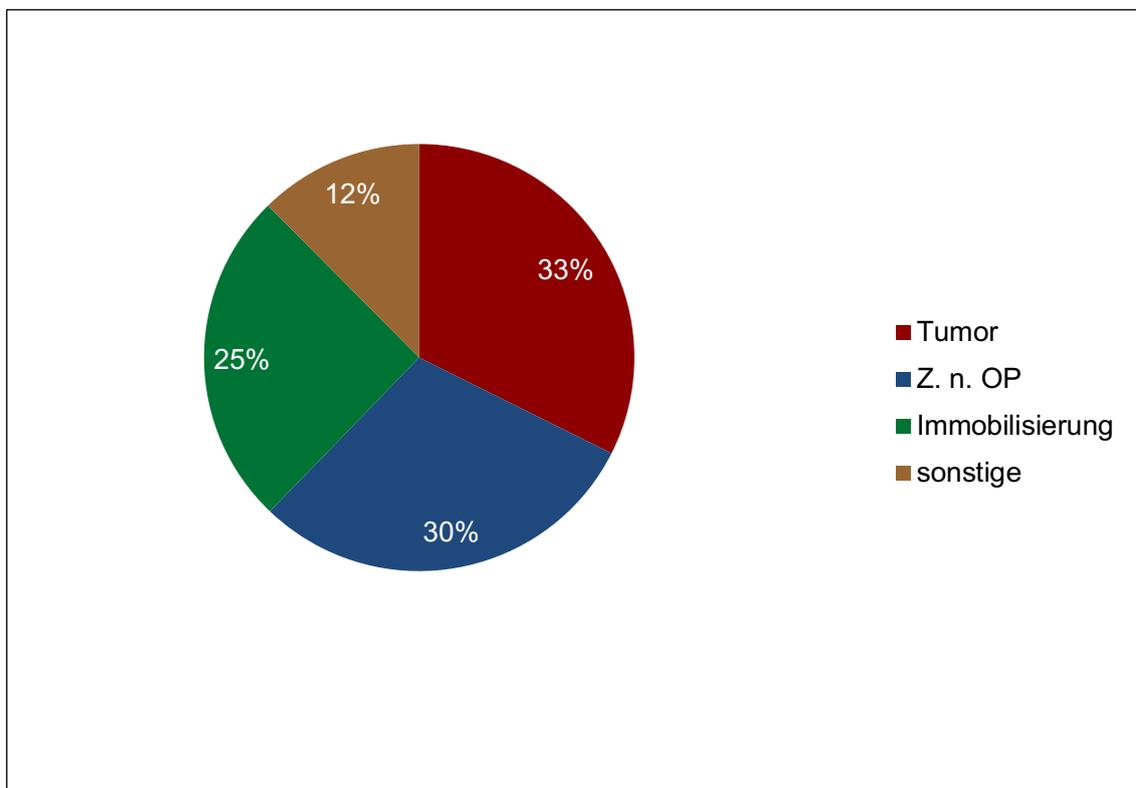


Abbildung 7: Verteilung der Risikogruppen für eine TVT

Z. n. OP, Zustand nach Operation

### 4.3 Vergleichende Analysen bei uni- bzw. bilateraler TVT

Tabelle 6 zeigt prädisponierende Faktoren für eine bilaterale TVT in Unabhängigkeit von der TVT-Symptomatik (n=963). Eine bilaterale TVT fand sich häufiger bei koinzidenter LAE, bei Patienten mit distaler TVT, bei im Krankenhaus erworbener TVT, bei Patienten nach neurochirurgisch-intrakranieller Operation, bei Patienten mit Immobilisierung und bei Patienten über 67 Jahren.

Tabelle 6: Univariable Analyse prädisponierender Faktoren für eine bilaterale TVT unabhängig von der TVT-Symptomatik (n=963)

	<b>unilaterale TVT n=640 (66,5%)</b>	<b>bilaterale TVT n=323 (33,5%)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>LAE</b>	167 (26%)	128 (40%)	<0,0001
<b>Distale TVT</b>	170 (27%)	281 (87%)	<0,0001
<b>KH-Pat.</b>	241 (38%)	161 (50%)	<0,0001
<b>Z. n. neurochirurgischer OP</b>	60 (9%)	57 (18%)	<0,0001
<b>Immobilisierung</b>	149 (23%)	96 (30%)	,030
<b>Alter &gt; 67 Jahre</b>	337 (53%)	193 (60%)	,037
<b>Tumor</b>	194 (30%)	118 (36%)	,052

KH-Pat., Krankenhauspatient; LAE, Lungenarterienembolie; OP, Operation; TVT, tiefe Venenthrombose; Z. n., Zustand nach

Die multivariable Analyse (Tabelle 7) ergab, dass im gesamten Patientengut (n=963) eine bilaterale TVT häufiger bei koinzidenter LAE (OR=1,917; p<0,0001), beim Vorliegen einer distalen TVT (OR=25,376; p<0,0001), bei im Krankenhaus erworbener TVT (OR=1,631; p=0,011) und bei Patienten über 67 Jahren (OR=1,682; p=0,003) vorkam. Betrachtet man die Odds-Ratios, so war das Risiko eines Patienten mit koinzidenter LAE, eine bilaterale TVT zu haben, im Gegensatz zu allen anderen Patienten um den Faktor 1,9 erhöht. Das Risiko eines Patienten mit distaler TVT, eine bilaterale TVT zu haben, war im Gegensatz zu allen anderen Patienten um den Faktor 25,4 erhöht. Das Risiko eines Krankenhauspatienten, eine bilaterale TVT zu haben, war im Gegensatz zu allen anderen Patienten um den Faktor 1,6 erhöht und das Risiko eines Patienten älter als 67 Jahre, eine bilaterale TVT zu haben, war im Gegensatz zu allen anderen Patienten um den Faktor 1,7 erhöht.

Tabelle 7: Multivariable Analyse prädisponierender Faktoren für eine bilaterale TVT unabhängig von der TVT-Symptomatik (n=963)

	p-Wert	Odds-Ratio	95% Konfidenzintervall für Odds-Ratio	
			unterer Wert	oberer Wert
<b>LAE</b>	<0,0001	1,917	1,329	2,763
<b>Distale TVT</b>	<0,0001	25,376	15,935	40,411
<b>KH-Pat.</b>	,011	1,631	1,120	2,376
<b>Alter &gt; 67 Jahre</b>	,003	1,682	1,192	2,373

KH-Pat., Krankenhauspatient; LAE, Lungenarterienembolie; TVT, tiefe Venenthrombose

#### 4.4 Klinische Symptomatik beim Vorliegen einer TVT

Insgesamt konnte bei 719 von 963 Patienten der Studie (74,7%) Symptome einer TVT anamnestisch erfragt bzw. durch den untersuchenden Arzt/Ärztin erhoben werden. Die klinische Symptomatik korrelierte jedoch nicht bei allen 719 symptomatischen Patienten mit der Diagnose TVT (Tabelle 8).

Bei 481 Patienten (66,9%) wurde eine TVT im symptomatischen Bein diagnostiziert, das kontralaterale Bein war asymptomatisch und eine bilaterale TVT wurde ausgeschlossen.

Bei 110 Patienten (15,3%) bestanden TVT-Symptome in beiden Beinen. Es wurde dementsprechend eine bilaterale TVT diagnostiziert.

123 Patienten (17,1%) mit diagnostizierter bilateraler TVT hatten nur ein symptomatisches Bein. Das kontralaterale Bein war asymptomatisch. Bei diesen 123 Patienten wurde entgegen der Erwartungen, die man aus der klinischen Symptomatik ziehen würde, eine bilaterale TVT diagnostiziert.

In 5 Fällen (0,7%) wurde eine TVT nicht im symptomatischen Bein des Patienten, sondern im asymptomatischen Bein diagnostiziert. Diese Patienten repräsentieren 0,5% des gesamten Patientenguts.

Tabelle 8: Fallkonstellationen bei positiver TVT-Symptomatik (1=ja; 0=nein)

Gruppe	Anzahl (n=719)	TVT-Symptome (1. Bein)	Keine TVT-Symptome (2. Bein)	TVT im (in) symptomatischen Bein(en) diagnostiziert	TVT im asymptomatischen Bein diagnostiziert	unilaterale TVT	bilaterale TVT
1	n=481	1	1	1	0	1	0
2	n=110	1 (in beiden Beinen)	0	1	0	0	1
3	n=123	1	1	1	1	0	1
4	n=5	1	1	0	1	1	0

TVT, tiefe Venenthrombose

Unter allen TVT-Patienten gab es 244 Patienten (25,3%), bei denen beidseits keine klinische Symptomatik einer TVT vorlag. Sie fielen durch erhöhte D-Dimer-Werte auf oder wurden nach einer Operation routinemäßig in der Angiologischen Funktionsabteilung zum Ausschluss einer TVT vorgestellt. Unter beidseits asymptomatischen Patienten lag bei 156 (63,9%) Patienten eine unilaterale TVT vor und bei 88 (36,1%) Patienten eine bilaterale TVT. Somit ist unter den beidseits asymptomatischen TVT-Patienten die Prävalenz einer bilateralen TVT (36,1%) noch etwas höher als im gesamten Patientengut (33,5%). Tabelle 9 zeigt Fallkonstellationen, wenn keine Symptome der TVT vorlagen.

Tabelle 9: Fallkonstellationen bei fehlender TVT-Symptomatik (1=ja; 0=nein)

Gruppe	Anzahl (n=244)	TVT-Symptome beidseits asymptomatisch	TVT im symptomatischen Bein diagnostiziert	TVT im (in) asymptomatischen Bein(en) diagnostiziert	unilaterale TVT	bilaterale TVT
1	n=156	0	1	0	1	0
2	n=88	0	1	0	1	0

TVT, tiefe Venenthrombose

#### **4.5 Prädisponierende Faktoren für das Auftreten einer TVT bei Patienten mit einseitiger TVT-Symptomatik**

Im Folgenden wurden zwei Subpopulationen (n=606) des gesamten Patientenguts für das Auftreten einer TVT miteinander verglichen. Alle Patienten beider Subpopulationen hatten als Gemeinsamkeit sowohl ein symptomatisches als auch ein asymptomatisches Bein. Sie unterschieden sich dadurch, dass bei den Patienten der einen Subpopulation (n=483) eine unilaterale TVT des symptomatischen Beins vorlag und bei den Patienten der anderen Subpopulation (n=123) eine bilaterale TVT bestand. Daraus ergab sich in der Subpopulation von Patienten mit je einem symptomatischen und einem asymptomatischen Bein (n=606) eine Prävalenz unilateraler Beinvenenthrombosen von 79,7%. Die Prävalenz bilateraler Beinvenenthrombosen betrug hier 20,3%. Die Untersuchungsergebnisse der Patienten mit diagnostizierter bilateraler TVT (n=123) korrelieren also nicht mit der klinischen Symptomatik einer TVT und werden nur durch eine beidseitige sonographische Untersuchung erkannt. In der Subpopulation der Patienten mit einseitiger TVT-Symptomatik (n=606) fand sich eine bilaterale TVT häufiger bei im Krankenhaus erworbener TVT, bei Patienten mit distaler TVT im symptomatischen Bein, bei Patienten nach neurochirurgisch-intrakranieller Operation, bei peri- bzw. postoperativen Patienten, bei Patienten mit Hirntumor und bei Patienten mit koinzidenter LAE.

Tabelle 10 stellt diese prädisponierenden Faktoren für eine bilaterale TVT bei Patienten mit einseitiger TVT-Symptomatik dar.

Tabelle 10: Univariable Analyse prädisponierender Faktoren für eine bilaterale TVT bei Patienten mit einseitiger TVT-Symptomatik (n=606)

	<b>unilaterale TVT im symptomatischen Bein n=483 (79,7%)</b>	<b>bilaterale TVT n=123 (20,3%)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>KH-Pat.</b>	156 (32%)	72 (59%)	<0,0001
<b>Distale TVT</b>	119 (25%)	107 (87%)	<0,0001
<b>Z. n. neurochirurgischer OP</b>	24 (5%)	24 (20%)	<0,0001
<b>Z. n. OP insgesamt</b>	110 (23%)	46 (37%)	,003
<b>Hirntumor</b>	17 (4%)	12 (10%)	,004
<b>LAE</b>	105 (22%)	41 (33%)	,007

KH-Pat., Krankenhauspatient; LAE, Lungenarterienembolie; OP, Operation; TVT, tiefe Venenthrombose; Z. n., Zustand nach

Die multivariable Analyse (Tabelle 11) ergab, dass in der Subpopulation von 606 Patienten mit einseitiger TVT-Symptomatik eine bilaterale TVT häufiger vorkam bei im Krankenhaus erworbener TVT (OR=2,856;  $p<0,0001$ ) und bei Vorliegen einer distalen TVT im symptomatischen Bein (OR=35,365;  $p<0,0001$ ). Betrachtet man die Odds-Ratios, so war das Risiko eines Krankenhauspatienten mit einseitiger TVT-Symptomatik, eine bilaterale TVT zu haben, im Gegensatz zu allen anderen Patienten um den Faktor 2,9 erhöht. Das Risiko eines Patienten mit distaler TVT im symptomatischen Bein, eine bilaterale TVT zu haben, war um den Faktor 35,4 erhöht. Treten diese Risikofaktoren kombiniert auf, erhöht sich das Risiko für eine bilaterale TVT um ein Vielfaches. So war das Risiko eines Krankenhauspatienten mit distaler TVT im symptomatischen Bein, eine bilaterale TVT zu haben, um den Faktor 101 erhöht.

Tabelle 11: Multivariable Analyse prädisponierender Faktoren für eine bilaterale TVT bei Patienten mit einseitiger TVT-Symptomatik (n=606)

	p-Wert	Odds-Ratio	95% Konfidenzintervall für Odds-Ratio	
			unterer Wert	oberer Wert
<b>KH-Pat.</b>	<0,0001	2,856	1,642	4,967
<b>Distale TVT</b>	<0,0001	35,365	15,781	79,252

KH-Pat., Krankenhauspatient; TVT, tiefe Venenthrombose

## 5 Diskussion

### 5.1 Charakteristika des Patientenguts

#### 5.1.1 Prävalenz bilateraler Beinvenenthrombosen

Zwischen August 2012 und März 2016 fand sich bei 963 konsekutiven TVT-Patienten, sonographisch objektiviert in der Angiologischen Funktionsabteilung des UKH, eine hohe Prävalenz bilateraler Beinvenenthrombosen von 33,5% (n=323). Dieses Ergebnis überraschte insofern, da man bisher von deutlich niedrigeren Raten bilateraler Beinvenenthrombosen ausging. In derzeitig verfügbarer Literatur existiert keine Studie, die bei Betrachtung eines gemischten Patientenguts (Patienten mit und ohne Risikofaktoren eingeschlossen) eine höhere Prävalenz bilateraler Beinvenenthrombosen fand.

Die gefundene hohe Rate bilateraler Beinvenenthrombosen lässt sich vermutlich einerseits dadurch erklären, dass in sehr vielen Fällen (89,1%) Risikofaktoren für die Entwicklung einer TVT gefunden wurden. So waren 32,4% aller Beinvenenthrombosen tumorassoziiert, 29,8% peri- bzw. postoperativ bedingt und 25,4% im Rahmen einer Immobilisierung erworben. Die vorliegende Arbeit ergab, dass diese Risikofaktoren zum Teil ebenso das Risiko für eine bilaterale TVT erhöhen. Darüber hinaus repräsentieren Krankenhauspatienten mit 41,7% (n=402) einen großen Anteil des Patientenguts. Dadurch, dass dies vor allem Tumorpatienten und peri- bzw. postoperative Patienten sind, liegt auch hier eine hohe Rate bilateraler Beinvenenthrombosen nahe. Ungefähr jeder vierte Patient mit TVT (25,3%, n=244) war beidseits asymptomatisch. Die Prävalenz bilateraler Beinvenenthrombosen lag unter den beidseits asymptomatischen Patienten bei 36,1% und somit noch etwas höher als die des gesamten Patientenguts. Andererseits kommt die gefundene hohe Rate bilateraler Beinvenenthrombosen vermutlich dadurch zustande, dass ausschließlich sehr erfahrene Diagnostiker, die durch die DEGUM zertifiziert waren, die Untersuchung vornahmen.

Die in der Literatur zu findende niedrigste Angabe zur Prävalenz bilateraler Beinvenenthrombosen beträgt bei 609 gefundenen Thrombosen in einem Patientengut von 2804 gescreenten Patienten 3,2% (n=20) (Le Gal et al., 2015). Betrachtet man den Anteil bilateraler Beinvenenthrombosen an allen gescreenten Patienten (n=2804), so beträgt dieser nach Le Gal et al., 2015, nur 0,8%. Diese sehr niedrige Prävalenz lässt sich vermutlich dadurch erklären, dass der Anteil an Tumorpatienten mit 18,4% und der Anteil an postoperativen Patienten (OP in den letzten 4 Wochen) mit 10,5% relativ gering ist. Weiterhin wird angegeben, dass der Untersucher nicht gegenüber der symptomatischen Seite verblindet war. Diskutiert wird von den Autoren, dass der Untersucher zwar wahrscheinlich nicht eine proximale TVT der asymptomatischen Seite übersehen hat, jedoch habe er möglicherweise die distalen Venen des asymptomatischen Beins weniger aufmerksam untersucht und so eine TVT übersehen (Le Gal et al., 2015). Le Gal et al., 2015, geben in ihrem Ultraschallprotokoll an, dass sie folgende distale Beinvenen untersucht haben: Vv. tibiales posteriores, Vv. fibulares und die Muskelvenen des M. gastrocnemius und M. soleus. Ob die Vv. tibiales anteriores untersucht wurden, bleibt fraglich. Weiterhin bestand das von Le Gal et al., 2015, untersuchte Patientengut mit 65,3% mehrheitlich aus ambulanten Patienten. In der vorliegenden Arbeit war der Anteil an ambulanten Patienten mit 58,2% geringer, der Anteil an Krankenhauspatienten also größer als bei Le Gal et al., 2015.

Pennell et al., 2008, haben ausschließlich Patienten mit einseitiger TVT-Symptomatik (n=239) betrachtet und geben die Prävalenz bilateraler Beinvenenthrombosen mit 19,7% an. Dieses Ergebnis geht interessanterweise konform mit der vorliegenden Arbeit, die eine Prävalenz bilateraler Beinvenenthrombosen bei Patienten mit einseitiger TVT-Symptomatik von 20,3% ergab. Die Autoren differenzierten zwischen ambulanten Patienten, bei denen eine einseitige Untersuchung, sofern keine Risikofaktoren vorliegen, ausreichen würde und Krankenhauspatienten, die einer beidseitigen Untersuchung unterzogen werden sollten (Pennell et al., 2008).

Garcia et al., 2001, untersuchten ebenso eine Kohorte mit einseitiger TVT-Symptomatik. Bei 117 Patienten bestätigte sich eine TVT, wobei bei 11,1% eine bilaterale TVT vorlag. Sie unterschieden ebenfalls zwischen ambulanten Patienten, bei denen eine einseitige Untersuchung ausreichen würde und Krankenhauspatienten, die unbedingt einer beidseitigen Untersuchung unterzogen werden sollten. Die relativ niedrige Rate bilateraler Beinvenenthrombosen könnte durch folgende Umstände erklärt werden: Erstens wurde nur bei 90% der Patienten das kontralaterale asymptomatische Bein untersucht. Bei den restlichen 10% wurde das Bein aufgrund von Wunden, Kompressionsstrümpfen oder Kleidung nicht untersucht. Zweitens unterschieden sich die Definitionen einer TVT-Symptomatik zwischen Garcia et al., 2001, und der vorliegen-

den Arbeit. Folgende Symptome wurden nach Garcia et al., 2001, nicht als solche definiert: Druckschmerz, Zyanose und oberflächliche Venenzeichnung. Drittens kamen bei allen Patienten mit TVT-Verdacht der Kohorte folgende wichtige Risikofaktoren wesentlich seltener vor als in der vorliegenden Arbeit: Tumor (n=31), Z. n. OP (n=25), Immobilisierung (n=21) und Trauma (n=8). Viertens stellt das bei Garcia et al., 2001, randomisiert ausgewählte Patientengut mit 12% der Gesamtheit an allen Patienten, die von Gefäßchirurgen im Studienzeitraum einer bilateralen sonographischen Diagnostik unterzogen wurden, nur einen kleinen Teil dar. Möglicherweise beruht die relativ niedrige Rate bilateraler Beinvenenthrombosen auf einem Zufall und wäre in anderen Teilen des Patientenguts höher gewesen. Fünftens wurde die Untersuchung von Garcia et al., 2001, in den Jahren 1998-2000 durchgeführt und wahrscheinlich standen zur vaskulären Diagnostik technisch weniger gut entwickelte Ultraschallsysteme zur Verfügung als in späteren Jahren und heute.

Miller et al., 1998, analysierten eine Kohorte von 250 Patienten mit bestätigter TVT (einseitige Symptomatik). Sie geben die Prävalenz bilateraler Beinvenenthrombosen mit 15,2% an und empfehlen eine beidseitige Untersuchung vorzunehmen, sofern Risikofaktoren vorliegen. Die Autoren schlossen Patienten aus, bei denen Verdacht auf eine koinzidente LAE bestand. Die vorliegende Arbeit ergab, dass das Vorliegen einer LAE das Risiko für eine bilaterale TVT erhöht. So könnte die etwas geringere Rate bilateraler Beinvenenthrombosen bei Miller et al., 1998, (15,2% versus 20,3% der vorliegenden Arbeit) begründet sein. Desweiteren wurde die Diagnostik durch „vascular technologists“ (Miller et al., 1998) und nicht wie in der vorliegenden Arbeit durch DEGUM-zertifizierte Angiologen durchgeführt. Ferner war in den Jahren 1994-1995 die Qualität der vaskulären Ultraschallgeräte schlechter als im Untersuchungszeitraum der vorliegenden Arbeit. Der Anteil an Risikopatienten war bei Miller et al., 1998, mit 34% Tumorpatienten und 33,6% postoperativen Patienten hoch, was die oben aufgestellten Hypothesen bestärkt.

Nach Lohr et al., 1994, sollten stets beide Beine auf das Vorliegen einer TVT untersucht werden. Die Autoren geben die Prävalenz bilateraler Beinvenenthrombosen mit 31,7% an. Dieses Ergebnis kommt dem der vorliegenden Arbeit von 33,5% am nächsten. Auch die Patientenzahl von 1.086 ist ähnlich hoch der vorliegenden Arbeit von 963 Patienten. Bemerkenswert ist, dass die Untersuchungen ebenfalls aus den 90er Jahren (1990-1991) stammen. Folgender Grund könnte für die hohe Rate bilateraler Beinvenenthrombosen verantwortlich sein: Der Anteil an Krankenhauspatienten mit TVT von 52% ist bei Lohr et al., 1994, noch höher als der der vorliegenden Arbeit (41,7%). Die vorliegende Arbeit ergab, dass Krankenhauspatienten ein erhöhtes Risiko für eine bilaterale TVT haben.

Strothman et al., 1995, haben zwar eine hohe Rate bilateraler Beinvenenthrombosen von 29% in einem Patientengut von 248 ambulanten und Krankenhauspatienten gefunden, sprechen sich allerdings dafür aus, dass eine einseitige Untersuchung ausreichen würde, da eine TVT im kontralateralen asymptomatischen Bein keine therapeutischen Konsequenzen hätte. Folgende Risikofaktoren für die Entwicklung einer TVT wurden bei Strothman et al., 1995, zwar etwas seltener als in der vorliegenden Arbeit gefunden, können aber die hohe Rate bilateraler Beinvenenthrombosen erklären: Malignom (23%), Z. n. OP (17%) und Immobilisierung (8%). Es kann beim Auffinden einer kontralateralen TVT im asymptomatischen Bein sehr wohl notwendig sein, unter bestimmten Umständen eine verlängerte Antikoagulation durchzuführen. Wird beispielsweise im symptomatischen Bein eine distale TVT diagnostiziert und im kontralateralen asymptomatischen Bein eine proximale TVT nicht erkannt, da dort nicht untersucht worden, erhält der Patient eine zu kurze Antikoagulation. Distale Beinvenenthrombosen werden in der Regel bis zu drei Monaten und proximale Beinvenenthrombosen drei bis sechs Monate antikoaguliert (Hach-Wunderle et al., 2016). Weiter argumentieren Strothman et al., 1995, dass die Beschränkung auf die Untersuchung des symptomatischen Beins die Effizienz des Gefäßlabors verbessern würde. Eine beidseitige und detaillierte sonographische Untersuchung nimmt ca. 28-30 Minuten in Anspruch (Garcia et al., 2001). Ein nicht unerheblicher Zeitanteil fällt auf die Vorbereitung des Patienten; man würde bei ausschließlich einseitiger Untersuchung nur 6 Minuten gegenüber einer beidseitigen Untersuchung sparen (Garcia et al., 2001).

Nach Prandoni et al., 1998, beträgt die Prävalenz bilateraler Beinvenenthrombosen nur 8,9%, sie plädieren jedoch für eine beidseitige Untersuchung bei Verdacht auf TVT. Diese relativ niedrige Prävalenz einer bilateralen TVT könnte mit folgenden Argumenten begründet werden: bei allen 168 Patienten, einer eher kleinen Kohorte, mit bekannter unilateraler TVT wurden jeweils nur die proximalen Venenabschnitte des kontralateralen asymptomatischen Beins auf das Vorliegen einer bilateralen TVT untersucht. Damit liegt nahe, dass einige distale Thrombosen im kontralateralen Bein wahrscheinlich übersehen wurden. Weiterhin wurden die Patienten mit unilateraler TVT (n=168), die anschließend auf das Vorliegen einer bilateralen TVT untersucht wurden, teilweise per Kompressionssonographie und teilweise per Phlebographie untersucht. Anders als heute war die Phlebographie im Untersuchungszeitraum von Prandoni et al., 1998, der diagnostische Goldstandard bei Verdacht auf TVT. Somit ist davon auszugehen, dass die Sonographie zu dieser Zeit, je nach ausgebildetem Untersucher, eher eine schlechtere diagnostische Qualität als die Phlebographie hatte. Deshalb und dadurch, dass Beckenvenenthrombosen dem alleinigen Kompressionsultraschall entgehen, blieben hier vermutlich einige Fälle bilateraler Beinvenenthrombosen unentdeckt.

Tabelle 12 fasst Gründe für niedrige Prävalenzen (< 33,5%) bilateraler Beinvenenthrombosen zusammen.

Tabelle 12: Gründe für niedrige Prävalenzen (< 33,5%) bilateraler Beinvenenthrombosen

Grund	Autor und Jahr
Unvollständige Untersuchung aller Beinvenen (nur proximale Venen untersucht oder Vv. tibiales anteriores ausgelassen)	Prandoni et al., 1998; Lemech et al., 2004; Le Gal et al., 2015
Unvollständige Untersuchung aller Patienten	Garcia et al., 2001
Niedrigerer Anteil an Risikopatienten als in der vorliegenden Arbeit (Tumor, OP, KH-Pat.)	Garcia et al., 2001; Le Gal et al., 2015
Patienten mit LAE ausgeschlossen	Miller et al., 1998
Andere Definition einer TVT-Symptomatik als die in dieser Arbeit gewählte	Garcia et al., 2001
Weit zurückliegender Untersuchungszeitraum ( $\leq 2000$ )/ schlechtere Geräte als heute	Miller et al., 1998; Garcia et al., 2001
Diagnostik durch Nicht-Angiologen (Gefäßchirurgen, „vascular technologists“)	Miller et al., 1998; Garcia et al., 2001
Niedrige Gesamtanzahl an Patienten in Studie mit bestätigter TVT ( $n \leq 168$ )	Prandoni et al., 1998; Garcia et al., 2001

KH-Pat., Krankenhauspatient; LAE, Lungenarterienembolie; OP, Operation; TVT, tiefe Venenthrombose; V./Vv., Vena/Venae

### 5.1.2 Lokalisation der TVT

Die vorliegende Arbeit ergab im gesamten Patientengut insgesamt 605 proximale Thrombosen (47,0%), 554 distale Thrombosen (43,1%) und 127 isolierte Muskelvenenthrombosen (9,9%). Ein ähnlicher prozentualer Anteil von proximalen und distalen Beinvenenthrombosen findet sich auch in anderen Studien. Pennell et al., 2008, fanden in ihrem Patientengut bei 55,6% der Patienten eine proximale TVT (V. poplitea oder proximaler) und bei 44,4% eine distale TVT. Distale Thrombosen umfassen hierbei Thrombosen der distalen Leit- und Muskelvenen (Pennell et al., 2008). In der vorliegenden Arbeit wurde hingegen zwischen distalen Leit- und Muskelvenenthrombosen unterschieden. Nach Le Gal et al., 2015, waren 56,2% aller Thrombosen auf proxima-

ler Ebene und 30,5% aller Thrombosen auf distaler Ebene lokalisiert. Die vorliegende Arbeit ergab, dass sich eine bilaterale TVT häufiger bei Patienten mit distaler TVT findet. Daraus ist abzuleiten, dass Patienten mit distaler TVT einer beidseitigen sonographischen Diagnostik bei Verdacht auf TVT unterzogen werden müssen.

In der vorliegenden Arbeit wurde bei über der Hälfte der Patienten mit bilateraler TVT in einem Bein eine distale und im kontralateralen Bein eine proximale TVT diagnostiziert (55,1%; n=178). Auch bei Miller et al., 1998, lag häufig – bei 42,1% der Patienten mit bilateraler TVT (n=16/38) - eine proximale TVT im asymptomatischen Bein vor.

Laut Cronan, 1996, sei die klinische Relevanz einer beidseitigen Untersuchung bei bestätigter TVT im symptomatischen Bein gering, da durch die Antikoagulation ebenso eine nicht entdeckte TVT im kontralateralen Bein therapiert wird. Da weltweit jedoch nicht alle Ärzte eine distale TVT antikoagulativ behandeln bzw. kürzer behandeln als eine proximale TVT, ist es relevant zu wissen, ob bei distaler TVT im symptomatischen Bein eine proximale TVT im kontralateralen Bein vorliegt, die in jedem Fall eine entsprechende Antikoagulation und auch Kompressionstherapie erfordert (Pennell et al., 2008).

Im untersuchten Patientengut hatten Patienten mit bilateraler TVT mit einer LAE-Rate von 39,6% häufiger ( $p < 0,0001$ ) eine LAE als Patienten mit unilateraler TVT (26,1%). Dieser Zusammenhang zeigte sich für alle Lokalisationen, d. h. ob proximale oder distale TVT, die LAE-Rate war bei Patienten mit bilateraler TVT immer höher im Vergleich zu Patienten mit unilateraler TVT. Somit gilt auch für Lungenemboliepatienten, dass sie einer beidseitigen sonographischen Diagnostik bei Verdacht auf TVT unterzogen werden müssen, auch wenn die klinische Symptomatik nur einseitig vorliegt.

Die höchste LAE-Rate mit 42,7% wiesen Patienten mit bilateraler TVT auf, bei denen in einem Bein eine proximale und im anderen Bein eine distale TVT vorlag (n=178), was die Relevanz einer beidseitigen Untersuchung bei distaler TVT im symptomatischen Bein weiter unterstützt. Dass Lungenemboliepatienten häufiger eine bilaterale TVT haben, wurde bereits von Melnyk, 2013, vermutet, der bei 39 Patienten mit bilateraler TVT in 18,3% der Fälle eine koinzidente LAE fand. Bei 174 Patienten mit unilateraler TVT bestand in nur 8,9% der Fälle eine koinzidente LAE (Melnyk, 2013).

### **5.1.3 Geschlechts- und Altersverteilung**

Die Geschlechtsverteilung im untersuchten Patientengut war annähernd gleich (51,4% Frauen, 48,6% Männer). In anderen Studien fanden sich häufig etwas mehr Frauen als Männer. Pennell et al., 2008, und Prandoni et al., 1998, geben an, dass ihre Studie aus 52,3% bzw. 51,8% Frauen und 47,7% bzw. 48,2% Männern bestand. Nach Prell et al., 2013, waren es sogar 62,8% Frauen und 37,2% Männer.

Das Durchschnittsalter des untersuchten Patientenguts betrug 67,1 Jahre. Prandoni et al., 1998, geben ein ähnliches Durchschnittsalter von 64 Jahren in einem Patientengut von 168 Patienten mit bestätigter TVT an. Bei Prell et al., 2013, waren Patienten mit VTE im Durchschnitt 55 Jahre alt, Patienten ohne VTE hingegen durchschnittlich 52 Jahre alt. Tiefe Beinvenenthrombosen treten somit im höheren Lebensalter häufiger auf als bei jungen Patienten. Die vorliegende Arbeit ergab zudem, dass sich eine bilaterale TVT häufiger bei Patienten über 67 Jahren fand. Somit sollten Patienten ab einem Alter von 67 Jahren einer beidseitigen sonographischen Diagnostik bei Verdacht auf TVT unterzogen werden. Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten bilateraler Beinvenenthrombosen in Abhängigkeit vom Lebensalter wurde in anderen Studien nicht untersucht.

#### **5.1.4 Rezidivthrombosen**

Bei etwas mehr als einem Fünftel (21,7%) des untersuchten Patientenguts wurde die akute TVT als Rezidiv diagnostiziert. Dieses Ergebnis geht konform mit Lohr et al., 1994, die Rezidivthrombosen bei 19% der untersuchten Kohorte von 1.086 Patienten fanden. Le Gal et al., 2015, geben die Prävalenz von Rezidivthrombosen mit 17% an. Wurde aufgrund einer bestätigten TVT im symptomatischen Bein eine Antikoagulation begonnen und wird nun das initial asymptomatische Bein im Verlauf auch symptomatisch, ist schwierig zu differenzieren, ob die TVT im asymptomatischen Bein von vornherein bestand und so als Erstereignis zu werten ist oder sich trotz Antikoagulation entwickelt hat und so ein Rezidiv darstellt (Prandoni et al., 1998). Man würde bei dieser Problematik eher von einem Rezidiv ausgehen, woraus eine andere Therapieempfehlung mit verlängerter Antikoagulation resultieren kann. Es ist anzunehmen, dass aus Studien, die zuvor nur das symptomatische Bein sonographisch auf das Vorliegen einer TVT untersucht haben, eine höhere Rezidivrate resultiert als aus Studien, die von vornherein beide Beine sonographisch untersucht haben und somit eine mögliche simultane kontralaterale TVT entdecken konnten. Hier ergibt sich eine interessante Fragestellung für nachfolgende Studien.

#### **5.1.5 Ambulante und Krankenhauspatienten**

41,7% (n=402) des untersuchten Patientenguts waren Krankenhauspatienten. Sie entwickelten die TVT während eines stationären Aufenthalts im UKH. Trotz des hohen Anteils an Krankenhauspatienten ist keineswegs von einer schlechten TVT-Prophylaxe auszugehen, da in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht wurde, bei wie vielen Patienten beispielsweise nach einer Operation eine TVT vorlag und bei wie vielen Patienten keine TVT vorlag. Ein Großteil des Patientenguts bestand mit 312 Tumorpatienten

und 287 postoperativen Patienten aus Hochrisikopatienten für eine TVT, die häufig gleichzeitig Krankenhauspatienten waren.

Bei 40% (n=161) der Krankenhauspatienten wurde eine bilaterale TVT diagnostiziert (p=0,024). Bei ambulanten Patienten betrug die Rate bilateraler Beinvenenthrombosen hingegen nur 28,9%. Damit haben Krankenhauspatienten eine höhere Rate bilateraler Beinvenenthrombosen als ambulante Patienten. Auch hier resultiert das Fazit, dass Krankenhauspatienten einer beidseitigen sonographischen Diagnostik bei Verdacht auf TVT unterzogen werden müssen. Betrachtet man in der vorliegenden Arbeit ausschließlich Patienten mit einseitiger TVT-Symptomatik (n=606), so ist der Anteil an Krankenhauspatienten mit 37,6% (n=228) etwas geringer als im gesamten Patientengut. Bei allen Krankenhauspatienten mit einseitiger TVT-Symptomatik (n=228) lag in 31,6% der Fälle (n=72) eine bilaterale TVT vor.

Bei Pennell et al., 2008, betrug der Anteil an Krankenhauspatienten an allen Patienten mit einseitiger TVT-Symptomatik nur 18,4% (n=44). Sie geben jedoch eine der vorliegenden Studie ähnliche Prävalenz bilateraler Beinvenenthrombosen von 34,1% an (Pennell et al., 2008).

Garcia et al., 2001, geben den Anteil an Krankenhauspatienten mit einseitiger TVT-Symptomatik mit 46,1% (n=54) an. Die Prävalenz einer bilateralen TVT beträgt bei diesen Krankenhauspatienten wahrscheinlich aus o. g. Gründen zwar nur 14,8%, die Autoren empfehlen jedoch unbedingt eine beidseitige Untersuchung bei Krankenhauspatienten (Garcia et al., 2001).

Auch Miller et al., 1998, haben ausschließlich Patienten mit einseitiger TVT-Symptomatik betrachtet. Ihr Studienkollektiv bestand zu 54% aus Krankenhauspatienten. Die Autoren geben die Prävalenz bilateraler Beinvenenthrombosen bei diesen Krankenhauspatienten wahrscheinlich aus o. g. Gründen mit 18% (n=24) an. Jedoch ist die Prävalenz einer bilateralen TVT bei Krankenhauspatienten um 3% höher als im gesamten Patientengut, bestehend aus ambulanten und Krankenhauspatienten (Miller et al., 1998).

Lemech et al., 2004, geben bei Betrachtung eines ausschließlich aus 168 Krankenhauspatienten bestehenden Patientenguts die Prävalenz bilateraler Beinvenenthrombosen mit 23% an, plädieren aber dafür, solche unbedingt einer beidseitigen Untersuchung zuzuführen. Das Erkennen einer asymptomatischen kontralateralen TVT ist wichtig für die Differenzierung zwischen einem Erstereignis und einem Rezidiv, sollte das asymptomatische Bein im Verlauf ebenso symptomatisch werden (Lemech et al., 2004). Die Autoren, deren Ergebnisse aus den Jahren 1998-1999 stammen, fordern Techniken, die die diagnostische Treffsicherheit einer TVT mittels Sonographie verbessern. Weiterhin kann für die relativ niedrige Rate bilateraler Beinvenenthrombosen

verantwortlich sein, dass die Iliakalvenen nur selektiv untersucht wurden; nämlich nur dann, wenn dort eine Obstruktion vermutet wurde und nicht wie in der vorliegenden Arbeit bei jedem Patienten. Weiterhin wird von den Autoren angegeben, dass folgende distale Beinvenen auf das Vorliegen einer TVT untersucht wurden: Truncus tibiofibularis, Vv. tibiales posteriores, Vv. fibulares und die Muskelvenen des M. soleus und M. gastrocnemius. Die Untersuchung der Vv. tibiales anteriores wird von Lemech et al., 2004, nicht erwähnt.

## **5.2 Prädisponierende Faktoren für das Auftreten einer TVT**

### **5.2.1 Tumorassoziierte TVT**

Die TVT im Rahmen einer malignen Tumorerkrankung konnte bei knapp einem Drittel aller Patienten (n=312; 32,4%) festgestellt werden. Die Prävalenz bilateraler Beinvenenthrombosen unter den Tumorpatienten betrug 37,8% (n=118/312), ist also gegenüber 33,5% des gesamten Patientenguts, das zu 67,6% aus Nicht-Tumorpatienten besteht, erhöht. Somit treten bilaterale Beinvenenthrombosen bei Tumorpatienten häufiger auf als bei Patienten ohne Tumor. Umgekehrt waren 36,5% (n=118/323) aller bilateraler Beinvenenthrombosen durch eine Tumorerkrankung bedingt. Trotz dieser sehr hohen Prävalenz bei Tumorpatienten überrascht, dass die vorliegende Arbeit einen p-Wert von 0,052 (und damit  $> 0,05$ ) für das häufigere Vorkommen einer bilateralen TVT bei Tumorpatienten ergab.

Nach Pennell et al., 2008, haben 38,3% der Tumorpatienten eine bilaterale TVT, was nahezu identisch mit dem Ergebnis der vorliegenden Arbeit von 37,8% ist. Miller et al., 1998, haben ebenso ähnliche Ergebnisse der vorliegenden Arbeit gefunden. In ihrer Studie waren insgesamt 34% (n=85/250) aller tiefen Beinvenenthrombosen auf eine Tumorerkrankung zurückzuführen. 44,7% aller bilateralen Beinvenenthrombosen waren durch eine Tumorerkrankung bedingt (Miller et al., 1998). Bei Prandoni et al., 1998, wurde in 21,4% (n=36/168) der Fälle, also seltener als in der vorliegenden Arbeit, eine tumorassoziierte TVT gefunden. 22,2% (n=8) der Tumorpatienten hatten nach Prandoni et al., 1998, eine bilaterale TVT. Diese Prävalenz liegt zwar unter der der vorliegenden Arbeit (37,8%), ist jedoch deutlich erhöht gegenüber 8,9%, der Prävalenz bilateraler Beinvenenthrombosen des gesamten Patientenguts von Prandoni et al., 1998. Weiterhin liegt die eher niedrige Prävalenz vermutlich an der geringen Patientenzahl von 36 tumorassoziierten Beinvenenthrombosen. Nach Le Gal et al., 2015, haben 11,5% (n=15/130) aller Tumorpatienten eine bilaterale TVT. Diese Prävalenz ist deutlich erhöht gegenüber 3,2%, der Rate bilateraler Beinvenenthrombosen des gesamten Patientenguts bei Le Gal et al., 2015. Mit 75% (n=15/20) waren sehr viele bilaterale Bein-

venenthrombosen tumorassoziiert (Le Gal et al., 2015). Le Gal et al., 2015, die insgesamt eine einseitige Untersuchung des symptomatischen Beins bei Verdacht auf TVT als eindeutig ausreichend ansehen, empfehlen allerdings, Tumorpatienten einer beidseitigen Untersuchung zu unterziehen. Eine beidseitige sonographische Untersuchung ermöglicht die Differenzierung zwischen einer wirklichen Rezidivthrombose und einer Residualthrombose, sollte das kontralaterale Bein ebenfalls symptomatisch werden (Le Gal et al., 2015). Da bei Tumorpatienten trotz Antikoagulation sowieso ein hohes Rezidivrisiko besteht, könne so in einigen Fällen die Fehldiagnose eines Rezidivs vermieden werden (Le Gal et al., 2015).

### **5.2.2 Peri- bzw. postoperativ erworbene TVT**

Bei 29,8% (n=287) von 963 Patienten war die TVT peri- bzw. postoperativ bedingt. Die Prävalenz bilateraler Beinvenenthrombosen unter allen peri- bzw. postoperativen Patienten betrug 39% (n=112/287) bzw. waren 34,7% (n=112/323) aller bilateraler Beinvenenthrombosen auf eine Operation zurückzuführen.

Dass nach einer Operation ein hohes Risiko für die Entwicklung einer TVT besteht, zeigt folgendes Beispiel: Lohr et al., 1994, geben an, dass bei 40,1% (n=57) von 142 postoperativen Patienten, die hinsichtlich einer TVT asymptomatisch waren und routinemäßig einer sonographischen Untersuchung unterzogen wurden, eine TVT vorlag. 66,2% (n=94) dieser 142 Patienten waren entweder neurochirurgische oder orthopädische Patienten. Andersherum waren 23% aller asymptomatischen Thrombosen durch eine Operation in den letzten 6 Wochen bedingt (Lohr et al., 1994).

In der vorliegenden Arbeit bilden neurochirurgische Patienten mit Z. n. Kraniotomie (n=117; 40,77%) den größten Anteil aller peri- bzw. postoperativ bedingten tiefen Beinvenenthrombosen. Es ist bekannt, dass die TVT-Rate in dieser Patientenklientel als besonders hoch eingeschätzt wird. Neurochirurgische Patienten verursachen in der vorliegenden Analyse ein Bias und haben das Ergebnis verzerrt, da sie im Rahmen von Studien systematisch prä- und postoperativ auf das Vorliegen einer TVT beidseitig und detailliert sonographisch untersucht wurden und damit der hohe Anteil kein Zufall ist (Prell et al., 2013).

Miller et al., 1998, fanden für perioperativ erworbene Beinvenenthrombosen ähnliche Prävalenzen zu denen der vorliegenden Arbeit. 33,6% (n=84/250) aller Thrombosen und 50% (n=19/38) aller bilateralen Beinvenenthrombosen waren durch eine Operation in den letzten 3 Monaten bedingt (Miller et al., 1998). Bei Rong et al., 2015, beträgt die Prävalenz bilateraler Beinvenenthrombosen unter allen postoperativen Patienten (Hüft- oder Knie-TEP) 21,4% (Rong et al., 2015). Piovella et al., 2005, geben an, dass 15,7% der postoperativen Patienten (Hüft-, Knie-TEP oder Beckenfraktur) eine bilaterale TVT

hatten. Somit sind die Raten bilateraler Beinvenenthrombosen, die durch eine Operation bedingt sind, niedriger als die der vorliegenden Arbeit (39%). Dies ist vermutlich auf die erwähnten neurochirurgischen Patienten, die die Rate bilateraler Beinvenenthrombosen erhöht haben, zurückzuführen. Die vorliegende Arbeit ergab nämlich, dass sich eine bilaterale TVT häufiger bei Patienten nach neurochirurgisch-intrakranieller Operation fand. Es resultiert, dass Patienten nach neurochirurgisch-intrakranieller Operation einer beidseitigen sonographischen Diagnostik bei Verdacht auf TVT unterzogen werden müssen.

In der vorliegenden Arbeit beinhaltet die Kohorte der peri- bzw. postoperativ bedingten Thrombosen 70 Patienten, die im Department für Orthopädie, Unfall- und Wiederherstellungschirurgie operiert wurden. Ein ausschließlich orthopädisches bzw. unfallchirurgisches Patientengut wie bei Rong et al., 2015, und Piovella et al., 2005, wurde in der vorliegenden Arbeit nicht betrachtet.

### **5.2.3 TVT bei Immobilisierung**

Als dritte große Gruppe ließen sich neben peri- bzw. postoperativen Patienten und solchen mit einer Tumorerkrankung Patienten eruieren, die eine TVT im Rahmen einer Immobilisierung (n=245; 25,4%) entwickelten. Die Prävalenz bilateraler Beinvenenthrombosen unter den durch Immobilisierung bedingten Thrombosen betrug 39,2% (n=96/245) bzw. waren 29,7% (n=96/323) aller bilateraler Beinvenenthrombosen durch eine Immobilisierung bedingt. Die vorliegende Arbeit ergab, dass sich eine bilaterale TVT häufiger bei Patienten mit Immobilisierung fand (p=0,03). Somit müssen Patienten mit Immobilisierung einer beidseitigen sonographischen Diagnostik bei Verdacht auf TVT unterzogen werden.

In der Studie von Lohr et al., 1994, ließ sich bei 14% aller Patienten mit TVT (n=1.086) und bei 23% aller asymptomatischen Patienten (n=391) Bettruhe (keine Angabe von Tagen) als Ursache der TVT erheben. Der Zusammenhang zwischen Immobilisierung und bilateralen Beinvenenthrombosen wurde von Lohr et al., 1994, nicht untersucht.

## **5.3 Klinische Symptomatik beim Vorliegen einer TVT**

Im untersuchten Patientengut wiesen 606 Patienten eine einseitige TVT-Symptomatik auf, wobei in 79,7% der Fälle (n=483) eine unilaterale TVT im symptomatischen Bein und bei 20,3% der Patienten (n=123) eine bilaterale TVT diagnostiziert wurde. Dieses wichtige Ergebnis veranschaulicht die Relevanz einer beidseitigen sonographischen Untersuchung bei einseitig symptomatischen Patienten, denn eine bilaterale TVT kommt ungefähr bei jedem fünften Patienten mit einseitiger Symptomatik vor. Einige andere Studien haben ebenfalls die Prävalenz bilateraler Beinvenenthrombosen bei

einseitig symptomatischen Patienten untersucht.

Interessanterweise haben Pennell et al., 2008, mit 19,7% (n=47/239) eine ganz ähnliche Rate bilateraler Beinvenenthrombosen bei einseitig symptomatischen Patienten gefunden. Nach Miller et al., 1998, beträgt die Rate bilateraler Beinvenenthrombosen bei 250 einseitig symptomatischen Patienten 15,2% und ist somit etwas niedriger als die der vorliegenden Arbeit. Garcia et al., 2001, geben die Rate bilateraler Beinvenenthrombosen bei einseitiger TVT-Symptomatik mit 11,1% (n=13/117) an. O. g. Gründe sind vermutlich dafür verantwortlich. Im von Lohr et al., 1994, untersuchten Patientengut lag bei 21,1% (n=229/1.086) eine bilaterale TVT bei gleichzeitig einseitiger TVT-Symptomatik vor. Diese Rate liegt über der des untersuchten Patientenguts, in dem in 123 von insgesamt 963 Fällen (12,7%) eine bilaterale TVT bei gleichzeitig einseitiger TVT-Symptomatik diagnostiziert wurde. Da die Prävalenz bilateraler Beinvenenthrombosen des gesamten Patientenguts bei Lohr et al., 1994, mit 31,7% etwas geringer als die der vorliegenden Arbeit (33,5%) ist, muss die vorliegende Arbeit einen höheren Anteil bilateraler Beinvenenthrombosen bei beidseits positiver TVT-Symptomatik und/oder beidseits asymptomatischen Patienten aufweisen als die Studie von Lohr et al., 1994.

Die vorliegende Arbeit ergab, dass bei 0,8% (n=5/611) der einseitig symptomatischen Patienten eine TVT im symptomatischen Bein ausgeschlossen, stattdessen jedoch im asymptomatischen Bein diagnostiziert wurde. Obwohl es nicht immer diagnostischer Standard ist, das asymptomatische Bein nach TVT-Ausschluss im symptomatischen Bein sonographisch zu untersuchen, so gibt es doch einige Studien, die diese Fragestellung untersucht haben.

Lemech et al., 2004, fanden in ihrem untersuchten Patientengut 120 Patienten mit bestätigter TVT, die einseitige TVT-Symptome aufwiesen. Die Rate von bestätigten Beinvenenthrombosen im asymptomatischen Bein nach TVT-Ausschluss im symptomatischen Bein lag nach Lemech et al., 2004, bei 10% (n=12) und somit deutlich über der der vorliegenden Arbeit. Alle Patienten waren Krankenhauspatienten und bei 5 von 12 Patienten lag eine proximale TVT vor (Lemech et al., 2004). Wäre das asymptomatische Bein sonographisch nicht untersucht worden, wären diese 5 Patienten mit hohem Risiko für eine LAE oder ein PTS nicht erkannt worden (Lemech et al., 2004). Dieses Ergebnis unterstreicht die Relevanz einer beidseitigen sonographischen Untersuchung. Nur durch die Untersuchung des asymptomatischen Beins konnte in diesem Fall die Therapieindikation einer Antikoagulation überhaupt gestellt werden. Es resultiert die Empfehlung: Bei TVT-Ausschluss im symptomatischen Bein sollen Hochrisikopatienten, wie z. B. Tumor- und Krankenhauspatienten, eine beidseitige sonographische Untersuchung erhalten. Pennell et al., 2008, hingegen haben das kontralaterale Bein nur

dann sonographisch untersucht, wenn im symptomatischen Bein eine TVT vorlag. Somit kann hier keine Rate einer unilateralen TVT im asymptomatischen Bein angegeben werden.

Folgende Autoren haben den Anteil der im asymptomatischen Bein diagnostizierten Thrombosen nach TVT-Ausschluss im symptomatischen Bein an allen Patienten mit TVT der Studie angegeben. Es wurde also nicht der Anteil von Thrombosen im asymptomatischen Bein nach TVT-Ausschluss im symptomatischen Bein an allen einseitig symptomatischen Patienten wie in der vorliegenden Arbeit betrachtet. Deshalb sind folgende Ergebnisse der Autoren nur bedingt mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit zu vergleichen. Die Nenner beinhalten also neben einseitig symptomatischen Patienten auch solche mit beidseits positiver TVT-Symptomatik und Patienten, die beidseits asymptomatisch waren.

Nach Angaben von Le Gal et al., 2015, lag bei 0,8% (n=5/609) der Patienten ausschließlich eine TVT im asymptomatischen Bein vor. Cronan, 1996, gibt die Rate einer unilateralen TVT im asymptomatischen Bein mit 1% an. Bei Tumorpatienten sei diese Rate allerdings höher (Cronan, 1996). Bei Miller et al., 1998, ließ sich in 4,8% der Fälle (n=12/250) eine unilaterale TVT im asymptomatischen Bein finden. Mindestens einer der folgenden Risikofaktoren wurde bei 9 von diesen 12 Patienten gefunden: das Vorliegen eines Malignoms, der Z. n. Operation oder eine Thrombophilie (Miller et al., 1998). Garcia et al., 2001, geben die Rate einer TVT im asymptomatischen Bein nach Ausschluss einer TVT im symptomatischen Bein mit 6,8% (n=8/117) an. Bei allen 8 Patienten - dies waren alles Krankenhauspatienten - lag eine proximale TVT vor (Garcia et al., 2001). Lohr et al., 1994, haben dagegen mit 24% (n=263/1086) bei sehr vielen Patienten eine unilaterale TVT im asymptomatischen Bein nach TVT-Ausschluss im symptomatischen Bein gefunden. Hier bestand mit 52% die Mehrheit der Patienten ebenfalls aus Krankenhauspatienten. Bei Krankenhauspatienten kommt also nicht nur eine bilaterale TVT häufiger vor, sondern auch eine unilaterale TVT im asymptomatischen Bein.

Im untersuchten Patientengut lag bei 36,1% (n=88) aller beidseits asymptomatischen Patienten (n=244) eine bilaterale TVT vor. Somit ist die Rate bilateraler Beinvenenthrombosen unter beidseits asymptomatischen Patienten noch etwas höher als im gesamten Patientengut (33,5%). Demzufolge sollten asymptomatische Patienten, die z. B. durch erhöhte D-Dimer-Werte auffielen oder nach einer Operation zum TVT-Ausschluss vorgestellt wurden, ebenfalls einer beidseitigen Untersuchung unterzogen werden. Lohr et al., 1994, geben an, dass bei 13,7% aller beidseits asymptomatischen Patienten eine bilaterale TVT vorlag.

Im untersuchten Patientengut waren insgesamt 35,8% aller diagnostizierter Beinven-

enthrombosen ( $n=123+5+156+88+88=460/1.286$ ) asymptomatisch. Es waren 25,3% aller Patienten mit TVT ( $n=244/963$ ) beidseits asymptomatisch. Bei Lohr et al., 1994, waren 14,9% ( $n=162/1086$ ) aller Patienten mit TVT beidseits asymptomatisch. Somit ist der Anteil beidseits asymptomatischer Patienten in der vorliegenden Arbeit größer als bei Lohr et al., 1994.

#### **5.4 Prädisponierende Faktoren für das Auftreten einer bilateralen TVT bei Patienten mit einseitiger TVT-Symptomatik**

In der Kohorte der Patienten mit einseitiger TVT-Symptomatik ( $n=606$ ) fand sich eine bilaterale TVT häufiger bei im Krankenhaus erworbener TVT, bei Patienten mit distaler TVT im symptomatischen Bein, bei Patienten nach neurochirurgisch-intrakranieller Operation, bei peri- bzw. postoperativen Patienten, bei Patienten mit Hirntumor und bei Patienten mit koinzidenter LAE. Tumorpatienten haben im Gegensatz zu Patienten ohne Tumor ein 5,1fach höheres Risiko, eine asymptomatische kontralaterale TVT zu haben (Prandoni et al., 1998). Pennell et al., 2008, konnten ebenso zeigen, dass das Vorliegen einer aktiven Tumorerkrankung ein wichtiger Risikofaktor für eine bilaterale TVT bei Patienten mit einseitiger TVT-Symptomatik ist. Eine bilaterale TVT kam bei Tumorpatienten in 38,3% ( $n=18/47$ ) der Fälle vor, wohingegen die Rate bilateraler Beinvenenthrombosen bei Patienten ohne Tumor 12% ( $n=23/192$ ) betrug (Pennell et al., 2008). Der p-Wert hierfür liegt bei  $p<0,0001$ . Krankenhauspatienten mit einseitiger TVT-Symptomatik hatten in 34,1% der Fälle ( $n=15/44$ ) und damit häufiger als ambulante Patienten eine bilaterale TVT (Pennell et al., 2008). Somit ist eine im Krankenhaus erworbene TVT als Risikofaktor für eine bilaterale TVT bei Patienten mit einseitiger TVT-Symptomatik zu werten (Pennell et al., 2008). Dies geht konform mit den Ergebnissen von Garcia et al., 2001, wonach Krankenhauspatienten ebenso ein höheres Risiko für eine kontralaterale TVT im asymptomatischen Bein haben als ambulante Patienten. Neben dem Vorliegen einer Tumorerkrankung und bei im Krankenhaus erworbener TVT erhöht eine Operation in den letzten 30 Tagen sowie eine traumabedingte TVT das Risiko für eine bilaterale TVT bei einseitig symptomatischen Patienten (Pennell et al., 2008). Dies betrifft insbesondere proximale Thrombosen des asymptomatischen Beins (Pennell et al., 2008).

Es resultiert die Empfehlung: Bei Nachweis einer unilateralen TVT sollte immer auch das kontralaterale Bein sonographisch untersucht werden.

Die Frage, ob Patienten mit begründetem TVT-Verdacht und einseitiger klinischer Symptomatik, bei denen eine andere Diagnose als eine TVT im symptomatischen Bein gefunden wurde, einer doppelseitigen Untersuchung zugeführt werden müssen, war nicht Gegenstand dieser Untersuchung. Anzunehmen ist jedoch, dass in diesem Fall

auf die systematische sonographische Diagnostik am kontralateralen asymptomatischen Bein verzichtet werden kann, sofern keine Risikofaktoren für beidseitige Beinvenenthrombosen bestehen.

## **5.5 Stärken der Studie**

Stärken der vorliegenden Arbeit liegen in der hohen Zahl von 963 konsekutiven Patienten, die alle systematisch und beidseits detailliert sonographisch durch ausschließlich erfahrene und DEGUM-zertifizierte Angiologen untersucht wurden. Somit ist die Studie trotz des retrospektiven Studiendesigns von hoher Qualität.

## **5.6 Limitationen der Studie**

Limitationen der vorliegenden Arbeit bestehen im retrospektiven Studiendesign und der damit verbundenen Dokumentation. Es wurden nicht immer alle Risikofaktoren für eine TVT erhoben bzw. dokumentiert. Solange nicht dokumentiert war, musste davon ausgegangen werden, dass entsprechender Risikofaktor nicht vorlag. Weiterhin liegt durch die systematische prä- und postoperative sonographische Untersuchung neurochirurgischer Patienten ein Bias vor. Es ist also kein Zufall, dass diese Patienten den größten Anteil mit peri- bzw. postoperativer TVT an allen peri- bzw. postoperativ bedingten Beinvenenthrombosen bilden.

## **6 Zusammenfassung**

Bereits nach Myokardinfarkt und Apoplex stellt die venöse Thromboembolie, die die Krankheitsbilder der tiefen Venenthrombose (TVT) und der Lungenarterienembolie (LAE) zusammenfasst, die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung dar. Die Kompressionssonographie bzw. Doppler- und Duplexsonographie ist der derzeitige Goldstandard zum Nachweis bzw. Ausschluss einer TVT. Es besteht Unklarheit darüber, ob bei begründetem Thromboseverdacht und einseitiger klinischer Symptomatik auch das asymptomatische kontralaterale Bein einer sonographischen Thrombosedagnostik unterzogen werden sollte. Angaben zur Prävalenz bilateraler Beinvenenthrombosen zeigen mit 3,2-31,7% große Schwankungen. In Risikogruppen liegt diese Prävalenz noch höher. Die aktuellen deutschen Leitlinienempfehlungen von 2016 fassen zusammen, dass „die Untersuchung des symptomatischen Beins in der Regel ausreicht, da die diagnostische Ausbeute bei Untersuchung des anderen asymptomatischen Beins sehr gering ist.“ Andere Autoren vertreten die Auffassung, dass eine systematische Untersuchung beider Beine generell oder für ausgewählte Patientengruppen mit hohem TVT-Risiko zu empfehlen ist. Bei allen in die vorliegende retrospektive Studie einbezogenen 963 Patienten zur Erfassung der Prävalenz bilateraler Beinvenenthrombo-

sen und dafür prädisponierender Faktoren war eine standardisierte, beidseitige und detaillierte sonographische Untersuchung der Bein- und Beckenvenen erfolgt. Diese Diagnostik wurde ausschließlich durch erfahrene Angiologen am Universitätsklinikum Halle (Saale), die durch die Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin zertifiziert waren, durchgeführt. Es ergab sich eine Prävalenz bilateraler Beinvenenthrombosen von 33,5% (n=323). Dieses Ergebnis überraschte insofern, da man bisher von deutlich niedrigeren Raten bilateraler Beinvenenthrombosen ausging. Das Patientengut bestand zu 41,7% (n=402) aus Krankenhauspatienten mit bilateralen Beinvenenthrombosen bei 2 von 5 Patienten und aus ambulanten Patienten mit bilateraler Beinvenenthrombose bei mehr als jedem vierten Patienten. Häufigste TVT-Ursachen waren: das Vorliegen einer aktiven Tumorerkrankung (32,4%), der Z. n. Operation (29,8%) und Immobilisierung (25,4%). Neurochirurgische Patienten mit Z. n. Kraniotomie bilden mit 40,7% den größten Anteil mit peri- bzw. postoperativ bedingter TVT an allen peri- bzw. postoperativ bedingten Beinvenenthrombosen. Diese Patienten wurden im Gegensatz zu anderen peri- bzw. postoperativen Patienten im Rahmen von Studien systematisch prä- und postoperativ auf das Vorliegen einer TVT beidseitig detailliert sonographisch untersucht. Insgesamt fand sich eine bilaterale TVT häufiger bei koinzidenter LAE, bei Patienten mit distaler TVT, bei im Krankenhaus erworbener TVT, bei Patienten nach neurochirurgisch-intrakranieller Operation, bei Patienten mit Immobilisierung und bei Patienten über 67 Jahren. Diese Ergebnisse implizieren die Notwendigkeit einer beidseitigen sonographischen Diagnostik bei Verdacht auf TVT in diesen Patientengruppen. Beidseits asymptomatische Patienten sollten ebenfalls eine beidseitige Untersuchung erhalten, da hier die Rate bilateraler Beinvenenthrombosen mit 36,1% noch etwas höher war als die des gesamten Patientenguts. In der Kohorte der Patienten mit einseitiger TVT-Symptomatik (n=606) lag in 20,3% der Fälle eine bilaterale TVT vor. Besteht eine einseitige Symptomatik, dann ist für folgende Gruppen eine beidseitige TVT-Diagnostik obligat: bei im Krankenhaus erworbener TVT, bei Patienten mit distaler TVT im symptomatischen Bein, bei Patienten nach neurochirurgisch-intrakranieller Operation, bei peri- bzw. postoperativen Patienten, bei Patienten mit Hirntumor und bei Patienten mit koinzidenter LAE. Die wichtige Entscheidung zur Dauer einer therapeutischen Antikoagulation orientiert sich u. a. am Vorliegen eines thromboembolischen Erstereignisses oder eines Rezidivs. Wird durch die nicht stattgehabte Diagnostik am kontralateralen Bein eine TVT übersehen, so kann im späteren Verlauf mit z. B. Auffinden eines postthrombotischen Syndroms keine Aussage zum Zeitpunkt des Akutereignisses vorgenommen werden und es muss im Hinblick auf die Einschätzung des individuellen Rezidivrisikos von einem Zweitereignis ausgegangen werden. Daraus kann eine andere Nutzen-Risiko-Evaluation mit möglicherweise längerfristiger Fortsetzung

einer antikoagulativen Therapie und damit Fortbestehen des assoziierten Blutungsrisikos resultieren. Von besonderer Relevanz ist das Erkennen einer proximalen TVT im asymptomatischen Bein bei Vorliegen einer distalen TVT im symptomatischen Bein, denn in diesem Fall ist eine längere Antikoagulation erforderlich. In einigen Fällen (n=5) wurde eine TVT im symptomatischen Bein ausgeschlossen, stattdessen im asymptomatischen Bein nachgewiesen. Nur durch die Untersuchung des asymptomatischen Beins konnte hier die Therapieindikation einer Antikoagulation überhaupt gestellt werden.

Es resultieren die Empfehlungen: Bei Nachweis einer unilateralen TVT im symptomatischen Bein sollte immer auch das kontralaterale Bein sonographisch untersucht werden. Bei TVT-Ausschluss im symptomatischen Bein sollen Hochrisikopatienten, wie z. B. Tumor- und Krankenhauspatienten, eine beidseitige sonographische Untersuchung erhalten.

## 7 Literaturverzeichnis

- Bach AG, Schmoll H-J, Beckel C, Behrmann C, Spielmann RP, Wienke A, Abbas J, Surov A (2014) Pulmonary embolism in oncologic patients: frequency and embolus burden of symptomatic and unsuspected events. *Acta Radiol* 55:45–53. doi: 10.1177/0284185113491569
- Bender R, Ziegler A, Lange S (2007) Logistische Regression (Logistic regression). *Dtsch Med Wochenschr* 132 Suppl 1:e33-5. doi: 10.1055/s-2007-959037
- Blebea J, Kihara TK, Neumyer MM, Blebea JS, Anderson KM, Atnip RG (1999) A national survey of practice patterns in the noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 29:799-804, 806; discussion 804-5
- Cohen AT, Gitt AK, Bauersachs R, Fronk E-M, Laeis P, Mismetti P, Monreal M, Willich SN, Bramlage P, Agnelli G (2017) The management of acute venous thromboembolism in clinical practice. *Thromb Haemost* 117:1326–1337. doi: 10.1160/TH16-10-0793
- Cronan JJ (1996) Deep venous thrombosis: one leg or both legs? *Radiology* 200:323–324. doi: 10.1148/radiology.200.2.8685319
- Dentali F, Ageno W, Becattini C, Galli L, Gianni M, Riva N, Imberti D, Squizzato A, Venco A, Agnelli G (2010) Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thrombosis Research* 125:518–522. doi: 10.1016/j.thromres.2010.03.016
- Di Nisio M, van Es N, Büller HR (2016) Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *The Lancet* 388:3060–3073. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30514-1
- Encke A, Haas S, Kopp I (2016) The Prophylaxis of Venous Thromboembolism. *Dtsch Arztebl Int* 113:532–538. doi: 10.3238/arztebl.2016.0532
- Garcia ND, Morasch MD, Ebaugh JL, Shah S, Blackburn D, Astleford P, Matsumura JS, Yao JS, Pearce WH (2001) Is bilateral ultrasound scanning of the legs necessary for patients with unilateral symptoms of deep vein thrombosis? *J Vasc Surg* 34:792–797. doi: 10.1067/mva.2001.118805
- Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG (2004) Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 126:338S-400S. doi: 10.1378/chest.126.3\_suppl.338S

- Goldhaber SZ, Visani L, Rosa M de (1999) Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *The Lancet* 353:1386–1389. doi: 10.1016/S0140-6736(98)07534-5
- Goodacre S, Sutton AJ, Sampson FC (2005) Meta-Analysis: The Value of Clinical Assessment in the Diagnosis of Deep Venous Thrombosis. *Ann Intern Med* 143:129
- Hach-Wunderle V, Bauersachs R, Gerlach H-E, Eberle S, Schellong S, Riess H, Carnarius H, Rabe E (2013) Post-thrombotic syndrome 3 years after deep venous thrombosis in the Thrombosis and Pulmonary Embolism in Out-Patients (TULIPA) PLUS Registry. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 1:5–12. doi: 10.1016/j.jvsv.2012.07.003
- Hach-Wunderle V, Kopp I, Konstantinides SV, Schellong S (2016) Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie: Interdisziplinäre S2k-Leitlinie 45 Suppl 90:8–38. doi: 10.1024/0301-1526/a000485
- Heit JA (2015) Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol* 12:464–474. doi: 10.1038/nrcardio.2015.83
- Jensvoll H, Severinsen MT, Hammerstrøm J, Brækkan SK, Kristensen SR, Cannegieter SC, Blix K, Tjønneland A, Rosendaal FR, Dziewiecka O, Overvad K, Næss IA, Hansen J-B (2015) Existing data sources in clinical epidemiology: the Scandinavian Thrombosis and Cancer Cohort. *Clin Epidemiol* 7:401–410. doi: 10.2147/CLEP.S84279
- Kahn SR, Comerota AJ, Cushman M, Evans NS, Ginsberg JS, Goldenberg NA, Gupta DK, Prandoni P, Vedantham S, Walsh ME, Weitz JI (2014) The postthrombotic syndrome: evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 130:1636–1661. doi: 10.1161/CIR.0000000000000130
- 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-e496S. doi: 10.1378/chest.11-2301
- Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH (2007) Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer* 110:2339–2346. doi: 10.1002/cncr.23062

- Langer F, Voigtlaender M (2017) Tumorassoziierte venöse Thromboembolien
- Le Gal G, Robert-Ebadi H, Carrier M, Kearon C, Bounameaux H, Righini M (2015) Is it useful to also image the asymptomatic leg in patients with suspected deep vein thrombosis? *J Thromb Haemost* 13:563–566. doi: 10.1111/jth.12851
- Lemehc LD, Sandroussi C, Makeham V, Burnett A, Harris JP (2004) Is bilateral duplex scanning necessary in patients with symptoms of deep venous thrombosis?
- Lohr JM, Hasselfeld KA, Byrne MP, Deshmukh RM, Cranley JJ (1994) Does the asymptomatic limb harbor deep venous thrombosis? *The American Journal of Surgery* 168:184–187. doi: 10.1016/S0002-9610(94)80064-2
- Melnyk H (2013) Venöse Thromboembolie - Prävalenz, Prädisposition und Differenzialdiagnose bei stationären Patienten am Universitätsklinikum Halle (Saale). Dissertation
- Miller N, Obrand D, Tousignant L, Gascon I, Rossignol M (1998) Venous duplex scanning for unilateral symptoms: When do we need a contralateral evaluation? *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 15:18–23. doi: 10.1016/S1078-5884(98)80067-1
- Noble S, Pasi J (2010) Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer* 102 Suppl 1:S2-9. doi: 10.1038/sj.bjc.6605599
- O'Connell C, Razavi P, Ghalichi M, Boyle S, Vasan S, Mark L, Caton A, Duddalwar V, Boswell W, Grabow K, Liebman HA (2011) Unsuspected pulmonary emboli adversely impact survival in patients with cancer undergoing routine staging multi-row detector computed tomography scanning. *J Thromb Haemost* 9:305–311. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04114.x
- Pennell RC, Mantese VA, Westfall SG (2008) Duplex scan for deep vein thrombosis--defining who needs an examination of the contralateral asymptomatic leg. *J Vasc Surg* 48:413–416. doi: 10.1016/j.jvs.2008.03.046
- Piovella F, Wang C-J, Lu H, Lee K, Lee LH, Lee WC, Turpie AGG, Gallus AS, Planès A, Passera R, Rouillon A (2005) Deep-vein thrombosis rates after major orthopedic surgery in Asia. An epidemiological study based on postoperative screening with centrally adjudicated bilateral venography. *J Thromb Haemost* 3:2664–2670. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01621.x

- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P (2016) 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 37:2129–2200
- Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, Bagatella P, Girolami A (1998) Ultrasonography of contralateral veins in patients with unilateral deep-vein thrombosis. *The Lancet* 352:786. doi: 10.1016/S0140-6736(05)60680-0
- Prell J, Rachinger J, Smaczny R, Taute B-M, Rampp S, Illert J, Koman G, Marquart C, Rachinger A, Simmermacher S, Alfieri A, Scheller C, Strauss C (2013) D-dimer plasma level: a reliable marker for venous thromboembolism after elective craniotomy. *J Neurosurg* 119:1340–1346. doi: 10.3171/2013.5.JNS13151
- Prins MH, Lensing AWA, Prandoni P, Wells PS, Verhamme P, Beyer-Westendorf J, Bauersachs R, Bounameaux H, Brighton TA, Cohen AT, Davidson BL, Decousus H, Kakkar AK, van Bellen B, Pap AF, Homering M, Tamm M, Weitz JI (2018) Risk of recurrent venous thromboembolism according to baseline risk factor profiles. *Blood Adv* 2:788–796. doi: 10.1182/bloodadvances.2018017160
- Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, Hylek EM, Kakkar A, Konstantinides SV, McCumber M, Ozaki Y, Wendelboe A, Weitz JI (2014) Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 34:2363–2371. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304488
- Rong Z, Xu Z, Sun Y, Yao Y, Song K, Chen D, Shi D, Dai J, Zheng M, Jiang Q (2015) Deep venous thrombosis in the nonoperated leg after primary major lower extremity arthroplasty: a retrospective study based on diagnosis using venography. *Blood Coagul Fibrinolysis* 26:762–766. doi: 10.1097/MBC.0000000000000323
- Schulman S, Ageno W, Konstantinides SV (2017) Venous thromboembolism: Past, present and future. *Thromb Haemost* 117:1219–1229. doi: 10.1160/TH16-10-0823
- Silbersack Y, Taute BM, Hein W, Podhaisky H (2004) Prevention of deep-vein thrombosis after total hip and knee replacement. Low-molecular-weight heparin in com-

bination with intermittent pneumatic compression. *J Bone Joint Surg Br* 86:809–812

Strothman G, Blebea J, Fowl RJ, Rosenthal G (1995) Contralateral duplex scanning for deep venous thrombosis is unnecessary in patients with symptoms. *J Vasc Surg* 22:543–547. doi: 10.1016/S0741-5214(95)70035-8

Taute B-M, Melnyk H, Podhaisky H (2010) Alternative sonographische Diagnosen bei klinischem Thromboseverdacht (Alternative sonographic diagnoses in patients with clinical suspicion of deep vein thrombosis). *Med Klin (Munich)* 105:619–626. doi: 10.1007/s00063-010-1101-z

Trujillo-Santos J, Casa JM, Casado I, Samperiz ÁL, Quintavalla R, Sahuquillo JC, Monreal M (2011) Thirty-day mortality rate in women with cancer and venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thrombosis Research* 127:S1-S4

Walther A, Böttiger BW (2002) Die akute Lungenarterienembolie (Acute pulmonary artery embolism). *Anaesthesist* 51:427-43; quiz 444-5

## 8 Thesen

1. Die mit 33,5% unerwartet hohe Prävalenz bilateraler Beinvenenthrombosen im analysierten unselektierten Krankengut von 963 Patienten mit TVT impliziert die Notwendigkeit einer bilateralen Thrombosedagnostik.
2. Bei 2 von 5 Krankenhauspatienten und bei mehr als jedem vierten ambulanten Patienten lag eine bilaterale Beinvenenthrombose vor.
3. Unerlässlich ist eine beidseitige TVT-Diagnostik bei Patienten mit koinzidenter LAE, distaler TVT, im Krankenhaus erworbener TVT, nach neurochirurgisch-intrakranieller Operation, Immobilisierung und bei Patienten über 67 Jahren.
4. Jeder fünfte Patient mit einseitiger TVT-Symptomatik hat simultan eine TVT im asymptomatischen kontralateralen Bein. Deshalb sollte bei Nachweis einer unilateralen TVT im symptomatischen Bein auch das asymptomatische kontralaterale Bein sonographisch untersucht werden.
5. Obligat ist eine beidseitige sonographische Thrombosedagnostik bei Patienten mit einseitiger TVT-Symptomatik und im Krankenhaus erworbener TVT, distaler TVT im symptomatischen Bein, Z. n. neurochirurgisch-intrakranieller Operation, Z. n. OP, Hirntumor und koinzidenter LAE.
6. Bei TVT-Ausschluss im symptomatischen Bein sollen Hochrisikopatienten, wie z. B. Tumor- und Krankenhauspatienten, eine beidseitige sonographische Untersuchung erhalten.
7. Die Rate bilateraler Beinvenenthrombosen ist unter beidseits asymptomatischen Patienten mit 36% noch etwas höher als die des gesamten Patientenguts. Asymptomatische Patienten mit begründetem Thromboseverdacht müssen ebenfalls einer beidseitigen sonographischen Untersuchung unterzogen werden.

## Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst habe, keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe und alle wörtlichen oder sinngemäß übernommenen Textstellen als solche kenntlich gemacht habe.

Ich habe nur diesen einen Antrag auf Eröffnung des Promotionsverfahrens eingereicht und keinen Antrag an einer anderen Universität oder Hochschule gestellt.

Hildesheim, den 18.06.2019



---

Franziska Thum

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Frau apl. Prof. Dr. med. Bettina-Maria Taute, Oberärztin und Leiterin des Schwerpunkts Angiologie, für die freundliche Überlassung des Promotionsthemas. Weiterhin danke ich ihr für die hervorragende sowie stets engagierte und motivierende Betreuung während der gesamten Bearbeitungszeit, die konstruktiven Anregungen, die schließlich zum Fertigstellen der Dissertation geführt haben, und die Möglichkeit, mein Promotionsthema auf wissenschaftlichen Kongressen vorstellen zu dürfen.

Ebenso danke ich Herrn apl. Prof. Dr. rer. nat. Andreas Wienke, dem stellvertretenden Direktor des Instituts für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik, für die Hilfsbereitschaft in Fragen der Statistik und seine ständige Ansprechbarkeit.

Ganz herzlich möchte ich meinen Eltern Dres. med. Gabriele und Michael Thum danken für die großartige Unterstützung während meines Studiums, der Bearbeitungszeit meiner Dissertation und meines ganzen Lebens. Sie haben es mir in jeder Hinsicht erst ermöglicht, den Beruf der Ärztin zu erlernen und immer an mich geglaubt.

Gleicher Dank gilt meinem Verlobten Marvin für seine tatkräftige Unterstützung, sein großes Verständnis und für seine liebevolle Art, durch die er mir immer wieder neue Kraft gibt. Danke für alles!