

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. Wolfgang Hiddemann

Adhärenz an Leitlinien
am Beispiel der Therapie venöser Thromboembolien bei Tumorpatienten

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades
der Medizin an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Scarlett Victoria Fastenrath

aus Münster

2017

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Helmut Ostermann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Ulrich Hoffmann

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: Dr. Karin Berger

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard HICKEL

Tag der mündlichen Prüfung: 23.11.2017

Eidesstattliche Versicherung

Fastenrath, Scarlett Victoria

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Adhärenz an Leitlinien am Beispiel der Therapie venöser Thromboembolien bei Tumorpatienten“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 27.06.2017

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin

Meiner Familie, insbesondere meinem Opa Werner Groell und meiner
Großtante Hanni Hartmann

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VII
Abkürzungsverzeichnis	IX
1 Einleitung.....	1
2 Krankheitsbild der venösen Thromboembolie	3
2.1 Venöse Thromboembolien – Epidemiologie und Pathophysiologie.....	3
2.2 Blutgerinnung.....	6
2.3 Krankheitsbild der tiefen Venenthrombose.....	7
2.4 Krankheitsbild der Lungenembolie	11
3 Darstellung der Leitlinien der VTE bei Tumorpatienten.....	15
3.1 Medikamente zur Prophylaxe und Therapie	16
3.2 Peri- und postoperative VTE-Prophylaxe	18
3.3 Vorgehen bei akuter Hospitalisation	18
3.4 Tumorassoziierte Besonderheiten der VTE-Prophylaxe.....	19
3.5 Leitlinien zur VTE-Therapie	20
4 Zielsetzung	22
5 Methodik und Studiendesign	23
5.1 Studiendesign	23
5.2 Patientenidentifikation.....	23
5.3 Ein-und Ausschlusskriterien	25
6 Datenerhebung.....	26
7 Ergebnisse	27
7.1 Patientenpopulation	27
7.2 Therapie der Tumorerkrankung	35

7.3	Risikofaktoren	39
7.4	Ereignis der VTE.....	44
7.5	Diagnostik der VTE	46
7.6	Therapie der VTE	48
7.7	Fortführung der medikamentösen Antikoagulation	51
8	Diskussion	53
9	Zusammenfassung / Ausblick	63
10	Quellenverzeichnis	66
11	Anhang	73
12	Übersicht über internationale Leitlinien zur Diagnostik, Prophylaxe und Therapie der VTE.....	81
13	Danksagung	85

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Risikofaktoren der VTE	4
Abbildung 2: ICD-Kodierungen vor Anlage der Ein- und Ausschlusskriterien	27
Abbildung 3: ICD-Kodierungen der eingeschlossenen Patienten	29
Abbildung 4: Anzahl der Patienten mit Mehrfachkodierung	30
Abbildung 5: Lokalisation der tiefen Venenthrombose.....	45
Abbildung 6: Lokalisation TVT „sonstige Körperregionen“	45
Abbildung 7: Anzahl der diagnostischen Untersuchungen der Lungenembolie	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Wahrscheinlichkeit einer TVT nach Wells (13).....	8
Tabelle 2: Klinische Wahrscheinlichkeit für eine Lungenembolie nach Wells (13).....	12
Tabelle 3: Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) Score (52).....	13
Tabelle 4: ICD-10-Kodierungen der VTE (71).....	24
Tabelle 5: Ausschlussgründe.....	28
Tabelle 6: Altersgruppen nach Geschlecht und VTE.....	29
Tabelle 7: Der VTE zugrundeliegende hämatologische / onkologische Erkrankung.....	31
Tabelle 8: Metastasenlokalisierung.....	32
Tabelle 9: Bekannte und dokumentierte Komorbiditäten unterteilt in Altersgruppen.....	33
Tabelle 10: Durchschnittliche stationäre Aufenthaltstage in der Patientenpopulation.....	34
Tabelle 11: Anzahl der Tage auf Allgemein- und Intensivstationen bei VTE.....	34
Tabelle 12: Verstorbene Patienten.....	35
Tabelle 13: Therapie der Tumorerkrankung.....	35
Tabelle 14: Operationen im Rahmen der onkologischen Erkrankung.....	36
Tabelle 15: Chemotherapie der zugrundeliegenden Tumorerkrankung.....	36
Tabelle 16: Radiotherapie der zugrundeliegenden Tumorerkrankung.....	37
Tabelle 17: Zentrale-Venen- oder Port-Katheter.....	38
Tabelle 18: Supportive Therapie.....	39
Tabelle 19: VTE in der Anamnese nach Altersgruppen.....	39
Tabelle 20: Frühere dokumentierte thrombotische Ereignisse.....	40
Tabelle 21: Verteilung der anamnestischen VTE-Ereignisse.....	40
Tabelle 22: Therapie der anamnestischen VTE-Ereignisse.....	41

Tabelle 23: Nikotinkonsum und Steroidtherapie der Patienten.....	42
Tabelle 24: Medikamente der prophylaktischen (low-dose) Antikoagulation zu Beginn des stationären Aufenthaltes.....	43
Tabelle 25: Lokalisation der tiefen Venenthrombosen.....	44
Tabelle 26: Aufschlüsselung „sonstige Körperregionen“*	44
Tabelle 27: Bildgebung zur Diagnostik der tiefen Venenthrombose	46
Tabelle 28: Bildgebung zur Diagnostik der Lungenembolie.....	47
Tabelle 29: Endgültige medikamentöse Therapie der venösen Thromboembolien.....	49
Tabelle 30: Angaben zur korrekten Dosierung bezogen auf 80 Patienten	50
Tabelle 31: Abweichungen von der vorgegebenen Antikoagulation	50
Tabelle 32: Empfohlene Medikation bei Entlassung	52
Tabelle 33: Prädiktiver VTE Score von Khorana et al.....	61

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADP	Adenosindiphosphat
aPTT	Partielle Thromboplastinzeit
ASS	Acetylsalicylsäure
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body Mass Index
Ca ²⁺	Calcium
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DOAKs	Direkte orale Antikoagulantien
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
Faktor II	Prothrombin
Faktor III	Gewebethromboplastin
Faktor V	Proakzelerin
Faktor VII	Prokonvertin
Faktor IX	Christmas-Faktor
Faktor X	Faktor X (Stuart-Prower-Faktor)
Faktor XI	Rosenthal-Faktor
Faktor XII	Hageman-Faktor
Faktor XIII	Fibrinstabilisierender Faktor
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate

HIT	Heparin induzierte Thrombozytopenie
IE	Internationale Einheiten
ICD-Kodierung	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems -Kodierung
INR	International Normalized Ratio
KAS	Klinisches Arbeitsplatzsystem
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
LE	Lungenembolie
MRT	Magnetresonanztomographie
NMH	Niedermolekulares Heparin
Pat.	Patienten
PPSB	Prothrombinkomplex-Konzentrat
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
s.c.	Subkutan
TF	Tissue Factor
TVT	Tiefe Venenthrombose
UFH	Unfraktioniertes Heparin
V.	Vena
VKA	Vitamin K-Antagonisten
VTE	Venöse Thromboembolie
Vv.	Venae
vWF	Von Willebrand-Faktor
ZVK	Zentraler Venenkatheter

1 Einleitung

Eine der klinisch relevantesten Komplikationen maligner Erkrankungen ist das Auftreten venöser thromboembolischer Ereignisse (1). Die aktive maligne Erkrankung stellt einen bedeutenden Risikofaktor für das erstmalige und wiederholte Auftreten von Thrombosen und Lungenembolien dar (2, 3). Patienten haben in einem engen zeitlichen Zusammenhang mit der Erstdiagnose einer Krebserkrankung ein erhöhtes Risiko für das Auftreten venöser Thromboembolien (1). Ursache ist unter anderem, dass Tumorzellen durch verschiedene Pathomechanismen sowohl die plasmatische Gerinnung als auch die Thrombozytenaggregation fördern können (4). Zusätzliche thromboembolische Ereignisse begünstigende Faktoren ergeben sich aus der Therapie mit Zytostatika oder Hormonpräparaten, liegenden zentralen Venenkathetern und der Immobilisation (5). Thromboembolien stellen, nach der Krebserkrankung an sich, die zweithäufigste Todesursache bei stationär aufgenommenen Tumorpatienten dar (6, 7) und werden bei bis zu 20% aller Tumorpatienten beschrieben (6).

Deswegen ist es von erheblicher klinischer Bedeutung, thromboembolischen Ereignissen durch entsprechende Maßnahmen vorzubeugen und im Falle ihres Auftretens die bestmögliche Therapie sicher zu stellen.

Die übliche Prophylaxe und Therapie von venösen Thromboembolien (VTE) erfolgt in Form einer pharmakologischen Antikoagulation, kombiniert mit physikalischen und physiotherapeutischen Maßnahmen. Die prophylaktische oder therapeutische Antikoagulation ist jedoch bei Patienten mit malignen Erkrankungen mit besonderen Risiken behaftet, da die Gefahr von lebensbedrohlichen Blutungen im Bereich des Primärtumors oder möglicher Metastasen besteht (2, 3). Auch kann die Antikoagulation sowohl tumorbedingt als auch therapiebedingt durch Resorptionsstörungen bei geschädigter Magen- und Darmschleimhaut (8) oder schwierige Venenverhältnisse der Patienten nach langer onkologischer Therapie problematisch sein (9). Zusätzlich spielt die Compliance der Patienten eine bedeutende Rolle. Nach entsprechender Aufklärung kann die Bereitschaft herabgesetzt sein, zusätzlich zu einer Chemotherapie Medikamente einzunehmen, die die Gefahr einer potentiell lebensbedrohlichen Blutung mit sich bringen. Darüber hinaus können maligne Prozesse auch kurzfristige operative Eingriffe erforderlich machen, bei denen aufgrund nicht rechtzeitig abgesetzter bzw. antagonistischer Antikoagulation nicht beherrschbare Blutungskomplikationen auftreten können.

Des Weiteren ist auch eine medikamentöse Sekundärprophylaxe zur Verhinderung weiterer VTEs von Bedeutung, da es eine 52%ige 10-Jahres-Inzidenz für ein erneutes Auftreten einer VTE gibt (2).

Mit dieser Arbeit wird die Versorgungsrealität in einer umschriebenen Stichprobe dargestellt und die Inzidenz der VTE bei Tumorpatienten belegt. Da die VTE ein häufiges und lebensbedrohliches Krankheitsbild darstellt, ist es relevant, die daran erkrankten Patienten leitlinienadhärent zu behandeln. Leitlinien sind wissenschaftlich fundierte bestmögliche Behandlungswege. Jeder Patient soll entsprechend dieser Handlungsanweisungen behandelt werden. Bisher existieren nur wenige Daten über die Qualität der Leitlinienadhärenz in dieser Patientengruppe. Allen in die Behandlung onkologischer Patienten eingebundenen Ärzten sollten diese Leitlinien geläufig sein. Die in dieser Arbeit erhobenen Daten können als Grundlage für künftige Erhebungen bezüglich der Verbesserung der Leitlinienadhärenz dienen und weiteren Forschungsbedarf aufdecken.

Diese Dissertation gliedert sich in eine kurze Darstellung des Krankheitsbildes der tiefen Venenthrombose, des Krankheitsbildes der Lungenembolie, die Darlegung der aktuellen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der venösen Thromboembolien, die Vorstellung der Ergebnisse der retrospektiven Datenerhebung, ihre statistische Auswertung sowie die Diskussion.

2 Krankheitsbild der venösen Thromboembolie

2.1 Venöse Thromboembolien – Epidemiologie und Pathophysiologie

Venöse Thromboembolien (VTE) haben ihren Ursprung im peripheren venösen Gefäßsystem als ein aus Thrombozyten und Fibrin bestehendes Blutgerinnsel. Pathophysiologischer Hintergrund sind ein aus dem Gleichgewicht geratenes Zusammenspiel aus pro – und antikoagulatorischen Faktoren, ein verlangsamter Blutfluss, ein Schaden an der Gefäßwand, Veränderung der Blutzusammensetzung sowie Hyperkoagulabilität des Blutes (10-12). Unter dem Begriff VTE werden sowohl die tiefe Venenthrombose als auch die Lungenembolie zusammengefasst.

Die VTE hat in der Allgemeinbevölkerung eine jährliche Inzidenz von 1-2 pro 1000 Personen, wobei die Hälfte der betroffenen Patienten eine klinische Symptomatik zeigt (13). Begünstigend sind kongenitale oder erworbene Risikofaktoren, zu denen auch Malignome gehören (14). Auch mit dem Alter der Patienten steigt das Risiko, an einem thrombovenösen Ereignis zu erkranken, signifikant an (15).

Bis zu einem Drittel aller Patienten mit einer tiefen Venenthrombose entwickeln als Komplikation eine symptomatische Lungenembolie (13). Vor allem die ersten 30 Tage nach Diagnosestellung sind richtungsweisend, denn in dieser Zeit versterben 6 % aller Patienten mit tiefer Venenthrombose (TVT) (13).

Zu den genetisch determinierten Risikofaktoren zählt die hereditäre Thrombophilie. Dabei sind als die häufigsten Thrombophilien das Faktor-V-Leiden-Syndrom, das Antiphospholipidsyndrom, Prothrombinmutationen oder ein Mangel an Antithrombin, Protein C oder Protein S, welche die physiologischen Gegenspieler der Gerinnung sind, zu nennen (11).

Zu den erworbenen Risikofaktoren zählt ein thromboembolisches Ereignis in der Anamnese. Danach besteht ein 6-7 mal höheres Risiko, eine erneute VTE zu entwickeln (16). Zu den aus dem Blutbild und laborchemisch ableitbaren Risikofaktoren zählen erhöhte Thrombozyten- und Leukozytenzahlen¹, erhöhtes C-reaktives Pro-

¹ Leukozytose >11.000/yl, Thrombozytose > 350.000/yl

tein (CRP)² und ein erhöhtes D-Dimer³ (17), erhöhte "prothrombin activation products", erhöhtes "soluble P-Selectin" und erhöhte "Tissue-Factor-bearing microparticles (TFMP)" (4, 16, 18). Weitaus häufiger finden sich die in **Abbildung 1** aufgeführten VTE begünstigenden Faktoren (13, 19, 20).

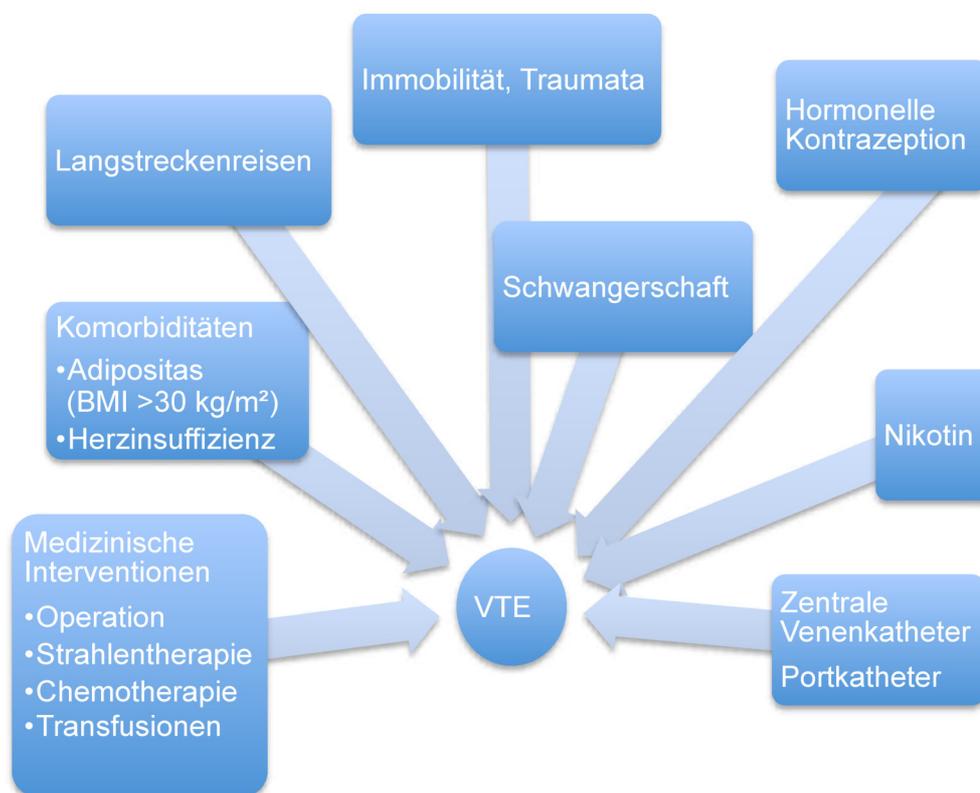


Abbildung 1: Risikofaktoren der VTE

Eine Chemotherapie geht mit einem 2 – 6-fach erhöhten Risiko für eine VTE einher (3, 16, 18). Chemotherapien begünstigen die prothrombotischen Eigenschaften von Tumorzellen und schädigen das Gefäßendothel (21). Das Risiko einer VTE ist in den ersten 4-6 Monaten nach Beginn der Chemotherapie am höchsten (1). Als weitere Risikofaktoren gelten die Therapie mit Erythropoese-stimulierenden Substanzen (17) und Steroiden in Verbindung mit einer Chemotherapie (19), sowie Komorbiditäten wie Infektionen, Adipositas, pulmonologische oder nephrologische Erkrankungen (22, 23).

Auch der stationäre Krankenhausaufenthalt, der oftmals mit eingeschränkter körperlicher Aktivität einhergeht, ist ein wesentlicher Faktor bei der Entstehung von VTE.

² CRP > 0,5 mg/dl

³ D-Dimer >0,5 µg/ml

Infolge der Anlage von zentralen Venenkathetern (ZVK) können sogenannte Katheterthrombosen entstehen, die Infektionen, Lungenembolien und Verzögerung der Tumortherapie zur Folge haben können (24). Geschätzt liegt die Inzidenz einer Katheterthrombose bei 14-18% von denen nur 5% symptomatisch sind (24). Zu einem Großteil verlaufen Katheterthrombosen asymptomatisch und fallen durch zufällige Untersuchungen im Rahmen des Tumorstagings auf (24). Symptomatische Katheterthrombosen gehen klinisch einher mit Schmerzen und Schwellung im Bereich des Armes oder des Halses, Parästhesien am Arm, Kopfschmerzen oder Erythemen (24).

Vor allem aber tragen maligne Erkrankungen zur Entstehung venöser Thromboembolien bei (2, 25-29). Schon Armand Trousseau (1801-1867) hat einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von VTE und Karzinomen beschrieben (30). Das Risiko einer VTE ist um das 4- bis 7-fache erhöht bei Patienten, die ein Tumorleiden haben (5). 20% aller mit einer VTE diagnostizierten Patienten sind Tumorpatienten (5, 31). Die Histologie des Tumors und der Grad der Metastasierung spielen eine wichtige Rolle bei der Entwicklung thromboembolischer Ereignisse. Patienten mit Fernmetastasen weisen ein 20-fach erhöhtes Risiko für eine VTE auf (18). Das Risiko einer VTE-Entstehung ist besonders hoch in den drei Monaten nach Erstdiagnose des Tumors (1, 16). Bei Patienten mit venösen Thromboembolien, bei denen primär eine idiopathische Entstehung der Thromboembolie angenommen wird, besteht ein Risiko von 10 %, dass in den kommenden 12 – 24 Monaten ein Malignom erstdiagnostiziert wird (17, 32, 33). Daher sollen diese Personen einem intensiven Tumorscreening unterzogen werden, zu dem neben einer ausführlichen körperlichen Untersuchung auch Blutbild, klinische Chemie, Test auf okkultes Blut im Stuhl, Koloskopie, rektale Untersuchung und Prostataspezifische Antigen (PSA)- Bestimmung bei Männern bzw. eine vaginale Untersuchung und Mammographie bei Frauen gehören sollte (17, 34). Ergänzend kann eine Abdomensonographie sowie ein Brust-, Abdomen- und Becken-CT durchgeführt werden (33). Sobald Patienten sonstige richtungsweisende Symptome haben, müssen diese gezielt abgeklärt werden (17).

Wenn ein Tumor durch ein thrombovenöses Ereignis und ein demzufolge veranlassetes Tumorscreening entdeckt wird, ist er günstigstenfalls noch auf ein frühes Stadium begrenzt (T1oder T2), ohne regionale- oder Fernmetastasen und es besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit ihn lokal und kurativ behandeln zu können (35).

Die venöse Thromboembolie ist ein wichtiger prognostischer Faktor für das Überleben des Patienten. Patienten mit dem gleichen Tumorstadium und der gleichen Tumorthherapie, die eine VTE entwickeln, haben, im Vergleich zu Patienten ohne thrombovenöse Komplikationen, durchschnittlich eine kürzere Überlebensdauer (6).

2.2 Blutgerinnung

Im menschlichen Körper zirkulieren 150 – 350 G/l kernlose Thrombozyten die einen Durchmesser von 2-4 µm und eine durchschnittliche Überlebensdauer von 9 Tagen haben. Sie werden von Megakaryozyten abgeschnürt, nachdem diese durch das in der Leber gebildete Thrombopoetin stimuliert wurden. Im Inneren der Thrombozyten befinden sich alpha- Granula und elektronendichte „Dense Bodies“, welche unter anderem Gerinnungsfaktoren, Fibrinogen, Calcium, Adenosindiphosphat (ADP), Adenosintriphosphat (ATP) und Serotonin enthalten (13).

Es wird zwischen primärer und sekundärer Homöostase unterschieden. Die Einteilung dient vor allem dem physiologischen Verständnis der Gerinnungsvorgänge. Beide Phasen der Gerinnung laufen in vivo parallel miteinander ab.

Die primäre Homöostase dient der Blutstillung. Die Thrombozyten werden durch die Freilegung subendothelialer Strukturen und die Freisetzung des vWF (von Willebrand-Faktor) und plättchenaktivierenden Faktors (PAF) aktiviert (13). Hieraus entsteht eine Formänderung der Thrombozyten und die Ausbildung von Pseudopodien, die eine bessere Haftung an der Endothelmembran ermöglichen, Aggregation sowie eine Ausschüttung der Thrombozyten - Granula und des Thromboxan A₂. Dieses Thrombozyten-Konglomerat wird als weißer Thrombus bezeichnet (36).

Die sekundäre Homöostase dient der endgültigen Blutstillung und führt durch die Umwandlung aus Fibrinogen zu Fibrin zu einem stabilen Wundverschluss. Die meisten Gerinnungsfaktoren werden in der Leber produziert, Faktor II, VII, IX, X werden dabei Vitamin K-abhängig gebildet (13).

Das Gewebethromboplastin (Faktor III, Tissue Faktor) bindet zusammen mit Calcium-Ionen an den Faktor VII, der seinerseits als Gewebethromboplastin-Faktor-VIIa-Komplex den Faktor X (Stuart-Prower-Faktor) aktiviert (37). Daraufhin wandelt der Xa-Va-Ca²⁺-Phospholipidkomplex das Prothrombin um zu aktivem Thrombin. Thrombin aktiviert die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin und zudem den Faktor XIII (fibrinstabilisierender Faktor), der das Fibrin intermolekular quervernetzt. In Ver-

bindung mit den in dem Fibrinnetz eingeschlossenen Zellen entsteht ein sogenannter roter Thrombus (36).

Um eine übersteigerte Blutgerinnung zu verhindern, wird das Antithrombin, welches durch eine Komplexbildung die Proteasen Thrombin, IXa, Xa, XIa und XIIa hemmt, produziert. Durch das Polysaccharid Heparin wird die Affinität von Antithrombin zu seinen zu hemmenden Faktoren um das 1000-fache gesteigert (36).

Die Proteine C und S hemmen ebenfalls die Blutgerinnung, indem sie dazu führen, dass Faktor Va und VIIIa proteolytisch abgebaut werden, ebenso wie Thrombomodulin und α_2 -Makroglobulin, welche Thrombin inaktivieren (13, 36).

2.3 Krankheitsbild der tiefen Venenthrombose

Die tiefe Venenthrombose bezeichnet den teilweisen oder vollständigen Verschluss einer oder mehrerer Venen durch ein Blutgerinnsel vor allem im Bereich der großen Bein- und Beckenvenen. 88% der tiefen Venenthrombosen (TVT) befinden sich in den proximalen Venen, bei 93% der Patienten ist die untere Extremität betroffen (13).

Klinisch kann die tiefe Venenthrombose durch ziehende Schmerzen im betroffenen Areal, Umfangsdifferenz im Vergleich zur anderen Extremität, Rötung und oberflächliche Venenzeichnung auffallen (13). Die Meyer-, Payr- und Homans-, Sigg und Bisgaard -Zeichen (13, 34) sind oft positiv, sind aber eher unspezifisch und können daher zur Diagnostik oder zum Ausschluss einer Venenthrombose nicht verlässlich genutzt werden.

Leitlinienkonformes Vorgehen verlangt, dass bei Verdacht auf ein thromboembolisches Ereignis die Diagnostik unverzüglich einzuleiten ist. Eine Ausnahme stellen Palliativpatienten dar mit sehr weit fortgeschrittenem Tumorstadium bzw. sehr schlechtem Allgemeinzustand, bei denen individuell entschieden werden muss, in wie weit die Diagnostik einer VTE sinnvollerweise noch durchgeführt werden sollte (17).

Ob die Einleitung einer Diagnostik indiziert ist oder das klinische Bild eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine TVT oder Lungenembolie annehmen lässt, kann, wie auch bei Nicht-Tumor-Patienten, anhand des Wells-Scores ermittelt werden, der sowohl Anamnese als auch klinische Symptomatik des Patienten berücksichtigt. Es existieren zwei verschiedene Wells-Scores, zum einen für die klinische Beurteilung

der Wahrscheinlichkeit einer tiefen Venenthrombose und zum anderen für die Beurteilung der Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie, wobei unterschiedliche Aspekte berücksichtigt werden (**Tabelle 1**). Wichtig ist, dass zu Beginn, vor der Einleitung einer weiteren Diagnostik, die klinische Wahrscheinlichkeit eingeschätzt wird.

Tabelle 1: Klinische Wahrscheinlichkeit einer TVT nach Wells (13)

Kriterien	Punkte
Aktive Krebserkrankung ⁴	+1
Lähmung oder kürzliche Immobilisation der Beine	+1
Bettruhe (>3 Tage), große Chirurgie (<12 Wochen)	+1
Schmerz / Verhärtung entlang der tiefen Venen	+1
Schwellung ganzes Bein	+1
Unterschenkel-Schwellung >3 cm gegenüber Gegenseite	+1
Eindrückbares Ödem am symptomatischen Bein	+1
Kollateralvenen	+1
Frühere, dokumentierte TVT	+1
Alternative Diagnose mind. ebenso wahrscheinlich wie tiefe Venenthrombose	-2
Summe	
Score ≥ 2 : Wahrscheinlichkeit für eine TVT ist hoch	
Score <2: Wahrscheinlichkeit für eine TVT ist nicht hoch	

In der Laboruntersuchung können bei einer venösen Thromboembolie erhöhte Werte von D-Dimeren im Blut nachgewiesen werden. Eine D-Dimer-Konzentration $>0,5$ $\mu\text{g/ml}$ bedeutet, dass der Körper mit der Peptidase Plasmin die durch die Gerinnung entstandenen Fibrinpolymere spaltet, und zwar in einer höheren Menge als gewöhnlich. Der Wert quantifiziert körpereigene Lyse-Vorgänge, wobei lediglich die allgemeine Gerinnungsaktivität damit nachgewiesen werden kann. Die D-Dimere geben keine Aussage darüber, wo diese stattfindet (34). Die D-Dimere stellen zwar einen sehr sensitiven Wert, jedoch auch einen eher unspezifischen Wert dar, da sie auch durch beispielsweise Operationen, Traumata, Nierenerkrankungen, aktive Malignome und Schwangerschaft erhöht sein können (34, 38). Somit ist die Bestimmung der D-Dimere nicht unbedingt zielführend bei der Diagnostik einer TVT. Die D-Dimere werden deswegen lediglich zur Ausschlussdiagnostik verwendet (39) und sollten erst nach Schätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer VTE gezielt abgenommen werden, da das positive Testergebnis sonst zu weiteren, unnötigen

⁴ anhaltende Therapie oder in den letzten 6 Monaten oder Palliativtherapie

bildgebenden Maßnahmen führen kann (34). Ein D-Dimer-Wert $<0,5 \mu\text{g/ml}$ schließt ein thrombotisches Ereignis laborchemisch nahezu aus. Derzeit wird darüber diskutiert, bei Patienten höheren Alters einen höheren Cut-Off Wert einzusetzen, da im Alter der Wert des nicht pathologisch gemessenen D-Dimers ansteigt. So würde die Spezifität des D-Dimers erhöht werden (34, 40).

Bei klinischem und laborchemischem Verdacht auf ein thromboembolisches Ereignis erfolgt im nächsten Schritt die bildgebende Diagnostik. Hier bietet sich die Duplex / Kompressionssonographie, die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT) oder die Phlebographie an, um die fehlende Strömung des venösen Flusses nachzuweisen. Für die Untersuchungsabfolge ist wichtig, dass die erste Diagnostik eine hohe Sensitivität aufweist und die Kosten überschaubar sind (Duplexsonographie), später jedoch eine hohe Spezifität für die Erfassung einer VTE gegeben ist (34).

Als Standarddiagnostik der tiefen Venenthrombose gilt der Kompressionsultraschall. Dabei werden die Venen der Extremität auf Kompressibilität geprüft (13). Die gesunde, offene Vene soll vollständig komprimierbar sein. Bei der Farbduplexsonographie wird auf Farbaussparungen in der Vene, Strömungsbehinderungen und die Flussgeschwindigkeit geschaut. Der Normalbefund der Venen zeigt ein atemmoduliertes Flussprofil (13).

Die ascendierende Phlebographie ist eine diagnostische Option, die heutzutage nur noch selten zum Einsatz kommt. Diese ermöglicht direkt sehr kleine Gerinnsel in den Klappentaschen zu erkennen, den Thrombus darzustellen und indirekt Kollateralkreisläufe zu erkennen. Thrombosen können mit hoher Wahrscheinlichkeit bestätigt oder ausgeschlossen werden (13, 34). Die CT- bzw. MR-Phlebographie zum bildgebenden Nachweis eines Thrombus weisen ebenfalls eine hohe diagnostische Treffsicherheit auf (41, 42). Besonders gut eignet sich die CT- oder MR-Phlebographie zur Erkennung von VTEs im Bereich der Vena (V.) cava inferior, der Pulmonalstrombahn oder der Beckengefäße (34). Nachteil dieser Methoden sind die hohe Strahlenexposition (CT) bzw. der große zeitliche Aufwand (MRT) und die Kontrastmittelbelastung. Daher wird in der Primärdiagnostik die Kompressionssonographie bevorzugt eingesetzt (13, 34).

Deutlich seltener hingegen tritt eine tiefe Venenthrombose in der oberen Extremität auf (10% aller Thrombosen) (13). Diese können sowohl primär idiopathisch entstehen als auch sekundär im Zusammenhang mit zentralvenösen Venenkathetern,

Port-Systemen oder als Folge einer Gefäßkompression durch Tumormasse. Die Kompressionssonographie ist das Mittel der Wahl zur Diagnostik (34).

Therapiert wird die tiefe Venenthrombose vorwiegend mittels Antikoagulantien in therapeutisch effektiven Dosen. Hier bieten sich im Besonderen indirekte Faktor Xa-Hemmer wie unfraktioniertes oder niedermolekulares Heparin oder Fondaparinux an (34), sowie direkte Faktor Xa-Hemmer wie die sogenannten direkten oralen Antikoagulantien (DOAKs), beispielhaft: Rivaroxaban, bzw. direkte Thrombinhemmer wie Dabigatran. Bei der gesicherten Diagnose einer TVT oder der sehr hohen klinischen Wahrscheinlichkeit sollte direkt mit der therapeutischen Antikoagulation begonnen werden (34, 43).

Von Vorteil ist, dass Patienten nach Einleitung einer therapeutisch effektiven Antikoagulation mobil sind und ambulant weiterbehandelt werden können (44). Die längere stationäre Behandlung ist den Patienten in schlechtem klinischen Zustand (34), oder Patienten, die mit unfraktioniertem Heparin behandelt werden müssen, vorbehalten.

Des Weiteren ist es unter bestimmten Umständen möglich, durch systemische Thrombolytika, kathetergestützte Thrombolyse oder mittels Thrombektomie den Thrombus zu entfernen (13). Zu den absoluten Kontraindikationen der thrombolytischen Therapie zählen innerhalb der letzten 3 Wochen stattgehabte Traumata, Operationen, insbesondere neurochirurgische Operationen, des Weiteren gastrointestinale Blutungen innerhalb des letzten Monats, Neoplasien oder ein hämorrhagischer Schlaganfall in der Anamnese (45).

In besonderen Fällen kann ein Vena cava - Filter implantiert werden, um eine mögliche Lungenembolie zu verhindern. Vena cava-Filter können zur Anwendung kommen, wenn die systemische Antikoagulation nicht suffizient durchführbar ist, beispielsweise bei Patienten mit Kontraindikationen für die Antikoagulation. Hierzu zählt ein erhöhtes Blutungsrisiko oder vermehrtes Sturzrisiko bei älteren Patienten. Auch wenn bei Patienten eine geringe Medikamentenadhärenz besteht, können V. cava - Filter eingesetzt werden. Zwar reduzieren V.cava-Filter deutlich das Risiko einer Lungenembolie, erhöhen aber zugleich das Risiko einer Filter- oder tiefen Venenthrombose und wirken sich nicht positiv auf die Überlebensrate aus (46). Wenn Patienten mit V. cava-Filter zusätzlich antikoaguliert werden, kann dieses sich positiv auf das Überleben auswirken (31). Sobald dieser besondere Schutz vor einer Lungenembolie nicht mehr benötigt wird sollte, falls möglich, der V. cava-Filter wieder entfernt werden (22). V. cava-Filter können auch für kurze Zeit implantiert wer-

den, wenn die medikamentöse Antikoagulation nur vorübergehend kontraindiziert ist, jedoch in Zukunft wieder fortgeführt werden soll (45).

Langfristig kann sich nach einer TVT ein postthrombotisches Syndrom entwickeln, welches durch eine Insuffizienz der Venenklappen entsteht und zu Ödembildung, Dermatoliposklerose und Hautulzerationen insbesondere an den Unterschenkeln führt (13). Da eine proximale tiefe Venenthrombose in bis zu 60% der Fälle innerhalb der folgenden zwei Jahre ein postthrombotisches Syndrom hervorruft (47), sollte der Patient darüber informiert werden, dass er dieses Risiko durch das regelmäßige Tragen von Kompressionsstrümpfen über eine Dauer von mindestens zwei Jahren reduzieren kann. Risikofaktoren für das Entstehen eines postthrombotischen Syndroms sind rezidivierende Thrombosen, unzureichende Kompressionstherapie und Thrombosen über mehrere Etagen (13).

Das Ziel der Therapie einer Venenthrombose ist vor allem die Verhinderung einer Lungenembolie, daneben gilt es aber auch, die Ausbildung eines postthrombotischen Syndroms zu verhindern (34).

2.4 Krankheitsbild der Lungenembolie

Unter einer Lungenembolie wird der plötzliche Verschluss einer Pulmonalarterie oder eines ihrer Äste durch das Verschleppen eines venösen Blutgerinnsels aus dem großen Blutkreislauf in die Lungenstrombahn verstanden. In den meisten Fällen stammt ein solcher Embolus aus dem Einzugsgebiet der unteren Hohlvene (24).

Die Inzidenz der Lungenembolie wird auf 60-200/100.000 Einwohner / Jahr geschätzt (13). Dabei ist die vermutlich hohe Dunkelziffer nicht diagnostizierter Fälle nicht quantifizierbar (48). Es wird angenommen, dass die Lungenembolie 5-10% aller Todesursachen bei Patienten während eines stationären Krankenhausaufenthaltes ausmacht. Daher ist die Lungenembolie eine abzuwendende Todesursache im Rahmen des stationären Krankenhausaufenthaltes (49).

Damit ein Embolus in die Lungenstrombahn gelangen kann, muss als Voraussetzung eine Thrombose im Venensystem vorhanden sein. Es kann sich ein Teil oder der komplette Thrombus von seinem Ursprungsort ablösen und dann als Embolus das Lumen einer Lungenarterie verlegen. Dadurch kommt es zu einem Anstieg des Gefäßwiderstands in der Lunge, Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes bis hin zum kardiogenem Schock, Abfall des Herzzeitvolumens und Hypotonie. Je nach

Ausprägung (Pulmonalarterienstamm / ggf. bilateral) kann die Lungenembolie letal verlaufen (50).

Klinisch zeigt sich die Lungenembolie durch eine starke, meist akut aufgetretene Dyspnoe, Tachypnoe und Tachykardie, Thoraxschmerzen, Angst und Beklemmungsgefühl, Husten, Hämoptysen, Synkopen, Hypotonie und Schock. Es können aber auch keine klinischen Anzeichen vorhanden sein (13, 51, 52).

Zum Abschätzen der Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie kann der Wells-Score zur Lungenembolie angewendet werden (**Tabelle 2**), welcher andere klinische Zeichen erfasst als der Wells-Score zur tiefen Beinvenenthrombose (**Tabelle 1**). Ab einem Punktwert von ≥ 7 Punkten wird die klinische Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie als sehr hoch eingestuft (13, 53).

Tabelle 2: Klinische Wahrscheinlichkeit für eine Lungenembolie nach Wells (13)

Kriterium	Punkte
Klinische Zeichen / Symptome für eine TVT	3
Andere Diagnose weniger wahrscheinlich	3
Herzfrequenz > 100 Schläge / min	1,5
Immobilisation oder OP in den letzten 4 Wochen	1,5
Frühere TVT oder LE	1,5
Hämoptoe	1
Malignom behandelt in den letzten 6 Monaten	1
Summe	
Lungenembolie unwahrscheinlich	Score: 0-4
Lungenembolie wahrscheinlich	Score >4

Der PESI-Score kann zur Einschätzung des Schweregrades einer Lungenembolie angewandt werden (**Tabelle 3**). Die 11 Faktoren, die der Score berücksichtigt, sind assoziiert mit einer 30-Tage-Sterblichkeitsrate. Ein Wert von < 85 Punkten bedeutet eine geringe Sterblichkeitsrate mit einer Wahrscheinlichkeit von 2 % innerhalb von 90 Tagen. Ein Wert von ≥ 86 Punkten deutet auf eine hohe Sterblichkeitsrate hin mit einer Wahrscheinlichkeit von 19% innerhalb der folgenden 90 Tage (5).

Tabelle 3: Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) Score (52)

Zu berücksichtigende Faktoren	Punkte
Alter	1 Punkt pro Lebensjahr
Männliches Geschlecht	+ 10 Punkte
Tumorerkrankung in der Anamnese	+ 30 Punkte
Herzinsuffizienz in Anamnese	+ 10 Punkte
Lungenerkrankung in Anamnese	+ 10 Punkte
Puls > 110 / min	+ 20 Punkte
Systolischer Blutdruck < 100 mmHg	+ 30 Punkte
Atemfrequenz >30 / min	+ 20 Punkte
Körpertemperatur <36°C	+ 20 Punkte
Veränderter Bewusstseinszustand	+ 60 Punkte
Arterielle Sauerstoffsättigung < 90%	+ 20 Punkte

Zunächst kann der D-Dimer Wert bestimmt werden, bei einem negativen D-Dimer-Test gilt die Lungenembolie als weitgehend ausgeschlossen.

Im Elektrokardiogramm (EKG) kann sich die Lungenembolie durch die rechtsventrikuläre Druckbelastung unter anderem als Sinustachykardie, neu aufgetretener SIQIII-Typ, Rechtsschenkelblock oder T-Negativierung in den rechtspräkordialen Ableitungen V1 – V4 manifestieren (13, 52).

Echokardiographisch kann durch den gestiegenen Widerstand der Lungenstrombahn eine Dilatation des rechten Ventrikels, sowie eine rechtsventrikuläre Dysfunktion (Hypokinesie der Lateralwand) zu erkennen sein (52).

Über eine ggf. vorliegende Trikuspidalklappeninsuffizienz kann indirekt der erhöhte Pulmonalarteriendruck sehr genau abgeschätzt werden (54). Außerdem kann ein fehlender inspiratorischer Kollaps der Vena cava inferior als Ausdruck einer Rechts-herzbelastung beobachtet werden (55).

Die nativradiologischen Zeichen im konventionellen Röntgen-Thorax in 2 Ebenen wie das Westermark-Zeichen (Gefäßengstellung, daraus folgende Minderdurchblutung) oder Hampton's Hump (segmentale Verdichtung mit abgerundeter Spitze hiluswärts, stumpf zum Hilus weisender Kegel) (56) spielen heutzutage nur noch selten eine Rolle (13).

Als nicht beweisend gilt die Konstellation aus akut niedrigem pO_2 und gleichzeitig erniedrigtem pCO_2 in der arteriellen Blutgasanalyse. Sie spiegelt eine Hypoxie mit

gleichzeitiger Hyperventilation wider. Insgesamt können die Blutgase den Verdacht einer Lungenembolie weder bestätigen noch ausschließen (57).

Bewiesen wird eine Lungenembolie durch ein Spiral-CT mit Kontrastmittel. Bei Patienten mit Kontraindikationen für Kontrastmittelgabe kann versucht werden die Diagnose durch die Ventilations- / Perfusions-Szintigraphie zu sichern. Der Normalbefund im Ventilations- / Perfusions-Szintigramm schließt eine Lungenembolie weitgehend aus (52). Weitere Möglichkeiten der Diagnostik sind hämodynamische Messungen im Rechtsherzkatheter und die Pulmonalis-Angiographie.

Wenn es möglich ist, die dem Ereignis zugrunde liegende TVT mittels Kompressionssonographie der Beinvenen zu diagnostizieren, kann auch die Lungenembolie als gesicherte Diagnose gelten (34).

Nach Grosser wird der Schweregrad einer Lungenembolie in Grad I („transiente Symptomatik ohne hämodynamische Folgen“) bis IV („fulminante Lungenembolie mit Kreislaufstillstand oder kardiogenem Schock“) eingeteilt (13).

Die Soforttherapie der akuten Lungenembolie besteht in Sauerstoffgabe über eine Nasensonde oder Tubus (13), sowie Analgesie und Sedierung bei starker Schmerzsymptomatik. Bei Hypotension kann mit Noradrenalin therapiert werden, bei normotensiven Patienten mit niedrigem Herzzeitvolumen wird mit Dobutamin therapiert und bei Patienten im kardiogenem Schock soll Adrenalin intravenös gegeben werden (50). Das weitere Vorgehen der Antikoagulation entspricht dem der tiefen Beinvenenthrombose.

Die Prognose der Lungenembolie ist abhängig vom Schweregrad der Embolie, Alter und Vorerkrankungen des Patienten, Zeitpunkt der Diagnose und Therapie. Ohne Therapie versterben bis zu 30 % der Patienten mit Lungenembolie (13). Nach überstandener Lungenembolie sollte eine effektive Antikoagulation bei einem Erstereignis für weitere 3 Monate, bei Rezidiven oder aktivem Malignom auf unbegrenzte Zeit weitergeführt werden. Bei Patienten mit einer malignen Erkrankung stellt die Lungenembolie die zweithäufigste Todesursache dar (22). Das Risiko für eine Lungenembolie hängt unter anderem von der Art der Tumorerkrankung ab. Patienten mit Pankreas-, Bronchial oder Ovarialkarzinom haben ein besonders hohes Risiko in Folge einer venösen Thrombose eine Lungenembolie zu entwickeln (22).

3 Darstellung der Leitlinien der VTE bei Tumorpatienten

Nach dem Artikel „Erarbeitung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie - Methodische Empfehlungen: „Leitlinien für Leitlinien“ Stand Dez. 2004“ (58) hat die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) den Unterschied zwischen Leitlinien und Richtlinien definiert: „Leitlinien sind systematisch entwickelte Darstellungen und Empfehlungen mit dem Zweck, Ärzte und Patienten bei der Entscheidung über angemessene Maßnahmen der Krankenversorgung (Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge) unter spezifischen medizinischen Umständen zu unterstützen“ (58). Sie richten sich nach dem zum Zeitpunkt der Veröffentlichung aktuellen Wissensstand und müssen daher regelmäßig überarbeitet werden. Im klinischen Alltag können die Leitlinien nicht zu einhundert Prozent umgesetzt werden, da sich im Einzelfall die ärztliche Entscheidung am individuellen Patienten orientieren muss (58). Um die optimale Patientenversorgung sicherzustellen sind Leitlinien unumgänglich.

Im Gegensatz dazu sind Richtlinien „Handlungsregeln einer gesetzlich, berufsrechtlich, standesrechtlich oder satzungsrechtlich legitimierten Institution, die für den Rechtsraum dieser Institution verbindlich sind und deren Nichtbeachtung definierte Sanktionen nach sich ziehen kann“ (58).

Als Leitlinien wurde in dieser Arbeit vor allem auf die aktuelle deutsche Leitlinie „Venöse Thromboembolien (VTE) bei Tumorpatienten“ der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie vom Juni 2011 (17) und die S2-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie“ der Deutschen Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. vom 01.06.2010 (Register-Nr.- 065/002) (34) Bezug genommen. Diese wurden verglichen mit folgenden internationalen Leitlinien und wissenschaftlichen Papers (Vergleich siehe Anhang):

- „Venous thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients with Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update Vol. 31, No.: 17, June 10/2013“ (59),
- „Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines“ 2011 (60),

- „The NCCN Clinical Practice Guidelines on Venous Thromboembolic Disease: Strategies for Improving VTE Prophylaxis in Hospitalized Cancer Patients“ 2007 (61) und „NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease“ 2014 (62)
- „Guidelines for treatment and prevention of venous thromboembolism among patients with cancer“ 2014 (3)
- „International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer“ 2013 (6)

3.1 Medikamente zur Prophylaxe und Therapie

Bezüglich der Prophylaxe und Therapie venöser Thromboembolien sind folgende Medikamente für Tumorpatienten indiziert, zugelassen und werden in den oben genannten Leitlinien empfohlen:

1. Unfraktioniertes Heparin

Unfraktioniertes Heparin (UFH) wirkt über die hohe Affinität und Bindung an Antithrombin, indem es die Wirkung von Antithrombin um ein vielfaches steigert und dadurch Thrombin und den Faktor Xa inaktiviert (17). Injiziert wird unfraktioniertes Heparin subkutan (s.c.) oder kontinuierlich intravenös (i.v.) über eine Infusionsspritzenpumpe. Falls es s.c. verabreicht wird, muss eine 30% höhere Dosierung gegeben werden als i.v., um eine ähnliche Bioverfügbarkeit zu erreichen (13). Seine maximale antikoagulatorische Wirkung erreicht UFH 15 min nach i.v.- Injektion, seine Halbwertszeit beträgt ca. 60 min (13). UFH muss über regelmäßige Laborkontrollen der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) oder der Thrombinzeit gesteuert werden (17). Nachteilig ist das mögliche Auftreten einer heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT) Typ II (17).

2. Niedermolekulares Heparin (NMH)

Die Antithrombinaktivität gegenüber dem Faktor Xa wird durch NMH verstärkt. NMH wird ein bis zweimal täglich s.c. appliziert, kann aber auch i.v. gegeben werden (17). Die Bioverfügbarkeit beträgt bei s.c. Gabe bis zu 98% (13). Niedermolekulares Heparin ist effektiv in der Prophylaxe und der Therapie von VTE bei Tumorpatienten, da es die Bildung von symptomatischen Blutgerinnseln reduziert, ohne das Risiko einer lebensbedrohlichen Blutung zu erhöhen (63). Zudem inhibiert NMH im Vergleich zu UFH sowohl die Angiogenese als auch die Gerinnungsaktivität stärker (61, 64). Unter NMH tre-

ten weniger Thrombose-Rezidive auf als bei Therapie mit oralen Vitamin K-Antagonisten (17). Ein bedeutender Vorteil ist, dass keine regelmäßigen Laborkontrollen zur Überprüfung der Dosierung erforderlich sind. Nachteilig ist das seltene, aber mögliche Auftreten einer heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT) Typ II (17).

3. Fondaparinux:

Fondaparinux ist ein Pentasaccharid, welches das Antithrombin verstärkt und dadurch die Wirkung des Faktors Xa hemmt. Die Applikation erfolgt einmal täglich subkutan (17). Die Halbwertszeit von Fondaparinux liegt bei 17-21 h und ist damit deutlich länger als die Halbwertszeit der Heparine (13). Der Vorteil ist, dass keine regelmäßigen Laborkontrollen zur Dosisanpassung durchgeführt werden müssen und dass in der Regel nicht mit der Komplikation einer heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT) gerechnet werden muss (13, 17). Die Dosierung muss an die Nierenfunktion angepasst werden, da Fondaparinux bei Niereninsuffizienz akkumuliert (13).

4. Vitamin K-Antagonisten

Die Vitamin K-Antagonisten inhibieren die Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X, wodurch die Blutgerinnung gehemmt wird. Die Einnahme von Vitamin K-Antagonisten erfolgt täglich oral. Sie werden vor allem in der Sekundärprophylaxe venöser Thromboembolien eingesetzt, da sie erst nach einigen Tagen effektiv wirken. Initial muss parallel mit sofort wirksamen Antikoagulantien therapiert werden, um die vorübergehende Hyperkoagulabilität der ersten Tage auszugleichen (13). Die Halbwertszeit von Phenprocoumon, dem in Deutschland am häufigsten verschriebenen Vitamin K-Antagonisten, beträgt 4-6 Tage (13). Der Nachteil der Vitamin K-Antagonisten ist, dass sie vielseitig mit anderen Arzneimitteln sowie Nahrungsmitteln interagieren und auch eine veränderte Wirksamkeit bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen, gastrointestinalen Resorptionsstörungen und Erbrechen zeigen (17). Auch haben sie im Vergleich zu NMH eine höhere thromboembolische Rezidivrate (17). Zur Kontrolle des Wirkspiegels müssen regelmäßige Laborkontrollen erfolgen, um den International Normalized Ratio-Wert (INR) optimal im therapeutischen Bereich zwischen 2,0 – 3,0 einzustellen.

5. Orale Faktor Xa- und Thrombin-Inhibitoren

Die direkten oralen Antikoagulationen (DOAKs) inhibieren direkt entweder den Faktor Xa (z.B. Rivaroxaban) oder Thrombin (z.B. Dabigatran). Der Vorteil, den die neuen Antikoagulanzen bieten, ist das Wegfallen von regelmäßigen Gerinnungskontrollen und die durchgehende Einnahme einer fixen Dosis (17, 65). Allerdings müssen sie bei eingeschränkter Nierenfunktion in der Dosis angepasst werden und sind ab einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von < 30 ml/min (Dabigatran) bzw. <15 ml/min (Rivaroxaban) nicht mehr anwendbar (13, 66). Da es noch keine ausreichende Studienlage gibt, sind DOAKs noch nicht in den Leitlinien zur Therapie der VTE bei Tumorpatienten berücksichtigt (6, 17).

3.2 Peri- und postoperative VTE-Prophylaxe

Es wird eine peri- und postoperative medikamentöse Thromboembolie-Prophylaxe mit niedermolekularem Heparin (NMH) empfohlen (17). Alternativ kann auch unfraktioniertes Heparin peri- und postoperativ verabreicht werden (6). Die Indikation zur Antikoagulation besteht bei allen Operationen und chirurgischen Maßnahmen, die länger als 30 Minuten (min) dauern. Zudem sollte, wenn der Patient die nächsten Tage nur eingeschränkt mobil sein wird, eine Thromboseprophylaxe auch bei Operationen < 30 min erfolgen (17). Die medikamentöse Prophylaxe soll 7-10 Tage andauern (6, 17, 59, 61). Bei größeren Operationen im Abdomen- oder Beckenbereich soll die Prophylaxe nach dem stationären Aufenthalt für insgesamt 4 Wochen weitergeführt werden (3, 17, 59).

3.3 Vorgehen bei akuter Hospitalisation

Grundsätzlich weisen Patienten während eines stationären Krankenhausaufenthaltes ein erhöhtes Thromboembolierisiko auf. Während der Hospitalisation wird bei Tumorpatienten, wenn keine Kontraindikation besteht, prophylaktisch die Verabreichung von unfraktioniertem Heparin, niedermolekularem Heparin oder Fondaparinux empfohlen, da diese das VTE-Risiko senken ohne das Blutungsrisiko wesentlich zu erhöhen (17). Bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung und eingeschränkter Mobilität soll individuell über die dauerhafte Ausweitung der Thromboembolieprophylaxe für die Zeit nach dem stationären Aufenthalt entschieden werden. Da-

bei müssen vorher weitere Risikofaktoren bezüglich einer VTE oder Kontraindikationen geprüft werden (17).

3.4 Tumorassoziierte Besonderheiten der VTE-Prophylaxe

Die antihormonelle Therapie bei Frauen (z.B. Tamoxifen bei Mammakarzinom) und Männern (z.B. Leuprorelin bei Prostatakarzinom) korreliert mit einem erhöhten Risiko einer VTE (17). Wenn keine zusätzlichen Risikofaktoren bestehen wird die medikamentöse Antikoagulation als Primärprophylaxe nicht grundsätzlich empfohlen (17).

20-30% der Patienten mit Glioblastom entwickeln im Laufe eines Jahres eine VTE (67). Die Antikoagulation dieser Patienten mit niedermolekularem Heparin (NMH) senkt nicht ausreichend die Inzidenz der VTE um eine Prophylaxe dauerhaft zu rechtfertigen (17). Zudem ist die Antikoagulation assoziiert mit einem vermehrten Auftreten von intrakraniellen Blutungen. Hier muss eine strenge Indikationsstellung erfolgen (67).

Patienten mit einem Multiplen Myelom, das mit Lenalidomid oder Thalidomid in Kombination mit einer Chemotherapie oder Dexamethason medikamentös therapiert wird, haben ein hohes Risiko eine VTE zu entwickeln (68). Daher wird empfohlen, eine VTE Prophylaxe mit niedermolekularem Heparin, ASS oder Vitamin K-Antagonisten (Ziel-INR 1,5) durchzuführen (17, 60, 69).

Eine Langzeitprophylaxe bei ambulanten Tumorpatienten ohne weitere Risikofaktoren wird derzeit nicht routinemäßig empfohlen. Sowohl das erhöhte Blutungsrisiko, die regelmäßigen Laborkontrollen bei Vitamin K-Antagonisten bzw. die nicht garantierte Compliance des Patienten bei täglicher subkutan Gabe von NMH und die korrekte Dosisanpassung bei UFH erschweren die ambulante Prophylaxe (69). Sie ist den Patienten vorbehalten, die ein höheres Risikoprofil aufzeigen, wie beispielsweise eine vorausgegangene VTE, Gefäßkompression durch Tumormasse oder Lenalidomid-oder Thalidomid- Einnahme bei Patienten mit Multiplem Myelom (69).

Zur intravenösen Verabreichung von Therapien bei onkologischen Erkrankungen werden Portkathetersysteme und zentrale Venenkatheter genutzt. Diese können lokale Thrombosen hervorrufen. Viele davon sind asymptomatisch und werden daher nur zufällig entdeckt (17). Da weder durch Vitamin K-Antagonisten noch durch niedermolekulare Heparine das Risiko einer Katheterthrombose gesenkt werden kann, wird bei ambulanten Patienten ohne zusätzliche Risikofaktoren keine medi-

kamentöse Prophylaxe nach Anlage eines Portsystems oder Zentralen Venenkatheters empfohlen (17).

Bei Patienten, die sich im Endstadium der Tumorerkrankung befinden, sollte unbedingt auf eine bestmögliche Lebensqualität geachtet werden. Die VTE Prophylaxe spielt dabei eine untergeordnete Rolle und über den Einsatz von Antikoagulanzen sollte individuell entschieden werden (17).

3.5 Leitlinien zur VTE-Therapie

Die Therapie der akuten VTE wird unterteilt in die Primärtherapie, welche ein- bis zwei Wochen umfasst, und die Rezidivprophylaxe (17). Die initiale Therapie einer VTE bei Tumorpatienten unterscheidet sich nicht von der Therapie eines Patienten ohne Tumorerkrankung. Jedoch weisen Tumorpatienten sowohl ein erheblich größeres Blutungsrisiko als auch ein höheres Rezidivrisiko auf (34).

Nach der Diagnose einer VTE sollte unverzüglich mit der Gabe von parenteralen Antikoagulanzen begonnen werden (17). Zu Beginn der Therapie sind Heparine den Vitamin K-Antagonisten mit ihrem Wirkungs- und Nebenwirkungspotential vorzuziehen (17). Bei der Initialtherapie wird vor allem NMH wie Enoxaparin, Tinzaparin oder Dalteparin empfohlen. Auch aPTT gesteuertes UFH über die Spritzenpumpe oder subkutan 2 mal täglich, sowie Fondaparinux, sind für die Initialtherapie der VTE bei Tumorpatienten geeignet (3, 59, 62). Als Rezidivprophylaxe sollen Tumorpatienten für insgesamt 3-6 Monate mit niedermolekularem Heparin behandelt werden (17, 59, 60). NMH haben sich effektiver im Vergleich zu Vitamin K-Antagonisten erwiesen, da unter NMH das Risiko einer erneuten VTE im Vergleich zu Vitamin K-Antagonisten halbiert wird, ohne das Blutungsrisiko zu erhöhen (34). Bei Kontraindikation gegen Heparine kann der Patient alternativ mit Fondaparinux behandelt werden (17, 34, 59).

Die Weiterführung der Antikoagulation über 6 Monaten hinaus richtet sich nach der Aktivität der onkologischen Krankheit und dem Risiko einer Blutung. Bei aktiver Tumorerkrankung kann die Gabe von NMH oder Vitamin K-Antagonisten auf unbegrenzte Zeit gerechtfertigt sein (34).

Thrombosen, die mit einem zentralen Venenkatheter oder Portkatheter assoziiert sind, sollten durch eine therapeutische Antikoagulation mit NMH oder Vitamin K-Antagonisten behandelt werden. Der Katheter kann, wenn er richtig positioniert, funktionsfähig und nicht infiziert ist, weiter benutzt werden (17, 70). Insgesamt soll

die Therapie für drei Monate, oder solange der Katheter noch benutzt wird und danach noch weitere 6 Wochen, weitergeführt werden (17). Bei Verschluss des Katheters durch thrombotisches Material kann dieser durch Thrombolyse mit Gewebeplasminogenaktivatoren (Urokinase, rt-PA) wieder rekanalisiert werden (17).

4 Zielsetzung

In der folgenden Arbeit wird die derzeitige Versorgungsrealität von Tumorpatienten mit tiefer Venenthrombose und / oder Lungenembolie am Beispiel des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität Medizinische Klinik III Standort Großhadern dargestellt, analysiert und auf ihre Adhärenz an die geltenden Leitlinien geprüft. Dabei wurden folgende Fragestellungen zugrunde gelegt:

Wie viele Patienten wurden im Jahr 2013 während des stationären Aufenthaltes in der Medizinischen Klinik III im Klinikum Großhadern mit einer VTE diagnostiziert und therapiert?

Welches Risikoprofil hatten die Patienten, die zusätzlich zu einer Tumorerkrankung ein thromboembolisches Ereignis hatten?

Wie wurde das venöse thromboembolische Ereignis diagnostiziert und entspricht Diagnostik und Therapie den aktuell gültigen Leitlinien?

5 Methodik und Studiendesign

5.1 Studiendesign

Es wurde eine retrospektive monozentrische Beobachtungsstudie anhand der in den Krankenakten dokumentierten Daten durchgeführt. Nach der abgeschlossenen Datenerhebung wurden die Patientendaten mit den Programmen Microsoft® Excel® für Mac 2011 (Version 14.4.9 (150325)) und IBM® SPSS® Statistics (Version 23) als deskriptive Statistik ausgewertet. Es wurden prozentuale Anteile, Mittelwert, Median und Standardabweichung bezüglich der Patientenpopulation zur Ermittlung der Leitlinienadhärenz berechnet.

5.2 Patientenidentifikation

Identifiziert wurden alle Patienten, die im Beobachtungszeitraum vom 1. Januar 2013 bis zum 31. Dezember 2013 in der Medizinischen Klinik III im Standort Klinikum Großhadern sowohl eine Tumordiagnose als auch eine Venenthrombose oder eine Lungenembolie im selben stationären Aufenthaltszeitraum kodiert bekommen haben. Dies erfolgte über die ICD-Kodierungen (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-Kodierungen), die während des jeweiligen Krankenhausaufenthaltes vergeben wurden. Dafür waren die ICD-Kodierungen für thrombovenöse Ereignisse I.26, I.80, I.81, I.82, und I.67.6 relevant (Tabelle 4).

Tabelle 4: ICD-10-Kodierungen der VTE (71)

ICD-Code	Bedeutung
I.26.0	Lungenembolie mit Angabe eines akuten Cor pulmonale
I.26.9	Lungenembolie ohne Angabe eines akuten Cor pulmonale
I.80.0	Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis oberflächlicher Gefäße der unteren Extremitäten
I.80.1	Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis der V. femoralis
I.80.2	Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis sonstiger tiefer Gefäße der unteren Extremitäten
I.80.20	Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis der Beckenvenen
I.80.28	Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis sonstiger tiefer Gefäße der unteren Extremitäten
I.80.3	Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis der unteren Extremitäten, nicht näher bezeichnet
I.80.8	Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis sonstiger Lokalisationen
I.80.80	Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis oberflächlicher Gefäße der oberen Extremitäten
I.80.81	Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis tiefer Gefäße der oberen Extremitäten
I.80.88	Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis sonstiger Lokalisationen
I.80.9	Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis nicht näher bezeichneter Lokalisation
I.81	Pfortaderthrombose
I.82	Sonstige venöse Embolie und Thrombose
I.82.0	Budd-Chiari-Syndrom
I.82.1	Thrombophlebitis migrans
I.82.2	Embolie und Thrombose der V. cava
I.82.3	Embolie und Thrombose der Nierenvene
I.82.8	Embolie und Thrombose sonstiger näher bezeichneter Venen
I.82.80	Embolie und Thrombose der Milzvene
I.82.88	Embolie und Thrombose sonstiger näher bezeichneter Venen
I.82.9	Embolie und Thrombose nicht näher bezeichneter Vene
I.67.6	Nichteitriges Thrombose des intrakraniellen Venensystems

Bei der Auswertung wurden Daten über die Diagnostik und Therapie des thrombovenösen Ereignisses erhoben. Mögliche zusätzliche Risikofaktoren bezüglich der VTE, wie beispielsweise bekannte hereditäre oder erworbene Thrombophilie, frühe-

re tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie in der Anamnese, venöse thromboembolische Ereignisse in der Familie, Nikotinanamnese, BMI, Immobilisierung, Laborparameter und die Therapie der zugrundeliegenden Tumorerkrankung wurden erfasst.

Die Erhebung und Dokumentation der Daten sowie die Auswertung wurden von einer Person durchgeführt.

5.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden in Hinblick auf die Identifizierung der Patienten für die Studie definiert:

Einschlusskriterien:

- Alter der Patienten \geq 18 Jahre
- Onkologische Grunderkrankung
- Stationärer Aufenthalt im Klinikum der Universität: Medizinischen Klinik III Standort Großhadern vom 1.1.2013 bis 31.12.2013
- Im Klinikum der Universität: Medizinischen Klinik III Standort Großhadern diagnostizierte und therapierte Thrombose / Lungenembolie (ICD-Kodierung: I.26, I.67.6, I.80, I.81, I.82)

Ausschlusskriterien:

- Nicht im Klinikum Großhadern diagnostizierte und therapierte Thrombose / Lungenembolie

6 Datenerhebung

Die anonymisierte Datenerhebung wurde durchgeführt anhand der im Klinikum Großhadern archivierten Patientenakten und der elektronisch gespeicherten Laborbefunde, Untersuchungsergebnisse und abschließend geschriebenen ärztlichen Entlassungsberichte aus dem Klinischen Arbeitsplatzsystem (KAS). Die Daten wurden in einem zuvor erarbeiteten Erhebungsbogen eingetragen, der relevante Aspekte bezüglich der onkologischen Erkrankung, des Stadiums der Krankheit, der thromboembolischen Risikofaktoren und vor allem der Diagnostik und Therapie der VTE berücksichtigt.

Durch den Erhebungsbogen (siehe Anhang) wurden folgende Parameter bezüglich Patientenstammdaten, Diagnose, Art der Therapie und Komplikationen der VTE erfasst:

1. Prüfung der Einschlusskriterien
2. Allgemeine Patientendaten
3. Komorbiditäten
4. Onkologische Grundkrankheit
5. Therapie der onkologischen Grundkrankheit
6. Stationärer Aufenthalt
7. Risikofaktoren für venösen Thromboembolie
8. Prophylaxe der VTE
9. Venöses thromboembolisches Ereignis
10. Diagnostik
11. Therapie der Thrombose
12. Therapie der Lungenembolie
13. Empfohlene Fortführung der Antikoagulation

7 Ergebnisse

7.1 Patientenpopulation

Es wurden insgesamt 215 Fälle mit den Kodierungen ICD I.26, I.80, I.81, I.82, und I.67.6 im Jahr 2013 in der Medizinische Klinik III Standort Großhadern des Klinikums der Universität identifiziert. In 34 Fällen waren diese Patienten doppelt kodiert worden, da sie sowohl ein thromboembolisches Ereignis als auch eine Lungenembolie oder zwei verschiedene thromboembolische Ereignisse, welche auch unterschiedlich kodiert wurden, entwickelt hatten. Für die Datenerhebung wurden die Patienten nur einmal erfasst und ausgewertet. Zwei Patienten aus dem Patientenkollektiv mit Lungenembolie (I.26), Thrombose (I.80) und sonstigen venösen Thromboembolien (I.82) wurden dreimal kodiert. Nach Zusammenfassung der 34 zweifach und 2 dreifach kodierten Patienten ergab sich eine tatsächliche Anzahl von 177 Patienten mit venöser Thromboembolie, die in der medizinischen Klinik III behandelt wurden (**Abbildung 2**). Von den 177 Patienten waren 77 (44%) weiblich und 100 männlich (56%).

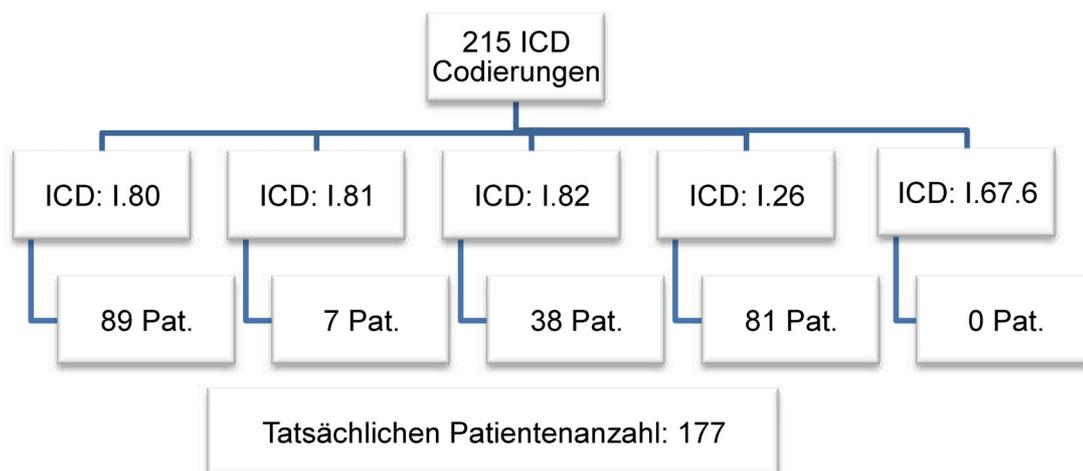


Abbildung 2: ICD-Kodierungen vor Anlage der Ein- und Ausschlusskriterien

52 der identifizierten Patienten mit VTE waren stationär in der medizinischen Klinik III aufgenommen, konnten aber nicht in die Studie eingeschlossen werden, da bei ihnen keine onkologische Grunderkrankung vorlag. Weitere 40 Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen, weil bei ihnen entweder im Jahr 2013 keine VTE

erstdiagnostiziert worden war oder die Diagnose nicht im Klinikum Großhadern gestellt worden war oder die VTE nicht im Klinikum Großhadern therapiert wurde, was jeweils Bedingung für den Einschluss in die Studie war (**Tabelle 5**). Ebenfalls erfolgte der Ausschluss, wenn anamnestisch ein Malignom bekannt war, die Patienten jedoch bereits aus der onkologischen Betreuung entlassen waren.

Tabelle 5: Ausschlussgründe

Grund (N= 40)	Anzahl
VTE in Anamnese, nicht akut	11
Keine VTE Diagnose im dem Zeitraum oder in Anamnese	9
VTE wurde nicht im Klinikum Großhadern diagnostiziert	7
Thrombophlebitis (durch Paravasat)	5
Onkologische Erkrankung lediglich anamnestisch bekannt	3
VTE wurde nicht im Klinikum Großhadern behandelt	2
Angiodysplasie des Kolons, keine Thrombose	1
Arterieller Verschluss	1
Vaskulitis	1
Insgesamt:	40

Von den 177 Patienten erfüllten somit 85 Patienten vollständig die Einschlusskriterien der Studie.

Von den 85 Patienten (Pat.) hatten im Jahr 2013 46 Patienten eine Lungenembolie (I.26), 43 Patienten eine Thrombose der oberen oder unteren Extremitäten oder Beckenvenen (I.80), 3 Patienten eine Thrombose der Pfortader (I.81) und 19 Patienten sonstige venöse Thromboembolien (I.82) (Doppelt und dreifache ICD-Kodierungen vorhanden bei gleichzeitigem Auftreten mehrerer diagnostizierter Thrombosen bzw. Thrombose und Lungenembolie) (**Abbildung 3**).

Es gab Differenzen zwischen den kodierten VTE und den in der Bildgebung diagnostizierten VTE in dem Sinne, dass nicht alle diagnostizierten VTE richtig kodiert wurden. Es wurden 47 Lungenembolien radiologisch beschrieben, jedoch nur 46 in dem Zeitraum kodiert. Bei Patienten, die im Jahr 2013 mehrfach stationär aufgenommen wurden und wiederholt die Einschlusskriterien erfüllten, wurde nur ein Aufenthalt berücksichtigt.

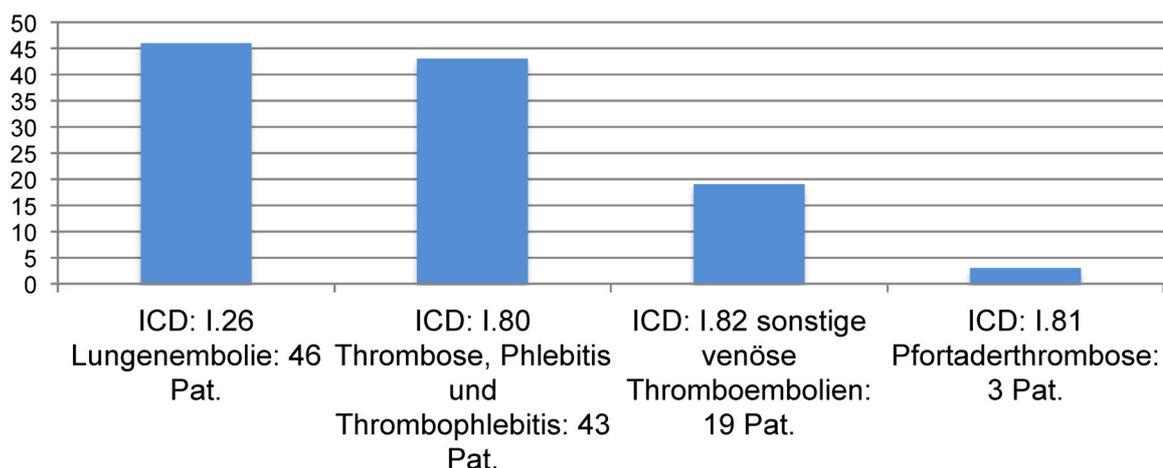


Abbildung 3: ICD-Kodierungen der eingeschlossenen Patienten

Von den 85 Patienten waren 42 Patienten männlich und 43 Patienten weiblich. Das durchschnittliche Alter dieser Patienten betrug 65,7 Jahre, der Median lag bei 67 Jahren. Der jüngste Patient war 24 Jahre, der älteste 93 Jahre alt (**Tabelle 6**).

Insgesamt wurde bei 38 Patienten eine tiefe Venenthrombose, bei 30 Patienten primär eine Lungenembolie und bei 17 Patienten sowohl eine Lungenembolie, als auch eine tiefe Venenthrombose in der Bildgebung diagnostiziert.

Tabelle 6: Altersgruppen nach Geschlecht und VTE

Altersgruppe (Jahre)	< 60	61 - 70	> 71	Gesamt
Patienten gesamt (Jahre)	21	29	35	85
Männlich	9	17	16	42
Weiblich	12	12	19	43
TVT	13	9	16	38
Lungenembolie	5	13	12	30
TVT und Lungenembolie	3	7	7	17

Nach ICD-Kodierung erlitten 14 Patienten während des gleichen stationären Aufenthaltes sowohl eine Thrombose der unteren / oberen Extremitäten oder der Beckenvenen (I.80) als auch eine Lungenembolie (I.26). Zudem wurden 5 Patienten sowohl mit einer Thrombose der unteren / oberen Extremität oder Beckenvenen (I.80) als auch mit einer sonstigen venösen Thromboembolie kodiert (Thrombose der V. jugularis externa, V. jugularis interna, V. subclavia oder V. cava superior (I.82)). 2 Patienten hatten eine Lungenembolie (I.26) und eine sonstige venöse Thromboembolie (I.82). Ein Patient hatte eine Pfortaderthrombose (I.81) und eine

sonstige venöse Thromboembolie (I.82). Folglich wurden bei 22 Patienten zwei VTEs gleichzeitig diagnostiziert (**Abbildung 4**).

Zwei Patienten wurden in dem ausgewählten Zeitraum dreifach kodiert. Beide erkrankten zusätzlich zur Tumorerkrankung im Laufe des Jahres 2013 an einer Lungenembolie (I.26), einer VTE der Becken-oder Extremitäten-Venen (I.80) und an einer weiteren sonstigen Thromboembolie (I.82).

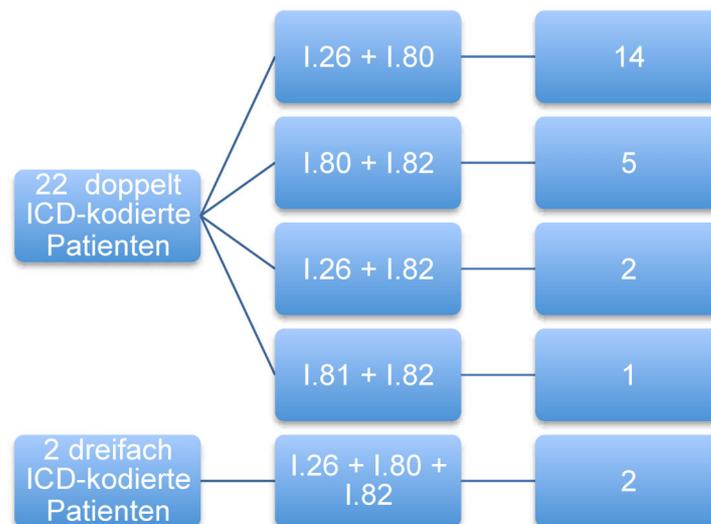


Abbildung 4: Anzahl der Patienten mit Mehrfachkodierung

Im erfassten Patientenkollektiv wurde bei 6 Patienten (7%) die Diagnose einer Tumorerkrankung im Rahmen einer Tumorsuche während des durch die VTE bedingten stationären Aufenthaltes erstmalig dokumentiert.

Bei 15 Patienten (18%) wurde die tiefe Venenthrombose oder die Lungenembolie als Zufallsbefund durch bildgebende Maßnahmen im Rahmen des Stagings der Tumorerkrankung auffällig.

Die häufigste Tumordiagnose in der Studienpopulation war ein Lymphom (14%). Die übrigen Tumorerkrankungen gliedern sich wie in **Tabelle 7** aufgeführt.

Tabelle 7: Der VTE zugrundeliegende hämatologische / onkologische Erkrankung

Tumordiagnose	Anzahl Patienten (N)	Prozentualer Anteil (%)
Lymphom	12	14
Leukämie	11	13
Lungenkarzinom	10	12
Darmkrebs	8	9
Gynäkologische Tumoren	8	9
Pankreaskarzinom	8	9
Sarkom	5	6
Ösophaguskarzinom	4	5
Gehirntumor	3	4
Prostatakarzinom	3	4
Magenkarzinom	2	2
Nierenzellkarzinom	2	2
Urothelkarzinom	2	2
Aderhautmelanom	1	1
Basaliom	1	1
Gallenblasenkarzinom	1	1
Leberzellkarzinom (HCC)	1	1
Karzinom der Gl. Sublingualis	1	1
Neuroendokriner Tumor	1	1
Seminom	1	1
Insgesamt	85	100

Bei 41 Patienten lagen zum Beobachtungszeitpunkt Metastasen vor, wobei in der Auswertung nicht zwischen solitären und multiplen Metastasen unterschieden wurde. In **Tabelle 8** wurden alle Metastasen der Patienten aufgelistet, wobei ein Patient an multiplen Orten Metastasen haben kann. Diese wurden mehrmals gelistet. Der Durchschnitt betrug 2 Metastasen pro Patient mit Metastasen, der Median an Metastasen betrug 2. Zwei Patienten hatten in 4 verschiedenen Organen Metastasen, 9 Patienten in 3 verschiedenen Organen, 12 Patienten in 2 verschiedenen Organen und 17 Patienten hatten in einem Organ eine Metastasierung. Bei einem Patienten gab es keine Angabe zur Lokalisation der Metastasen. Mit 21% waren Lymphknotenmetastasen am häufigsten.

Tabelle 8: Metastasenlokalisation

Metastasen Lokalisation	Anzahl der dokumentierten Metastasen (N) bei 41 Pat. mit Metastasen	Prozentualer Anteil (%) auf 76 Metastasen
Lymphknotenmetastasen	16	21
Lebermetastasen	14	18
Hirnmetastasen	10	13
Pulmonale Metastasen	7	9
Ossäre Metastasen	6	8
Nierenmetastasen	4	5
Nebennierenmetastasen	3	4
Pleurametastasen	3	4
Weichteilmetastasen	2	3
Bauchwandmetastasen	2	3
Knochenmarksinfiltration	2	3
Peritonealkarzinose	2	3
adrenale Metastasen	1	1
Zwerchfellmetastasen	1	1
Gallenblasenmetastasen	1	1
Lymphangiosis carcinomatosa	1	1
Milzinfiltration	1	1

Bei 44% der 85 Patienten war bei dem Zeitpunkt des stationären Aufenthalts anamnestisch eine oder mehrere kardiovaskuläre Begleiterkrankungen beschrieben. Dabei handelte es sich im Einzelnen um Arterielle Hypertonie (31 Patienten; 36%), Vorhofflimmern (9 Patienten; 11%), koronare Herzkrankheit (KHK) (4 Patienten; 5%), Klappenvitium (4 Patienten; 5%), AV-Block (2 Patienten; 2%), Apoplex (2 Patienten 2%) und Aortendissektion (1 Patient; 1%).

Bei 14% der beobachteten Patientenpopulation wurde eine pulmologische Begleiterkrankung dokumentiert. Diese konnte unterteilt werden in COPD (6 Patienten; 7%), Asthma bronchiale (2 Patienten; 2%), Lungenemphysem (2 Patienten; 2%), Lungenfibrose (1 Patient; 1%) und Aspirationspneumonie mit akutem Lungenversagen (1 Patient; 1%).

Bei 11% der Patienten war ein Diabetes mellitus bekannt.

Weitere sonstige Komorbiditäten wurden erfasst. Im Einzelnen handelte es sich dabei um Adipositas (Body Mass Index (BMI) $>30 \text{ kg/m}^2$) bei 10 Patienten (12%), 29 Patienten (34%) hatten eine chronische Niereninsuffizienz im Stadium III (GFR: 30-59 ml/min), 8 Patienten (9%) eine chronische Niereninsuffizienz im Stadium IV (GFR: 15-29 ml/min) und bei 6 Patienten (7%) bestand eine Dyslipidämie. Folgende Komorbiditäten lagen jeweils einmal vor: Nephrozirrhose, Steatosis hepatis, akutes prärenales Nierenversagen, Pneumonie, essentielle Thrombozytose, Leberzirrhose, Streptokokkensepsis, Soorstomatitis, Graft vs. Host Disease, Hydrozephalus internus und psychiatrische Erkrankungen. **Tabelle 9** fasst dokumentierte Komorbiditäten und Risikofaktoren bezüglich einer VTE der Patienten zusammen.

Tabelle 9: Bekannte und dokumentierte Komorbiditäten unterteilt in Altersgruppen

Altersgruppe der Patienten (Jahre)	< 60	61- 70	> 71	Gesamt	Keine Angaben
<i>Gesamt</i>	21	29	35	85	
Diabetes mellitus	2	3	4	9	
GFR < 60 ml/min	4	12	21	37	1
Kardiovaskuläre Erkrankung	3	8	26	37	
Pulmonale Erkrankung	3	2	7	12	
BMI $>30 \text{ kg/m}^2$	5	4	1	10	16*

*Gewicht und / oder Größe wurden im stationären Zeitraum nicht dokumentiert

Durchschnittlicher Krankenhausaufenthalt

Der durchschnittliche stationäre Krankenhausaufenthalt betrug im Mittelwert 17,5 Tage, zwei Patienten wurden noch am Aufnahmetag in ein anderes Krankenhaus verlegt. Der Median des stationären Krankenhausaufenthalts betrug 10 Tage.

Der kürzeste Aufenthalt betrug 1 Tag, zur Applikation eines Chemotherapie - Zyklus, der längste 79 Tage. Die lange Verweildauer eines Patienten von 79 Tagen erklärte sich durch das Krankheitsbild eines Multiplen Myeloms mit allogener Knochenmarkstransplantation und darauf folgender akuter Graft vs. Host Disease der Haut, Stadium III. Daneben traten beidseitige Sehstörungen unklarer Ätiologie auf, sowie ein septisches Krankheitsbild bei fehlendem Keimnachweis. Außerdem litt der Patient an einer schwerer Depression und einer wahnhaften Störung.

Die durchschnittliche Verweildauer variierte in Abhängigkeit von der onkologischen Erkrankung (**Tabelle 10**). Patienten mit einer Leukämie verbrachten durchschnittlich 42 Tage im Krankenhaus, Patienten mit Lymphom 20 Tage.

Tabelle 10: Durchschnittliche stationäre Aufenthaltstage in der Patientenpopulation

Krankheit	Durchschnittliche Anzahl an stationären Tagen (T)	Median (T)	Min (T)	Max (T)	Anzahl der stationären Patienten
Leukämie	42	45	4	67	11
Lymphom	20	12	2	79	12
Sarkom	19	8	3	68	5
Lungenkrebs	18	13	2	55	10
Darmkrebs	14	7	5	64	8
Ösophaguskarzinom	13	8	4	32	4
Gynäkologische Tumoren	13	10	1	35	8
Hirntumor	11	11	8	15	3
Pankreastumor	10	11	4	18	8
Prostatatumor	6	4	3	11	3

14% der Patienten wurden während des beobachteten stationären Aufenthaltes zwischenzeitlich intensivmedizinisch betreut (**Tabelle 11**). Die durchschnittliche Verweildauer auf der Intensivstation betrug 8,9 Tage, der Median betrug 4,5 Tage, wobei der kürzeste Intensivstationsaufenthalt nur einen Tag, der längste hingegen 56 Tage betrug. Der Patient mit der längsten Aufenthaltsdauer hatte ein abdominelles entdifferenziertes Liposarkom Stadium III mit Komplikation einer Aspirationspneumonie und darauf folgendem akuten Lungenversagen.

Tabelle 11: Anzahl der Tage auf Allgemein- und Intensivstationen bei VTE

	Anzahl Patienten (N)	Durchschnitt (T)	Median (T)	Min-Max (T)
Tage stationär	85	17,5	10	1-79
Tage intensiv	12	8,9	4,5	1-56

Verstorbene Patienten

Während des Krankenhausaufenthaltes sind 6 Patienten (7%) verstorben (**Tabelle 12**).

Todesursachen waren ein mechanischer Ileus unter Tumorprogression, eine pulmonale Globalinsuffizienz, eine Infarktpneumonie nach Lungenembolie, Multiorganversagen durch Sepsis nach *Pseudomonas aeruginosa* - Infektion, schwerer hypoxischer Hirnschaden und finales Tumorstadium bei Ösophaguskarzinom AEG Typ I mit Lymphknoten-, ossären- und adrenalen Metastasen.

Tabelle 12: Verstorbene Patienten

Altersgruppe der Patienten (Jahre)	< 60	61- 70	> 71	Gesamt
<i>Gesamt</i>	21	29	35	85
Verstorben	1	2	3	6

7.2 Therapie der Tumorerkrankung

Anzahl Operationen, Chemotherapien, Radiotherapie

Zur Therapie der Tumorkrankheit kamen Operationen, Chemotherapie und Radiotherapie zur Anwendung, wobei die Chemotherapie in allen Altersgruppen am häufigsten zum Einsatz kam (**Tabelle 13**).

Tabelle 13: Therapie der Tumorerkrankung

Altersgruppe der Patienten (Jahre)	< 60	61- 70	> 71	Gesamt
<i>Gesamt</i>	21	29	35	85
Chemotherapie	18	23	23	64
Operation	9	16	16	41
Radiotherapie	8	11	12	31

Bei 41 der VTE - Patienten (48%) war im Laufe ihrer Krankheitsgeschichte aufgrund ihres Tumorleidens eine Operation dokumentiert worden (**Tabelle 14**).

Tabelle 14: Operationen im Rahmen der onkologischen Erkrankung

Operationen	Anzahl Patienten (N)	Prozentualer Anteil (%)
Operation	41	48
-Während des erfassten Krankenhaus- aufenthaltes	2	5
-Innerhalb der letzten 3 Monate	9	22
-Frühere Operation vor über 3 Monaten	29	71
-Keine Angabe zum Datum der Operation	1	2
Keine Operation	44	52

Im Laufe ihrer Erkrankung erhielten 75% der Patienten (64 Patienten) eine Chemotherapie (**Tabelle 15**). Unter Lenalidomid, Thalidomid und Cisplatin treten gehäuft VTE auf (19). 7 Patienten erhielten Cisplatin, davon 2 Patienten während des aktuellen Aufenthaltes. Jeweils ein Patient erhielt Lenalidomid bzw. Thalidomid in der Vorgeschichte. Bei 21 Patienten (25%) sind keine chemotherapeutischen Behandlungen dokumentiert worden.

Tabelle 15: Chemotherapie der zugrundeliegenden Tumorerkrankung

Chemotherapie	Anzahl Patienten (N)	Prozentualer Anteil (%)
Chemotherapie erhalten	64	75
-Während des erfassten Krankenhausauf- enthaltes	33	52
-Innerhalb der letzten 3 Monate	19	30
-Frühere Chemotherapie vor über 3 Mona- ten	11	17
-Keine zeitliche Angabe des letzten Zyklus, aber Chemotherapie	1	2
Keine Chemotherapie erhalten	21	25

Insgesamt wurden 36% der Patienten (31 Patienten) im Laufe ihrer Tumorkrankheit einer Strahlentherapie unterzogen (**Tabelle 16**).

Tabelle 16: Radiotherapie der zugrundeliegenden Tumorerkrankung

Radiotherapie	Anzahl Patienten (N)	Prozentualer Anteil (%)
Radiotherapie insgesamt	31	36
-Während des erfassten Krankenhausaufenthaltes	5	16
-Innerhalb der letzten 3 Monate	9	29
-Frühere Radiotherapie vor über 3 Monaten	13	42
-Datum der Radiotherapie nicht dokumentiert	4	13
Keine Radiotherapie	54	64

Bei drei Patienten wurde die onkologische Erkrankung mit einer Hormontherapie behandelt. Eine Patientin mit Mammakarzinom erhielt Tamoxifen, ein Patient mit fortgeschrittenem ossär metastasiertem Prostatakarzinom bekam Abirateronacetat, ein weiterer Patient mit Prostatakarzinom erhielt als Antiandrogen Bicalutamid.

Patienten mit zentralem Venenkatheter / Port während stationärem Aufenthalt

Eine Thrombose kann ebenfalls assoziiert sein mit einem zentralen Venenkatheter (ZVK), der häufig in der V. jugularis interna oder in der V. subclavia positioniert wird. Bei 24% war eine ZVK-Anlage während der Therapie erfolgt (**Tabelle 17**). Bei 6 Patienten waren keine Angaben bezüglich eines zentralen Venenkatheters in den Akten auffindbar.

Bei 40% der Patienten war ein Portsystem für die Therapie vorhanden. Bei 10 Patienten lagen bezüglich eines Portsystems keine Daten vor.

33% der Patienten hatten weder einen ZVK noch einen Port. Von den Patienten mit ZVK oder Port-System waren 7% mit beidem versorgt worden.

Insgesamt wurde im Patientenkollektiv bei 18% eine mit dem venösen Zugang assoziierte Thrombose diagnostiziert. Hierzu zählten Thrombosen der V. jugularis externa, V. jugularis interna, V. subclavia, V. cava superior et inferior, V. brachiocephalica, V. brachialis und der V. axillaris.

Bei 2 Patienten war ein direkter zeitlicher Zusammenhang zwischen der ZVK / Port-Thrombose und der nachfolgenden Lungenembolie erkennbar.

Tabelle 17: Zentrale-Venen- oder Port-Katheter

Altersgruppe der Patienten (Jahre)	< 60	61- 70	> 71	Gesamt
<i>Gesamtanzahl</i>	21	29	35	85
ZVK-Anlage stationär	6	9	5	20
Port-System stationär	11	8	15	34

Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaprodukten

28% der Patienten bekamen während des dokumentierten stationären Krankenhausaufenthaltes Erythrozytenkonzentrate (EK). Der Mittelwert an gegebenen Erythrozytenkonzentraten betrug 5,5 EKs, der Median 3,5 EKs, wobei der Höchstwert 18 EKs war. Dieses betraf einen Patienten mit abdominell entdifferenziertem Liposarkom (**Tabelle 18**).

12% der Patienten wurden mit Thrombozytenkonzentraten behandelt. Der Durchschnitt an gegebenen Thrombozytenkonzentraten lag bei 6, der Median betrug 4 Thrombozytenkonzentrate. Der Höchstwert von 19 Thrombozytenkonzentraten wurde einem Patienten mit einem Multiplen Myelom verabreicht, der zwischenzeitlich eine Thrombozytopenie von 3 G/l hatte.

Drei Patienten wurden mit Immunglobulinen (Octagam®) behandelt. Dies betraf Patienten mit Multiplen Myelom, Ösophaguskarzinom AEG I und chronisch lymphatischer Leukämie.

Drei Patienten wurden aus unterschiedlichen Gründen mit Fresh Frozen Plasma (FFP) behandelt.

Ein Patient mit akuter lymphatischer Leukämie wies unter Therapie eine erniedrigte Faktor VIII- Aktivität von 43% sowie eine Faktor V- Aktivität von 60% auf, der niedrigste Fibrinogenwert (nach Clauss) lag bei 55 mg/dl. Insgesamt wurden diesem Patienten 15 Konserven FFP transfundiert. Ein Patient mit Multiplem Myelom bekam in der therapiebedingten Aplasie 17 Konserven Fresh Frozen Plasma, 12 Erythrozytenkonzentrate und 19 Thrombozytenkonzentrate. Ein Patient mit entdifferenziertem abdominellen Liposarkom erlitt während seines Krankenhausaufenthaltes eine Aspirationspneumonie gefolgt von einem septischen Schock mit Verbrauchskoagulopathie. Diese wurde mit 18 EKs und 4 FFPs therapiert.

Ein Patient bekam zwei Fibrinogen-Konzentrate (2x2g). Ansonsten wurde bei keinem Patienten Fibrinogen, Albumin oder PPSB zur Therapie während des stationären Krankenhausaufenthaltes gegeben. Keiner der Patienten wurde mit Erythropoese-stimulierenden Agenzien behandelt. 13 Patienten bekamen G-CSF zur Granulozytenstimulation.

Tabelle 18: Supportive Therapie

Altersgruppe der Patienten (Jahre)	< 60	61- 70	> 71	Gesamt
<i>Gesamtanzahl</i>	21	29	35	85
Erythrozyten- Konzentrat Gabe	7	9	8	24
Thrombozyten- Konzentrat Gabe	3	5	2	10

7.3 Risikofaktoren

Insgesamt hatten 33 Patienten (39%) in ihrer Anamnese mindestens eine dokumentierte tiefe Venenthrombose und / oder Lungenembolie. Bei 21 Patienten (25%) wurde eine frühere tiefe Venenthrombose dokumentiert. 12 Patienten (14%) hatten eine frühere Lungenembolie (**Tabelle 19**). Von den 33 Patienten hatten 7 Patienten (8%) anamnestisch sowohl eine frühere Lungenembolie als auch eine tiefe Venenthrombose.

Tabelle 19: VTE in der Anamnese nach Altersgruppen

Altersgruppe der Patienten (Jahre)	< 60	61- 70	> 71	Gesamt
<i>Gesamtanzahl</i>	21	29	35	85
TVT in Anamnese	2	9	10	21
Lungenembolie in Anamnese	1	5	6	12

Es konnten 19 frühere anamnestisch dokumentierte TVTs der unteren Extremität erhoben werden. Dazu wurden auch die TVTs gezählt, die nicht näher erläutert wurden. Andere anamnestische tiefe Venenthrombosen werden in **Tabelle 20** aufgeschlüsselt. Einige Patient hatten mehrere TVTs in der Anamnese.

Tabelle 20: Frühere dokumentierte thrombotische Ereignisse

Frühere dokumentierte thrombotische Ereignisse	Anzahl der Ereignisse
Tiefe Venenthrombose des Beines oder nicht näher bezeichnet	19
V. subclavia	2
V. jugularis interna	1
Mesenterialvenenthrombose	1
Pfortaderthrombose	1
Portthrombose	1
V. cava inferior Thrombose	1
Budd-Chiari Syndrom	1
Muskel-Venenthrombose	1
Analvenenthrombose	1
Aortenthrombus	1

Sofern noch zu eruieren, wurden die anamnestischen tiefen Venenthrombosen mit Enoxaparin, Tinzaparin, oder Phenprocoumon behandelt, die anamnestischen Lungenembolien mit Enoxaparin und i.v. – Heparinen. Patienten, die sowohl eine Lungenembolie als auch eine tiefe Venenthrombose erlitten hatten, waren mit Enoxaparin, Tinzaparin oder Phenprocoumon behandelt worden (Tabelle 22).

Tabelle 21: Verteilung der anamnestischen VTE-Ereignisse

Jahr	TVT (N=22)	LE (N=6)	TVT+LE (N=8)
2013 ⁵	5	1	2
2012	6	1	2
2011	2	0	1
2010	3	1	2
2009	2	1	0
2005	1	0	0
2000	1	0	0
1993	0	1	0
1991	1	0	0
1978	0	0	1
Keine zeitliche Angabe	1	1	0

⁵ Vor dem betrachteten stationären Aufenthalt im Klinikum Großhadern

Tabelle 22: Therapie der anamnestischen VTE-Ereignisse

	TVT	LE	TVT+LE
	(N=22)	(N=6)	(N=8)
Enoxaparin	3	1	3
Tinzaparin	5	0	1
Phenprocoumon	4	1	1
UFH	3	1	1
Rivaroxaban	1	0	0
Keine Angaben	6	3	2

Insgesamt ergaben sich 44 anamnestische VTE-Ereignisse, da einige Patienten mehrere frühere VTEs hatten.

Bei 13 Patienten war die Therapie der früheren tiefen Venenthrombose bzw. Lungenembolie in auswärtigen Kliniken erfolgt.

Bei 7 Patienten lag anamnestisch oder nach Thrombophilie-Diagnostik keine Thrombophilie vor. Zwei Patienten wiesen anamnestisch oder nach Diagnostik eine Prothrombinmutation auf, ein weiterer Patient hatte eine Faktor V Leiden – Mutation, ein Patient hatte sowohl eine Prothrombin als auch eine Faktor V Leiden – Mutation.

Bei 39 Patienten wurde eine unvollständige Thrombophiliediagnostik durchgeführt. Im Einzelnen wurden folgende Werte bestimmt: Prothrombin, Protein C- oder Protein S, APC, Antithrombin, Fibrinogen, Faktor VIII, X und XIII sowie Homocystein, Lupus-Antikoagulantien und der Plasminogen-Aktivator-Inhibitoren Typ I (PAI-1) – Wert.

8 Patienten hatten ein vorangegangenes thromboembolisches Ereignis in der Familien- oder in der Eigenanamnese, welches keine tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie war: 2 Patienten hatten familienanamnestisch einen Schlaganfall der Eltern angegeben, 4 Patienten hatten selber früher einmal einen Schlaganfall erlitten. Bei einem weiteren Patienten war die Todesursache der Mutter eine fulminante Lungenembolie, bei einem Patienten war familienanamnestisch eine tiefe Venenthrombose bekannt. Bei 2 Patienten wurde ein vorangegangenes familiäres thromboembolisches Ereignis explizit verneint. In 93% der Fälle (bei 79 Patienten) wurden in der Patientenakte keine Informationen zu thromboembolischen Ereignissen in der Familie dokumentiert.

In der beobachteten Patientenpopulation waren 19 Patienten bekennende Raucher, bei weiteren 15 Patienten wurden keine Angaben zum Rauchverhalten schriftlich dokumentiert, weder in den ärztlichen Aufnahmebögen, noch in den Aufklärungsbögen für diagnostische oder therapeutische Prozeduren (**Tabelle 23**).

Aus der für den Zeitraum angelegten Patientenkurve bzw. dem Pflegebogen konnte entnommen werden, dass 27 Patienten während des stationären Krankenhausaufenthalts immobil oder nicht eigenständig mobil waren. Bei 11 Patienten konnte aufgrund unvollständiger Angaben keine Aussage über den Mobilitätsstatus getroffen werden.

Zu den medikamentösen Risikofaktoren wurden die Einnahme oraler Kontrazeptiva, Hormonersatztherapien und anderer Steroide gezählt. Bei keiner der Patientinnen wurde die Einnahme oraler Kontrazeptiva dokumentiert. Eine Patientin erhielt als Hormonersatztherapie Tibolon aufgrund postmenopausaler Beschwerden.

41 Patienten (48%) des beobachteten Kollektivs erhielten während des dokumentierten Krankenhausaufenthaltes eine Therapie mit Steroiden. 10 Patienten hatten eine Steroid – Dauertherapie. 11 Patienten bekamen Steroide über einen peripheren intravenösen Zugang, 26 Patienten nahmen Steroide oral ein, 3 Patienten bekamen intrathekal Steroide verabreicht. Von diesen Patienten bekamen zwei Patienten Steroide in zwei unterschiedlichen Darreichungsformen (per os und intrathekal bzw. i.v. und per os). Bei drei Patienten gab es keine Angaben zur Darreichungsform des Steroids und bei 4 Patienten waren keine Angaben bezüglich Steroidtherapie verfügbar (**Tabelle 23**).

Tabelle 23: Nikotinkonsum und Steroidtherapie der Patienten

Altersgruppe der Patienten (Jahre)	< 60	61- 70	> 71	Gesamt	Keine Angaben
Nicotinkonsum : Ja	4	8	7	19	15
Nicotinkonsum: Nein	14	17	20	51	
Steroidtherapie : Ja	11	17	13	41	4**
Steroidtherapie: Nein	10	9	21	40	

** Es wurden keine Angaben zu Medikamenten dokumentiert

Antikoagulation vor dem stationären Aufenthalt

27 Patienten hatten eine Therapie mit Antikoagulantien bereits vor oder zu Beginn des aktuellen stationären Aufenthalts bekommen, und zwar mit Enoxaparin (59%),

gefolgt von Tinzaparin (**Tabelle 24**). 49 Patienten wurden ohne Thromboseprophylaxe aufgenommen und es war auch vor dem thromboembolischen Ereignis keine Thromboseprophylaxe begonnen worden.

Tabelle 24: Medikamente der prophylaktischen (low-dose) Antikoagulation zu Beginn des stationären Aufenthaltes

Prophylaxe	Anzahl Patienten (N)	Prozentualer Anteil (%)
Prophylaxe	27	
Enoxaparin	16	59
Tinzaparin	4	15
Unfraktioniertes Heparin	2	7
Certoparin	2	7
ASS	1	4
Clopidogrel	1	4
Phenprocoumon	1	4
Keine Prophylaxe	49	
Keine Angabe	9	

Von den 27 Patienten sind 13 Patienten schon mit einer prophylaktischen Antikoagulation im Klinikum Großhadern aufgenommen worden und ihre medikamentöse Antikoagulation wurde in der Notfall- oder stationären Akte dokumentiert. Bei den anderen 14 Patienten wurde die prophylaktische Antikoagulation im Laufe ihres Aufenthaltes angesetzt.

Zuweisung in die medizinische Klinik III

Die Patienten wurden von verschiedenen Institutionen an die Medizinische Klinik III überwiesen. 48% der Patienten kamen über die Notaufnahme ins Klinikum Großhadern und wurden dann intern der Medizinischen Klinik III zugewiesen. 19% der Patienten wurden von einem anderen Krankenhaus bzw. einer anderen Station in die Medizinische Klinik III verlegt. Weitere 17% der Patienten hatten einen elektiven Aufenthalt in der Med. III z.B. zur Verabreichung der Chemotherapie. Zwei Patienten (2%) wurden direkt vom Hausarzt in die Medizinische Klinik III des Klinikums Großhadern eingewiesen. Bei 12 Patienten (14%) gab es keine Angabe über die Zuweisung zur Medizinischen Klinik III.

7.4 Ereignis der VTE

Lokalisation der tiefen Venenthrombose

Bei 38 Patienten (45%) wurde im Dokumentationszeitraum eine tiefe Venenthrombose diagnostiziert. Weitere 30 Patienten (35%) erlitten eine Lungenembolie und 17 Patienten (20%) hatten sowohl eine tiefe Venenthrombose als auch eine Lungenembolie.

Am häufigsten traten Thrombosen im Bereich der Becken / Beinvenen auf (60%). Von den 55 Patienten mit TVT hatten 40% eine venöse Thrombose, unter anderem im Gefäß der V. jugularis interna, V. subclavia, V. cava superior oder der Pfortader (Tabelle 25, Tabelle 26, Abbildung 5, Abbildung 6).

Tabelle 25: Lokalisation der tiefen Venenthrombosen

Ort der VTE	Anzahl der thromboembolischen Ereignisse (N)	Prozentualer Anteil auf 73 TVT Ereignisse (%)
sonstige Körperregion	30	40
Oberschenkelvenen	23	32
Unterschenkelvenen	10	14
Beckenvenen	10	14

Tabelle 26: Aufschlüsselung „sonstige Körperregionen“*

Ort der TVT für „sonstige Körperregion“	Anzahl der VTE	Prozentualer Anteil auf 39 VTE Ereignisse der „sonstigen Körperregionen“ bezogen
V. jugularis interna	9	23
V. subclavia	9	23
V. cava superior / inferior	7	18
Pfortaderthrombose	3	8
V. brachiocephalica	3	8
V. jugularis externa	2	5
Intrakardialer Thrombus im rechten Ventrikel	1	3
Venenwinkel rechts	1	3
Milzvenenthrombose	1	3

V. axillaris	1	3
V. brachialis	1	3
V. mesenterica superior	1	3

*Einige Patienten hatten Thrombosen in mehreren Gefäßen

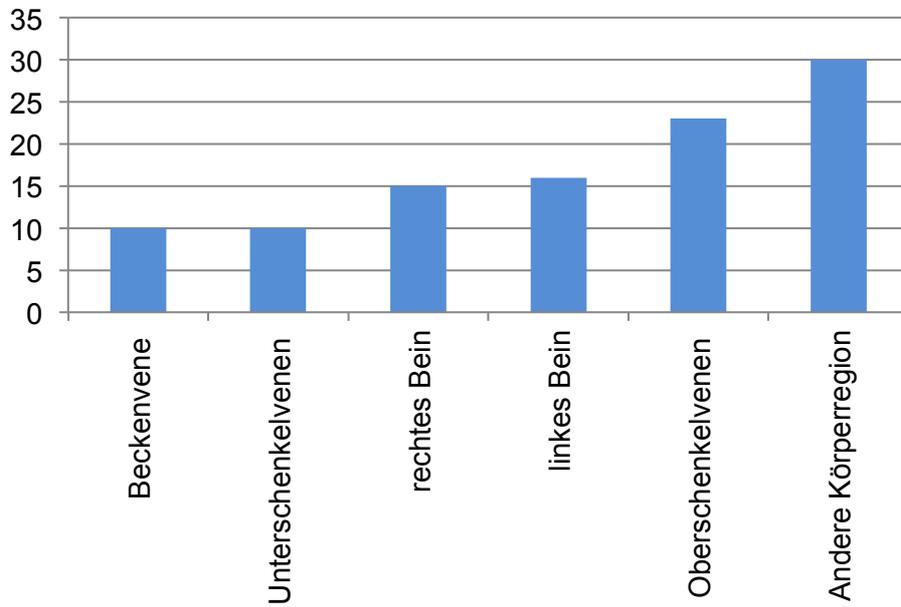


Abbildung 5: Lokalisation der tiefen Venenthrombose

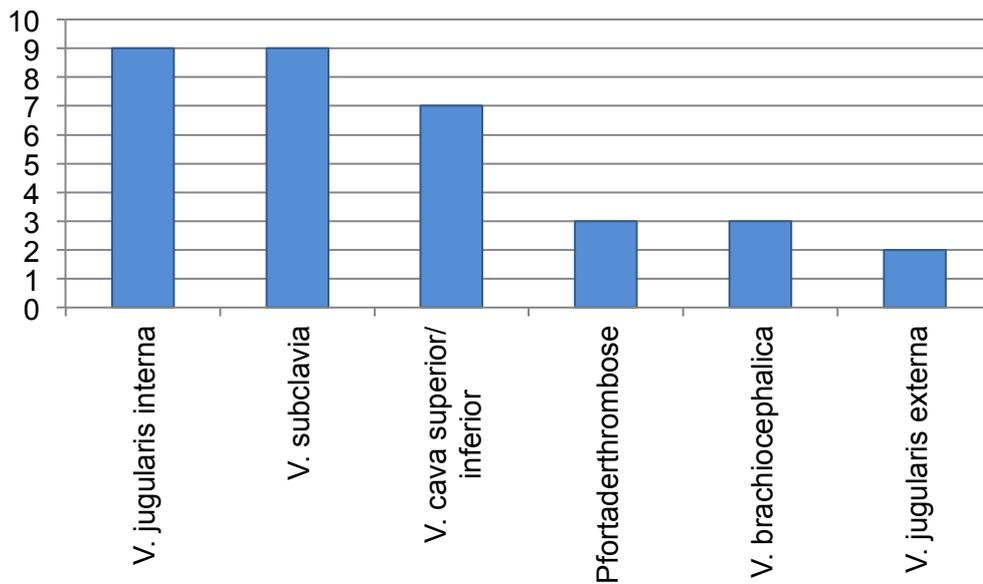


Abbildung 6: Lokalisation TVT „sonstige Körperregionen“

7.5 Diagnostik der VTE

Da den diagnostischen Maßnahmen der Lungenembolie bzw. der tiefen Venenthrombose bei der Fragestellung der Adhärenz an Leitlinien eine besondere Bedeutung zukommt, wurden die Untersuchungen in Art und Anzahl analysiert. Es wurden Daten bezüglich radiologischer, allgemeiner und spezifischer laborchemischer Untersuchungen erhoben.

Insgesamt wurde im Patientenkollektiv bei 39% der Patienten die D-Dimer Konzentration im Blut bestimmt. Zur Diagnostik der tiefen Venenthrombosen wurde im Patientenkollektiv bei 55% der Patienten eine Duplex / Kompressionssonographie durchgeführt. Bei 28% der Patienten wurde die Thrombose per Kontrastmittel-CT beurteilt (**Tabelle 27**). 20 Patienten, die ein Kontrastmittel-CT bekamen, hatten eine Thrombose der „sonstigen Körperregionen“, beispielweise eine Pfortaderthrombose, V. jugularis interna oder - externa Thrombose oder eine V. cava Thrombose, die mit einer Duplex / Kompressionssonographie nur bedingt darstellbar sind bzw. die dann mit einer Kompressionssonographie bestätigt wurden. Zum Teil waren die Thrombosen mit einem ZVK oder einem Port-System assoziiert. Einige Patienten hatten sowohl eine TVT der Beinvenen, als auch eines anderen Gefäßes, was mittels CT diagnostiziert wurde. Bei 15 Patienten (18%) wurde die VTE per CT im Rahmen eines Stagings der Tumorkrankheit erstdiagnostiziert. In keinem der Fälle wurde die ascendierende Phlebographie oder das CT ohne Kontrastmittel zur Diagnostik oder Verlaufsbeurteilung der tiefen Venenthrombosen genutzt.

Tabelle 27: Bildgebung zur Diagnostik der tiefen Venenthrombose

Diagnostik TVT	Anzahl Patienten (N)	Anteil an Gesamtpatientenzahl (85) in %
(Farbduplex-) Kompressionssonographie	47	55
CT mit Kontrastmittel	24	28
MRT	2	3

Zur Diagnostik bei Verdacht auf eine Lungenembolie wurde bei 52% der Patienten ein CT mit Kontrastmittel angefertigt. Bei 2 Patienten wurde im CT ohne Kontrastmittelapplikation der Verdacht auf eine Lungenembolie im radiologischen Untersuchungsbefund geäußert. Ein CT ohne Kontrastmittel wurde zur Abklärung einer Dyspnoe gemacht, das andere wurde im Rahmen des Tumorstagings durchgeführt

und hat zufällig die Verdachtsdiagnose einer Lungenembolie ergeben. Die Lungenventilations-Szintigraphie wurde bei 11% der Patienten zur Diagnosestellung eingesetzt. Ausschlaggebend war hierfür bei 7 Patienten eine schlechte Nierenfunktion, bei der die Gabe von intravenösem Kontrastmittel nicht vertretbar war. Ein Patient (2%) erhielt ein MRT, in dem die Lungenembolie beschrieben wurde (**Tabelle 28** und **Abbildung 7**).

Tabelle 28: Bildgebung zur Diagnostik der Lungenembolie

Diagnostik Lungenembolie	Anzahl Patienten (N)	Anteil an Gesamtpatientenzahl (85) in %
CT mit Kontrastmittel	44	52
Lungenventilationsszintigraphie	9	11
CT ohne Kontrastmittel	2	3
MRT	1	2
Pulmonalis-Angiographie	0	0

Während des stationären Aufenthaltes wurde bei 48% der Patienten eine Röntgen Thorax-Aufnahme angefertigt, 58% erhielten eine Echokardiographie und 68% der Patienten ein EKG.

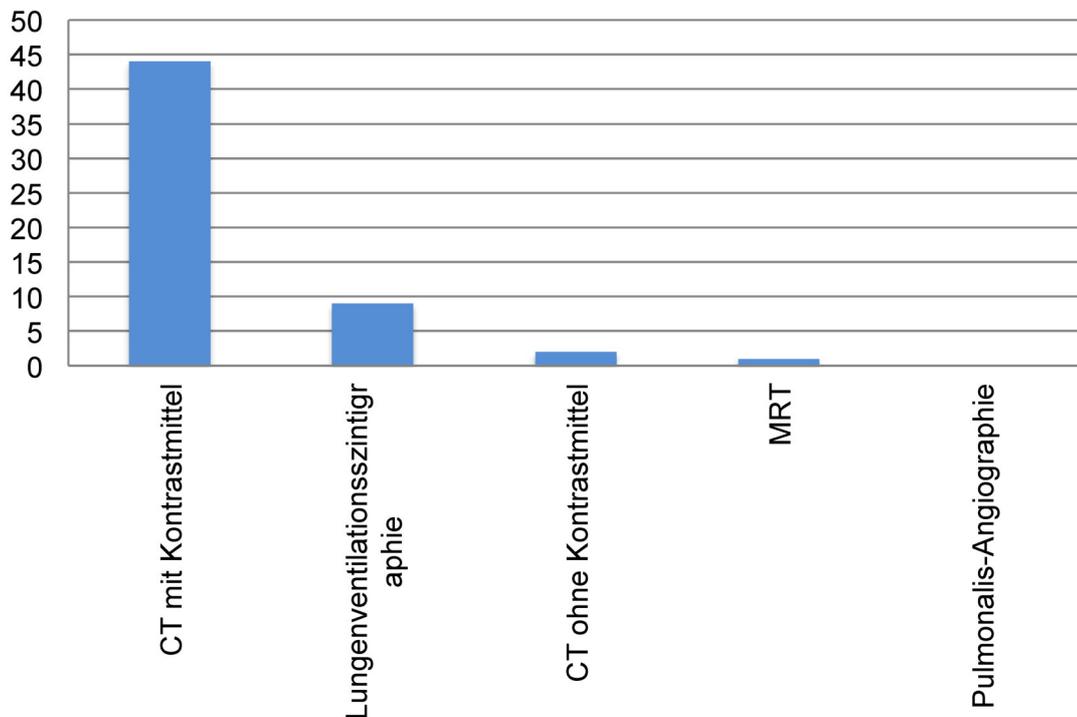


Abbildung 7: Anzahl der diagnostischen Untersuchungen der Lungenembolie

7.6 Therapie der VTE

Die durchschnittliche stationäre Therapiedauer ab dem Tag der Diagnosestellung der TVT bzw. Lungenembolie betrug 13,3 Tage, der Median 8 Tage. 4 Patienten wurden bereits einen Tag nach Diagnosestellung unter Antikoagulation aus der medizinischen Klinik III entlassen oder verlegt. Bei 10 Patienten konnten keine Angaben bezüglich der Therapiedauer erhoben werden.

Medikamente für die Initialtherapie

Initial wurden 39 Patienten aPTT-gesteuert mit unfraktioniertem Heparin (Spritzenpumpe) behandelt, bevor die endgültige antikoagulatorische Therapie festgelegt wurde.

Von den Patienten, die in der Notaufnahme aufgrund einer Thrombose oder Lungenembolie aufgenommen wurden und bei denen die VTE in der Bildgebung bestätigt wurde, erhielten 21 Patienten direkt eine Heparin-Spritzenpumpe. Bei 6 dieser Patienten wurde im Verlauf der Therapie auf niedermolekulares Heparin umgestellt. 10 Patienten aus der Notaufnahme bekamen direkt niedermolekulares Heparin. Bei einem Patienten in der Notaufnahme wurde aufgrund der palliativen Situation gegen eine Therapie entschieden.

54 Patienten (64%) bekamen sofort oder im Verlauf eine Therapie mit niedermolekularem Heparin subkutan, davon mehr als die Hälfte mit Enoxaparin, gefolgt von Tinzaparin und in einem Fall mit Dalteparin (**Tabelle 29**).

Die niedermolekularen Heparine unterscheiden sich in der Dosierung und der Art der Anwendung: Enoxaparin wird als Injektionsdosis zweimal täglich gewichtsadaptiert (1mg / Kg / Körpergewicht) subkutan (s.c.) appliziert. 10 mg Enoxaparin-Natrium enthalten 1.000 Internationale Einheiten (I.E.) anti-Xa (72). Bei 17 von den 30 Patienten, die mit Enoxaparin therapiert wurden, wurde Enoxaparin in korrekter Dosierung und täglich verabreicht. Bei drei dieser Patienten war die Dosis aufgrund der schlechten Nierenfunktion (GFR <20 ml/min) korrekt angepasst worden. Vier Patienten wurden gewichtsadaptiert überdosiert, sieben Patienten unterdosiert (**Tabelle 30** und **Tabelle 31**)

Tinzaparin wird einmal täglich gewichtsadaptiert (175 I.E. Anti-Xa pro kg Körpergewicht; 1ml=20.000 I.E. Anti-Xa) s.c. verabreicht (73). Im Unterschied zu Enoxaparin ist bei Tinzaparin keine Dosisreduktion bei eingeschränkter Nierenfunktion erforderlich, jedoch sollte bei einer Kreatinin-Clearance von <30 ml / min die Anti-Xa-

Aktivität überprüft werden (73). 15 Patienten wurden somit korrekt gewichtsadaptiert therapiert. Sieben Patienten wurden mit Tinzaparin überdosiert, ein Patient unterdosiert (**Tabelle 30** und **Tabelle 31**).

Dalteparin muss ebenso gewichtsadaptiert dosiert werden (200 I.E./kg Körpergewicht; nicht mehr als 18.000 I.E. pro Tag) und wird einmal täglich subkutan verabreicht. Bei Niereninsuffizienz soll die Dosierung durch regelmäßiges Anti-Xa Monitoring angepasst werden und bei Thrombozyten <50 G/L pausiert werden (74). Ein Patient, der Dalteparin bekommen hat, war sowohl niereninsuffizient als auch thrombozytopenisch mit unter 50 G/L. Der Patient hat off-label eine Dosis von 2.500 IE bei 101 kg Körpergewicht bekommen.

Ein Patient wurde mit Phenprocoumon behandelt. Dieser Patient lag mit einem INR von 2,4 im therapeutischen Bereich. Neue Antikoagulantien (orale Thrombin- und Xa- Antagonisten) kamen in der initialen Therapie nicht zum Einsatz. Bei keinem der Patienten kamen eine Lyse-Therapie, ein „V.-Cava Filter“ oder die Thromb-oder Embolektomie zum Einsatz.

Tabelle 29: Endgültige medikamentöse Therapie der venösen Thromboembolien

Therapie Thrombose	
Durchschnittliche Therapiedauer	13,3 Tage
UFH	24 Patienten
Niedermolekulares Heparin	54 Patienten
Enoxaparin	30 Patienten
Tinzaparin	23 Patienten
Dalteparin	1 Patient
Fondaparinux	0 Patienten
Phenprocoumon	1 Patienten
Orale Xa-Inhibitoren: z.B. Rivaroxaban	0 Patienten
Thrombininhibitoren: z.B. Dabigatran	0 Patienten
Danaparoid	0 Patienten
Keine Therapie	1 Patient
Keine Angaben	5 Patienten

Von den 24 Patienten, die dauerhaft mit unfraktioniertem Heparin therapiert wurden (**Tabelle 29**), hatten 16 Patienten eine Lungenembolie.

Tabelle 30: Angaben zur korrekten Dosierung bezogen auf 80 Patienten

	Summe	Korrekt ge- wichts- und GFR- adap- tiert	Gewichts- adaptiert unterdosiert	Gewichts- adaptiert überdo- siert
Enoxaparin:	30*	17	7	4
Heparin Perfusor®:	24	24	0	0
Tinzaparin:	23	15	1	7
Dalteparin:	1	0	1	0
Phenprocoumon:	1	1	0	0
Keine Therapie:	1	0	0	0

*Bei 2 Patienten mit Enoxaparin war kein Gewicht dokumentiert

Tabelle 31: Abweichungen von der vorgegebenen Antikoagulation

Medikament	Korrekt dosiert	Gewichtsadaptiert		Gewichtsadaptiert un- terdosiert	
		0,1 ml	>0,1 ml	0,1 ml	>0,1 ml
Enoxaparin	17	3	1	3	4
Tinzaparin	15	4	3	1	0

Im Rahmen der Therapie der TVT waren bei 38 der 55 Patienten mit TVT (69%) Mobilisation durch Physiotherapie in der Akte aufgeführt. Bei 31 Patienten (56%) war die Verordnung von Kompressionsstrümpfen dokumentiert.

Im Rahmen der Therapie der akuten Lungenembolie erhielten 29 der 47 Patienten (62%) Physiotherapie, 26 Patienten (55%) wurden supportiv Kompressionsstrümpfe verordnet.

Komplikationen während der Therapie

Als „major bleeding“ werden lebensgefährliche Blutungen definiert. Darunter fallen fatale Blutungen, symptomatische Blutungen intrakranial, retroperitoneal, intraartikulär, im Perikard oder intramuskulär mit Ausbildung eines Kompartmentsyndroms. Auch Blutungen, die einen Abfall des Hämoglobinwertes um 2 g/dl oder mehr, oder Blutungen, welche zur Notwendigkeit von Transfusionen von zwei oder mehr Erythrozytenkonzentraten führen, werden als „major bleeding“ gezählt. Zudem gehören

auch intra- und perioperative Blutungen und Blutungen, die einen weiteren operativen Eingriff im Anschluss an die ursprüngliche Operation bedingen, zu den Major bleedings (75-77). Kürzliches „major bleeding“, Niereninsuffizienz (Kreatinin Clearance von <30 ml/min), Immobilität von mehr als 4 Tagen, Metastasen und ein Körpergewicht von <60 kg sind Risikofaktoren für die Entwicklung der Komplikation des „major bleeding“ (8).

Im Patientenkollektiv wurden keine Komplikationen im Sinne eines „major bleeding“ beobachtet. Ein Patient hatte mehrere Gerinnungstherapie-induzierte Blutungskomplikation im Sinne eines „minor bleeding“. Diese äußerten sich in rezidivierenden endotrachealen Mikroblutungen, einem linksseitigem Thoraxwandhämatom, Hämatom im rechten Musculus Iliacus und obturatorius internus, sowie Einblutung in die Schrittmachertasche.

7.7 Fortführung der medikamentösen Antikoagulation

76 Patienten erhielten im Arztbrief die Empfehlung, die Antikoagulation nach der Entlassung aus dem Klinikum Großhadern weiterzuführen. Bei 3 Patienten stand explizit im Arztbrief, dass die Antikoagulation dauerhaft erfolgen soll. Bei einem Patienten wurde wegen des schwerwiegenden onkologischen Grundleidens auf eine Antikoagulation verzichtet. Bei zwei Patienten wurde auf die Fortführung der Antikoagulation im Arztbrief nicht eingegangen.

Den meisten Patienten (44%) wurde nach der Entlassung aus der stationären Behandlung die Fortführung der Antikoagulation mit Enoxaparin s.c. empfohlen, gefolgt von Tinzaparin (34%) (**Tabelle 32**).

Tabelle 32: Empfohlene Medikation bei Entlassung

Medikament	Anzahl Patienten (N)	Prozentualer Anteil (N=76)
Unfraktioniertes Heparin	3	4
Niedermolekulares Heparin	61	80
Enoxaparin	33	44
Tinzaparin	26	34
Certoparin-Natrium	1	1
Dalteparin	1	1
Phenprocoumon	5	7
Rivaroxaban	7	9
Summe	76*	100

*Verstorben: 6 Patienten; Palliative Patienten und daher keine fortgeführte Medikation: 1 Patient, keine Angabe bezüglich der Fortführung der Antikoagulation: 2 Patienten

Bei 2 Patienten, die ein DOAK (Rivaroxaban) bekamen, war die Antikoagulation noch vor Sicherung der Tumordiagnose begonnen worden, da die Tumorsuche erst durch die VTE angestoßen wurden. Eine Patientin hatte einen zunächst positiven Heparin- Induzierte- Thrombozytopenie- Test, sodass die Antikoagulation vorsorglich auf Rivaroxaban umgestellt wurde. Bei einer weiteren Patientin war die Therapie mit anderen Antikoagulantien als „insuffizient“ beschrieben worden. Bei einem Patienten war die Begründung für die Umstellung auf Rivaroxaban die nicht gewährleistete häusliche Versorgungssituation zur sicheren s.c. Applikation. Bei zwei Patienten können keine Rückschlüsse gezogen werden, warum Rivaroxaban gewählt wurde.

Von den 5 mit Phenprocoumon behandelten Patienten hatten vier eine höhergradig eingeschränkte Nierenfunktion. Ein weiterer Patient erlitt eine Lungenembolie bei bekannter Prothrombinmutation. Diesem wurde Phenprocoumon zur dauerhaften Antikoagulation verordnet. Dieser Patient hatte bereits im Jahr 2005 eine tiefe Venenthrombose, die ebenfalls mit Phenprocoumon therapiert wurde.

8 Diskussion

Eine venöse Thromboembolie (VTE) führt zur Unterbrechung und Verzögerung der Therapie einer Tumorerkrankung und erhöht die Mortalität. Um weiteren Schaden vom Patienten abzuwenden, ist es wichtig, eine VTE frühzeitig zu erkennen und bestmöglich zu therapieren (78). Dabei ist leitlinienkonformes Vorgehen in Diagnostik und Therapie gefordert. In einer retrospektiven Studie wurde untersucht und dargestellt, ob die aktuelle Versorgungsrealität in der medizinischen Klinik III des Klinikums Großhadern diesen Anforderungen entspricht.

Die Diagnostik wurde bei den 85 in die Studie eingeschlossenen VTE-Patienten weitgehend leitliniengerecht durchgeführt. Anamneseeerhebung und die Kalkulierung der klinischen Wahrscheinlichkeit erfolgte in allen Fällen. Daraus folgte bei den TVT Patienten der bildgebende Nachweis, bei mehr als der Hälfte der Patienten mittels Duplex / Kompressionssonographie. Durch diese Methode wurden sowohl tiefe Beinvenenthrombosen als auch Katheterthrombosen dargestellt. Das Kontrastmittel-CT wurde zur Diagnostik von tiefen Venenthrombosen, die mit dem Kompressionsultraschall nur bedingt zu beurteilen waren, als Untersuchungstechnik eingesetzt. Zudem wurden im Rahmen des Tumor-Staging nebenbefundlich asymptomatische Thrombosen entdeckt. Das MRT kam nur in Einzelfällen, die Phlebographie kam zur Diagnostik einer tiefen Venenthrombose gar nicht zum Einsatz. Für den Nachweis einer Lungenembolie wird vor allem die mehrschichtige Spiral-CT-Angiographie empfohlen. Diese wurde auch im Klinikum Großhadern vorrangig zur Diagnostik eingesetzt. Nur bei 9 Patienten wurde eine Lungen-Ventilations- / Perfusionsszintigraphie für die Diagnosestellung verwendet, bei 7 Patienten wegen einer gesicherten eingeschränkten Nierenfunktion.

Die Laborbestimmung des D-Dimers zählt leitliniengemäß zur Diagnostik eines thrombovenösen Ereignisses. Die Bestimmung der D-Dimer-Konzentration wurde jedoch im betrachteten Patientenkollektiv nur bei 39% der Fälle angefordert. Der Grund dafür könnte sein, dass bei Tumorpatienten der D-Dimer Wert häufig unspezifisch erhöht und daher nicht besonders aussagekräftig ist. Es ist also nachvollziehbar, dass der D-Dimer Wert nicht in jeden Fall bestimmt wurde. Zudem ist bei zufällig im CT-Staging nachgewiesenen Thrombosen ein solcher Laborwert redundant.

Die Therapie wurde bei den 85 in die Studie eingeschlossenen VTE-Patienten ebenfalls in der Mehrzahl der Fälle leitlinienkonform durchgeführt, jedoch gab es häufiger Abweichungen von den Leitlinien als beim diagnostischen Vorgehen.

Zur Auswertung der Therapie konnten in dieser retrospektiven Studie nur die Dokumentationen der Ärzte und des Pflegepersonals über die verabreichte antikoagulatorische Medikation herangezogen werden ohne Kenntnis der Begründung für die Wahl des Pharmakons, für die angegebene Applikationsmenge und für die Dauer der Verabreichung. Durch das dokumentierte Patientengewicht konnte die gewichtsadaptierte Dosierung überprüft werden, über die Laborparameter die Nierenfunktion und die Thrombozytenzahl. Somit konnten Rückschlüsse auf die Gründe abweichender Dosierungen bei der Applikationsdosis gezogen werden. Beispielsweise ist die Abweichung von der Standarddosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion gut nachvollziehbar. Vor allem die niedermolekularen Heparine wie Enoxaparin wurden aufgrund einer niedrigen GFR der Patienten in verringerter Dosis und somit leitlinienkonform verabreicht.

Insgesamt wurden in der Medizinischen Klinik III des Klinikums Großhadern 57 Patienten korrekt dosiert behandelt. 9 Patienten wurden medikamentös unterdosiert und 11 Patienten überdosiert. In diesen Fällen könnte das Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren Einfluss auf die Überlegungen zur Dosierung genommen haben. Eine Adaptation der Dosis aufgrund von Risikofaktoren wie Chemotherapie, Steroidtherapie, Nikotinabusus, Thrombozytose, zentralen Venenkathetern, Port-Systemen und erheblicher Immobilisation ist in den Leitlinien jedoch nicht erwähnt.

Bei keinem der überdosierten Patienten traten Blutungskomplikationen auf. Der einzige Patient mit Blutungskomplikationen im Sinne von „minor bleeding“ mit rezidivierenden Mikroblutungen und Hämatomen hatte eine aPTT gesteuerte Heparin-Spritzenpumpe (aPTT < 180 s).

In der Fachinformation wird empfohlen, Enoxaparin gewichtsadaptiert zweimal täglich subkutan zu applizieren (72). Die Dosis errechnet sich aus dem Körpergewicht (pro 10 kg Körpergewicht 0,1 ml), wobei ab 5 kg zusätzlichem Gewicht zur nächsten Dosierungsstufe aufgerundet werden soll. 4 Patienten wurden demnach mit Enoxaparin überdosiert, einer davon mit einer Soll / Ist-Differenz von > 0,1 ml. 7 Patienten wurden demnach unterdosiert, 4 davon mit > 0,1 ml Differenz zum empfohlenen Soll.

Tinzaparin wird nach der Fachinformation mit 175 I.E. pro kg Körpergewicht appliziert (73). Bei 7 Patienten wurde Tinzaparin überdosiert, wobei 3 Patienten eine Differenz von $> 0,1$ ml zur empfohlenen Dosis erhielten. 1 Patient wurde unterdosiert, jedoch nicht mit einer Differenz von $> 0,1$ ml zur vorgegebenen Dosis.

Therapieentscheidungen, die von empfohlenen Dosierungen abweichen, sollten schriftlich dokumentiert werden, um diese später nachvollziehen zu können. Ohne diese Informationen kann nur spekuliert werden, dass die Patienten, die eine von der Standarddosis abweichende Dosierung erhalten haben, mindestens einen Risikofaktor aufwiesen, der eine Abänderung der Medikation erforderte.

Es wurde eine exakte Leitlinienadhärenz bei 74% der Patienten bezüglich der medikamentösen Therapie ermittelt. Wenn man eine Unschärfe von 5 kg Körpergewicht bzw. $\pm 0,1$ ml Dosierung erlaubt, waren 69 Patienten korrekt dosiert, was einer Leitlinienadhärenz von 88% entspräche. Die Adhärenz könnte durch die genaue Gewichtsadaptation und die Berücksichtigung des jeweiligen Cut-offs der Dosierung um 14% verbessert werden. Voraussetzung sind gute Kenntnisse des pharmakologischen Wirkstoffs mitsamt seiner Indikationen und Kontraindikationen (Berücksichtigung einer Leber- und Niereninsuffizienz).

Nach der initialen stationären Therapie einer diagnostizierten VTE sollte leitlinienkonform die Antikoagulation für mindestens 3- 6 Monate oder, bei Risikopatienten solange die Tumorerkrankung aktiv ist, fortgeführt werden (17, 34, 79).

Bis auf zwei Patienten ohne dokumentierte Angaben und einem palliativmedizinisch behandelten Patienten wurde bei allen Patienten die Empfehlung der Fortführung der Antikoagulation im Entlassungsbericht gegeben. Dies zeigt, dass die Fortführung der Antikoagulation mittlerweile etabliert ist und dass diese Empfehlung leitlinienadhärent erfolgt. Hierfür wurde bei 80% der Patienten niedermolekulares Heparin empfohlen, da dieses, im Gegensatz zum unfraktionierten Heparin, nicht durch eine intravenöse Infusionsspritzenpumpe (Perfusor®), sondern ein- bis zweimal täglich subkutan verabreicht wird und keine regelmäßigen Laborkontrollen erfordert.

5 Patienten erhielten zur Fortführung der Antikoagulation Phenprocoumon. 7 Patienten wurden auf Rivaroxaban eingestellt, obwohl dieses noch nicht in den aktuellen Leitlinien enthalten ist. Gründe waren unter anderem eine insuffiziente Inhibition des Faktors Xa unter der Therapie mit Tinzaparin, der Verdacht auf heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT), oder die Tatsache, dass die zweimal tägliche Subkutangabe vom Patienten und dessen Angehörigen nicht umgesetzt werden konnte.

Das Klinikum Großhadern weist in den Entlassungsberichten für die weiterbehandelnden Ärzte grundsätzlich darauf hin, dass die Antikoagulation bei einem Thrombozytenwert von unter 50 G/l zu pausieren ist. Die Dauer der fortzuführenden Antikoagulation wurde in den Entlassungsberichten nicht angesprochen. Bei drei Patienten wurde im Entlassungsbericht eine dauerhafte Antikoagulation explizit empfohlen.

Die Inzidenz der VTE im Klinikum Großhadern entspricht der Inzidenz der VTE bei Tumorpatienten in der Literatur. Zusammengefasst ergibt sich die höchste Inzidenz an venösen Thromboembolien in der Literatur bei Lungenkarzinom, Pankreaskarzinom, hämatologischen Erkrankungen (Leukämien / Lymphome / Multiples Myelom), Magenkarzinom, Gehirntumoren, Nierenkarzinom und Ovarialkarzinom (1, 18, 20, 23, 80-83). Seltener führen Mammakarzinom, Ösophaguskarzinom, und endokrine Karzinome zu VTEs (84). In der Medizinischen Klinik III des Klinikums Großhadern waren die häufigsten Tumoren, die zu einer VTE führten Lymphome (14%), Leukämien (13%), Lungenkarzinom (12%), Kolonkarzinom (9%) und Pankreaskarzinom (9%). Diese Verteilung spiegelt wider, dass es sich bei der Medizinischen Klinik III des Klinikums Großhadern um ein hämatologisches Zentrum handelt, das unter anderem auf die Versorgung Leukämie- und Lymphom-erkrankter Patienten spezialisiert ist.

Das dargestellte Patientenkollektiv hat ein durchschnittliches Alter von 65,7 Jahren und weist in vielen Fällen altersbedingte Komorbiditäten auf. Der größte Teil der Patienten befindet sich in der Gruppe der >60 Jährigen (75% der Patienten), was im Zusammenhang mit den onkologischen Grunderkrankungen gesehen werden muss. Damit entspricht die Altersstruktur des betrachteten Patientenkollektivs den Erwartungen. Dennoch fällt auf, dass 25% der Patienten in der Altersgruppe ≤60 Jahre sind. Eine Erklärung dafür ist, dass es sich beim Klinikum Großhadern um ein überregionales universitätsmedizinisches onkologisches Zentrum handelt, dem überdurchschnittlich viele im jüngeren Lebensalter schwer erkrankte Patienten zur Behandlung zugewiesen werden.

Bisher konnte für VTE bei Tumorgeschehen keine geschlechtsspezifisch erhöhte Inzidenz bewiesen werden (81). Auch bei dem betrachteten Patientenkollektiv der Medizinischen Klinik III des Klinikums Großhadern konnte keine Geschlechtertendenz festgestellt werden.

Zu dem im betrachteten Patientenkollektiv vorhandenen Risikoprofil für VTE zählte in absteigender Reihenfolge die Chemotherapie, das Port-System, die Immobilität,

der zentralen Venenkatheter und der Nikotinkonsum. Zudem hatten 25% eine frühere tiefe Venenthrombose und 14% eine frühere Lungenembolie als anamnestischen Risikofaktor. Hormontherapien spielten eine untergeordnete Rolle.

Bei der Datenerhebung wurde Wert darauf gelegt, dass die Datenerfassung systematisch und in der Bewertung konstant erfolgte. Die Datenerfassung basierte auf den Angaben im klinischen Arbeitsplatz-System („KAS“-System) und den handschriftlich geführten Patientenkurven in den Patientenakten, die im Archiv des Klinikums Großhadern zugänglich waren. Darin dokumentiert waren die Patientenstammdaten, Daten zur Art der Tumorerkrankung, Laborparameter, Risikofaktoren, die zur Anwendung gekommenen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen und der endgültige Entlassungsbericht.

Einige Angaben konnten retrospektiv nicht ermittelt werden. Von 5 Patienten konnte die Krankenakte einschließlich der Patientenkurve, in der Begleitmedikation und Dosierung sowie Dauer der Antikoagulation während des stationären Aufenthalts dokumentiert wurde, nicht aufgefunden werden. Bei einem weiteren Patienten konnte nur die Notfallakte mit den Angaben über die initiale Antikoagulation aufgefunden werden. Die Qualität und Ausführlichkeit der Dokumentation von Krankheitsverlauf und die Nachvollziehbarkeit von Therapieentscheidungen waren in den eingesehenen Patientenakten sehr unterschiedlich. Die retrospektive Datenerfassung führt zu partiellen Informationsverlusten, denn retrospektiv konnten z.B. die Angaben, ob eine VTE symptomatisch war und deshalb bildgebende Maßnahmen initiiert wurden oder ob die VTE beim allgemeinen Staging im CT zufällig auffällig wurde, nur begrenzt ermittelt werden. Durch die in den letzten Jahren verbesserte Diagnostik werden früher und häufiger asymptomatische VTEs im Rahmen des Stagings der Tumorerkrankung entdeckt (83, 85, 86). Dieses führt zu einer früheren Therapie, lässt aber auch die Anzahl der diagnostizierten tumorassoziierten VTEs stark ansteigen. Bei 15 Patienten der betrachteten Population wurde im Jahr 2013 eine Thrombose oder Lungenembolie zufällig entdeckt und konnte somit frühzeitig medikamentös therapiert werden, bevor sie klinisch symptomatisch wurde. Gehäuft bestand bei den nicht symptomatischen, zufällig entdeckten VTE eine Verbindung zur Anlage eines Port-System oder eines zentralen Venenkatheters (ZVK). Auch in der Literatur wird beschrieben, dass besonders Katheter-assoziierte Thrombosen asymptomatisch sind und im CT Staging entdeckt werden (24). Dieses wird durch die Ergebnisse im Klinikum Großhadern bestätigt. Die Tatsache, ob eine VTE symptomatisch ist oder nicht, beeinflusst nicht die Mortalitätsrate der Patienten. Daher müssen symptomatische und nicht symptomatische VTE in gleicher Weise thera-

piert werden (3). Vor diesem Hintergrund ist zu überlegen, ob nicht ein besonderes Augenmerk bei Tumorpatienten mit Port- oder ZVK-Anlage auf die Diagnose von klinisch unauffälligen Kathetherthrombosen gelegt werden muss, um diese frühzeitig zu erkennen und gezielt zu therapieren.

In der Literatur finden sich wenige Publikationen, die sich mit der Leitlinienadhärenz von hämato-onkologischen Zentren in Bezug auf die Therapie von VTE befassen. In einer US-amerikanischen Studie, dokumentiert in Colorado und veröffentlicht im Jahr 2015, wurde eine Leitlinienadhärenz bezüglich der Therapie von VTE von 95% beschrieben. Die Studie war jedoch nicht auf Patienten mit onkologischen Grunderkrankungen beschränkt. In der Mehrzahl der Fälle wurde initial mit niedermolekularem Heparin (Enoxaparin) therapiert (87).

Eine ältere nationale US-amerikanische Kohorten - Studie zur Adhärenz der Therapie von VTE aus dem Jahr 2005 beschreibt eine geringere Adhärenz an die damaligen Leitlinien. Dies betrifft vor allem die Dauer der Antikoagulation, die von den Empfehlungen der Leitlinien abweicht. Hier waren 27,4% der eingeschlossenen Patienten Tumorpatienten (88).

Eine Studie aus 9 Schweizer Kliniken, veröffentlicht im Jahr 2014, zur Leitlinienadhärenz beschreibt eine sehr variable Leitlinienadhärenz bezüglich der medikamentösen VTE Therapie zwischen den einzelnen Kliniken zwischen 79% und 94% für die parenterale Antikoagulation (89).

In den vorgenannten Studien wurde lediglich die Leitlinienadhärenz bezüglich der Therapie beschrieben, zur Leitlinienadhärenz der Diagnostik fanden sich keine Angaben.

Da bisher nur vereinzelte Publikationen über die Leitlinienadhärenz bezüglich Diagnostik und Therapie der VTE bei Tumorpatienten veröffentlicht wurden, war es von Interesse die derzeitige Versorgungsrealität im Klinikum Großhadern zu erfassen.

Zur Auswahl des Patientenkollektives wurden die ICD-Kodierungen, die eine venöse Thromboembolie oder eine Lungenembolie kennzeichnen, genutzt. Einige Patienten, die initial die ICD-Kodierungen I.26, I.80, I.81, I.82 und I.67.6 erhalten hatten, konnten letztlich nicht in die Studie eingebracht werden, da durch undifferenzierte ICD-Kodierungen nicht zwischen „akutem Ereignis“ und „Zustand nach Ereignis“ unterschieden worden war. Somit wurden primär etliche Patienten identifiziert, bei denen zwar anamnestisch ein „Zustand nach VTE“ bestand (teilweise Jahre zurückliegend), die jedoch im betrachteten Aufenthaltszeitraum 2013 aus anderen Grün-

den stationär aufgenommen worden waren. Diesen Patienten war wegen der VTE-Anamnese erneut eine ICD-Kodierung für eine VTE zugeordnet worden, welche sich jedoch nicht auf den aktuellen stationären Aufenthalt bezog. Daher wurden diese Patienten aus der Studie ausgeschlossen. Weitere 52 Patienten waren primär aufgrund einer idiopathisch aufgetretenen VTE in der Medizinischen Klinik III in Behandlung, obwohl bei ihnen kein Tumorleiden vorlag. Auch diese wurden nicht in die Studie eingeschlossen, da ausschließlich die Leitlinienadhärenz bei tumor erkrankten Patienten untersucht werden sollte. Zukünftige Studien bezüglich der Diagnostik und Therapie von Patienten und der Versorgungsforschung würden durch exakte und differenzierte Kodierung vereinfacht.

In den Patientenakten wurden teilweise nur lückenhaft anamnestische Angaben bezüglich thromboembolischer Ereignisse innerhalb der Familie, früherer Thromboembolien, Thrombophilien oder zum Nikotinkonsum dokumentiert. Auch waren in manchen Fällen die Körpergröße und das aktuelle Gewicht des Patienten weder im ärztlichen Aufnahmebogen noch in der von den Pflegenden ausgefüllten Patientenkurve erfasst. Dieses macht Angaben bezüglich des BMI sowie der korrekten Dosierung der Antikoagulation nicht nachprüfbar. Die Dokumentation dieser Patientendaten sollte optimiert werden, um die Nachvollziehbarkeit zu erleichtern.

Seit Ende 2012 erhielten auch die neuen direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) die Zulassung zur primären Therapie von venösen Thromboembolien und Lungenembolien. Der Vorteil der DOAKs besteht in der oralen Gabe und dem schnellen Wirkungseintritt ähnlich den Heparinen. Es entfällt die prokoagulatorische Anfangsphase der Vitamin K-Antagonisten. Bei kurzfristigem Absetzen wird durch die kurze Halbwertszeit von 7-11 Stunden (Rivaroxaban) (65), bzw. 14-17 Stunden (Dabigatran) (90) eine normale Gerinnungsaktivität wieder hergestellt. Zusätzlich muss keine spezifische Diät eingehalten werden. Aufgrund der fixen Dosierungen müssen keine routinemäßigen Laborkontrollen zur Bestimmung des INR-Wertes bzw. der aPTT erfolgen. Lediglich die Nierenfunktion (GFR) sollte bekannt sein. Insgesamt haben alle DOAKs ein geringeres potenzielles Risiko von schwerwiegenden Interaktionen im Vergleich zu Vitamin K-Antagonisten (91). DOAKs wie Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban sind einer Antikoagulation mit Heparinen ähnlich, da diese Präparate durch Faktor-Xa-Hemmung wirken und eine schnelle Kinetik haben. Der einzige Vorteil des Heparins besteht in der Möglichkeit, mit Protaminsulfat ein Antidot zur Verfügung zu haben.

Nachteile der DOAKs sind, dass bei Niereninsuffizienz die Dosis reduziert werden muss und bei einer GFR < 25 - 30 ml/min. die Anwendung kontraindiziert ist. Es gibt aktuell keinen einfach verfügbaren Test zur direkten Spiegelbestimmung im Blut zur Kontrolle der effektiven Therapie, der präoperativ oder zur Ursachenfindung bei Blutungen eingesetzt werden kann. Die Wirkung kann aber über eine Bestimmung der Anti-Xa-Aktivität abgeschätzt werden. Derzeit ist noch kein Antidot bei Blutungskomplikationen verfügbar. Des Weiteren sind die Kosten der DOAKs deutlich höher als die der Vitamin K-Antagonisten.

Zurzeit besteht noch keine ausreichende Studienlage für den Einsatz von DOAKs auch in der Therapie von VTE bei Tumorpatienten. Bei Tumorpatienten können durch vorhandene Komorbiditäten oder Komedikationen Veränderungen im Plasmaspiegel des DOAK auftreten, die die zuverlässige Wirkung beeinflussen können. Hierzu zählt z.B. die gestörte gastrointestinale Absorption des Medikamentes durch Diarrhöen und Mucositiden, gestörte Darmmotilität, ebenso Nausea und Erbrechen als Nebenwirkung von Chemotherapien (8) oder eine eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion. Auch kann eine mögliche Interaktion der Chemotherapeutika und Immunsuppressiva mit dem DOAK aufgrund ihrer Metabolisation nicht genau abgeschätzt werden (78, 91). Das Medikament kann nicht an Thrombozytopenien angepasst werden, was das Risiko möglicher Blutungskomplikationen erhöht. Studien zum Gebrauch von DOAKs bei tumorassoziierter VTE werden erwartet, bisher werden DOAKs deshalb nicht für tumorassoziierte venöse Thromboembolien empfohlen (6, 8, 78).

Um die Wahrscheinlichkeit einer VTE besser klinisch einschätzen zu können, haben Khorana et al. einen prädiktiven Score entwickelt (62, 92). Er quantifiziert das Risiko, mit dem ein Tumorpatient im Laufe der Chemotherapie eine symptomatische VTE bekommen wird (**Tabelle 33**). Eingeteilt werden die Patienten dann in Gruppen mit hohem Risiko (mehr oder genau 3 Punkte), mittlerem (1-2 Punkte) und geringem Risiko (0 Punkte) für eine Chemotherapie-assoziierte VTE. Die Raten an symptomatischen VTE waren in der Khorana et al Studie 0,8% bei geringem Risiko, 1,8% bei mittlerem Risiko und 7,1% bei hohem Risiko (62).

Tabelle 33: Prädiktiver VTE Score von Khorana et al.

Patienteneigenschaften	Risikoscore
Art der Tumorerkrankung	
Stark erhöhtes Risiko einer VTE (Magenkarzinom, Pankreaskarzinom)	2
Erhöhtes Risiko einer VTE (Lungenkarzinom, Lymphom, gynäkologische Tumoren, Urothelkarzinom, Hodenkarzinom)	1
Thrombozytenzahl vor der Chemotherapie 350 G/l oder höher	1
Hämoglobinwert unter 10 g/dl oder Erythropoese stimulierende Faktoren	1
Leukozytenzahl vor der Chemotherapie 11 G/l oder höher	1
Body mass index 35 kg/m ² oder höher	1

Ab einem quantifizierten Risikoscore von größer / gleich 3 sollen die Vor- und Nachteile der ambulanten Antikoagulation für den jeweiligen Patienten abgewogen werden (18). Zudem sollten diese Patienten regelmäßig auf klinische Symptome einer VTE untersucht, sowie bei den Stagings auf VTE geachtet werden. Dieser prädiktive Score erleichtert die Entscheidung zur ambulanten Antikoagulation für den behandelnden Arzt sowohl in der Klinik als auch in der außerklinischen Versorgung und sichert damit die bestmögliche Therapie für den Patienten.

Da viele Tumore einen hohen Gehalt an Tissue Factor (TF) exprimieren, wird vermutet, dass ein Zusammenhang zwischen TF und der Hyperkoagulabilität bei Tumorpatienten, Metastasenbildung, Tumorwachstum und der Angiogenese besteht und dass TF das Entstehen einer VTE fördern kann (37). Krebspatienten, die eine VTE entwickeln, haben, im Gegensatz zu onkologischen Patienten, die keine VTE entwickeln, schon Monate vor dem Auftreten einer VTE eine erhöhte Tissue Factor / Faktor VIIa koagulatorische Aktivität. Derzeit wird daran geforscht, ob in Zukunft die „Tissue Factor“ - Aktivität schon vorher gemessen werden kann und als prognostischer Faktor für die Einschätzung der VTE-Wahrscheinlichkeit verwendet werden kann (37, 93).

Um eine ambulante VTE Prophylaxe bzw. die Sekundärtherapie bestmöglich zu koordinieren, wäre es wünschenswert, die Zusammenarbeit des stationären und des ambulanten Bereiches in Form der betreuenden Hausärzte und niedergelassenen Onkologen eng zu verzahnen. Außerdem sollten Tumorpatienten und Angehörige über das Krankheitsbild und Symptome einer VTE (Beinumfangszunahme,

Schmerzen im Bein, plötzlicher Brustschmerz, erschwertes Atmen) und über lebensbedrohliche Komplikationen ausreichend aufgeklärt werden (3, 18), um eine VTE früh zu erkennen und schnell handeln zu können.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass im Klinikum Großhadern in Diagnostik und Therapie eine hohe Leitlinienadhärenz besteht. Bekannte Gründe für das Abweichen von Leitlinien sind beispielsweise die schnelle Entwicklung und kurze Halbwertszeit neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse und deren Verbreitung, die eine schnelle Änderung früherer gewohnter Therapiekonzepte erfordert. Zudem muss immer auch der individuelle Patientenwunsch bezüglich der Therapie berücksichtigt werden (94). Eine 100%ige Leitlinienadhärenz kann in der Medizin nicht erreicht werden, da es immer die Möglichkeit geben muss, begründete Einzelfallentscheidungen leitlinienabweichend zu treffen. Insbesondere das Fachgebiet der Onkologie mit seinen komplexen Krankheitsbildern erfordert im Einzelfall Anpassungen mit dem Ziel, die Patientenversorgung zu optimieren. Das Ergebnis dieser Studie muss unter dem Aspekt gesehen werden, dass es sich beim Klinikum Großhadern um ein führendes forschendes universitäres Behandlungszentrum handelt. Daher ist zu erwarten, dass eine hohe Kompetenz in der Anwendung von leitlinienkonformen Therapien vorhanden ist und Aktualisierungen der Leitlinien schnell umgesetzt werden. Ob in kleineren peripheren Einrichtungen der Krankenversorgung ein ähnlich leitlinienkonformes Vorgehen praktiziert wird, muss noch untersucht werden.

9 Zusammenfassung / Ausblick

Im Jahr 2013 wurden in der Medizinischen Klinik III des Klinikums Großhadern 85 Patienten mit den ICD Kodierungen I.26, I.80, I.81, I.82 und I.67.6, die für eine VTE stehen, und aktiver onkologischer Erkrankung stationär behandelt. Ziel dieser Dissertation war die Darstellung dieses Patientenkollektivs und die Überprüfung der Leitlinienadhärenz bei Diagnostik und Therapie. Es zeigte sich kein Geschlechterbias. Das durchschnittliche Alter betrug 65,7 Jahre. Die häufigsten Krankheitsbilder waren das Lymphom (14%), gefolgt von der Leukämie (13%) und dem Bronchialkarzinom (12%). Bei 48 % der Patienten waren zu dem Dokumentationszeitpunkt Metastasen bekannt, wobei Lymphknotenmetastasen mit 21% am häufigsten waren.

Das Risikoprofil bezüglich der Entwicklung eines thromboembolischen Ereignisses wurde zusätzlich zur onkologischen Erkrankung bestimmt. Neben dem stationären Aufenthalt als solchem gliederten sich die weiteren Risikofaktoren wie folgt: 11% der Patienten litten an Diabetes mellitus, 44% hatten eine eingeschränkte Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min), 44% hatten eine kardiale und 14% eine pulmonale Komorbidität. 12% der Patienten hatten einen Body Mass Index (BMI) von 30 kg/m² oder mehr. Bei 25% der Patienten war anamnestisch eine tiefe Venenthrombose bekannt und 14% der Patienten hatten in der Anamnese eine Lungenembolie verzeichnet. Der Anteil der Betroffenen mit bekanntem Nikotinkonsums betrug 22%. 4% der Patienten hatten eine Prothrombinmutation, 2% eine Faktor V-Leiden Mutation.

7% (6 Patienten) verstarben während des Krankenhausaufenthaltes, zwei davon unmittelbar infolge der Lungenembolie.

Aufgrund der Tumorerkrankung wurden 48% der Patienten einer operativen Versorgung unterzogen (5% davon während des dokumentierten Aufenthaltes), 75% erhielten eine Chemotherapie (52% davon während des dokumentierten Aufenthaltes) und 36% erhielten eine Strahlentherapie (16% davon während des dokumentierten Aufenthaltes). Während des beobachteten stationären Aufenthaltszeitraums wurde bei 24% der Patienten ein zentraler Venenkatheter angelegt; 40% der Patienten waren zu dem Zeitpunkt mit einem Portsystem versorgt. 28% erhielten während des beobachteten Krankenhausaufenthaltes Erythrozytenkonzentrate, 12% erhielten Thrombozytenkonzentrate, 4% Fresh Frozen Plasma.

Die Zuweisung in die Medizinische Klinik III erfolgte bei 48% über die Notaufnahme, 19% der Patienten wurden aus einem anderen Krankenhaus verlegt bzw. aus einer anderen medizinischen Abteilung, 17% waren elektiv aufgenommen worden. 2% der Patienten wurden direkt vom Hausarzt eingewiesen. Bei 14% gab es keine Angabe bezüglich der Zuweisung. Der durchschnittliche Krankenhausaufenthalt betrug 17,5 Tage, der Median lag bei 10 Tagen. 14% der Patienten wurden zeitweise auf der Intensivstation versorgt. 32% der Patienten hatten eine medikamentöse antikoagulatorische Thrombose-Prophylaxe vor der diagnostizierten VTE erhalten.

45% der Patienten wiesen eine tiefe Venenthrombose auf, bei 35% wurde primär eine Lungenembolie diagnostiziert und bei 20% war sowohl eine tiefe Venenthrombose als auch eine Lungenembolie nachweisbar. Bei 7% der Patienten wurde während der Therapie der VTE die Tumorerkrankung erstdiagnostiziert. 18% der VTE waren asymptomatisch und wurden im Rahmen des Tumorstagings entdeckt. Hierunter waren beispielsweise Thrombosen der V. jugularis interna, der Pfortader, V. brachiocephalica und der V. cava. Zur Diagnostik der tiefen Venenthrombose wurde bei 55% der Patienten eine Farbduplex-Kompressionssonographie durchgeführt. 28% der Patienten erhielten ein CT mit Kontrastmittel. 52% der Patienten bekamen ein CT mit Kontrastmittel zur Diagnose der Lungenembolie und 11% eine Lungen-Ventilations / Perfusionsszintigraphie.

Von den Patienten mit vollständigen Daten erhielten 68% im Verlauf der Therapie subkutan niedermolekulares Heparin, 30% unfraktioniertes Heparin intravenös per Perfusor® oder subkutan. Eine orale Antikoagulation war die Ausnahme.

Die meisten Patienten wurden mit unfraktioniertem (UFH) oder niedermolekularem (NMH) Heparin behandelt. Die Vorteile von niedermolekularem Heparin sind, dass keine zwingenden Laborkontrollen zur Spiegelbestimmung erforderlich sind sowie ein geringes Risiko für eine heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT). Zusätzlich zur Therapie der tumorassoziierten tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie wird vermutet, dass die Antikoagulation der VTE mit Heparin auch das weitere Fortschreiten des Tumorwachstums und die Metastasierung des Tumors hemmt (3, 95). Von niedermolekularem Heparin wird vermutet, dass es zusätzlich auch die Angiogenese hemmt. Dies könnte sich positiv auf das Überleben der Patienten auswirken (3, 61). Nachteil des NMH ist die renale Eliminierung, die längere Halbwertszeit und die lediglich partielle Antagonisierbarkeit mit dem Antidot Protamin (5). In Zukunft könnten auch die direkten oralen Antikoagulantien (DOAKs) eine Alternative darstellen.

Die Therapie der venösen Thromboembolien im Klinikum Großhadern erfolgte sowohl in der Primärtherapie als auch in der Sekundärprophylaxe überwiegend leitlinienkonform. Die Antikoagulation der Patienten erfolgte sowohl gewichtsadaptiert als auch unter Berücksichtigung von Nierenfunktionseinschränkungen und Gerinnungsstörungen wie Thrombozytopenien. 74% der Patienten wurden korrekt gewichtsadaptiert therapiert. Wenn eine Abweichung von 5 kg Patientengewicht bzw. +/- 1ml der Applikationsmenge als zulässig angenommen wird, was bei den großen Schwankungen in der Gewichtsdocumentation vertretbar ist, wurde die Medikation bei 69 von 78 Patienten mit vollständigen Daten korrekt dosiert. Ein Patient mit Enoxaparin war gewichtsadaptiert überdosiert, vier unterdosiert. Bei der Therapie mit Tinzaparin waren drei Patienten überdosiert. Damit wurde eine Leitlinienadhärenz in der Therapie von 88% erreicht. In der Sekundärprophylaxe wurde ebenfalls eine hohe Leitlinienadhärenz erreicht mit einer Empfehlung für NMH in 80% der Fälle mit begründeten Ausnahmen.

Teilaspekte dieser Studie wurden auf der 59. Gesellschaft für Thrombose – und Hämostaseforschung (GTH) Jahrestagung 2015 in Düsseldorf (96) sowie auf dem 32. Deutschen Krebskongress 2016 in Berlin (97) in Form eines Posters präsentiert.

10 Quellenverzeichnis

1. Mandala M, Clerici M, Corradino I, Vitalini C, Colombini S, Torri V, et al. Incidence, risk factors and clinical implications of venous thromboembolism in cancer patients treated within the context of phase I studies: the 'SENDO experience'. *Ann Oncol.* 2012;23(6):1416-21.
2. Chee CE, Ashrani AA, Marks RS, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ, 3rd, et al. Predictors of venous thromboembolism recurrence and bleeding among active cancer patients: a population-based cohort study. *Blood.* 2014;123(25):3972-8.
3. Kuderer NM, Lyman GH. Guidelines for treatment and prevention of venous thromboembolism among patients with cancer. *Thrombosis Research.* 2014;133:S122-S7.
4. Gil-Bernabe AM, Lucotti S, Muschel RJ. Coagulation and metastasis: what does the experimental literature tell us? *Br J Haematol.* 2013;162(4):433-41.
5. Streiff MB. Anticoagulation in the management of venous thromboembolism in the cancer patient. *J Thromb Thrombolysis.* 2011;31(3):282-94.
6. Farge D, Debourdeau P, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost.* 2013;11(1):56-70.
7. Diaz AH, Rodgers GM, Gilreath JA. Enoxaparin once daily vs. twice daily dosing for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: a literature summary. *J Oncol Pharm Pract.* 2012;18(2):264-70.
8. Carrier M, Khorana AA, Zwicker J, Noble S, Lee AY, Subcommittee on Haemostasis, et al. Management of challenging cases of patients with cancer-associated thrombosis including recurrent thrombosis and bleeding: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2013;11(9):1760-5.
9. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(2):146-53.
10. Furie B, Furie BC. In vivo thrombus formation. *J Thromb Haemost.* 2007;5 Suppl 1:12-7.
11. Dalen JE. Should patients with venous thromboembolism be screened for thrombophilia? *Am J Med.* 2008;121(6):458-63.
12. Minar E. Gerinnungsinhibition bei venöser Thromboembolie. Bremen: Uni-Med Science, ; 2014.

13. Nüllen H, Noppeney, T., Diehm, C. . VTE - Venöse Thromboembolien: Springer Medizin; 2014.
14. Wells P, Anderson D. The diagnosis and treatment of venous thromboembolism. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013:457-63.
15. Raskob GEA, P; Blanco A.N, Buller, H; Gallus, A; Hunt, B.J.; Hylek, E.M; Kakkar, A,; Konstantinides SVM, M; Ozaki, Y; Wendelboe, A; Weitz, J.I. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. J Thromb Haemost. 2014;12(10):1580-90.
16. Khorana AA. Risk assessment for cancer-associated thrombosis: What is the best approach? Thrombosis Research. 2012;129:S10-S5.
17. Pabinger I, Alt-Epping B, Demarmels Biasiutti F, Langer F, Wörmann BJ, Riess H. Venöse Thromboembolien (VTE) bei Tumorpatienten - Leitlinie DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. . 2011.
18. Khorana AA, McCrae KR. Risk stratification strategies for cancer-associated thrombosis: an update. Thrombosis Research. 2014;133:S35-S8.
19. Connolly GC, Francis CW. Cancer-associated thrombosis. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013:684-91.
20. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. J Thromb Haemost. 2013;11(2):223-33.
21. Agnelli G. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. New England Journal of Medicine. 2012.
22. Khorana AA. Cancer and coagulation. Am J Hematol. 2012;87 Suppl 1:S82-7.
23. Dipasco PJ, Misra S, Koniaris LG, Moffat FL, Jr. Thrombophilic state in cancer, part I: biology, incidence, and risk factors. J Surg Oncol. 2011;104(3):316-22.
24. Murray J, Precious E, Alikhan R. Catheter-related thrombosis in cancer patients. Br J Haematol. 2013;162(6):748-57.
25. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. Arch Intern Med. 2000;160(6):809-15.
26. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. JAMA. 2005;293(6):715-22.
27. Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, Osanto S, van der Meer FJ, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. J Thromb Haemost. 2006;4(3):529-35.

28. Noble S, Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer*. 2010;102 Suppl 1:S2-9.
29. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2007;5(3):632-4.
30. Otten H-MMB, Prins MH. Venous Thromboembolism and Occult Malignancy. *Thrombosis Research*. 2001;102(6):V187-V94.
31. Dewdney SB, Benn T, Rimel BJ, Gao F, Saad N, Vedantham S, et al. Inferior vena cava filter placement in the gynecologic oncology patient: A 15-year institutional experience. *Gynecol Oncol*. 2011;121(2):344-6.
32. Shaboodien R, Stansby G, Hunt BJ, Agarwal R. Unprovoked venous thromboembolism: assess for cancer. *The Lancet Oncology*. 2012;13(10):973-4.
33. Piccioli A, Lensing AW, Prins MH, Falanga A, Scannapieco GL, Ieran M, et al. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost*. 2004;2(6):884-9.
34. Blättler WG, H; Hach-Wunderle, V; , Konstantinides SN, Th; Pillny, M; Riess, H; Schellong, S; Stiegler, H; Wildberger, J.E; . Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Angiologie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. 2010.
35. Monreal M, Lensing AW, Prins MH, Bonet M, Fernandez-Llamazares J, Muchart J, et al. Screening for occult cancer in patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2004;2(6):876-81.
36. Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, al.: Physiologie: 2. Auflage Thieme Verlagsgruppe, Stuttgart, New York, Delhi, Rio; 2012. 830 p.
37. Kasthuri RS, Taubman MB, Mackman N. Role of tissue factor in cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(29):4834-8.
38. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 2002;162(7):747-56.
39. Stein PD. d-Dimer for the Exclusion of Acute Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Annals of Internal Medicine*. 2004;140(8):589.
40. Haas FJ, Schutgens RE, Biesma DH. An age-adapted approach for the use of D-dimers in the exclusion of deep venous thrombosis. *Am J Hematol*. 2009;84(8):488-91.
41. Sampson FC, Goodacre SW, Thomas SM, van Beek EJ. The accuracy of MRI in diagnosis of suspected deep vein thrombosis: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2007;17(1):175-81.

42. Thomas SM, Goodacre SW, Sampson FC, van Beek EJ. Diagnostic value of CT for deep vein thrombosis: results of a systematic review and meta-analysis. *Clin Radiol*. 2008;63(3):299-304.
43. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):454S-545S.
44. Aschwanden M, Labs KH, Engel H, Schwob A, Jeanneret C, Mueller-Brand J, et al. Acute deep vein thrombosis: early mobilization does not increase the frequency of pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2001;85(1):42-6.
45. Imberti D, Ageno W, Manfredini R, Fabbian F, Salmi R, Duce R, et al. Interventional treatment of venous thromboembolism: a review. *Thromb Res*. 2012;129(4):418-25.
46. Abdel-Razeq H, Mansour A, Ismael Y, Abdulelah H. Inferior vena cava filters in cancer patients: to filter or not to filter. *Ther Clin Risk Manag*. 2011;7:99-102.
47. Brandjes DPM, Büller HR, Heijboer H, Huisman MV, de Rijk M, Jagt H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *The Lancet*. 1997;349(9054):759-62.
48. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thrombosis and Haemostasis*. 2007.
49. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann J-F, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *The Lancet*. 2008;371(9610):387-94.
50. Schellhaass A, Walther A, Konstantinides S, Bottiger BW. The diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(34-35):589-95.
51. Owaidah T, AlGhasham N, AlGhamdi S, AlKhafaji D, B. A, Zeitouni M, et al. Evaluation of the usefulness of a D dimer test in combination with clinical pretest probability score in the prediction and exclusion of Venous Thromboembolism by medical residents. *Thromb J*. 2014;12(1):28.
52. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35(43):3033-69, 69a-69k.
53. Shen JH, Chen HL, Chen JR, Xing JL, Gu P, Zhu BF. Comparison of the Wells score with the revised Geneva score for assessing suspected pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2015.
54. Fehske W. Praxis der konventionellen und farbcodierten Doppler-Echokardiographie: Verlag Hans Huber; 1988.

-
55. Feigenbaum H. Echokardiographie: Perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft mbH; 1986.
56. Algin O, Gokalp G, Topal U. Signs in chest imaging. *Diagn Interv Radiol*. 2011;17(1):18-29.
57. Stein PD. Arterial Blood Gas Analysis in the Assessment of Suspected Acute Pulmonary Embolism. *CHEST Journal*. 1996;109(1):78.
58. Müller W.; Lorenz. W.; Selbmann H-K, Kopp I. Erarbeitung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie
Methodische Empfehlungen. AWMF Online. 2004.
59. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31(17):2189-204.
60. Mandala M, Falanga A, Roila F, Group EGW. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2011;22 Suppl 6:vi85-92.
61. Khorana AA. The NCCN Clinical Practice Guidelines on Venous Thromboembolic Disease: strategies for improving VTE prophylaxis in hospitalized cancer patients. *Oncologist*. 2007;12(11):1361-70.
62. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. 2014;Version 2.2014.
63. Di Nisio M, Porreca E, Otten HM, Rutjes AW. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;8:CD008500.
64. Riess H, Pelzer U, Hilbig A, Stieler J, Opitz B, Scholten T, et al. Rationale and design of PROSPECT-CONKO 004: a prospective, randomized trial of simultaneous pancreatic cancer treatment with enoxaparin and chemotherapy). *BMC Cancer*. 2008;8:361.
65. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Rivaroxaban. 2013.
66. Bayer Pharma AG. Fachinformation Xarelto 20 mg Filmtabletten. 2012.
67. Perry JR, Julian JA, Laperriere NJ, Geerts W, Agnelli G, Rogers LR, et al. PRODIGE: a randomized placebo-controlled trial of dalteparin low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma. *J Thromb Haemost*. 2010;8(9):1959-65.
68. Falanga A, Marchetti M. Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. *J Clin Oncol*. 2009;27(29):4848-57.
69. Rana P, Levine MN. Prevention of thrombosis in ambulatory patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(29):4885-8.

70. Debourdeau P, Farge D, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. *J Thromb Haemost.* 2013;11(1):71-80.
71. Dr. Björn Krollner DmDMK. ICD-10-GM-2015 Code Suche Hamburg2015. Available from: <http://www.icd-code.de>.
72. Aventis Pharma Deutschland GmbH. Fachinformation Clexane 60 mg/ 80 mg/ 100 mg. 2005.
73. LEO Pharma A/S. Fachinformation Innohep 20.000 Anti-Xa I-E-/ ml Fertigspritzen Injektionslösung. 2012.
74. Pfizer Phrama BmbH; Pharmacia GmbH. Fachinformation Fragmin. 2010.
75. Schulman S, Angeras U, Bergqvist D, Eriksson B, Lassen MR, Fisher W, et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2010;8(1):202-4.
76. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the S, Standardization Committee of the International Society on T, Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005;3(4):692-4.
77. Committee for Proprietary Medicinal Products. Points to consider on clinical investigation of medical products for prophylaxis of intra- and postoperative venous thromboembolic risk. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. 2000.
78. Lee AYY, Carrier M. Treatment of cancer-associated thrombosis: perspectives on the use of novel oral anticoagulants. *Thrombosis Research.* 2014;133:S167-S71.
79. Ay C, Pabinger I. Treatment and secondary prevention of venous thromboembolism in cancer patients. Current strategies and new therapeutic options. *Hamostaseologie.* 2012;32(2):139-44.
80. Tafur AJ, Wysokinski WE, McBane RD, Wolny E, Sutkowska E, Litin SC, et al. Cancer effect on periprocedural thromboembolism and bleeding in anticoagulated patients. *Ann Oncol.* 2012;23(8):1998-2005.
81. Dutia M, White RH, Wun T. Risk assessment models for cancer-associated venous thromboembolism. *Cancer.* 2012;118(14):3468-76.
82. Ahlbrecht J, Dickmann B, Ay C, Dunkler D, Thaler J, Schmidinger M, et al. Tumor grade is associated with venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol.* 2012;30(31):3870-5.
83. Wun T, White RH. Venous thromboembolism (VTE) in patients with cancer: epidemiology and risk factors. *Cancer Invest.* 2009;27 Suppl 1:63-74.

84. Yu YB, Gau JP, Liu CY, Yang MH, Chiang SC, Hsu HC, et al. A nation-wide analysis of venous thromboembolism in 497,180 cancer patients with the development and validation of a risk-stratification scoring system. *Thromb Haemost.* 2012;108(2):225-35.
85. Dentali F, Ageno W, Pierfranceschi MG, Imberti D, Malato A, Nitti C, et al. Prognostic relevance of an asymptomatic venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost.* 2011;9(5):1081-3.
86. Cronin CG, Lohan DG, Keane M, Roche C, Murphy JM. Prevalence and significance of asymptomatic venous thromboembolic disease found on oncologic staging CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;189(1):162-70.
87. Martinez K, Kosirog E, Billups SJ, Clark NP, Delate T, Witt DM. Clinical Outcomes and Adherence to Guideline Recommendations During the Initial Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *Ann Pharmacother.* 2015.
88. Caprini JA, Tapson VF, Hyers TM, Waldo AL, Wittkowsky AK, Friedman R, et al. Treatment of venous thromboembolism: adherence to guidelines and impact of physician knowledge, attitudes, and beliefs. *J Vasc Surg.* 2005;42(4):726-33.
89. Stuck AK, Mean M, Limacher A, Righini M, Jaeger K, Beer HJ, et al. The adherence to initial processes of care in elderly patients with acute venous thromboembolism. *PLoS One.* 2014;9(7):e100164.
90. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Wirkstoff Aktuell: Dabigatranetexilat bei nicht valvulärem Vorhofflimmern. KBV Fortbildung. 2013.
91. Bauer KA. Pros and cons of new oral anticoagulants. *Hematology.* 2013.
92. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008;111(10):4902-7.
93. van Doormaal F, Kleinjan A, Berckmans RJ, Mackman N, Manly D, Kamphuisen PW, et al. Coagulation activation and microparticle-associated coagulant activity in cancer patients. An exploratory prospective study. *Thromb Haemost.* 2012;108(1):160-5.
94. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud P-AC, et al. Why Don't Physicians Follow Clinical Practice Guidelines? *Jama.* 1999;282(15):1458.
95. Castelli R, Porro F, Tarsia P. The heparins and cancer: review of clinical trials and biological properties. *Vascular Medicine.* 2004;9(3):205-13.
96. Der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. (GTH) 2015 Düsseldorf. 59th Annual Meeting of the Society of Thrombosis and Hemostasis Research - Book of Abstracts. 2015.
97. Eggert A, Keilholz U. 32. Deutscher Krebskongress: Krebsmedizin heute: präventiv, personalisiert, präzise und partizipativ. Abstracts. 2016;Band 39.

11 Anhang

Erhebungsbogen: VTE Ereignisse bei Tumorpatienten im Klinikum Großhadern

1 Patienten

1.1 Allgemeine Daten

Patientennummer	<input type="text"/>
Fallnummer	<input type="text"/>
Geburtsdatum	<input type="text"/>
Geschlecht	M o W o
Größe	<input type="text"/> cm
Gewicht	<input type="text"/> kg

1.2 Komorbiditäten

Diabetes Mellitus	Ja o Nein o
Kreatinin	<input type="text"/> mg/ml
GFR	<input type="text"/> ml/min
Herzkrankheiten	Ja o Nein o
Art der Herzkrankheit	<input type="text"/>
Lungenkrankheiten	Ja o Nein o
Art der Lungenkrankheit	<input type="text"/>
Sonstiges	<input type="text"/>

1.3 Grundkrankheit

Onkologische Diagnose	<input type="text"/>
Aktive onkologische Erkrankung	Ja o Nein o
Aktuelles Tumorstadium	<input type="text"/>
Datum Erstdiagnose Grundkrankheit	<input type="text"/>
Metastasen	Ja o Nein o
Lokal fortgeschritten	Ja o Nein o
Ort der Metastasen	<input type="text"/>

1.4 Krankenhausaufenthalt

Aufnahme	
Entlassung	
Anzahl Tage stationär	
Beginn Intensivstation	
Ende Intensivstation	
Anzahl Tage intensiv	
Während Krankenhausaufenthalt verstorben	Ja o Nein o
Todesursache	
DRG	

1.5 Therapie Tumorkrankheit

Operation	Ja o Nein o
Art des Eingriffs	
Datum der Operation	
Chemotherapie	Ja o Nein o
Vorangegangenes Schema	
Aktuelles Schema	
Datum des letzten Zyklus	
Radiotherapie	Ja o Nein o
Datum der letzten Radiotherapie	
Gray	
Bestrahlte Region(en)	
Vorangegangene Radiotherapie	
ZVK während des Krankenhausaufenthalts	Ja o Nein o
Port-Anlage während des Krankenhausaufenthaltes	Ja o Nein o
Hormontherapie	Ja o Nein o
Art der Hormontherapie	
Datum der Hormontherapie	
Erythropoiesis stimulatory agents	Ja o Nein o
Medikament	
Dosierung	
Sonstiges	

1.6 Bluttransfusionen (Anzahl)

Erythrozytenkonzentrat Anzahl	Ja o Nein o
Thrombozytenkonzentrat Anzahl	Ja o Nein o
Immunglobuline	Ja o Nein o

1.7 Plasmaprodukte

FFP Anzahl	Ja o Nein o
Albumin	Ja o Nein o
PPSB	Ja o Nein o
Fibrinogen	Ja o Nein o

2 Risikofaktoren VTE

Frühere tiefe Venenthrombose	Ja o Nein o
Frühere Lungenembolie	Ja o Nein o
Ort	
Therapie	
Bekannte Thrombophilie	Ja o Nein o
Venöses thromboembolisches Ereignis in der Familie	Ja o Nein o
Art des Ereignisses	
Thrombophilie in der Familienanamnese	Ja o Nein o
Art der Thrombophilie	
Raucher	Ja o Nein o
Immobilisierung	Ja o Nein o

2.1 Medikamentöse Risikofaktoren

Orales Kontrazeptivum	Ja o Nein o
Hormonersatztherapie	Ja o Nein o
Applikationsform	
Menge	
Steroide	Ja o Nein o

Applikationsform	
Menge	
Dauertherapie Steroide	Ja o Nein o

3 Thromboembolie-Prophylaxe mit Antikoagulantien während aktuellem stationärem Aufenthalt

Medikament der Prophylaxe	
Dosierung	
Einnahme	
Beginn der Prophylaxe	
Während Krankenhausaufenthalt	Ja o Nein o
Antikoagulation vor VTE	Ja o Nein o
Bei Beginn der Therapie	Ja o Nein o
Schon mit Prophylaxe gekommen	Ja o Nein o
Art der Zuweisung (Onkologe, Hausarzt, Notaufnahme,...)	

4 VTE Ereignis

Datum Diagnose TVT	
Symptomatische TVT	Ja o Nein o
rechts	Ja o Nein o
links	Ja o Nein o
Oberschenkelvenen	Ja o Nein o
Unterschenkelvenen	Ja o Nein o
Beckenvene	Ja o Nein o
Andere Körperregion	Ja o Nein o
Art der Körperregion	
Symptomatische Lungenembolie	Ja o Nein o
Datum Diagnose Lungenembolie	
VTE Diagnose vor Tumor Diagnose	Ja o Nein o
Zufallsbefund der VTE	Ja o Nein o
Während Staging diagnostiziert	Ja o Nein o
Körperregion	

5 Labor

Höchster D-Dimer-Wert während Aufenthalt	µg/ml
höchster Hb-Wert	g/dL
niedrigster Hb-Wert	g/dL
höchster Thrombozyten Wert	G/l
niedrigster Thrombozyten Wert	G/l
höchster Leukozyten Wert	G/l
niedrigster Leukozyten Wert	G/l
β2-Mikroglobulin	mg/l
höchster CRP Wert	mg/dl
Thrombophiliediagnostik	Ja o Nein o
Antithrombin	%
Protein C	%
freies Protein S	%
APC-Resistenz	
Faktor V Leiden-Mutation	
Faktor VIII Aktivität	%
Homocystein	
Phospholipid-Antikörper	
Lupus-Antikoagulantien	
PAI-1	ng/ml
Faktor V	%
Faktor XIII	%
Fibrinogen	mg/dl
Prothrombin-Mutation	
Faktor X	%

Anmerkung: Alle Werte beziehen sich auf den betrachteten stationären Aufenthalt

Quelle: Alok A. Khorana (2012): Cancer and Coagulation; (22)

Jonas Ahlbrecht, Boris Dickmann, Cihan Ay, Daniela Dunker (2012): Tumor Grade Is Associated With Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: Results From the Vienna Cancer and Thrombosis Study; (82)

Alok A. Khorana (2012): Risk assessment for cancer-associated thrombosis: What is the best approach (16)

6 Diagnostik TVT

(Farbduplex-)Kompressionssonographie	Ja o	Nein o
Anzahl		
Aszendierende Phlebographie	Ja o	Nein o
Anzahl		
MRT / CT-Phlebographie	Ja o	Nein o
Anzahl		
CT ohne Kontrastmittel	Ja o	Nein o
Anzahl		
CT mit Kontrastmittel	Ja o	Nein o
Anzahl		

7 Diagnostik Lungenembolie

EKG	Ja o	Nein o
Anzahl		
Echo	Ja o	Nein o
Anzahl		
Röntgen Thorax	Ja o	Nein o
Anzahl		
CT ohne Kontrastmittel	Ja o	Nein o
Anzahl		
CT mit Kontrastmittel	Ja o	Nein o
Anzahl		
MRT	Ja o	Nein o
Anzahl		
Pulmonalis-Angiographie	Ja o	Nein o
Anzahl		
Lungenventilationsszintigraphie	Ja o	Nein o
Anzahl		

8 Therapie Thrombose

Therapiedauer (in Tagen)		
UFH	Ja o	Nein o
Niedermolekulares Heparin	Ja o	Nein o
Danaparoid	Ja o	Nein o
Fondaparinux	Ja o	Nein o

Vitamin K-Antagonisten	Ja o	Nein o
Orale Xa-Inhibitoren: z.B. Rivaroxaban	Ja o	Nein o
Thrombininhibitoren: z.B. Dabigatran	Ja o	Nein o
Name des Medikamentes		
Dosierung		
Mobilisation / Bewegungsübung	Ja o	Nein o
Anti-Thrombosestümpfe	Ja o	Nein o

8.1 Menge

Perfusor® i.v.	Ja o	Nein o
Anzahl der Einheiten pro 24 Stunden		
s.c. Gabe	Ja o	Nein o
Häufigkeit pro Tag		
Antikoagulationssequenz		
Orale Antikoagulantien	Ja o	Nein o
Häufigkeit der aPTT / Quick Bestimmung		
Hinweise bzgl. der Einnahme		

9 Therapie Lungenembolie

Therapeutische Antikoagulation	Ja o	Nein o
Lyse-Therapie	Ja o	Nein o
Wirkstoff		
Dosierung		
Thrombektomie	Ja o	Nein o
Inferior Vena Cava Filter	Ja o	Nein o
Embolektomie	Ja o	Nein o
Mobilisation / Bewegungsübung	Ja o	Nein o
Anti-Thrombosestümpfe	Ja o	Nein o

10 Komplikationen

Major Bleeding*	Ja o	Nein o
Minor Bleeding	Ja o	Nein o
Lungenembolie trotz Antikoagulation bei TVT	Ja o	Nein o
VTE trotz Antikoagulation	Ja o	Nein o

* S. SCHULMAN, C. KEARON (2005): Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients; (76);

S. SCHULMAN, U. ANGERA , D. BERGQVIST (2010): Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients (75)

11 Empfohlene Fortführung Antikoagulation

Fortführung bis zur Entlassung	Ja o	Nein o
Über die Entlassung noch X Wochen hinaus	Ja o	Nein o
lebenslänglich	Ja o	Nein o
Medikament zur Prophylaxe ambulant		
Wirkstoff		
Dosierung		
Einnahme		
Erfolg der Antikoagulation	Ja o	Nein o

12 Übersicht über internationale Leitlinien zur Diagnostik, Prophylaxe und Therapie der VTE

	ESMO: Clinical practice guidelines: Management of VTE in cancer patients	NCCN: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease	Guidelines for treatment and prevention of venous thromboembolism among patients with cancer	International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of VTE in patients with cancer	Leitlinien: Venöse Thromboembolien bei Tumorpatienten	Asco: Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients with Cancer	Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie
	M. Mandalà, A. Falanga 2011 (60)	Khorana / NCCN 2007 / 2014 (61, 62)	Kuderer, Lymann 2014 (3)	D. Farge, Debourdeau 2013 (6)	DGHO 2011 (17)	Lyman, Khorana, Kuderer 2013 (59)	Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Angiologie 2010 (34)
Risikofaktoren	Art des Tumors, Tumorstadium, Chemo-/Hormontherapie, Operationen, Länge der Anästhesie, ZVK, Patientenalter, Immobilisation, anamnestische VTE	Tumoraktivität, Tumorstadium, Art des Tumors, v.a. Non Hodgkin Lymphom und Leukämie, Operation, Hormontherapie, Chemotherapie, ZVK, Metastasen, Lymphadenopathie, Hyperkoagulabilität, Immobilisierung, Alter, Komorbiditäten, Raucher	Stationäre Pat., VTE in Anamnese, Adipositas, Niereninsuffizienz, Lungenkrankheiten, Chemo- und Hormontherapie, Tumorart, Blutbildveränderung (Leukozytose / Thrombozytose)	Tumorerkrankung	Thrombophilie, VTE in Anamnese, Komorbiditäten (Herzinsuffizienz, COPD), Tumorart, - Stadium, Zeit nach Tumordiagnosestellung, Tumortherapie und supportive Therapie, Laborparameter	Tumorerkrankung und Therapie (Chemotherapie, Hormontherapie, Antiangiogenetische Therapie, Erythropoese stimulating agents, Transfusionen, ZVK, Operationen > 60 min, Radiotherapie) Patientenalter, Komorbiditäten, Anamnestische VTE, Prothrombin Mutation, Labor (Thrombozyten, Leukozyten, Hb)	Malignom, schwere Thrombophilie
Diagnostik bei idiopathischer VTE	Körperliche Untersuchung, okkultes Blut im Stuhl, Röntgen Thorax, Urologische Untersuchung Männer/ Gynäkologische Untersuchung Frauen, CT / Koloskopie oder Tumormarker nur bei starkem klinischen Verdacht auf Tumor				Komplette körperliche Untersuchung, Test auf okkultes Blut im Stuhl, Koloskopie, Mammographie, vaginale Untersuchung, rektale Untersuchung und PSA, ggf. weiterführende Diagnostik		Thrombophilie Diagnostik, Tumorsuche: Anamnese, körperliche Untersuchung, Basislabor, Krebsfrüherkennungsmaßnahmen, CT Thorax/Abdomen nur bei speziellem Verdacht

<p>Prophylaxe Operationen</p>	<p>Prophylaxe perioperativ mit 5.000 IE UFH s.c. 3x tägl. oder Enoxaparin 4.000 IE/ oder Dalteparin 5000 IE (1x tägl), Für 7-10 Tage postoperativ bei Laparotomie/-skopie, Thorakotomie/-skopie Für 1 Monat postoperativ bei großen Bauch- und Becken OPs Pneumatische Kompression nur wenn medikamentöse Prophylaxe kontraindiziert. Kompressionsstrümpfe</p>	<p>2 Stunden präoperativ und 10-12 Tage postoperativ: NMH (Enoxaparin) 40 mg einmal täglich oder UFH 5.000 IE 3x täglich für 7-10 Tage. Bei großen Tumor-operation/ abdominalen Operation: Enoxaparin 40 mg einmal täglich für 4 Wochen weiterführen</p>	<p>Große Operation: Prophylaxe: UFH oder NMH, mechanische Methoden können zusätzlich benutzt werden oder bei Kontraindikation für Antikoagulation. Fortführung der Antikoagulation: 7-10 Tage postoperativ, Bei großen abdominalen oder Becken-OPs oder hohem Risiko für VTE: Prophylaxe 4 Wochen weiterführen</p>	<p>ab 2-12 h vor OP bis 7-10 Tage post OP: NMH einmal täglich oder UFH 3x täglich zur Prophylaxe Nach großer Laparotomie: Prophylaxe über 4 Wochen Keine mechanische Thromboseprophylaxe als Monotherapie, nur wenn pharmakologische Antikoagulation kontraindiziert</p>	<p>Prophylaxe Indikation bei Operationen > 30 min, für durchschnittlich 6-10 Tage. Bei großen Abdomen- oder Becken OPs Fortführung: 28-35 Tage mit NMH, Fondaparinux oder UFH</p>	<p>Pharmakologische (und mechanische Prophylaxe kombiniert) 7-10 Tage UFH oder NMH, bei großen Bauch- / Beckenoperationen: bis zu 4 Wochen postoperativ NMH. (UFH 5.000 IE 2-4 h präoperativ und alle 8 h postoperativ oder NMH (Dalteparin 2.500 IE präoperativ und 5.000 IE einmal täglich postoperativ/ Enoxaparin 20 mg 2-4 Stunden präoperativ und 40 mg einmal täglich postoperativ/ Fondaparinux 2,5 mg 6-8 h postoperativ))</p>	
<p>Prophylaxe stationärer Patienten</p>	<p>Prophylaxe mit UFH, NMH, Fondaparinux bei eingeschränkter Mobilität während des stationären Aufenthaltes Keine Prophylaxe bei Pat. mit ZVK</p>	<p>Alle stationären Patienten ohne Kontraindikation sollten antikoaguliert werden. Enoxaparin: 40 mg s.c. 1x tägl./ Dalteparin 5.000 IE s.c. 1x tägl./ Tinzaparin 4.500 IE s.c. 1x tägl./ Fondaparinux 2,5 mg s.c. 1x tägl. oder UFH 5.000 IE s.c. 3x tägl. Bei Kontraindikation zur Antikoagulation: mechanische Kompression</p>	<p>Alle stationären Patienten mit akuter Krankheit oder Immobilität sollen eine Antikoagulation bekommen: NMH (Enoxaparin, Dalteparin), Fondaparinux</p>	<p>NMH, UFH oder Fondaparinux bei stationären Patienten und reduzierter Mobilität.</p>	<p>UFH, NMH oder Fondaparinux für Zeit des stationären Aufenthaltes, bei eingeschränkter Mobilität Patienten, die nicht stationär sind individuell entscheiden</p>	<p>Alle stationären Patienten mit aktiver Tumorerkrankung ohne Kontraindikation gegen Antikoagulation: 5.000 IE UFH alle 8 h/ 5.000 IE Dalteparin einmal täglich/ 40 mg Enoxaparin einmal täglich oder 2,5 mg Fondaparinux einmal täglich</p>	
<p>Prophylaxe ambulant</p>	<p>Routineprophylaxe für fortgeschrittene Tumorstadien unter Chemotherapie allgemein nicht empfohlen. Keine Prophylaxe bei Patienten mit Chemotherapie und/oder Hormontherapie. Pat. mit Multiplem Myelom und Therapie mit Thalidomid plus Dexamethason oder Thalidomid plus Chemotherapie sollen NMH, Aspirin® oder Vitamin K-Antagonisten bekommen.</p>	<p>Keine routinemäßige ambulante Prophylaxe Ausnahme: Patienten mit Multiplem Myelom und Thalidomid oder Lenalidomid und Dexamethason/ Chemotherapie: Enoxaparin 40 mg 1x täglich oder Vitamin K-Antagonisten Ziel INR: 2-3, Niedriges VTE Risiko: Aspirin®</p>	<p>Ambulante Prophylaxe wird nicht empfohlen, Patienten sollen über die Zeichen einer VTE aufgeklärt werden. Ausnahme: Patienten mit Multiplem Myelom und Thalidomid oder Lenalidomid mit Chemotherapie oder Dexamethason entweder Aspirin® oder NMH</p>	<p>Medikamentöse Prophylaxe nicht routinemäßig bei Patienten mit Chemotherapie Ausnahme: Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreas- oder Lungenkarzinom, bei Patienten mit IMiDs und Steroiden / oder Chemotherapie (Doxorubicin): Vitamin K-Antagonisten (VKA), NMH oder Aspirin®</p>	<p>Bei ambulanten Patienten ohne zusätzliche Risikofaktoren ist keine medikamentöse Prophylaxe empfohlen</p>	<p>Keine routinemäßige Prophylaxe ambulant empfohlen, individuell entscheiden Ausnahme: Patienten mit Multiplem Myelom und Thalidomid oder Lenalidomid-Therapie : Aspirin® oder NMH</p>	

Therapie VTE	<p>NMH 200 IE/kg/KG 1x täglich, oder 100 IE/kg/KG 2x täglich, oder</p> <p>UFH 5.000 IE Bolus, dann kontinuierliche Infusion bis zu 30.000 IE in 24h (aPTT gesteuert).</p> <p>Bei GFR < 30 ml/min UFH iv. oder NMH s.c. mit Anti-Xa Monitoring</p>	<p>NMH: Dalteparin 200 IE/kg s.c. 1x tägl. / Enoxaparin 1 mg/kg s.c. alle 12 h</p> <p>Fondaparinux: 5 mg (<50kg), 7,5 mg (50-100 kg), > 10 mg (>100 kg)</p> <p>UFH i.v. 80 IE/kg initial, dann 18 IE/kg/h aPTT gesteuert</p> <p>UFH s.c. initial 333 IE/kg dann 250 IE/kg alle 12 h</p>	<p>1. Wahl NMH für 5-7 Tage</p> <p>2. Wahl UFH</p>	<p>Initial = erste 10 Tage</p> <p>1. Wahl NMH für die initiale Therapie</p> <p>2. Wahl Fondaparinux / UFH</p> <p>V. cava Filter nur bei Kontraindikation für Antikoagulation oder Auftreten einer Lungenembolie unter optimaler Antikoagulation</p>	<p>Initiale Therapie 1-2 Wochen:</p> <p>Heparin > VKA</p> <p>NMH > UFH,</p> <p>Fondaparinux = NMH</p>	<p>NMH > UFH initial für 5-10 Tage bei Pat. ohne Niereninsuffizienz:</p> <p>UFH Bolus 80 IE/kg i.v. dann 18 IE/kg pro Stunde i.v. aPTT gesteuert/</p> <p>Dalteparin 100 IE/kg alle 12 h/</p> <p>Enoxaparin 1 mg/kg alle 12 Stunden/</p> <p>Tinzaparin 175 IE/kg einmal täglich/ Fondaparinux <50 kg 5,0 mg einmal täglich, 50-100 kg: 7,5 mg täglich, >100 kg 10mg täglich</p>	<p>Therapie gleicht Patienten ohne Tumor, nur Beachten des erhöhten Blutungsrisikos und erhöhten Rezidivrisikos:</p> <p>Initial NMH und Fondaparinux > UFH; bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin < 30 ml/min): UFH.</p>
Thrombolyse	<p>Bei Lungenembolie und rechtsventrikulärer Dysfunktion oder Patienten mit massiver iliofemoraler Thrombose mit Bein Gangrän-Risiko.</p> <p>Zur Lyse: Urokinase, Streptokinase, Plasminogenaktivator</p>	<p>TVT: Alteplase (tPA) 0,5 – 1 mg/h i.v.</p> <p>Reteplase: 0,23 - 0,75 IE/h i.v.</p> <p>Tenecteplase 0,25 – 0,5 mg/h i.v.</p> <p>Lungenembolie: Alteplase 100 mg iv. über 2 Stunden</p>		<p>Für den jeweiligen Fall einzeln entscheiden, Kontraindikationen beachten v.a. Hirnmetastasen</p>	<p>Bei vitaler Bedrohung durch VTE</p>		<p>Thrombolyse bei Lungenembolie mit Streptokinase, Urokinase oder Gewebeplasminogenaktivator (rtPA)</p>
Rezidivprophylaxe	<p>1. Wahl: NMH für 6 Monate mit 80% der initialen NMH Dosis.</p> <p>2. Wahl: VKA für 3-6 Monate Ziel INR 2-3</p>	<p>NMH für 6 Monate als Monotherapie</p> <p>Oder VKA Ziel INR: 2-3 für mindestens 3 Monate</p> <p>bei aktiver Tumorerkrankung >3 Monate hinaus</p>	<p>1. Wahl NMH für 6 Monate, 2.Wahl VKA</p> <p>>6 Monate für Patienten mit aktiver Krebserkrankung, Metastasen oder aktive Chemotherapie,</p> <p>Inferior V. cava Filter nur bei Pat. mit Kontraindikation für Antikoagulation,</p> <p>Kein Einsatz von DOAKs, Asymptomatische und symptomatische VTE in gleicherweise therapieren</p>	<p>1. Wahl NMH mind. 3 Monate</p> <p>2. Wahl: VKA</p> <p>Individuelle Entscheidung für über 3 -6 Monate Antikoagulation abhängig von der Tumoraktivität, Patientenwillen und benefit-risk-ratio</p>	<p>Sekundärprophylaxe 3-6 Monate</p> <p>NMH > VKA:</p> <p>bei fortbestehendem Tumorerkrankungen > 6 Monate</p>	<p>Langzeit: NMH > VKA für mindestens 6 Monate</p> <p>Dalteparin 200 IE einmal täglich für einen Monat, dann 150 IE/kg täglich/ Enoxaparin 1 mg/kg einmal alle 12 Stunden oder 1,5 mg/kg einmal täglich/ Tinzaparin 175 IE/kg einmal täglich, VKA Ziel INR 2-3;</p> <p>>6 Monate bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung oder aktueller Chemotherapie</p> <p>Vena Cave Filter: nur bei Kontraindikationen für Antikoagulation</p>	<p>NMH > VKA für 3-6 Monate therapieren, bei Persistenz der Tumorerkrankung darüber hinaus</p>

Therapie des VTE-Rezidivs	V.a. Tumorprogression? Umstellen der Antikoagulation (UFH aPTT gesteuert, gewichtsadaptiertes NMH oder bei VKA: INR Ziel erhöhen auf 3,5) V. Cava Filter bei wiederholter Lungenembolie oder Kontraindikation gegen Antikoagulation	Unter VKA: zu NMH, UFH i.v. oder Fondaparinux wechseln Unter Heparin: Dosis Erhöhung von UFH/ Wechsel zu Fondaparinux V. Cava Filter bei Lungenembolie trotz Antikoagulation, bei Kontraindikation gegen Antikoagulation, bei Non-Compliance		Wechsel von VKA zu NMH wenn vorher VKA genommen, Steigerung der NMH Dosis wenn vorher mit NMH antikoaguliert, V. cava Filter: bei Kontraindikation zur Antikoagulation oder erneuter Lungenembolie		Beginn alternative Antikoagulation, NMH Dosis Erhöhung um 20-25% Implantation V. Cava Filter bei Weiterführung der NMH Therapie	
Prognose	Keine Verbesserung der Tumorprognose durch Antikoagulation	Antitumor Effekt von NMH, eventuell Auswirkung auf Überlebenszeit	Kein Verbesserung des Überlebens durch Antikoagulation bei Pat. ohne VTE			Keine Verbesserung des Überlebens durch Antikoagulation bei Tumorpatienten ohne VTE	Geringeres venöses Thromboembolierisiko bei NMH als bei VKA
			Ein „Risk assessment“ sollte stattfinden bei Beginn einer Chemotherapie, Bei großem VTE- Risiko eventuell ambulante Prophylaxe	Bei Kreatinin-Clearance <30 ml/min: UFH danach VKA folgend oder NMH adjustiert an Anti-Xa Level. Bei Thrombozytopenie: Full-dose Antikoagulation ab Thrombozytenanzahl > 50 G/L und keiner aktiven Blutung. < 50 G/L individuell entscheiden. Prophylaxe: >80 G/L pharmakologische Prophylaxe erlaubt. Unter 80 G/L : individuell entscheiden/ unter monitoring	Noch keine spezifischen Daten für Tumorpatienten unter Therapie mit DOAKs	DOAKs bisher nicht empfohlen Bei Beginn der Chemotherapie das Risiko einer VTE abschätzen Patienten über Risiko einer VTE aufklären	

13 Danksagung

Herrn Prof. Dr. Helmut Ostermann danke ich herzlich für die Überlassung des Themas, die mir gewährte freundliche Unterstützung und die wertvollen und hilfreichen Ratschläge bei der Ausarbeitung dieses Themas.

Mein Dank gilt auch Frau Dr. Karin Berger, die mir als Betreuerin und kompetente Ansprechpartnerin jederzeit zur Verfügung gestanden hat, für die Hilfe bei der Identifikation der Patienten, die Durchsicht des Manuskriptes und ihre konstruktive Kritik.

Ferner danke ich den Mitarbeitern des Archives des Klinikums Großhadern für die Unterstützung beim Auffinden der Krankenblattsammlungen und Frau Elisa Kutsch und Herrn Lukas Schwan für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinen Eltern und meinem Bruder Fabian bedanken, die mich durch mein ganzes Studium hindurch liebevoll unterstützt haben.