

Aus der Abteilung Innere Medizin des Kantonsspitals Schaffhausen
PD Dr. med. Sigmund Rüttimann

Arbeit unter der Leitung von PD Dr. med. Sigmund Rüttimann

Häufigkeit symptomatischer thromboembolischer Ereignisse bei internistischen Patienten bis
3 Monate nach Spitalaufenthalt in Abhängigkeit von der Durchführung eines Risikoassess-
ments vor Thromboembolieprophylaxe

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Heilkunde
vorgelegt an der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

von

Marcus Gerhard Glaser, Deutschland

Von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. K. Gyr.

Koreferent: Prof. Dr. K. Jäger

Tag der Promotion: 26. August 2004

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung	Seite 4
II.	Fragestellung	Seite 9
III.	Patienten und Methodik	Seite 9
	a) Einschlusskriterien	
	b) Endpunkte	
	c) Datenerhebung	
IV.	Ergebnisse	Seite 11
	a) Patientenzahlen und Fallzahlen	
	b) Vollständigkeit der Datenerhebung	
	c) Verteilung der Fallzahlen auf die beiden Studiengruppen	
	d) Basisdaten der beiden Studiengruppen	
	e) Studienendpunkte	
V.	Diskussion	Seite 14
VI.	Zusammenfassung	Seite 18
VII.	Kasuistiken	Seite 20
	a) Thromboembolische Ereignisse	
	b) Blutungsereignisse bei Patienten mit Thromboembolieprophylaxe	
VIII.	Tabellen	Seite 23
IX.	Literaturverzeichnis	Seite 26
X.	Curriculum vitae	Seite 30
XI.	Danksagung	Seite 32

I. Einleitung

Die Inzidenz tiefer Venenthrombosen (= TVT) bei hospitalisierten allgemeininternistischen Patienten ohne prophylaktische Therapie beträgt zwischen 9% und 63%¹ und liegt damit deutlich höher, als in der Allgemeinbevölkerung (altersabhängig 0,1-4,5%)^{2,3,4}. Das Risiko einer TVT ist besonders hoch bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt (24%)¹, Herzinsuffizienz und/oder broncho-pulmonalem Infekt (26%)⁵, bei Patienten auf Intensivpflegestationen (bis 56%)^{6,7} und cerebrovaskulärem Insult mit Hemiplegie (63%)¹. Im Falle hospitalisierter medizinischer Patienten ohne akuten Myokardinfarkt oder cerebrovaskulären Insult und ohne Thromboseprophylaxe mit Heparin wird die Häufigkeit von TVT mit 9-20% angegeben, die Häufigkeit von Lungenembolien (= LE) mit 1% und die Mortalität infolge eines thromboembolischen Ereignisses (= TEE) mit 7%⁸⁻¹⁰.

Klinisch manifeste und adäquat therapierte TVT können eine Langzeitmorbidity in Form des postthrombotischen Syndroms (29,1% nach 8 Jahren resp. 33% nach 12 Jahren) und eine erhöhte Prädisposition für zukünftige TEE nach sich ziehen (insgesamt bis 30,3% nach 8 Jahren, davon 19,2% LE und 11,5% LE mit letalem Verlauf)². Das Risiko für rezidivierende TEE betrifft v.a. Patienten mit malignen Erkrankungen, wohingegen Traumata und chirurgische Eingriffe mit einem niedrigeren Rezidivrisiko assoziiert sind^{2,11}. Ausserdem sind letal verlaufende LE eine nicht seltene Erstmanifestation von TEE. Dabei versterben die meisten Patienten innerhalb eines Zeitraumes von etwa 30 min, was den Einsatz einer effektiven Antikoagulantientherapie in der Regel unmöglich macht¹.

Der mögliche Gewinn im Hinblick auf die Häufigkeit von TEE durch den Einsatz einer Thromboembolieprophylaxe wurde in einer Reihe von Studien für unterschiedliche Patientengruppen untersucht. Im Gegensatz zum belegten Nutzen einer perioperativen Thromboembolieprophylaxe bei chirurgischen Patienten¹² ist die Datenlage in Bezug auf allgemeininter-

nistische Patienten unklar. Von den internistischen Krankheitsbildern sind der akute Myokardinfarkt und der akute cerebrovaskuläre Insult am besten untersucht und der Nutzen einer Thromboembolieprophylaxe belegt^{13,14}. In kleineren Studien wurde ein Nutzen auch für Patienten mit Herzinsuffizienz und/oder broncho-pulmonalem Infekt sowie für medizinische Patienten auf Intensivstationen dokumentiert^{5,7}.

Die Studien, welche hospitalisierte allgemeininternistische Patienten untersuchen, führten zu widersprüchlichen Resultaten^{10,15-20}. Erschwerend kommt hinzu, dass die Einschlusskriterien uneinheitlich definiert sind und die Studienergebnisse nicht ohne weiteres auf alle allgemeininternistische Patienten übertragen werden können. Auch die Relevanz des Endpunktes „TVT“ ist umstritten. Bei den durch systematisches Assessment erfassten TVT (mittels Fibrinogen-Uptake-Test, Sonographie oder Phlebographie) handelt es sich nämlich überwiegend um TVT der Unterschenkel, welche meist asymptomatisch verlaufen⁸.

Eine französische Metaanalyse aus dem Jahr 2000 wertet 7 Studien zum Effekt einer Thromboembolieprophylaxe mit Heparin bei medizinischen Patienten ohne akuten Myokardinfarkt oder cerebrovaskulären Insult aus, als weitere Gemeinsamkeit besteht eine Immobilität von mindestens 72 h. Die Analyse umfasst insgesamt 15095 Patienten. Es konnte dabei eine Risikoreduktion sowohl für TVT (56%), als auch für LE (52%) durch prophylaktische Heparin-gabe dokumentiert werden. Die TVT waren jeweils am Ende der Behandlungsperiode durch systematische Untersuchungen (Fibrinogen-Uptake-Test, Ultrasonographie oder Phlebographie) erfasst worden, in den meisten Fällen distal gelegen und asymptomatisch. Schwere Blutungsereignisse traten unter Therapie häufiger auf, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Die Gesamtmortalität wurde durch die Heparin-gabe nicht beeinflusst⁸.

Ein Hauptproblem besteht darin, die grosse Bandbreite an internistischen Grunderkrankungen und die Vielzahl an Risikofaktoren, welche beim einzelnen Patienten in unterschiedlichen

Kombinationen vorliegen, so zu erfassen, dass ein klares Risikoprofil, als Grundlage für die Entscheidung bezüglich der individuell angezeigten Thromboembolieprophylaxe entsteht.

Zu den medizinischen Grunderkrankungen, welche die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines thromboembolischen Ereignisses erhöhen gehören neben den bereits oben erwähnten: Respiratorische Insuffizienz, schwere Infektionen, maligne Erkrankungen, entzündlich rheumatische Erkrankungen und chronisch entzündliche Darmerkrankungen, nephrotisches Syndrom, Antiphospholipid-Syndrom, die sog. angeborenen Thrombophilien (z.B. Mangel an Antithrombin, Protein C, Protein S und Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C [Faktor V Leiden]) und andere Störungen der Hämostase (z.B. Hyperhomocysteinämie, Hyperviskositäts Syndrome, Heparin induzierte Thrombopenie Typ II, disseminierte intravasale Gerinnung u.a.)^{1,21}.

Zusätzliche anerkannte Risikofaktoren sind: Immobilität, Alter (> 40 J), früheres thromboembolisches Ereignis, Varikosis, Adipositas und Östrogen-Einnahme^{1,21,22}. Die Prävalenz dieser Risikofaktoren ist bei hospitalisierten Patienten hoch und häufig bestehen mehrere Risikofaktoren gleichzeitig. Unter den internistisch relevanten Risikofaktoren sind die häufigsten: Alter > 40 J. (59,1%), Übergewicht (27,6%), Immobilisation (14,2%) und maligne Grunderkrankung (9,3%). Ein oder mehr Risikofaktoren liegen bei 78%, zwei oder mehr noch bei 48% der untersuchten Patienten vor (untersucht an 1000 Patienten unterschiedlicher Abteilungen in 16 Akutspitalern)²³. Laut einer anderen Arbeit liegen die Werte noch höher (ein Risikofaktor bei 99%, drei oder mehr Risikofaktoren bei 80% hospitalisierter Patienten)⁴.

In mehreren Leitlinien wurden die für die Thromboembolieprophylaxe relevanten Studienergebnisse und bekannten Risikofaktoren dargestellt und hieraus Empfehlungen unter Angabe des Evidenz-Grades für den Einsatz einer Thromboembolieprophylaxe entwickelt²⁴⁻²⁷. Insbesondere bei internistischen Patienten soll danach die Durchführung eines Risikoassessments die Entscheidung für eine angemessene Thromboembolieprophylaxe ermöglichen.

Trotz der Verfügbarkeit von Leitlinien für die Thromboembolieprophylaxe bei gefährdeten Patienten werden diese in der klinischen Praxis nicht konsequent angewandt. In einer retrospektiven Studie an einem grossen Lehrkrankenhaus in Montreal wurde der Anteil der potentiell vermeidbaren symptomatischen thromboembolischen Ereignisse bei adäquater Anwendung einer Prophylaxe gemäss den ACCP-Leitlinien²⁶ bei allen während eines Jahres hospitalisierten Patienten untersucht. In der Studie wurden von 1996-1997 245 Patienten mit thromboembolischen Ereignissen erfasst. Davon wurden 44 Fälle (17,4%) als potentiell vermeidbar eingestuft. Diese machten einen Anteil von 65% der Fälle aus, bei welchen gemäss ACCP-Leitlinien eine Prophylaxe indiziert gewesen wäre (n=65). Die häufigsten Gründe für eine inadäquate Prophylaxe bei den vermeidbaren Fällen waren Unterlassen der Prophylaxe (47,7%), ungenügende Dauer der Prophylaxe (22,7%) und fehlerhafte Art der Prophylaxe (20,5%)²⁸.

In einer schottischen Studie wird ausserdem beschrieben, wie durch die Einführung und Anwendung validierter Leitlinien zur Thromboembolieprophylaxe in der klinischen Praxis die Identifikationsrate thrombosegefährdeter chirurgischer und internistischer Patienten von 72,8% auf 97,4% und die Rate korrekt angewandter Prophylaxe von 54,5% auf 95,9% gesteigert werden konnte²⁹.

Die Wertigkeit einer Thromboembolieprophylaxe bei hospitalisierten allgemeininternistischen Patienten im Hinblick auf die Häufigkeit thromboembolischer Ereignisse, die Mortalität und unerwünschte Wirkungen ist bislang nicht vollständig geklärt. Da ein Gewinn durch die Anwendung einer Thromboembolieprophylaxe nur für wenige medizinische Grunderkrankungen belegt ist, darüber hinaus aber eine Vielzahl bekannter Risikofaktoren besteht, ist die genauere Untersuchung des Effektes der Durchführung eines Risikoassessments als Grundlage für den Entscheid zur Thromboembolieprophylaxe bei medizinische Patienten erforderlich.

Vor diesem Hintergrund wurde in der Periode von 01.07.1998 bis 28.02.1999 bei 1129 Patienten der Abteilung Innere Medizin des Kantonsspitals Schaffhausen (KSSH) der Effekt eines Risikoassessments vor Durchführung einer Thromboembolieprophylaxe anhand von unselektionierten Patienten formal studiert („Effekt eines Risikoassessments zur Durchführung einer Thromboembolieprophylaxe bei einem unselektionierten internistischen Krankengut“³⁰ = Studie 1). Dabei wurde untersucht, ob die lückenlose Durchführung eines formalen Risikoassessments bei allen in die internistische Klinik eintretenden Patienten vor Indikationsstellung einer Thromboembolieprophylaxe mit Heparin, der intuitiven Anwendung von Heparin bezüglich der Verhinderung von TEE sowie dem Gesamtverbrauch von Heparin überlegen ist. Das Risikoassessment erfolgte modifiziert in Anlehnung an die Empfehlungen eines Consensus Statements zur Prävention venöser Thromboembolien von 1997²⁴, wobei zusätzliche bekannte Risikofaktoren mit aufgenommen wurden (Adipositas mit BMI > 30 kg/m², Östrogeneinnahme und Therapie mit einem Gipsverband) und der Begriff der diabetischen Ketoazidose um das Vorhandensein einer wesentlichen Exsikkose erweitert wurde. Für die Hospitalisationsphase zeigten sich dabei keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Häufigkeit von TEE, Blutungsereignissen und der Mortalität. Auch die Anzahl mit Antikoagulantien behandelter Patienten und der Gesamtverbrauch von Heparinen unterschieden sich nicht signifikant³⁰.

Es ist bekannt, dass thromboembolische Ereignisse erst verzögert nach dem Verlassen des Spitals auftreten können. Dies ist v.a. für chirurgische Patienten belegt und hat zu einer Diskussion über die Dauer der prophylaktischen Therapie geführt^{17,31-34}. Die Nachbeobachtungszeit für Studien zur Ermittlung eines Effektes prophylaktischer Massnahmen muss sich daher über den Zeitraum der Hospitalisation hinaus erstrecken und beträgt in vergleichbaren Arbeiten 3 Monate. In dieser Arbeit (= Studie 2) wird die Häufigkeit klinisch erkennbarer thromboembolischer Ereignisse und möglicher unerwünschter Wirkungen (Blutungsereignisse, To-

desfälle) an den gleichen Patienten, welche an obengenannter Studie teilgenommen haben, in der Zeit bis zu 3 Monaten nach der Hospitalisation untersucht.

II. Fragestellung:

1. Wie hoch ist die Rate von symptomatischen thromboembolischen Ereignissen und von Blutungsereignissen bei internistischen Patienten in der Zeit bis 3 Monate nach Hospitalisation im KSSH?
2. Welchen Effekt hat diesbezüglich die Anwendung eines Risikoassessments vor Einsatz einer Heparinprophylaxe?

III. Patienten und Methodik

a) Einschlusskriterien

Alle Teilnehmer der Studie „Effekt eines Risikoassessments zur Durchführung einer Thrombembolieprophylaxe bei einem unselektionierten internistischen Krankengut“³⁰, welche nicht während der Hospitalisationszeit verstorben sind wurden primär in die Studie eingeschlossen. Es handelt sich um 566 Patienten mit formalem Risikoassessment und um die 517 Patienten umfassende Vergleichsgruppe ohne formales Assessment. 58 Patienten sind in beiden Gruppen vertreten, da sie während beider Beobachtungsperioden hospitalisiert werden mussten.

b) Endpunkte

Folgende Endpunkte wurden in der vorliegenden Arbeit untersucht:

1. Symptomatisches thromboembolisches Ereignis (TVT oder Lungenembolie)
2. Blutung

3. Todesfall

Ergänzend wurde die Frage nach einer neu eingeführten Antikoagulation gestellt (OAK oder symptomatische Behandlung mit Heparin), um gegebenenfalls den Einfluss auf die Häufigkeit von thromboembolischen Ereignissen oder Blutungsereignissen berücksichtigen zu können.

c) Datenerhebung

Drei Informationsquellen wurden zur Erhebung der Daten herangezogen:

1. Administrative elektronische Datenbank des KSSH
2. Weiterbehandelnde Ärzte (Hausärzte oder andere Spitäler/Pflegeeinrichtungen)
3. Archiv des KSSH

Zunächst wurde aus der administrativen Datenbank des KSSH für jeden Studienteilnehmer das Geburtsdatum, der genaue Zeitraum der Hospitalisation sowie der jeweilige weiterbehandelnde Arzt ermittelt. Anschliessend erhielten die weiterbehandelnden Ärzte jeweils einen Fragebogen mit einer Liste jener Studienteilnehmer, die sich nach der Hospitalisation in ihrer Behandlung befanden. Für jeden Studienteilnehmer wurde dabei der interessierende Zeitraum (jeweils 3 Monate nach Spitalaustritt) auf dem Fragebogen angegeben. Zu beantworten waren Fragen nach dem Auftreten eines thromboembolischen Ereignisses, nach einem Blutungsereignis, nach Todesfällen und nach dem Neubeginn einer Therapie mit Antikoagulanzen durch den weiterbehandelnden Arzt. Bei jedem positiven Ereignis war das genaue Datum anzugeben. Bei thromboembolischen Ereignissen und Blutungsereignissen wurden jeweils die genaueren Umstände telefonisch erfragt.

Bei all den Studienteilnehmern, welche sich nicht in der Behandlung des zunächst angenommenen Hausarztes befanden, wurde dann ein weiterer nachbehandelnder Hausarzt angeschrieben, wenn es konkrete Hinweise auf einen solchen gab.

Nach erfolgloser Anfrage bei zwei mutmasslichen Hausärzten wurden die Akten der Patienten, deren Daten noch nicht erhoben werden konnten im Archiv gesichtet und im Hinblick auf

die obengenannten Fragen untersucht. Anschliessend wurde die Datenerhebung abgeschlossen.

Es wurden nur diejenigen Patienten in die Auswertung der Studie einbezogen, von denen alle Daten bezüglich der 3 Endpunkte vollständig erhältlich waren.

IV. Ergebnisse

a) Patientenzahlen und Fallzahlen

In die Studie „Effekt eines Risikoassessments zur Durchführung einer Thrombembolieprophylaxe bei einem unselektionierten internistischen Krankengut“³⁰ (= Studie 1) wurden 1129 Patienten eingeschlossen. Einige Patienten waren mehrfach hospitalisiert, so dass sich eine Fallzahl von 1308 untersuchten Hospitalisationen (Fällen) ergibt. Von den nur einmalig hospitalisierten Patienten sind während des Spitalaufenthaltes 107 verstorben, 13 weitere Patienten verstarben während eines zweiten oder dritten Spitalaufenthaltes. Von den ursprünglich untersuchten Hospitalisationsfällen konnten bei 7 die entsprechenden Akten nicht mehr aufgefunden werden (es handelt sich dabei in allen Fällen um Patienten, die mindestens zweimal hospitalisiert waren, dies wirkt sich somit nur auf die Fallzahl aus, da wenigstens eine Hospitalisation dokumentiert wurde). Für die vorliegende Studie (= Studie 2) ergibt sich somit eine Teilnehmerzahl von 1022 Patienten resp. 1181 Hospitalisationsfällen (Tabelle 1).

b) Vollständigkeit der Datenerhebung

Komplette Daten konnten von 947 Patienten (respektive für 1098 Hospitalisationen) erhoben und bei der Auswertung berücksichtigt werden. Dies entspricht einem Anteil von 93% aller eingeschlossenen Patienten (Tabelle 1).

Von 75 Patienten (83 Hospitalisationen) konnten keine oder nur unvollständige Daten erhoben werden und diese wurden nicht in der Auswertung berücksichtigt. In 49 Fällen konnte der nachbetreuende Hausarzt nicht ausfindig gemacht werden. Ausserdem waren 2 der insgesamt 110 angeschriebenen Hausärzte nicht bereit, die Fragebögen ausgefüllt zu retournieren oder von mir ausfüllen zu lassen, so dass Daten bezüglich weiterer 27 Fälle fehlen. In 7 Fällen waren die nachbetreuenden Hausärzte unbekannt verzogen oder im fremdsprachigen Ausland ansässig und wurden nicht angeschrieben (Tabelle 2).

c) Verteilung der Fallzahlen auf die beiden Studiengruppen (mit/ohne Assessment)

In der Studie 1 besteht die Gruppe mit Assessment aus 686 Fällen und die Gruppe ohne Assessment aus 622 Fällen. In der Gruppe mit Assessment sind insgesamt 66 Patienten verstorben und für eine Hospitalisation war die Akte nicht auffindbar, so dass 619 Fälle aus dieser Gruppe in Studie 2 einbezogen wurden. In der Gruppe ohne Assessment sind insgesamt 54 Patienten verstorben und für 6 Hospitalisationsfälle waren die Akten nicht auffindbar, so dass 562 Fälle in die Studie 2 einbezogen wurden. Der Anteil an Fällen, für welche die Nachbeobachtung durchgeführt werden konnte, ist somit in den beiden Studiengruppen gleich (Tabelle 3).

d) Basisdaten der beiden Studiengruppen

Die Basisdaten der beiden Studiengruppen bezüglich Alter, Geschlecht, Hospitalisationshäufigkeit und Spitalaufenthaltdauer sowie Anzahl der Fälle mit fehlenden/vollständigen Daten unterscheiden sich nicht signifikant voneinander (Tabelle 4).

e) Studienendpunkte (Tabelle 5)

Die Häufigkeit thromboembolischer Ereignisse, Blutungen und Todesfälle im Zeitraum von 3 Monaten nach Spitalaustritt unterscheidet sich in den beiden Studiengruppen nicht signifikant.

Die Rate aller TEE in beiden Studiengruppen zusammen betrug 0,42%. Die Fälle sind in der Kasuistik a tabellarisch zusammengestellt (S. 19). In der Gruppe mit Assessment gab es insgesamt 4 thromboembolische Ereignisse (3 Lungenembolien, zwei davon tödlich und eine tiefe Beinvenenthrombose), in der Gruppe ohne Assessment ein thromboembolisches Ereignis (eine tödliche Lungenembolie). Die Diagnosestellung erfolgte in drei Fällen klinisch respektive aufgrund fremdanamnestischer Angaben durch den nachbetreuenden Arzt und in zwei Fällen duplexsonographisch. Alle Patienten mit einem thromboembolischen Ereignis hatten während des Spitalaufenthaltes eine Thromboembolieprophylaxe erhalten. 2 der 3 Lungenembolien in der Gruppe mit Assessment und die eine Lungenembolie in der Gruppe ohne Assessment verliefen letal. Die Gesamtmortalität war in beiden Gruppen gleich (6,2%).

In der Patientengruppe mit Assessment kam es bei 9 Patienten (1,59%) zu Blutungsereignissen, von denen 3 eine Thromboembolieprophylaxe während des Spitalaufenthaltes erhalten hatten. In der Gruppe ohne Assessment kam es bei 5 Patienten (0,97%) zu einer Blutung, zwei davon hatten während des Spitalaufenthaltes eine Thromboembolieprophylaxe erhalten (vgl. Kasuistik b). Es ergibt sich somit eine Gruppe von 5 Patienten, bei denen eine Blutungskomplikation nach Thromboembolieprophylaxe auftrat. Die Rate an Blutungsereignissen bei Patienten, welche eine Thromboembolieprophylaxe erhielten, unterschied sich in beiden Gruppen somit kaum (0,4% vs. 0,5%) (Tabelle 5). Die genaue Betrachtung der 5 Patienten (vgl. Kasuistik) zeigt, dass zumindest in 2 Fällen (Nr. 336 und Nr. 342) ein Zusammenhang des Blutungsereignisses mit der Thromboembolieprophylaxe aus zeitlichen Gründen sehr unwahrscheinlich ist. In zwei weiteren Fällen (Nr. 374 und Nr. 1066) wurde nach Spitalaufenthalt eine Langzeitprophylaxe in therapeutischer Dosierung mit Phenprocoumon durchgeführt. Lediglich in einem Fall (Nr. 1173) ist ein Zusammenhang der Blutung mit dem in niedriger Dosierung verabreichten niedermolekularen Heparin möglich.

V. Diskussion

In dieser Studie wird erstmalig der Effekt eines Risikoassessments vor Anwendung einer Thromboembolieprophylaxe bei hospitalisierten medizinischen Patienten im Hinblick auf die Häufigkeit von TEE während eines Zeitraumes von drei Monaten nach Spitalaustritt untersucht. Parallel wird dies in einer anderen Studie für den Zeitraum der Hospitalisation selbst erfasst und ausgewertet („Effekt eines Risikoassessments zur Durchführung einer Thromboembolieprophylaxe bei einem unselektionierten internistischen Krankengut“³⁰ = Studie 1). In der vorliegenden Arbeit zeigte sich kein Unterschied zwischen der Anwendung eines formalen Risikoassessments und einer intuitiven Risikobeurteilung im Hinblick auf die Rate von TEE, von Blutungsereignissen und auf die Gesamtmortalität im Zeitraum bis 3 Monate nach Spitalaustritt. Dasselbe war in der Studie 1 der Fall, in welcher der Zeitraum des Spitalaufenthaltes untersucht wurde³⁰.

Die Gesamtrate an symptomatischen TEE in der Zeit von 3 Monaten nach Spitalaustritt liegt mit 0,42% in beiden Studiengruppen etwas höher, als die Häufigkeit solcher Ereignisse in der Allgemeinbevölkerung (Inzidenz 0,39%/Jahr im Alter zwischen 50 und 80 Jahren, bis 0,625%/Jahr im Alter zwischen 70 und 80 Jahren)^{3,4}. Alle 5 Patienten, welche während drei Monaten nach Hospitalisation von einem TEE betroffen waren, hatten unabhängig davon, ob ein Risikoassessment durchgeführt worden war oder nicht, zuvor während des Spitalaufenthaltes eine Antikoagulantientherapie erhalten. Ein Patient war initial mit Heparin und in der Folge für zwölf Tage mit Enoxaparin in therapeutischer Dosierung behandelt worden. Parallel war eine Antikoagulantientherapie mit Phenprocoumon eingeleitet worden, der INR-Wert lag mit 2,7 bei Austritt im therapeutischen Bereich. Zwei Patienten hatten vorübergehend Heparin oder Enoxaparin in therapeutischer Dosierung bekommen und waren anschliessend weiter mit Enoxaparin in prophylaktischer Dosierung behandelt worden. Zwei weitere Patienten hatten Enoxaparin in prophylaktischer Dosierung erhalten. Aufgrund der bei allen Patienten mit TEE

zuvor während der Hospitalisationszeit stattgehabten Antikoagulantientherapie, können die Ereignisse nicht in Abhängigkeit von der Anwendung des Risikoassessments gesehen werden. Das Durchschnittsalter der Patienten mit einem TEE während drei Monaten nach Spitalaustritt liegt in dieser Studie mit 77 Jahren deutlich über dem Gesamtdurchschnitt von 66 Jahren. Zwei der Patienten hatten ein malignes Grundleiden. Berechnet man den Altersdurchschnitt ohne diese beiden Patienten, liegt er mit 88 Jahren nochmals deutlich höher. Insgesamt handelt es sich also um Patienten, welche ein besonders hohes Thromboembolierisiko aufweisen. Bei vier der fünf Patienten mit TEE war die Prophylaxe bei Spitalaustritt gestoppt worden, ein Patient (Nr. 350) erhielt aufgrund einer Beckenvenenthrombose auch nach der Hospitalisation eine Antikoagulationstherapie mit Phenprocoumon. Eine weitergehende Verminderung des Thromboembolierisikos wäre möglicherweise auch für bestimmte medizinische Patienten durch eine längerfristige Prophylaxe zu erreichen, wie dies in mehreren Studien für Patienten nach orthopädischen Eingriffen gezeigt werden konnte³¹⁻³⁵.

Die Prophylaxe war bei den obengenannten Patienten mit TEE jeweils mit Enoxaparin in einer Dosierung von 20 mg s.c. täglich durchgeführt worden. Während eine Studie aus dem Jahr 1996 die Wirksamkeit dieser Dosierung für medizinische Patienten belegt¹⁸ wurde in einer 1999 erschienen Studie kein signifikanter Unterschied zwischen 20 mg Enoxaparin und Plazebo bezüglich auftretender TEE gefunden, wohingegen die Verabreichung von 40 mg Enoxaparin s.c. täglich die Rate von TEE signifikant reduzierte²⁰. Für Patienten mit symptomatischen TEE konnte bezüglich der unterschiedlichen Dosierungen in dieser Studie allerdings kein eindeutiger Unterschied gefunden werden. Trotzdem stellt sich hier die Frage nach der optimalen Dosierung von Enoxaparin zur effektiven Thromboembolieprophylaxe, insbesondere bei Patienten mit sehr hohem Thromboembolierisiko. Möglicherweise hätten mit einer höheren Dosierung noch weitere TEE bei unseren Patienten verhindert werden können.

In dieser Studie wurde eine prospektiv konsekutiv erfasste Gruppe von Patienten (mit Assessment) mit einer retrospektiv konsekutiven Gruppe (ohne Assessment) verglichen. Die fehlende Randomisierung birgt die Gefahr mangelnder Struktur- und Beobachtungsgleichheit zwischen den beiden Gruppen. Ausserdem ist unbekannt, nach welchen Kriterien in der retrospektiven Gruppe (ohne Assessment) die Entscheidung im Hinblick auf die Durchführung einer Thromboembolieprophylaxe gefällt wurde und inwieweit dies geltenden Richtlinien entsprach.

In die beiden Gruppen wurden jeweils alle Patienten eingeschlossen, welche während des festgelegten Zeitraumes von je vier Monaten in die Abteilung für Innere Medizin des Kantonsspitals Schaffhausen stationär aufgenommen wurden. Aufgrund fehlender Selektionierung gewährleistet dies grundsätzlich die Übertragbarkeit des Studienergebnisses auf andere internmedizinische Institutionen mit ähnlichem Patientenspektrum.

Hinsichtlich des zu erwartenden geringen Unterschiedes bei der Häufigkeit von symptomatischen TEE zwischen den beiden Studiengruppen ist die Patientenzahl eher klein. Ausserdem ist der Follow-up mit 93% der ursprünglich eingeschlossenen Patienten nicht vollständig und die Diagnosestellung von TEE resp. Blutungen basiert auf Angaben der nachbehandelnden Ärzte und wurde nachträglich erfragt. Sie erfolgte teilweise nach klinischen Kriterien ohne Einsatz beweisender Untersuchungen. Auch fehlt eine Sicherung der Diagnose durch Autopsie bei den mutmasslich infolge einer LE verstorbenen Patienten. Diese Faktoren begrenzen die Aussagekraft dieser Studie.

Es wurden lediglich symptomatische TEE berücksichtigt. Dies entspricht den Untersuchungen zur Inzidenz von TEE in der Allgemeinbevölkerung^{3,4}, unterscheidet sich aber von den meisten bisher bekannten Studien zum Effekt einer Thromboembolieprophylaxe bei medizinischen Patienten, wo in der Regel mittels unterschiedlicher diagnostischer Massnahmen nach dem Vorliegen von TVT gesucht wurde. Die Rate nichtsymptomatischer TEE, welche bei syste-

matischen Untersuchungen gefunden werden, ist deutlich höher, als die symptomatischer TEE. In einer Arbeit wird der Anteil symptomatischer TEE an denen durch systematisch durchgeführte Untersuchung gefundenen TEE (Fibrinogen-Uptake-Test) mit 35% angegeben¹⁸, in einer anderen liegt der Anteil symptomatischer TEE bei nur 6%²⁰. Die klinische Relevanz nicht symptomatischer TVT ist umstritten. Der grösste Teil der bei systematischen Untersuchungen gefundenen TEE besteht aus TVT der distalen unteren Extremitäten (68%)²⁰, welche selten zu LE führen. Auch die Resultate der vorliegenden Arbeit sprechen dafür, dass asymptomatische TEE selten sekundär symptomatisch werden: Bei einem geschätzten Verhältnis von asymptomatischen zu symptomatischen TEE von ca. 10:1 müssten in den beiden hier untersuchten Vergleichskohorten in der Spitalphase (14 symptomatische TEE³⁰) zusammen etwa 140 asymptomatische TEE aufgetreten sein. Sie alle blieben unbehandelt (da nicht diagnostiziert); trotzdem traten in der Folge nur 5 TEE auf, und diese wiederum alle bei Patienten, die eine Thromboseprophylaxe erhalten hatten und bei denen es somit eher unwahrscheinlich war, dass sie im Spital ein asymptomatisches TEE erlitten hatten.

In einer Studie mit Patienten, welche ein erstes Ereignis einer symptomatischen TVT hatten zeigte sich allerdings kein Unterschied in der Häufigkeit für das Auftreten eines postthrombotischen Syndromes in Abhängigkeit von der Ausdehnung der TVT über eine Nachbeobachtungszeit von 5 respektive 8 Jahren². Obwohl bei der Erfassung symptomatischer TEE zwecks Vergleich der beiden Studiengruppen die Ereignisrate klein ist, ist dieser Endpunkt als Vergleichsparameter geeignet und die klinische Relevanz gewährleistet.

Die Untersuchung des Effekts der Anwendung eines Assessments vor Einsatz einer Thromboembolieprophylaxe bei hospitalisierten medizinischen Patienten erfolgte in dieser Arbeit erstmalig anhand von Outcome-Daten anstatt von theoretischen Überlegungen^{28,29}. Keine der bisher publizierten Richtlinien ist unseres Wissens validiert. Das Ergebnis dieser Arbeit ist im Zusammenhang mit den angewendeten expliziten Kriterien zur Durchführung der Prophylaxe

zu sehen (siehe S. 8). Obwohl sich die unterschiedlichen Richtlinien zur Thromboembolieprophylaxe bezüglich vieler Kriterien kaum unterscheiden, hätte die Anwendung einer anderen Richtlinie möglicherweise zu einem anderen Resultat geführt.

VI. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, wie häufig bei internistischen Patienten thromboembolische Ereignisse (TEE) und Blutungen innerhalb von 90 Tagen im Anschluss an einen Spitalaufenthalt auftreten. Dies in Abhängigkeit davon, ob während des Spitalaufenthaltes die Indikation zur Thromboembolieprophylaxe anhand expliziter Kriterien mittels eines formalen Risikoassessments (Gruppe 1; n=619) oder intuitiv (Gruppe 2; n=562) erfolgte. Diese Untersuchung ergänzt eine andere Arbeit, in der die gleiche Frage für die Dauer des Spitalaufenthaltes untersucht wurde. In der Nachspitalphase traten symptomatische TEE insgesamt selten auf (in 0,42%). Dabei waren in der Gruppe mit formalem Assessment die TEE mit 0,65% (n=4) eher häufiger, als in jener mit intuitiver Risikobeurteilung (0,18%; n=1). Auffallenderweise hatten alle fünf Patienten während des Spitalaufenthaltes eine Thromboembolieprophylaxe erhalten, sodass sich die Frage stellt, ob bei besonders gefährdeten Patienten (z.B. solche mit Malignomen) die Prophylaxe über die Spitalaufenthaltsdauer hinaus fortgeführt werden sollte. Blutungskomplikationen nach Spitalaufenthalt waren ebenfalls selten und in beiden Gruppen gleich häufig.

Zusammen mit den Resultaten der ersten Studie über die Häufigkeit von TEE während des Spitalaufenthaltes, wo sich ebenfalls zwischen expliziter und intuitiver Risikobeurteilung kein Unterschied zeigte, ergibt sich, dass am Kantonsspital Schaffhausen die Einführung eines formalen Risikoassessments mittels der hier angewendeten Richtlinien gegenüber der vorher üblichen intuitiven Risikobeurteilung hinsichtlich Indikationsstellung zur Thromboembo-

lieprophylaxe keine Vorteile brachte. Die Resultate dürften auch auf andere vergleichbare internistische Kliniken übertragbar sein.

VII. Kasuistiken

a) Thromboembolische Ereignisse (n=5)

Patient/ Gruppe	Diagnosen bei Hospitalisation	Thromboembolieprophylaxe Antikoagulantien Plättchenaggregationshemmer	Ereignis
♀, 48J. Nr. 350 Mit Assessment	<ol style="list-style-type: none"> 1. Beckenvenenthrombose links (Hospitalisationsgrund) 2. Zentrales Adeno-Ca der Lunge links (Zufallsbefund) 	<ul style="list-style-type: none"> - Initial Vollliqueminisierung - Enoxaparin 150 iE /kg KG/Tag s.c. für 12 Tage - überlappend Beginn einer OAK mit Phenprocoumon (Quick 26% / INR 2,7 bei Austritt) - ASS 100 mg tgl. für eine Woche während der Hospitalisation 	Zentrale Lungenembolie: 5 Tage nach Austritt akute Luftnot und Exitus letalis
♂, 85J. Nr. 540 Mit Assessment	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pleuropneumonie links 2. Hypertensive- und koronare Herzkrankheit <ul style="list-style-type: none"> - Linksherzinsuffizienz - Rez. Angina pectoris 	<ul style="list-style-type: none"> - Enoxaparin prophylaktisch für 11 Tage (bis zum Ende der Hospitalisation) - ASS 100 mg tgl. als Dauermedikation 	TVT und LE: Thrombose der V. femoralis communis links 90 Tage nach Austritt, Vd.a. Lungenembolie bei rez. atemabhängigen thorakalen Schmerzen (Erneute Hospitalisation im KSSH)
♀, 72J. Nr. 427 Mit Assessment	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lobärpneumonie links 2. Chronische Bronchitis 3. Adeno-Ca des Rektums <ul style="list-style-type: none"> - Initial pT3N1 - Rektumamputation 1997, präoperativ Radiotherapie des kleinen Beckens 4. Postoperative Poplitealvenenthrombose li 1997 	<ul style="list-style-type: none"> - Initial Vollliqueminisierung für einen Tag - Enoxaparin 2000 IE s.c. tgl. für 6 Tage 	TVT: Thrombose der V. poplitea links 26 Tage nach Austritt
♀, 89J. Nr. 366 Mit Assessment	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vd.a. transitorisch ischämische Attacke 2. Multiinfarktdemenz 3. Sick-Sinus-Syndrom 4. Normochrome normozytäre Anämie bei Eisen- und Vitamin B12-Mangel 5. Benigne monoklonale Gammopathie 	<ul style="list-style-type: none"> - Enoxaparin 2000 IE s.c. tgl. für 14 Tage 	Lungenembolie: Klinisch Verdacht auf Lungenembolie 81 Tage nach Austritt. 9 Tage später verstirbt die Patientin im Pflegezentrum
♀, 89J. Nr. 858 Ohne Assessment	<ol style="list-style-type: none"> 1. Schwere Aortenstenose 2. Diabetes mellitus Typ II <ul style="list-style-type: none"> - Paroxysmales Vorhofflimmern - Aktuell: biventrikulär dekompensierte Herzinsuffizienz - Diätetisch behandelt 	<ul style="list-style-type: none"> - Enoxaparin 4000 IE s.c. tgl. für 5 Tage - Anschliessend Enoxaparin 2000 IE s.c. tgl. für 17 Tage (bis zum Ende der Hospitalisation) - ASS 100 mg tgl. als Dauermedikation 	Zentrale Lungenembolie: 14 Tage nach Austritt verstarb die Patientin mit akuter Dyspnoe und Zyanose in einer Reha-Klinik

Alle Patienten mit thromboembolischen Ereignissen hatten während des Spitalaufenthaltes eine Thromboembolieprophylaxe oder Antikoagulantien in therapeutischer Dosierung erhalten.

b) Blutungsereignisse bei Patienten mit Thromboembolieprophylaxe (n=5)

Patient	Diagnosen bei Hospitalisation	Thromboembolieprophylaxe Antikoagulantien Plättchenaggregationshemmer	Ereignis
♀, 74J. Nr. 336 Mit Assessment	<ol style="list-style-type: none"> Hypertensive Herzkrankheit <ul style="list-style-type: none"> Aktuell: dekompensierte Linksherzinsuffizienz Intermittierendes Vorhofflimmern Diabetes mellitus Typ II <ul style="list-style-type: none"> Diabetische Nephropathie, Retinopathie und Polyneuropathie PAVK Grad II Cerebrovaskulärer Insult 1998 	<ul style="list-style-type: none"> Initial Vollliqueminisierung für 3 Tage Anschliessend Enoxaparin 150 iE /kg KG/Tag s.c. für 3 Tage ASS 300 mg tgl. als Dauermedikation 	Anämisierende Gastrointestinalblutung unklarer Lokalisation 89 Tage nach Austritt unter Kombinationstherapie mit ASS und Celecoxib
♂, 83J. Nr. 342 Mit Assessment	<ol style="list-style-type: none"> Akuter Non-Q-Wave Myokardinfarkt <ul style="list-style-type: none"> Hämaturie unter Vollliqueminisierung Metastasierendes Prostata-Ca (T3N1M1G2, ED 1991) <ul style="list-style-type: none"> Infiltration beider Ureteren Blasendauerkatheter wg. Harnverhalt seit 6 Wochen vor Spitaleintritt 	<ul style="list-style-type: none"> Initial Vollliqueminisierung für 5 Tage, anschliessend Enoxaparin 150 iE /kg KG/Tag s.c. für 3 Tage Abbruch wg. Hämaturie ASS 100 mg tgl. als Dauermedikation 	Rezidivierende Makrohämaturie seit Austritt aus dem Spital. Am 38. Tag nach Austritt anämisierend (Hb-Abfall von 10,0 auf 8,6 g/dl). (Erneute Hospitalisation)
♀, 83J. Nr. 374 Mit Assessment	<ol style="list-style-type: none"> Hypertensive- und koronare Herzkrankheit <ul style="list-style-type: none"> Akuter Myokardinfarkt 1983 und 1992 Chronisch normokardes Vorhofflimmern Aktuell: Instabile Angina pectoris Mittelschwere Aortenstenose Diabetes mellitus Typ II <ul style="list-style-type: none"> Insulinpflichtig seit 1985 Aktuell entgleist V.d.a. Urothel-Ca der Harnblase <ul style="list-style-type: none"> Bildgebend Harnblasentumor Histologisch Karzinom nicht sicher 	<ul style="list-style-type: none"> Initial Vollliqueminisierung für 23 Tage Anschliessend Enoxaparin 150 iE /kg KG/Tag s.c. für 8 Tage Fortsetzung einer vorbestehenden OAK mit Phenprocoumon (bei Austritt Quick 43%; INR 1,9) 	Epistaxis 8 Tage nach Austritt (Verödung)
♂, 65 Nr. 1066 Ohne Assessment	<ol style="list-style-type: none"> Bilaterale Lungenembolien Ulcus bulbus duodeni Lungenfibrose (ED 8/98) Infrarenales Bauchaortenaneurysma 	<ul style="list-style-type: none"> Initial Vollliqueminisierung für 10 Tage Anschliessend Enoxaparin 150 iE /kg KG/Tag s.c. für 4 Tage Überlappend Beginn einer OAK mit Phenprocoumon (bei Austritt Quick 21%; INR 3,3) ASS 100 mg tgl. als Dauermedikation 	Butunterlaufenes Auge (keine weiteren Massnahmen erforderlich)

♂, 57J. Nr. 1173 Ohne Assessment	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tuberkulöse Meningoencephalitis 3/98 <ul style="list-style-type: none"> - Postinfektiöser Hydrocephalus malresorptivus - Ventrikulo-peritonealer Shunt 9/98 2. Temporallappenepilepsie (ED 1993) <ul style="list-style-type: none"> - Generalisierter Krampfanfall 8/98, seitdem unter Therapie mit Antikonvulsivum anfallsfrei 3. Schädelhirntrauma 1994 <ul style="list-style-type: none"> - Mit Schädelbasisfraktur und subduraler-/intrazerebraler Blutung 4. St.n. chron. Alkoholabusus 	- Enoxaparin 2000 IE s.c. tgl. für 4 Tage	Chronisches Subduralhämatom, Bohrlochdrainage am 20.10.98 = 53 Tage nach Austritt
---	---	---	---

VIII. Tabellen

Tabelle 1: Patientenzahlen und Fallzahlen

	Patientenzahl	Fallzahl
Studie 1	1129	1308
Verstorben (einmalige Hospitalisation)*	107	107
Verstorben (mehrmalige Hospitalisation)*		13
Akten nicht auffindbar (mehrmalige Hospitalisation)*		7
Studie 2	1022	1181
Daten unvollständig	75	83
Daten vollständig	947 (93%)	1098 (93%)

* Patienten, welche während der Studienzeit nur einmal hospitalisiert waren und verstorben sind, beeinflussen sowohl die Patienten-, als auch die Fallzahl. Patienten, welche während der Studienzeit mehrmals hospitalisiert waren und verstorben sind, beeinflussen nur die Fallzahl, da sie mindestens einmal das Spital lebend verlassen haben.

Tabelle 2: Ursachen fehlender Daten

Fallzahl	Ursachen
49	Hausarzt konnte nicht ausfindig gemacht werden
27	Hausarzt hat Fragebögen nicht bearbeitet*
4	Hausarzt im fremdsprachigen Ausland
3	Hausärzte unbekannt verzogen
83	Gesamt

* 2 von 110 Hausärzten

Tabelle 3: Verteilung der Fallzahlen auf die Studiengruppen (Studie 1 und Studie 2)

		Ohne Assessment	Mit Assessment	Gesamt
Studie 1	Fallzahl	622	686	1308
	Hospitalisationen/Patient	1,09	1,11	1,10
	Verstorben	54	66	54
	Akten nicht auffindbar	6	1	6
Studie 2	Fallzahl	562 (90,3%)	619 (90,2%)	1181

Tabelle 4: Basisdaten der beiden Studiengruppen (Studie 2)

	Mit Assessment	Ohne Assessment	Gesamt
	n (%)	n (%)	n (%)
Patientenzahl	566	517	1083*
Fallzahl	619	562	1181
Hospitalisationen/Patient	1,09	1,09	
Geschlecht			
weiblich (Fallzahl)	299 (48,3%)	295 (52,5%)	594 (50,3%)
männlich (Fallzahl)	320 (51,7%)	267 (47,5%)	587 (49,7%)
Durchschnittliches Alter (Jahre) ± SD	66,5 ± 15,7	66,1 ± 17,2	
Mittlere Hospitalisationszeit (Tage) ± SD	12,0 ± 12,5	11,2 ± 11,2	
Vollständige Daten			
Patientenzahl	528 (93,3%)	475 (91,9%)	1003* (92,6%)
Fallzahl	580 (93,7%)	518 (92,2%)	1098 (93,0%)

* Die Summe der Patientenzahlen aus Gruppe 1 und 2 ist mit 1083 (resp. 1003 für vollständige Daten) grösser, als die in Tabelle 1 angegebene Gesamtpatientenzahl für die Studie 2 (1022 resp. 947). Dies liegt daran, dass einige Patienten sowohl in Gruppe 1, als auch in Gruppe 2 vertreten sind, weil sie während beider Beobachtungsperioden (ohne/mit Assessment) hospitalisiert wurden. Bei der Berechnung der Gesamtpatientenzahl wurden diese jeweils nur als ein Patient, bei der Berechnung für die einzelnen Gruppen aber als zwei Patienten gezählt. Die Fallzahlen ändern sich hierdurch nicht.

Tabelle 5: Thromboembolische Ereignisse, Blutungen und Todesfälle bei 1083 internistischen Patienten in der Zeit bis 3 Monate nach Spitalaufenthalt

		Mit Assessment		Ohne Assessment		Gesamt	
		Patienten	Fälle	Patienten	Fälle	Patienten	Fälle
Gesamt		566	619	517	562	1083	1181
TVT oder LE	total	4 0,71%	4 0,65%	1 0,19%	1 0,18%	5 0,46%	5 0,42%
	Bei Patienten mit Thromboembolieprophylaxe	4 0,71%	4 0,65%	1 0,19%	1 0,18%	5 0,46%	5 0,42%
Blutung	total	9 1,59%	18* 2,91%	5 0,97%	13* 2,31%	14 1,29%	31* 2,62%
	Bei Patienten mit Thromboembolieprophylaxe	3 0,53%	3 0,48%	2 0,39%	2 0,36%	5 0,46%	5 0,42%
Verstorben	total	35 6,18%		32 6,19%		67 6,19%	
	an LE	2		1		3	
	an Blutungen	0		0		0	

* Ein Patient musste aufgrund von Blutungsereignissen während beider Beobachtungszeiträume mehrfach hospitalisiert werden. In der Gruppe ohne Assessment erscheinen 7 Blutungsfälle, in der Gruppe mit Assessment 9 Blutungsfälle für diesen einen Patienten. In der Gruppe ohne Assessment findet sich noch ein Patient mit 3 Blutungsereignissen, in der Gruppe mit Assessment eine Patientin mit 2 Blutungsereignissen.

IX. Literaturverzeichnis

- ¹ Clagett GP, Anderson FA, Geerts W, Prevention of venous thromboembolism; Chest 1998 114: 531S-560S.
- ² Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis; Ann Int Med 1996; 125:1-7.
- ³ Hansson PO, Werlin L, Tibblin G, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population, „The Study of Men Born in 1913“, Arch Intern Med 1997; 157: 1665-70.
- ⁴ Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT study. Arch Intern Med 1991; 151; 933-8.
- ⁵ Belch HH, Lowe GDO, Ward AG, et al. Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin. Scott Med J 1981; 26:115-117.
- ⁶ Cook D, McMullin J, Hodder R, et al. Prevention and diagnosis of venous thromboembolism in critically ill patients: a Canadian survey. Crit Care 2001 5: 336-342.
- ⁷ Cade JF. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. Crit Care Med 1982; 10: 448-450.
- ⁸ Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, et al. Prevention of venous thromboembolism in Internal Medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: A meta-analysis of randomised clinical trials. Thromb Haemost 2000; 83 14-9.
- ⁹ Gallus AS. Anticoagulants in the prevention of venous thromboembolism. In: Hirsch J, ed. Antithrombotic therapy. London: Bailliere Tindall, 1990; 675-677.
- ¹⁰ Dahan R, Houlbert D, Caulin C, et al. Prevention of deep vein thrombosis in elderly patients by a low molecular weight heparin: a randomized double-blind trial. Häemostasis 1986; 16:159-164.

- ¹¹ Franzeck UK, Schalch I, Jäger KA, et al. Prospective 12-year follow-up study of clinical and hemodynamic sequelae after deep vein thrombosis in low-risk patients (Zürich Study). *Circulation* 1996; 93:74-94.
- ¹² Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988; 318: 1162-73.
- ¹³ Collins R, Mac Mahon S, Flather M, et al. Clinical effects of anticoagulant therapy in suspected acute myocardial infarction: systematic overview of randomised trials. *BMJ* 1996; 313:652-9.
- ¹⁴ Sandercock PA, van den Belt AG, Lindley RI, et al. Antithrombotic therapy in acute ischemic stroke: an overview of the completed randomised trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 17-25.
- ¹⁵ Halkin H, Goldberg J, Modan M, et al. Reduction of mortality in general medical inpatients by low-dose heparin prophylaxis. *Ann Intern Med* 1982; 96: 561-5.
- ¹⁶ Bergmann JF, Caulin C. Heparin prophylaxis in bedridden patients (Letter). *Lancet* 1996; 348: 205-6.
- ¹⁷ Gardlund B. Randomised, controlled trial of low-dose heparin in prevention of fatal pulmonary embolism in patients with infectious diseases. The heparin prophylaxis study group. *Lancet* 1996; 347: 1357-61.
- ¹⁸ Bergmann J, Neuhart E. A multicenter randomized doubleblind study of enoxaparin compared with unfractionated heparin in the prevention of venous thromboembolic disease in elderly inpatients bedridden for an acute medical illness. *Thromb Haemost* 1996; 76:529-534.
- ¹⁹ Harenberg J, Roebruck P, Heene D, et al. Subcutaneous low molecular weight heparin versus standard heparin and the prevention of thromboembolism in medical inpatients. *Haemostasis* 1996; 26: 127-139.

- ²⁰ Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999; 341: 793-800.
- ²¹ Lensing AWA, Pradoni P, Prins MH, et al. Seminar: Deep-vein thrombosis, *Lancet* 1999; 353:479-85.
- ²² Goldhaber SZ, Savage DD, Garrison RJ, et al. Risk factors for pulmonary embolism. The Framingham Study. *Am J Med* 1983; 74:1023-28.
- ²³ Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. *Arch Intern Med* 1992; 152:1660-64.
- ²⁴ Nicolaides AN, Bergqvist D, Hull R. Prevention of venous thromboembolism. International consensus statement (guidelines according to scientific evidence). *Int Angiology* 1997; 16:3-38.
- ²⁵ Second Thromboembolic Risk Factors (THRIFT II) Consensus Group. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. *Phlebology* 1998; 13:87-97.
- ²⁶ Geerts WH, Heit JA, Clagett PG, et al. Prevention of venous thromboembolism. The sixth (2000) ACCP Guidelines for antithrombotic therapy for prevention and treatment of thrombosis. *Chest* 2001; 119:132S-175S.
- ²⁷ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Prophylaxis of venous thromboembolism. A national clinical guideline recommended for use in Scotland. Edinburgh 1995.
- ²⁸ Arnold D.M.; Kahn S.R.; Missed opportunities for prevention of venous thromboembolism; *Chest* 2001; 120: 1964-1971.
- ²⁹ McEleny P, Bowie P, Robins JB, et al. Getting a validated guideline into local practice: Implementation and audit of the SIGN guideline on the prevention of deep vein thrombosis in a district general hospital. *Scott Med J* 1998; 43:23-25.

- ³⁰ Danner M. Effekt eines Risikoassessments zur Durchführung einer Thromboembolieprophylaxe bei einem unselektionierten internistischen Krankengut. Dissertation, Medizinische Fakultät Universität Basel. 2002.
- ³¹ Planes A, Vochelle N. The post-hospital discharge venous thrombosis risk of the orthopedic patient. *Orthopedics* 1997; 20 Suppl 18-21.
- ³² Manganelli D, Pazzagli M, Mazzantini D, et al. Prolonged prophylaxis with unfractionated heparin is effective to reduce delayed deep vein thrombosis in total hip replacement. *Respiration* 1998; 65(5):369-74.
- ³³ Dahl OE, Gudmundsen TE, Haukeland L. Late occurring clinical deep vein thrombosis in joint-operated patients. *Acta Orthop Scand* 2000; 71(1):47-50.
- ³⁴ Agnelli G, Mancini GB, Biagini D. The rationale for long-term prophylaxis of venous thromboembolism. *Orthopedics* 2000; 23 643S-646S.
- ³⁵ Bergquist D, Benoni G, Björgell O. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *N Engl J Med* 1996; 335:696-700.

X. Curriculum vitae

Name: Marcus Gerhard Glaser

Anschrift: Wildeggstr. 9
9000 St. Gallen
Tel.: 071 220 7145

Geb.-Datum/-Ort: 21.09.1965 in Bremen (Deutschland)

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: geschieden

Ausbildung

1972-1982 Grundschule und Gymnasium in Bremen
1982-1983 Culver City High School in Los Angeles, Californien, USA
1983-1986 Gymnasiale Oberstufe und Abitur in Bremen
1988 -1990 Studium der Psychologie an der Universität Bremen
1990 -1997 Studium der Medizin an der Universität Hamburg

Bisherige Tätigkeiten

1986-1988 Zivildienst, Bereich: Mobiler-Sozialer-Hilfsdienst (DPWV Bremen)

April 1990 - Juli 1995 Pflegehelfer, kardiologische Station mit Überwachungsbereich (Albertinen-Krankenhaus Hamburg, 50%-Teilzeitstelle)

Aug. 1995 - Feb. 1997 Pflegehelfer, internistische Intensivstation (Albertinen- Krankenhaus Hamburg, 50%-Teilzeitstelle)

Nov. 1996 - Feb. 1997 PJ-Student, Abteilung für Neurologie (AK-Hamburg-Altona, CA Prof. Dr. med. Müller-Jensen)

März 1997- Juni 1997 Unterassistent, Abteilung für Innere Medizin (Kantonsspital Aarau, CA Prof. Dr. med. D. Conen)

Juli 1997 - Okt. 1997 Clinical Attachment General Surgery (Cumberland Infirmary, Carlisle, Great Britain, Dr. Palmer, Consultant)

Jan. 1998 - Juni 1999 Arzt im Praktikum, Abteilung für Innere Medizin (Krankenhaus Spitalfond Waldshut-Tiengen, CA Dr. med. H. Jenss)

Juli 1999- Juni 2001 Assistenzarzt, Abteilung für Innere Medizin (Kantonsspital Schaffhausen, CA PD Dr. med. S. Rüttimann)

Juli 2001- Juni 2002 Assistenzarzt, Abteilung für Chirurgie (Kantonsspital Schaffhausen, CA PD Dr. med. W. Schweizer)

Juli 2002- Praxisvertretung Allgemeinarztpraxis (Bazenheid, Dr. med. H.
August 2002 Rüdy)

Okt. 2002- Assistenzarzt, Abteilung Geriatrie und Rehabilitation (Bürger-
Okt. 2003 spital St. Gallen, CA Prof. Dr. med. Chr. Hürny)

Seit Nov. 2003 Hausarztstätigkeit im Gesundheitszentrum St. Gallen

St. Gallen, 02.08.2004

Marcus Glaser

XI. Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Hr. PD Dr. med. S. Rüttimann für die engagierte Betreuung. Er gab den Anstoss zu dieser Arbeit und hat mich während aller Arbeitsphasen mit seinem umfangreichen Wissen und kritischen Geist unterstützt und damit entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ich danke Hr. Dr. med. M. Danner für die Weitergabe der Daten aus seiner Studie („Effekt eines Risikoassessments zur Durchführung einer Thrombembolieprophylaxe bei einem unselektionierten internistischen Krankengut“) und die weit darüber hinaus gehende kooperative Zusammenarbeit, ohne welche die Durchführung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ausserdem danke ich Fr. S. Gonzales für die freundliche Unterstützung beim Beschaffen von Literatur und die Hilfe beim Anschreiben der Hausärzte sowie den Mitarbeitern des Archivs des Kantonsspitals Schaffhausen, die mir während meiner Recherchen immer wieder geduldig mit Rat und Tat zur Seite standen.

Mein Dank gilt auch allen weiterbehandelnden Ärzten, die sich die Zeit genommen haben, die teilweise umfangreichen Fragebogen-Listen zu beantworten und somit die Durchführung der Studie ermöglicht haben.