

Aus dem CharitéCentrum 10  
Interdisziplinäre Rettungsstelle und Aufnahmestation  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Stellenwert und Kosten der D-Dimerwertbestimmung bei  
Patienten mit Verdacht auf ein thrombembolisches Ereignis  
in einer interdisziplinären Rettungsstelle – eine  
retrospektive Analyse.**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jens I. Badewien

aus Leer

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. R. Somasundaram  
2. Prof. Dr. med. R. Duchmann  
3. Priv.-Doz. Dr. med. K. Schulze

**Datum der Promotion: 18.09.2009**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Zusammenfassung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Zusammenfassung.....	1
1.2 Abstract.....	3
<b>2. Einleitung.....</b>	<b>4</b>
2.1 Thrombembolische Ereignisse .....	4
2.2 Diagnostik .....	6
2.2.1 Klinische Diagnostik .....	6
2.2.2 Bildgebende Diagnostik.....	8
2.2.3 Probleme der Diagnostik .....	10
2.3.1 Blutgerinnungssystem und D-Dimere .....	12
2.3.2 Störung des Gerinnungssystems .....	14
2.4 Fragestellung .....	16
<b>3. Methoden .....</b>	<b>17</b>
3.1 Erfassung.....	17
3.1.1 Erfassung allgemein.....	17
3.1.2 Erfassung der bildgebenden Diagnostik.....	18
3.2 Kostenberechnung .....	20
3.3 D-Dimertest.....	20
3.4 Verwendete Programme .....	22
<b>4. Ergebnis.....</b>	<b>23</b>
4.1. Patientenmerkmale .....	23
4.3 Symptome .....	25
4.4 Risikofaktoren .....	26
4.5 Analysen der Vitalparameter .....	27
4.6 D-Dimerwerte .....	27
4.7 Patienten mit positivem D-Dimertest.....	30
4.8 D-Dimer im Verlauf.....	33
4.9 Radiologische Diagnostik.....	34
4.10 Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert des D-Dimertests .....	35
4.11 Kosten der Diagnostik.....	37

<b>5. Diskussion</b> .....	<b>39</b>
5.1 Kollektivmerkmale .....	39
5.2 D-Dimerwerte in Bezug auf die Symptome .....	40
5.3 Sensitivität, Spezifität sowie prädiktiver Wert des verwendeten D-Dimertests .....	41
5.4 Cut-off Verschiebung .....	43
5.5 Einfluss anderer Erkrankungen auf pathologisch erhöhte D-Dimerwerte .....	43
5.6 Mehrfachbestimmung der D-Dimere .....	44
5.7 Radiologische Diagnostik.....	45
5.8 Kosten der Diagnostik thrombembolischer Ereignisse .....	45
5.9 Einsparpotential .....	46
<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>47</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>52</b>
<b>Danksagung</b> .....	<b>53</b>
<b>Erklärung</b> .....	<b>54</b>

# 1. Zusammenfassung

## 1.1 Zusammenfassung

Die Becken- und Beinvenenthrombose sowie die Lungenarterienembolie sind klinisch nicht immer eindeutig zu diagnostizierende Erkrankungen, die mit einer hohen Mortalität sowie Morbidität einhergehen. Vor allem in den ersten Stunden einer akuten Lungenarterienembolie ist die Sterblichkeit besonders hoch. Daher sind diese Aspekte im Bereich einer Rettungsstelle/Notaufnahme von großer Bedeutung. Für die Ersteinschätzung, ob eine Thrombose bzw. eine Embolie vorliegt oder nicht, hat sich die Bestimmung der D-Dimere als sehr hilfreich erwiesen. Allerdings entstehen Rettungsstellen hierdurch nicht unerhebliche Kosten. Neben den direkten Kosten des Tests, können grenzwertige Befunde auch erhebliche Folgekosten für eine weitere Diagnostik nach sich ziehen.

Ziel dieser Arbeit war daher, sowohl die Spezifität bzw. Sensitivität des eingesetzten Tests als auch die entstehenden Kosten zu analysieren. In einer retrospektiven Untersuchung wurden über einen 3-monatigen Zeitraum ca. 3.400 Patienten, die sich in der internistischen Rettungsstelle des Campus Benjamin Franklin der Charité, Berlin vorstellten, erfasst. Alle Patienten, bei denen D-Dimere bestimmt worden waren bzw. der Verdacht auf ein thrombembolisches Ereignis differentialdiagnostisch bestand, wurden in die weitere Auswertung aufgenommen. Es wurden 507 Patienten identifiziert. Bei 30 Patienten (5,9 %) konnte ein thrombembolisches Ereignis bestätigt werden. Von diesen hatten 29 Patienten, entsprechend einer Sensitivität von 96,7%, einen erhöhten und lediglich einen normalen D-Dimerwert. Die Spezifität des verwendeten D-Dimertests (STA Liatest D-DI®) lag bei 62,1 %. Der positive bzw. negative prädiktive Wert lag im untersuchten Kollektiv bei 13,8 % bzw. bei 99,7 %. Die in dem untersuchten Kollektiv entstandenen Gesamtkosten (Testkosten und radiologische Diagnostik) lagen bei etwa € 23.000,-. 44 % der Kosten entstanden allein durch die D-Dimerwertbestimmung. Durch eine Verschiebung des „Cut-off“ Werts (oberer Grenzwert) des verwendeten D-Dimertests konnte eine (theoretische) Verbesserung der Spezifität bei gleichbleibender Sensitivität erreicht werden. Mehrfachbestimmung des Tests (bei 75 Patienten) erbrachte eine gute Reliabilität, so dass auf eine wiederholte D-Dimerwertbestimmung verzichtet werden kann.

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass auf eine D-Dimerwertbestimmung verzichtet werden kann bzw. sollte, wenn bei Patienten chronische Erkrankungen, wie z.B. Neoplasien, bestehen, die ebenfalls mit einer D-Dimerwerterhöhung einhergehen.

**1.2 Abstract**

Deep venous thrombosis and pulmonary embolism are clinically not always to diagnose diseases. However, these disease are accompanied by a high mortality as well as a high morbidity rate. Particularly in the first hours of an acute pulmonary embolism the mortality rate is notably elevated. Consequently, these aspects are of particular importance in emergency medicine. In this setting determination of D-dimers turned out to be helpful for exclusion of thrombosis/thrombembolism. However, by frequent determination of D-dimers a substantial amount of costs arises in the emergency department. In addition to the direct costs of the test, results slightly above the upper level may induce considerable follow-up costs for further diagnostic procedures.

Therefore, the aim of this thesis was the analysis of the validity of the D-dimer test as well as the accruing costs. Data of 3.400 patients presenting over a period of three months to the emergency department of the Campus Benjamin Franklin, Charitè were analysed retrospectively. All patients, in whom D-dimers were determined were included in the study. 507 patients were identified. In 30 patients (5.9%) venous thrombosis and/or pulmonary embolism was diagnosed. 29 of these patients displayed an elevated D-dimer value and solely one patient exhibited a normal value, corresponding to a sensitivity of 96.7%,. The specificity of the D-dimer test used (STA Liatest D-DI<sup>®</sup>) was 62.1%. The positive and negative predictive values were 13.8% and 99.7%, respectively. All over costs for D-dimer testing and the consecutive radiological diagnostic procedures (e.g. CT-scan) summed up to € 23.000, 44% of this alone due to D-dimer testing. Displacement of the cut off-value in the used D-dimer test led to an improvement of the specificity with unchanged sensitivity. Multiple determinations of the test (in 75 patients) provided a good reliability. Furthermore, in patients with chronich diseases, e.g. neoplasia, elevation of D-dimers is of limited value for the diagnosis of thrombembolism.

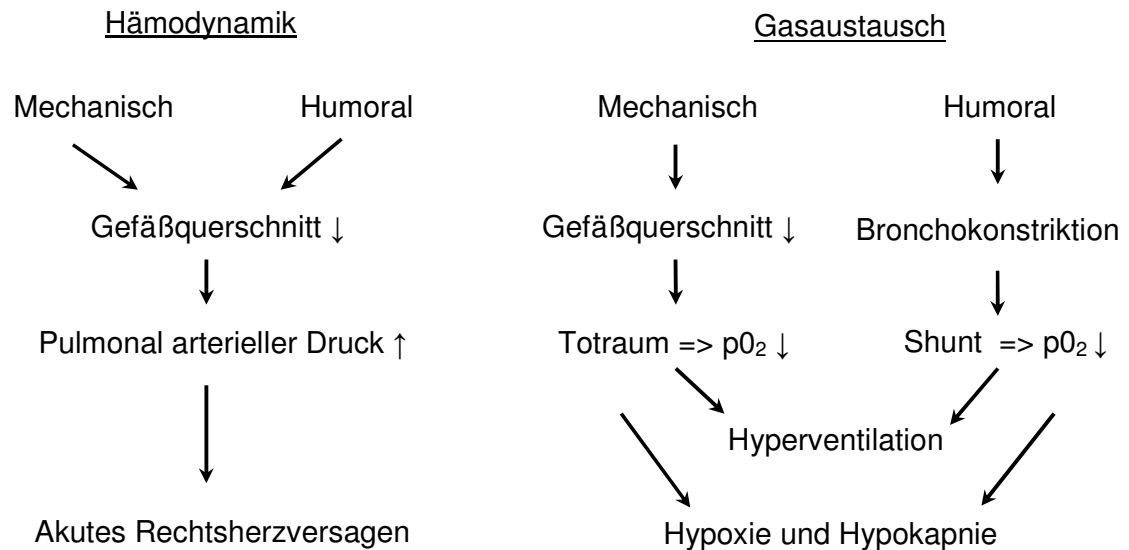
## **2. Einleitung**

### **2.1 Thrombembolische Ereignisse**

Nach der koronaren Herzkrankheit sind die akute Lungenarterienembolie sowie die Becken- und Beinvenenthrombosen die häufigsten Gefäßkrankungen, die mit einer hohen Letalität einhergehen. So liegt die Inzidenz der symptomatischen Lungenarterienembolie zwischen 23 und 69 pro 100 000 Einwohnern im Jahr (Anderson *et al.*, 1991; Silverstein *et al.*, 1998) und die der Becken- und Beinvenenthrombose zwischen 48 und 182 Personen pro 100 000 Einwohner im Jahr (Anderson *et al.*, 1991; Coon and Willis, 1973; Hansson *et al.*, 1997; Nordstrom *et al.*, 1992; Silverstein *et al.*, 1998). Circa 100 stationäre Einweisungen pro 100.000 Einwohner erfolgen wegen einer Thrombembolie.

Sowohl bei der Becken- und Beinvenenthrombose als auch bei der Lungenarterienembolie kommt es zu einem Verschluss von Gefäßen. Bei der Thrombose handelt es sich um eine intravasale und lokalisierte Gerinnung von Blutbestandteilen, die zu einem Verschluss oder Teilverschluss einer Vene führen kann. Löst sich dieses Gerinnsel und wird es über das Gefäßsystem und Herz weiter transportiert, so kann es zu einer mechanischen Verlegung des arteriellen pulmonalen Gefäßquerschnittes und damit zu einer Lungenarterienembolie kommen. Das Ausmaß und die Symptomatik der Lungenarterienembolie sind abhängig von der Größe des Thrombus. Bis zu 50 % aller Patienten mit einer Beinvenenthrombose weisen gleichzeitig eine szintigrafisch nachweisbare aber meist asymptotische Lungenarterienembolie auf (Meignan *et al.*, 2000). Diese Verschleppung von Gerinnseln bei einer Becken- bzw. Beinvenenthrombose sind zu 90 % die Ursache für eine Lungenarterienembolie (Havig, 1977). Die übrigen 10 % der Fälle sind durch die Verlegung von Fremdmaterial, wie z.B. Luft, Fruchtwasser, Fett oder Tumorgewebe, bedingt. Durch die Embolie kommt es zu einer Störung der pulmonalen Zirkulation, welche eine akute Beeinträchtigung des Gasaustausches zwischen der Luft und dem Blut verursacht. Gleichzeitig kann es zu einer Rechtsherzbelastung und sekundär zu einem peripheren Blutdruckabfall (kardiogener Schock) bis hin zum Herzversagen kommen (Abbildung 1).





**Abbildung 1:** Pathophysiologie der Lungenarterienembolie.

Aufgrund der Gefahr von rezidivierenden Embolien sind die thrombembolischen Ereignisse in den ersten Stunden mit einer hohen Letalität verbunden. So liegen zwischen 45 % und 90 % aller Todesfälle in diesem Zeitraum (Bottiger *et al.*, 2001; Stein and Henry, 1995). Diese Aspekte zeigen, wie akut und lebensgefährlich diese Erkrankungen auftreten können. Daher ist es wichtig, möglichst schnell den Verdacht einer Lungenarterienembolie zu bestätigen oder zu entkräften. Unbehandelt besitzt diese zu 30 % einen tödlichen Verlauf. Mit einer frühzeitigen und adäquaten Therapie kann dieses Risiko auf 2 - 8 % gesenkt werden (Goldhaber, 1998; Tai *et al.*, 1999).

Ein zusätzliches Therapieziel der Becken- und Beinvenenthrombose ist die Erhaltung der Venenklappenfunktion und damit die Vermeidung eines postthrombotischen Syndroms. Abhängig vom Schweregrad einer Lungenarterienembolie hat sich die Einteilung nach Grosser (Abbildung 2) durchgesetzt. Dabei ergeben sich folgende Therapieziele für die Lungenarterienembolie: hämodynamische Stabilisierung des Patienten, Vermeiden des appositionellen Thrombuswachstums, Rekanalisierung der pulmonalen Strombahn, Beseitigung der Hypoxämie und die Rezidivprophylaxe.

Schweregrad	I	II (submassiv)	III (massiv)	IV (fulminant)
Klinik	Diskret, in 80 % klinisch stumm, ev. Dyspnoe, thorakaler Schmerz	Akut auftretende Dyspnoe, Tachypnoe, thorakaler Schmerz, Tachykardie, Angst, ev. Folgezustände: Hämoptyse, Fieber, Pleuraerguss		Zusätzlich Schock bis zum Herz-Kreislauf-Stillstand
Arterieller Druck	Normal	Normal bis leicht erniedrigt	Erniedrigt	Stark erniedrigt, Schock
Pulmonalart. Druck (mm Hg)	Normal (<20)	Meist normal	25 - 30	> 30
Pa O <sub>2</sub> (mm Hg)	> 75	Ev. erniedrigt	< 70	< 60
Pulmonalart. Ausfall %	< 25	25 – 50	≥ 50	≥ 66
Pulmonalart. Ausfall anatomisch	Periphere Äste	Segmentarterien	Ein pulmonalart. Ast oder mehrere Lappenarterien	Ein pulmonalart. Ast oder mehrere Lappenarterien

**Abbildung 2:** Schweregradeinteilung der Lungenarterienembolie nach Grosser.

## 2.2 Diagnostik

Die Diagnostik thrombembolischer Ereignisse setzt sich aus Anamnese, klinischer Untersuchung, Elektrokardiogramm (EKG), Blutanalyse (z.B. Blutgasanalyse (BGA), D-Dimere) und bildgebender Diagnostik (Sonografie, Perfusions-Ventilationsszintigrafie, Spiral- und Phlebocomputertomografie) zusammen.

### 2.2.1 Klinische Diagnostik

Im Rahmen der Anamnese ist es von besonderem Interesse, die potentiellen Risikofaktoren für die Entstehung von Thrombosen abzuklären. Dabei ergeben sich aus der „Virchowschen Trias“, die eine Veränderung der Venenwand, Verlangsamung der Geschwindigkeit des Blutflusses und Veränderung der Zusammensetzung des Blutes (Viskositätserhöhung) beinhaltet, folgende Risikofaktoren: Immobilisation, Adipositas (BMI >30), Malignome (insbesondere Pankreas, Prostata), Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Varikosis, Schlaganfall, alte Becken- bzw. Beinvenenthrombose, alte Lungenarterienembolie, thrombembolische Ereignisse in der Familienanamnese, Traumata, Medikamente, Gravidität, Rauchen, Gerinnungsstörungen

(Protein-S, -C-Mangel, AT-III-Mangel, Antiphospholipid-Syndrom), Hyperviskositäts-Syndrom sowie hohes Alter. Insbesondere das Alter der Patienten ist ein entscheidender Risikofaktor für die Entstehung einer Thrombose. Mit zunehmendem Lebensalter nehmen sowohl die Inzidenz als auch die Todesfälle zu. Das durchschnittliche Risiko für Personen, die älter als 60 Jahre sind, steigt auf 1:100 (Anderson *et al.*, 1991; Coon and Willis, 1973; Hansson *et al.*, 1997; Nordstrom *et al.*, 1992; Silverstein *et al.*, 1998). Bei der klinischen Untersuchung geben Patienten, die an einer Becken- / Beinvenenthrombose erkranken, häufig Schmerzen, Überwärmung und ein Schwere- bzw. Spannungsgefühl im betroffenen Bein an. Aufgrund einer Schwellung kann eine Umfangsdifferenz beider Beine auftreten. Zusätzlich können die Payr- (Fußsohlenschmerz bei Druck auf mediale Fußsohle), Meyer- (Wadenkompressionsschmerz) und Homan-Zeichen (Wadenschmerz bei Dorsalflexion des Fußes) positiv sein.

Patienten mit einer Lungenarterienembolie klagen zu 90 % über Dyspnoe, Tachypnoe oder Thoraxschmerz (Wells *et al.*, 1998; Miniati *et al.*, 1999). In Bezug auf die einzelnen Symptome zeigt sich folgende Verteilung: Thoraxschmerzen (64 %), Dyspnoe (80 %), Tachypnoe (70 %), Husten (37 %) mit z.T. blutigem Auswurf (11 %) und Tachykardien (26%) (Torbicki *et al.*, 2008; Stein *et al.*, 1997). Ergänzt wird die Diagnostik der Lungenarterienembolie durch das EKG. Durch die Verlegung des arteriellen pulmonalen Gefäßabschnittes kann es zu einer akuten Rechtsherzbelastung kommen. Hinweise dafür sind ein S<sub>I</sub> Q<sub>III</sub>-, S<sub>I</sub> S<sub>II</sub> S<sub>III</sub> –Herzlagetyp oder eine neu aufgetretene T-Negativierung in den Ableitungen V<sub>1</sub> bis V<sub>4</sub>. Andere unspezifischere Zeichen sind: P-Pulmonale, rechtsventrikuläre Hypertrophie, Rechtsschenkelblock, Vorhofflimmern bzw. –flattern, supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen. Im Rahmen der serologischen Diagnostik kann eine BGA durchgeführt werden. Patienten mit einer Lungenarterienembolie können eine Hypoxämie und eine hyperventilationsbedingte Hypokapnie aufweisen. Allerdings ist bei 20 % der Patienten trotz des Vorliegens einer Lungenarterienembolie die BGA normal. Eine unauffällige BGA kann also die Verdachtsdiagnose nicht eindeutig entkräften. Andererseits ist eine Lungenarterienembolie nicht die einzige Ursache einer pathologischen BGA. Da bei beiden Erkrankungen aufgrund der Thrombose das fibrolytische System aktiviert wird, können Fibrinabbauprodukte in Form von D-Dimeren serologisch nachgewiesen werden (siehe Kapitel 2.2.3, 2.3.1).

Aus diesen beschriebenen diagnostischen Bausteinen muss das Risiko für das Vorliegen einer Becken- / Beinvenenthrombose und einer Lungenarterienembolie abgeschätzt werden. Zu einer sicheren Diagnosefindung bedarf es der Durchführung bildgebender Verfahren, welche aber kosten-, personal- und zeitintensiv sind.

### 2.2.2 Bildgebende Diagnostik

Im Rahmen der weiterführenden Diagnostik der Becken- und Beinvenenthrombose hat sich die farbkodierte Dopplersonografie (FKDS) etabliert. Dabei handelt es sich um eine Weiterentwicklung der Duplexsonografie. Mithilfe des Dopplereffektes, bei dem es zu einer Frequenzverschiebung zwischen den ausgesendeten und vom fließenden Blut reflektierten Ultraschallwellen kommt, lassen sich Blutströmungen erfassen. Des Weiteren kann die Geschwindigkeit und Richtung des Blutflusses festgestellt werden. Besteht in einem Gefäßabschnitt eine Thrombose, so kommt es zum Sistieren des Stromflusses und der Dopplereffekt verschwindet. Zusätzlich ist die Vene in dem betroffenen Abschnitt nicht oder nur eingeschränkt komprimierbar. Außerdem lassen sich Aussagen über Ausmaß und Lokalisation treffen. Im Verlauf einer Thrombose kommt es zur Organisation des Thrombus und zur Bildung von Kollateralkreisläufen, so dass unter Berücksichtigung dieser Faktoren auch zwischen einer akuten und alten Thrombose unterschieden werden kann. Die Dopplersonografie besitzt eine hohe Zuverlässigkeit. In Studien konnte bei Patienten mit einer symptomatischen Beinvenenthrombose eine Spezifität von 98 %, eine Sensitivität von 94 % und ein positiver prädiktiver Wert von 94 % gezeigt werden (Heijboer *et al.*, 1993; White *et al.*, 1989).

Eine Alternative zur FKDS ist die Phlebo-Computertomografie. Hierbei wird dem Patienten ein i.v. Kontrastmittel verabreicht, um die betroffenen Gefäßabschnitte beurteilen zu können. Bei einem Teilverschluss ist eine Lumenerweiterung mit einem umflossenen Thrombus und einer randständigen kontrastierten Vene zu erkennen. Besteht ein kompletter Verschluss des Gefäßes, wird der entsprechende Abschnitt nicht kontrastiert und es zeigen sich Kollateralkreisläufe. Der Nachteil dieses Verfahrens ist vor allem die Strahlenbelastung für die Patienten und der relativ große Aufwand.

Im Rahmen der Diagnostik der Lungenarterienembolie hat sich die Angio-Computertomografie etabliert. Seit der Einführung schneller Helical- und Spiral CT Technik im Jahre 1990 können Pulmonalarterien mit optimaler Kontrasterhöhung aufgenommen werden (Kalender *et al.*, 1990).

Bei dieser Untersuchung wird dem Patienten ein Kontrastmittel appliziert. In der arteriellen Phase reichert sich dieses auch innerhalb der Lungengefäße an. Gefäßabschnitte, die durch einen Thrombus verschlossen sind, zeigen eine Aussparung des Kontrastmittels (Abbildung 3). Mithilfe des Schnittverfahrens der Computertomografie verbunden mit der hohen Auflösung kann eine genaue Aussage über die Lokalisation des Embolus getroffen werden.



**Abbildung 3:** Computertomografische Darstellung einer Lungenarterienembolie (=> Embolus).

Dabei kann eine Lungenarterienembolie bis auf das Niveau der Segmentarterien nachgewiesen werden. Die Computertomografie hat sich in den letzten Jahren aufgrund der Genauigkeit und Schnelligkeit gegenüber der Perfusions- und Ventilationsszintigrafie durchgesetzt. In einer prospektiven Studie mit 142 Patienten zeigte sich eine Sensitivität von 87 % bei der Angio - Computertomografie gegenüber 65 % bei der Perfusions- und Ventilationsszintigrafie (Mayo *et al.*, 1997). Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass bei diesem Diagnostikverfahren gleichzeitig andere Differentialdiagnosen abgeklärt werden können. Bei bis zu 67 % der Patienten, die keine Lungenarterienembolie aufwiesen, konnte die tatsächliche Diagnose, wie z.B. Pneumonie, kardiale Erkrankungen oder Malignome gestellt werden (Kim *et al.*, 1999).

Ein Nachteil besteht in der etwas höheren Strahlenbelastung für den Patienten. Die Strahlendosis beträgt 3-4 mSv und ist damit etwa doppelt so hoch wie bei der Ventilations- / Funktionsszintigrafie (Galanski *et al.*, 2001).

Alternativ zur Angio-Computertomografie kann die Perfusions- und Ventilationsszintigrafie eingesetzt werden. Die Perfusionsszintigrafie beruht auf dem Prinzip der Kapillarblockade. Albuminmakropartikel, die mit radioaktiven <sup>99</sup>Tc-Pertechnetat (Durchmesser 10-40 µm) markiert sind, werden intravenös appliziert. Diese Partikel verursachen eine Embolisation jeder tausendsten Lungenarterie. Die Halbwertszeit dieser Substanz beträgt 5 Stunden, so dass es bei den Patienten zu keiner zusätzlichen respiratorischen Belastung kommt. Mit einer Gammakamera, die die Radioaktivität misst, werden die Anreicherungen erfasst. Bei Lungenarterien, die aufgrund eines Embolus nicht mehr durchblutet werden, kommt zu keiner Embolisation durch die Albuminmakropartikel und somit zeigt sich keine radiologische Aktivität. Ergänzend zur Funktionsszintigrafie wird die Ventilationsszintigrafie durchgeführt, welche auf einem ähnlichen Verfahren beruht. Dem Patienten wird über die Atemluft ein radioaktiv markiertes Edelgas-Luft-Gemisch (Xenon-133, Krypton-81m) verabreicht und ab Erreichen des Gleichgewichts wieder Raumluft zugeführt. Die Gammakamera misst die Verteilung des markierten Edelgases in den Lufträumen der Lunge und während der Auswaschphase. Im Falle einer Lungenarterienembolie kommt es zu einem keilförmigen Perfusionsausfall dieser Region bei unauffälligen Ventilationsverhältnissen, was als Mismatch bezeichnet wird. Diese Situation ist pathognomisch für die Lungenarterienembolie. Leider gelingt es nur in einem Viertel der Fälle ein eindeutiges Ergebnis zu erhalten (Cheely *et al.*, 1981; van Beek *et al.*, 1997; 1990). Zum Ausschluss anderer pulmonaler Erkrankungen sollte zusätzlich ein Röntgenbild des Thorax angefertigt werden.

### 2.2.3 Probleme der Diagnostik

In der Diagnostik ergeben sich eine Reihe von Schwierigkeiten. Ein zentrales Problem besteht darin, nur mit Hilfe von klinischen Untersuchungen (Kapitel 2.2.1) die Verdachtsdiagnose einer thrombembolischen Erkrankung zu stellen, da diese die Grundlage für die Indikation der Durchführung bildgebender Verfahren ist. Nur 50 % der Patienten mit einer Thrombose werden tatsächlich erkannt (Patriquin *et al.*, 1998).

Dies trifft insbesondere für die Rettungsstelle zu, wo innerhalb kurzer Zeit und häufig im Rahmen einer Notfallsituation die Verdachtsdiagnose gestellt wird.

Ein weiterer Aspekt besteht darin, dass es sowohl bei der Becken- und Beinvenenthrombose als auch bei der Lungenarterienembolie aufgrund der sehr unspezifischen Symptome eine Vielzahl an Differentialdiagnosen gibt. Insbesondere bei der Lungenarterienemboliediagnostik können andere lebensbedrohliche Krankheiten, wie z.B. Myokardinfarkt, Myo- bzw. Perikarditis, akute Herzinsuffizienz, Spannungspneumothorax, Aortendissektion oder Perikardtamponade mit gleichen Symptomen einhergehen.

Diese gehen ebenfalls mit einer hohen Letalität einher, so dass eine frühzeitige Diagnosesicherung mit dem Ausschluss einer Lungenarterienembolie und eine adäquate Therapieeinleitung von großer Bedeutung ist. Ein ähnliches Bild zeigt sich bei der Diagnostik der Becken- und Beinvenenthrombose. Erkrankungen wie die arterielle Verschlusskrankheit, Ischialgie, Bakerzyste, Lymphangitis, der Muskelfaserriss oder das Erysipel können die gleichen Symptome aufweisen.

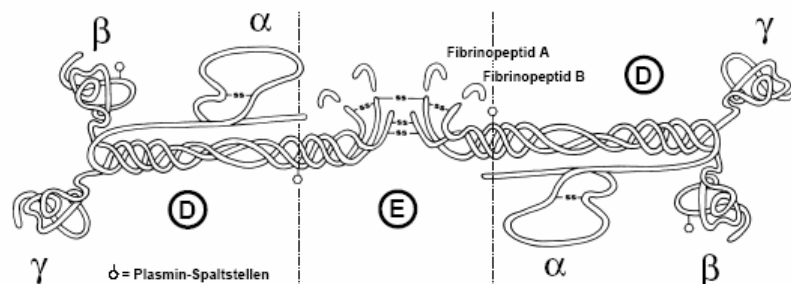
Weitere Schwierigkeiten ergeben sich bei der Interpretation des D-Dimertests. Der verwendete Latexpartikeltest (Kapitel 3.3) besitzt zwar eine hohe Sensitivität, aber nur eine geringe Spezifität. Daher ergeben sich Probleme bei der Beurteilung eines positiven Testergebnisses. Eine Vielzahl an Erkrankungen kann ebenfalls mit pathologisch erhöhten D-Dimerwerten einhergehen (Kapitel 3.3). Dazu gehören folgende Krankheitsbilder: Karzinomerkkrankungen, arterielle Verschlüsse, DIC (disseminierte intravasale Gerinnung), Schwangerschaft, Trauma / Operationen, Niereninsuffizienz, akute Aortendissektion, Sepsis, Infektionen (z.B. Pneumonien), Lebererkrankungen (z.B. Leberzirrhose), Hämolyse, kardiale Erkrankungen (Herzinfarkt, Angina Pectoris) und cerebrale Ischämie. Des Weiteren gibt es eine Reihe von Störfaktoren, die das Ergebnis der D-Dimerbestimmung falsch positiv beeinflussen können, wie Rheumafaktoren, Triglyceride und Bilirubin. Somit kann nicht eindeutig beurteilt werden, ob ein positives Testergebnis Zeichen eines thrombembolischen Ereignisses oder einer andere Erkrankung bzw. eines Störfaktors ist. Erst die Summe aus Klinik, Anamnese, EKG und serologischen Analysen erlauben die Verdachtsdiagnose und haben eine bildgebende Diagnostik zu Folge. In nur 17 % bis 32 % der Fälle bestätigt sich letztendlich die klinische Verdachtsdiagnose einer Becken- und Beinvenenthrombose (Birdwell *et al.*, 1998; Huisman *et al.*, 1986).

Die beschriebenen Untersuchungsmethoden, insbesondere die radiologische Diagnostik und die D-Dimerbestimmung, sind mit erheblichen Kosten verbunden. Dieser finanzielle Aspekt gewinnt im Rahmen der Diagnostik thrombembolischer Ereignisse immer mehr an Bedeutung. So sollten die angewandten Tests eine möglichst hohe Effizienz aufweisen. Dieses beinhaltet, dass die Analyseverfahren kostengünstig eine Verdachtsdiagnose mit möglichst hoher Zuverlässigkeit bestätigen oder widerlegen können.

Hierzu wurden bereits eine Reihe von Studien durchgeführt, die die Genauigkeit im Bezug auf Sensitivität und Spezifität der unterschiedlichen D-Dimertests (Crippa *et al.*, 1997; Engelhardt *et al.*, 2003; Freyburger *et al.*, 1998) und radiologischen Diagnostik (Computertomografie, Ultraschall) (Perrier and Bounameaux, 2003) untersuchen. Zusätzlich gibt es eine Vielzahl von Analysen, in denen die Kosten einer Therapie bei thrombembolischen Erkrankungen berechnet wurden (Dobesh and Stacy, 2005; Hawkins, 2004; Ouriel *et al.*, 2004). Allerdings gibt es nur wenige Informationen bezüglich der direkten Kosten, die durch die Diagnostik entstehen. Dabei ist die Situation einer Rettungsstelle von besonderem Interesse. Hier stellen sich eine Vielzahl an Patienten vor, bei denen der Verdacht einer thrombembolischen Erkrankung bestätigt oder ausgeschlossen werden muss, was mit erheblichen Kosten verbunden ist.

### 2.3.1 Blutgerinnungssystem und D-Dimere

Das Blutgerinnungssystem besteht aus ein Gleichgewicht zwischen der Hämostase und dem fibrinolytischen System auf. Thrombosen und thrombembolische Ereignisse stehen häufig mit einer Störung dieses Gerinnungssystems im Zusammenhang.



**Abbildung 4:** Fibrinogenmolekül (Klinik Uni-Mainz Zentrallabor – Physiologie des Hämostasesystems).



Bei der Hämostase kommt es nach der Aktivierung des Thrombins durch das intrinsische und extrinsische System zu einer Umwandlung des Fibrinogens in Fibrinmonomere. Das wasserlösliche Fibrinogen besteht aus 3-paarig angeordneten Polypeptidketten, wobei die äußeren identischen Anteile mit D und der zentrale Anteil mit E bezeichnet werden (Abbildung 4). An den zentralen Kettenenden befinden sich die Fibrinopeptide A und B.

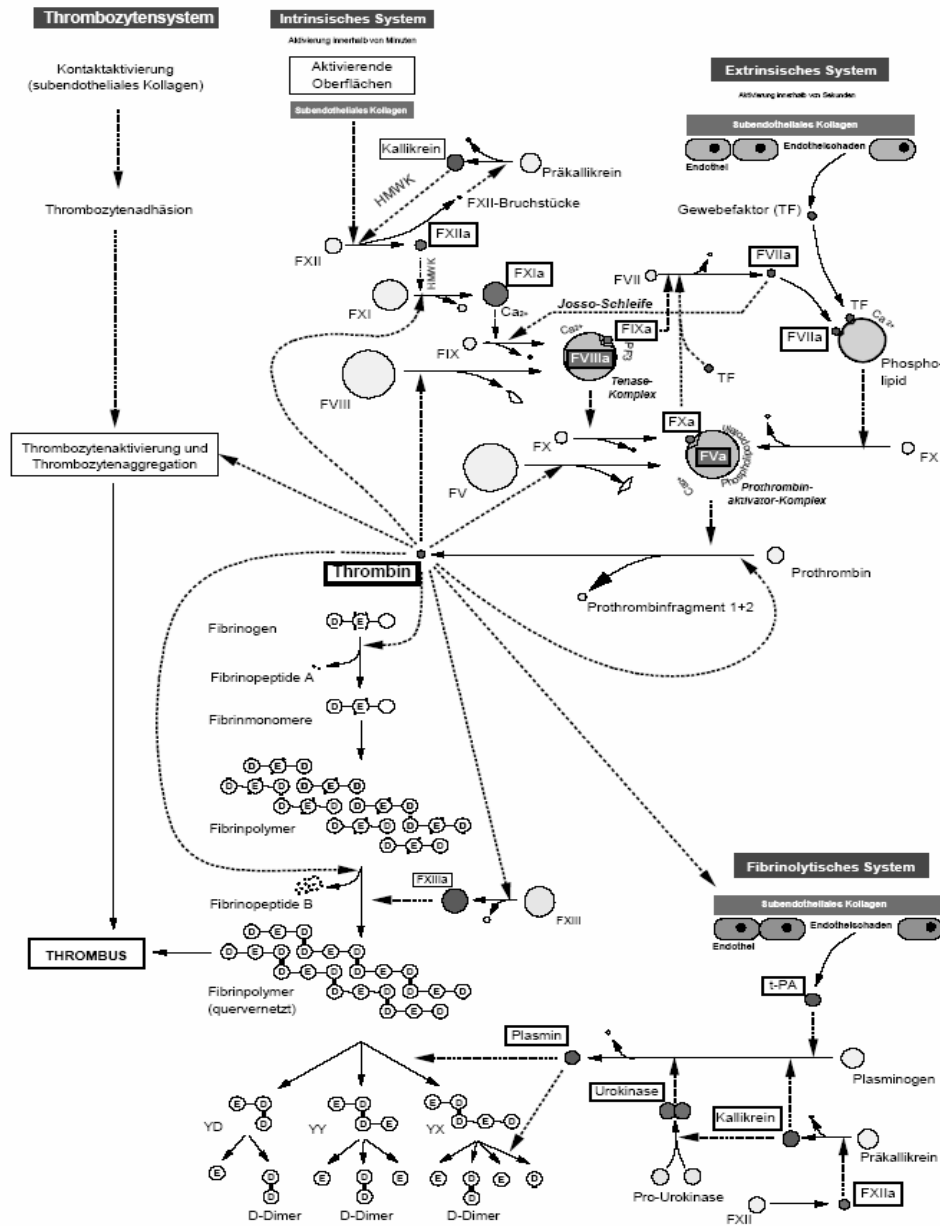


Abbildung 5: Gerinnungssystem (Klinik Uni-Mainz Zentrallabor – Physiologie des Hämostasesystems).

Durch die Einwirkung des Thrombins kommt es zur Abspaltung des Fibrinopeptids A, so dass Fibrinmonomere entstehen. Lagern sich diese zusammen, entsteht dabei ein sichtbares Gerinnsel, das sogenannte Fibrinpolymer.

Das noch bestehende Fibrinopeptid B wird ebenfalls durch Thrombin abgespalten. Unter Einwirkung des Faktors XIIIa kommt es zur Ausbildung von kovalenten Quervernetzungen, so dass ein stabiles und unlösliches Fibrinpolymer entsteht.

Gleichzeitig zur Hämostase finden fibrinolytische Prozesse statt. Die Fibrinolyse hat die Aufgabe, zum einem die Hämostase zu begrenzen und zum anderem verschlossene Gefäße zu rekanalisieren. Dabei spielt das Plasmin eine zentrale Rolle, welches durch den extrinsischen und intrinsischen Weg aktiviert werden kann. Durch die proteolytische Wirkung des Plasmins kommt es zu einer Spaltung des quer vernetzten Fibrins. Diese Auftrennung kann nur zwischen den Kettenanteilen D und E stattfinden. Kovalente Bindungen, die durch den Faktor XIII geschaffen wurden, können durch das Plasmin nicht gespalten werden, so dass einzelne E-, D-Bruchstücke und nichtspaltbare D-D-Bruchstücke entstehen (Abbildung 5). Diese noch bestehenden D-D-Verbindungen werden als D-Dimer bezeichnet und können mit geeigneten Verfahren nachgewiesen werden.

### **2.3.2 Störung des Gerinnungssystems**

Das Blutgerinnungssystem folgt dem Prinzip des hämostatischen Gleichgewichts. Daher muss es auch Inhibitoren der Gerinnung geben. Folgende physiologische Hemmfaktoren spielen dabei eine Rolle: Antithrombin, Protein S, Protein C, C1-Esterase Inhibitoren, Heparin Cofaktor II, L1 Makroglobulin und L1 Proteinase Inhibitor. Das Antithrombin spielt durch die irreversible Inaktivierung der Faktoren IIa (Thrombin) und Xa die wichtigste Rolle. Im geringen Grad hemmt es auch die Faktoren IXa, XIa, XIIa und Plasmin. Diese Komplexbildung wird durch Heparin zusätzlich beschleunigt. Einen weiteren wichtigen Anteil am inhibitorischen System hat das Protein C- / Protein S-System. Protein C ist ein Vitamin-K abhängiges Proenzym, das durch Thrombin aktiviert wird. Es inaktiviert die Faktoren Va und VIII. Beschleunigt wird diese Hemmung durch den Cofaktor, Protein S. Kommt es zu einem Mangel oder zur Resistenz gegenüber dieser Inhibitoren, so steigt das Risiko für die Entstehung von Becken – und Beinvenenthrombosen und der möglichen Komplikation einer Lungenarterienembolie.

Dabei spielt die APC (aktiviertes Protein C) Resistenz mit 20-30 % aller Thrombosepatienten die größte Rolle. Ursache für diese Resistenz ist eine Punktmutation des Faktor V Gens, die zur Folge hat, dass die Inaktivierung durch das Protein C stark verlangsamt wird. Die Angaben bezüglich der Prävalenz schwanken zwischen 0,01 und 0,5 % (Kraus *et al.*, 1995). Da das Protein S als Cofaktor für das Protein C dient, führt dessen Mangel zu einer verminderten Protein C Aktivität. Bei einem Antithrombinmangel kann es ebenfalls zu einer vermehrten Hämostase kommen. Es gibt eine Reihe von weiteren Erkrankungen, die mit thrombembolischen Ereignissen einhergehen können (Tabelle 1): Anitphospholipid – Antikörper, Prothrombin-Polymorphismus, Plasminogenmangel, Faktor-XII-Mangel, Dysfibrinogenämie, Hyperhomocysteinämie. Häufig tritt eine Kombination von mehreren Defekten auf (de Maat *et al.*, 1996; Spannagl *et al.*, 1998; Zoller *et al.*, 1994).

<b>Erkrankungen</b>	<b>Normalbevölkerung (%)</b>	<b>Venenthrombose (%)</b>
Protein C Mangel	0,2 – 0,4	3
Protein S Mangel	Unbekannt	1 – 2
Antithrombin Mangel	0 – 0,2	1
Faktor V Leiden	5	20
Prothrombin Mutation	2	6
Hohe Konzentration von Faktor VIII (> 1500 IU/l)	11	25
Hyperhomocysteinämie	5	10

**Tabelle 1:** Prävalenz der Störung des Gerinnungssystems (Rosendaal, 1999).

## **2.4 Fragestellung**

Um den Stellenwert des D-Dimer-Tests für die Diagnostik thrombembolischer Ereignisse in einer Rettungsstelle zu bestimmen und die damit auch verbundenen Kosten zu untersuchen, sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- 1.) Bei wie vielen Patienten bestätigte sich der Verdacht auf ein thrombembolisches Ereignis?
- 2.) Welche Klinik und Risikofaktoren wiesen die Patienten auf?
- 3.) Welche Erkrankungen besaßen Patienten die einen positiven D-Dimertest aufwiesen, bei denen aber keine thrombembolische Erkrankung bestand?
- 3.) Welche Diagnostik (Radiologie/D-Dimertest) wurde angewandt?
- 4.) Welche Kosten entstanden im Rahmen der Diagnostik?
- 5.) Welche Wertigkeit besitzt der verwendete Latexpartikeltest im Bezug auf Sensitivität, Spezifität und positivem bzw. negativem prädiktiven Wert?
- 6.) Welchen Vorteil erbringen Mehrfachbestimmungen der D-Dimere?
- 7.) Wie steigt die Effizienz des Tests durch eine Cut-off Verschiebung?
- 8.) Welches Einsparpotential besteht im Rahmen der Diagnostik thrombembolischer Ereignisse?

## **3. Methoden**

### **3.1 Erfassung**

#### **3.1.1 Erfassung allgemein**

In dieser Arbeit wurden Daten von Patienten erfasst, die sich im Zeitraum vom 01.10.2000 bis zum 31.12.2000 in der internistischen Rettungsstelle/Notaufnahme des Universitätsklinikum Benjamin Franklin wegen des Verdachts auf ein thrombembolisches Ereignis vorstellten.

Insgesamt stellten sich in diesem Zeitraum rund 3.400 Patienten in der internistischen Rettungsstelle vor. Davon wiesen 507 Personen den Verdacht auf ein thrombembolisches Ereignis, wie z.B. Lungenembolie oder Beinvenenthrombose, auf. Bei diesen Patienten wurde zur weiteren Abklärung aller Differentialdiagnosen unter anderem eine Bestimmung des D-Dimerwerts durchgeführt. Im Zusammenhang mit der klinischen Erfassung, die sich aus der körperlichen Untersuchung und der Anamnese ergibt, wurde dann das Risiko für das Vorliegen einer solchen Erkrankung abgeschätzt. Erhärtete sich die Verdachtsdiagnose, so wurde daraufhin eine weiterführende radiologische Diagnostik durchgeführt, um damit die Verdachtsdiagnose zu widerlegen oder zu bestätigen.

Als Grundlage für die Erfassung der Klinik und Anamnese des Patienten dienten die Aufnahmebögen der Rettungsstelle. Dabei wurden fünf Schwerpunkte gesetzt:

1. Risikofaktoren
2. Vitalparameter
3. Klinik
4. Verdachtsdiagnose / Nebendiagnosen
5. allgemeine und sonstige Erfassung

Folgende Punkte wurden als Risikofaktoren erfasst:

Immobilisation, alte thrombembolische Ereignisse, Rauchen, Gerinnungsstörungen, familiäre Disposition, Herzinsuffizienz, Adipositas, Schlaganfall, invasive Diagnostik oder operative Therapie in den letzten Wochen und Medikamenteneinnahme

Bei der Stuserhebung wurden folgende Vitalparameter bestimmt: Puls, Körpertemperatur, Sauerstoffsättigung, sowie systolischer und diastolischer Blutdruck.

Ein weiterer Schwerpunkt war die klinische Untersuchung einschließlich der Anamnese. Dabei wurde der Allgemein- und Ernährungszustand in gut, ausreichend, reduziert und schlecht beurteilt und eingeteilt. Zusätzlich wurden folgende Symptome in den Kategorien „ja“, „nein“ und „keine Angaben“ erfasst: Gab der Patient einen thorakalen Schmerz an, so wurden Zusatzfragen nach ausstrahlendem oder atemabhängigem Charakter gestellt. Bei der Erhebung der pulmonalen Symptome wurde nach Dyspnoe, Husten, Hämoptysen, Tachypnoe und Atemfrequenz gefragt. Als neurologische Probleme konnten Kopfschmerz, Schwindel und Synkopen angegeben werden. Bei der gastroenterologischen Anamnese standen Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö im Vordergrund. Bestand der Verdacht auf eine Bein- oder Beckenvenenthrombose, wurde die Lokalisation, Schwellung, Rötung und der Beinschmerz untersucht. Jeder Patient musste das Hauptsymptom und dessen Beginn angeben, welches ihn in die Rettungsstelle führte. Aus der Summe aller Symptome, Vitalparameter und die klinische Untersuchungen wurde daraufhin eine Verdachtsdiagnose geäußert.

Neben den akut bestehenden Problemen wurden alle Nebendiagnosen und wenn möglich dessen Erstdiagnose erfasst. Diese wurden mithilfe des ICD-10 Schlüssels aufgegliedert.

Erfasst wurde ebenfalls, ob eine stationäre Aufnahme notwendig war oder nicht. Im Falle einer Aufnahme wurde das Entlassungsdatum dokumentiert. Verstarb ein Patient während des stationären Aufenthaltes, wurden Datum und Ursache des Todes festgehalten.

### **3.1.2 Erfassung der bildgebenden Diagnostik**

Um die Verdachtsdiagnose abzuklären, die aufgrund der klinischen Untersuchung, Vitalparameter, Symptome, Anamnese (einschließlich Risikofaktoren) und Labordiagnostik gestellt wurde, wurden eine und mehrere dieser folgenden radiologischen Untersuchungen durchgeführt:

1. Farbkodierte Doppler Sonografie (FKDS)
2. Phlebo-Computertomografie
3. Perfusions- und Ventilationsszintigrafie
4. Angio-Computertomografie
5. Röntgenuntersuchung des Thoraxes in zwei Ebenen

Bestand der Verdacht auf eine Thrombose (z.B. Bein- / Beckenvenenthrombose), so wurde entweder eine FKDS oder eine Phlebo CT durchgeführt. Im Rahmen der Lungenarterienemboliediagnostik wurde eine Perfusions- und Ventilationsszintigrafie oder eine Angio-CT eingesetzt. Ergänzt wurde diese Diagnostik durch eine Röntgenuntersuchung des Thorax in zwei Ebenen.

Bei der Durchführung einer FKDS, wurde das Datum der Untersuchung notiert sowie erfasst, ob eine Einschränkung aufgrund der Schallqualität bestand und ob gleichzeitig die Becken- und Unterschenkelvenen beurteilt werden konnten. Das Vorliegen einer Thrombose wurde mit „ja“, „wahrscheinlich ja“, „wahrscheinlich nein“ oder „nein“ eingestuft. Bei „ja“ oder „wahrscheinlich ja“ wurde Ausmaß, Lokalisation (rechtes / linkes Bein oder beide Beine) und Alter der Thrombose angegeben. Bei der Altersangabe wurde zwischen älter und nicht älter als 10 Tage unterschieden.

Als weitere Diagnostik im Rahmen der Thromboseabklärung stand die Phlebocomputertomografie zur Verfügung. Dabei wurde das Datum der Untersuchung, die Beurteilung der Thrombose ebenfalls mit „ja“, „wahrscheinlich ja“, „wahrscheinlich nein“ oder „nein“, die Lokalisation und das Alter der Thrombose dokumentiert.

Sowohl bei der Perfusions- und Ventilationsszintigrafie als auch bei der Angio-Computertomografie wurde das Untersuchungsdatum, die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Lungenembolie („ja“, „wahrscheinlich ja“, „wahrscheinlich nein“, „nein“), die Lokalisation – welche Lungenhälfte und welche Gefäßabschnitte betroffen waren - das Alter der vorliegenden Embolie und ob ein Match oder Mismatch bestand erfasst.

### **3.2 Kostenberechnung**

Für die Kostenberechnung der Diagnostik von thrombembolischen Ereignissen wurden orientierend an den Preisen der ärztlichen Gebührenordnung 2000 die spezifischen Kosten in der Rettungsstelle am Campus Benjamin Franklin, Berlin bestimmt.

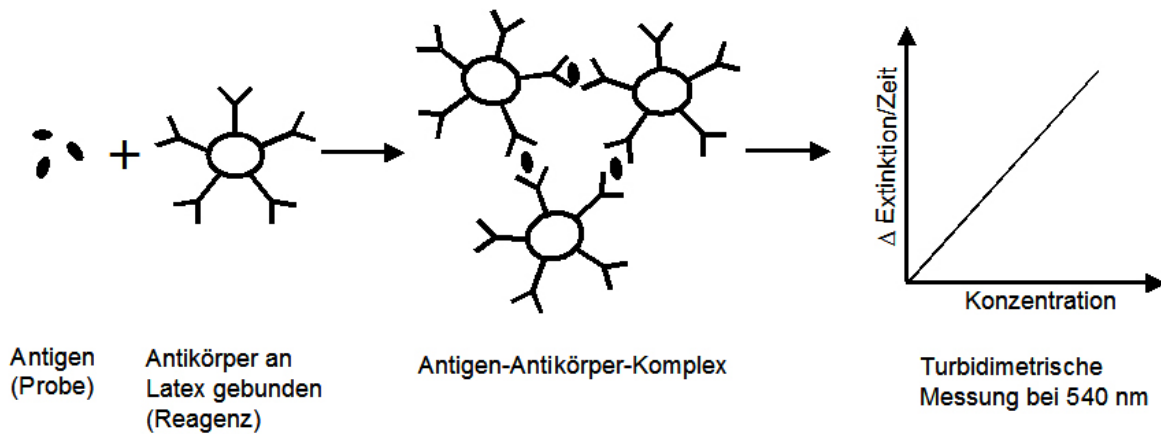
In der Berechnung wurden die spezifischen radiologischen Untersuchungen (Kapitel 3.1.2), die im direkten Zusammenhang mit der Diagnostik von thrombembolischen Ereignissen stehen, und die quantitative D-Dimerwertbestimmung betrachtet. Für die Leistungen ergaben sich folgende Einzelwerte:

Röntgen Thorax (2 Ebenen):	24,80 €
Farbkodierte Dopplersonografie:	29 €
Angio-CT-Thorax:	126,50 €
Phlebo -Computertomografie:	143 €
Ventilation- Perfusionsszintigrafie:	143 €
D-Dimerwertbestimmung:	20 €

### **3.3 D-Dimertest**

Für die Bestimmung des D-Dimers wurde der STA Liatest D-DI<sup>®</sup> der Firma ROCHE verwendet. Bei diesem Test agglutinieren die Fibrinabbauprodukte mit an Latexpartikeln gebundenen, spezifischen monoklonalen Antikörpern. Die Bildung des Antigen-Antikörper-Komplexes führt zu einer Zunahme der optischen Dichte und einer erhöhten Streuung von Licht. Die Trübung ist proportional zur Fibrinspaltproduktkonzentration und kann durch eine turbidimetrische Messung (540 nm) bestimmt werden. Die Nachweisgrenze der D-Dimere liegt bei diesem Test bei 0,22 µg/ml. Der gesamte Messbereich befindet sich zwischen 0,22 - 4 µg. Bei Konzentrationen über 4 µg/ml erfolgt eine Wiederholungsmessung mit verdünnten Proben. Da im Körper ständig Fibrin in geringen Mengen gebildet und wieder aufgelöst wird und somit Fibrinspaltprodukte stets im Blut nachzuweisen sind, wurde ein Normalbereich für D-Dimere im Citratplasma mit < 0,5 µg/ml festgelegt (Roche). Damit haben Patienten mit einem D-Dimertestwert von ≥ 0,5 µg/ml ein positives und Patienten mit einem Wert <0,5 µg/ml ein negatives Testergebnis.





**Abbildung 6:** Testprinzip zur Bestimmung von D-Dimeren STA Liatest D-DI®

Neben den thrombembolischen Ereignissen gibt es eine Reihe anderer Erkrankungen, die mit einer D-Dimererhöhung einhergehen können. Dazu gehören folgende Krankheitsbilder:

- Karzinom
- Arterielle Verschlüsse
- DIC (disseminierte intravasale Gerinnung)
- Schwangerschaft
- Trauma / Operationen
- Niereninsuffizienz
- Akute Aortendissektion
- Sepsis
- Infektionen (z.B. Pneumonien)
- Lebererkrankungen (z.B. Leberzirrhose)
- Kardialen Erkrankungen (Herzinfarkt, Angina Pectoris)
- Cerebrale Ischämie

Zusätzlich gibt es eine Reihe von Störfaktoren, die das Ergebnis der D-Dimerbestimmung falsch positiv beeinflussen können. Dazu zählen folgende Parameter:

- Rheumafaktoren
- Triglyceride
- Bilirubin
- Hämolyse

Andere Tests, die zum Nachweis von D-Dimeren ein ELISA-Verfahren nutzen, zeigten zwar Vorteile in der Bestimmung von geringen Konzentrationen gegenüber dem Latex Agglutinationstest, sind aber mit einem deutlich größeren Labor- und Zeitaufwand verbunden.

Bei der Analyse der D-Dimere in Bezug auf Erkrankungen, Geschlecht und Klinik wurde die Erstbestimmung genutzt. Mehrfachbestimmungen der D-Dimere wurden gesondert betrachtet, um die Konstanz des Tests zu analysieren.

### **3.4 Verwendete Programme**

Zur statistischen Erfassung wurde das Programm Access von Windows verwendet. Dabei wurde eine Eingabemaske erstellt, in der die in Kapitel 3.1.1 beschriebenen Informationen digital erfasst und statistisch ausgewertet wurden. Für die weiterführende Beurteilung des D-Dimertets im Bezug auf Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert kam das Programm SPSS zum Einsatz. Zur Berechnung von Signifikanzen und zur Erstellung der Grafiken wurde Prisma verwendet.

## 4. Ergebnis

### 4.1. Patientenmerkmale

In dem Zeitraum vom 1. Oktober 2000 bis zum 31. Dezember 2000 wurden insgesamt ca. 3.400 Patienten retrospektiv erfasst. Bei insgesamt 507 Patienten wurde der D-Dimerwert in der Rettungsstelle bestimmt. Der Anlass dafür war der Verdacht auf ein thrombembolisches Ereignis (Lungenarterienembolie, Becken- / Beinvenenthrombose oder andere Thrombosen).

Gesamtanzahl	n = 507
Weiblich	n = 280 (55 %)
Männlich	n = 227 (45 %)
Durchschnittsalter aller Patienten	54 Jahre
Median aller Patienten	58 Jahre
Durchschnittsalter weibliche Patienten	53 Jahre
Durchschnittsalter männliche Patienten	55 Jahre
Stationäre Aufnahme	n = 301 (59 %)
Verstorbene Patienten (Mortalität)	n = 7 (1,4 %)
Patienten mit thrombembolischem Ereignis (Prävalenz)	n = 30 (5,9 %)
Patienten mit radiologischer Diagnostik (FKDS, Phlebo-CT, Angio-CT, Perf.-Venti.-Szintigrafie)	n = 109 (21 %)

**Tabelle 2:** Patientenmerkmale (n = 507).

Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug 54 Jahre, wobei der D-Dimerwert im Mittel bei 1,38 µg/ml (Tabelle 2) lag. Von den 301 der 507 Patienten, die stationär aufgenommen wurden, verstarben 7 Patienten während des stationären Aufenthaltes. Dies entspricht einer Mortalität von 1,4 %. Bei 109 Patienten bestand ein erhöhter Verdacht für das Vorliegen eines thrombembolischen Ereignisses, so dass eine weiterführende radiologische Diagnostik (FKDS, Phlebo-CT, Angio-CT, Perf.-Venti.-Szintigrafie) durchgeführt wurde.

Bei 30 der 507 Patienten, die sich in dem beschriebenen Zeitraum in der Ersten Hilfe vorstellten, wurde ein thrombembolisches Ereignis diagnostiziert (Tabelle 3). Es ergab sich somit eine Prävalenz von 5,9 %. Insgesamt wurden 28 der 30 Patienten stationär aufgenommen, 2 Patienten wurden ambulant weiterbehandelt. Bei einem bestand eine Beinvenenthrombose, bei dem anderen wurde eine Thrombose der

V. subclavia diagnostiziert. Die Liegedauer der stationären Patienten mit einer Becken- / Beinvenenthrombose betrug 16 Tage und Patienten und / oder einer Lungenarterienembolie 14 Tage. Während dieses Aufenthaltes verstarben insgesamt 2 Personen. Ein Patient mit einer Lungenarterienembolie verstarb an einer ausgeprägten Ateminsuffizienz, ein weiterer an einem tumorbedingtem Leberversagen bei gleichzeitiger Beinvenenthrombose.

Gesamtanzahl	n = 30
Weiblich	n = 22 (73 %)
Männlich	n = 8 (27 %)
Durchschnittsalter aller Patienten	62 Jahre
Altersmedian aller Patienten	63 Jahre
Stationäre Aufnahme	n = 28 (93 %)
Verstorbene Patienten (Mortalität)	n = 2 (7 %)

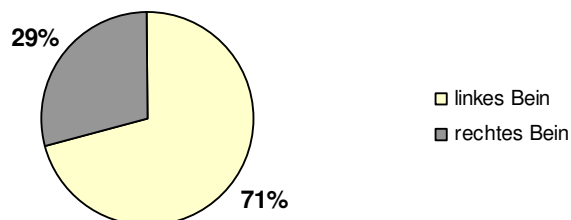
**Tabelle 3:** Merkmale der Patienten mit thrombembolischem Ereignis (n = 30).

Diese 30 Patienten konnten, abhängig von der Lokalisation der Thrombose, in vier Untergruppen eingeteilt werden (Tabelle 4). Neun der 30 Patienten wiesen eine Lungenarterienembolie ohne zu diesem Zeitpunkt nachweisbare Bein- oder Beckenvenenthrombose und 13 eine alleinige Beinvenenthrombose auf. Bei vier Patienten lag gleichzeitig eine Lungenarterienembolie und Beinvenenthrombose vor. Weitere vier Patienten wiesen Thrombosen unterschiedlicher Lokalisation auf. Darunter war eine Thrombose der V. cava inferior, der V. subclavia und V. jugularis vertreten. Bei einem Patienten dieser Untergruppe stellte man eine Thrombose der Pulmonalvenen mit gleichzeitiger Thrombose des Herzohrs und des linken Vorhofes fest.

Lungenarterienembolie	n = 9
Beinvenenthrombose	n = 13
Lungenarterienembolie u. Beinvenenthrombose	n = 4
Andere Thrombosen	n = 4

**Tabelle 4:** Anzahl der Patienten mit einem thrombembolischem Ereignis (n = 30).

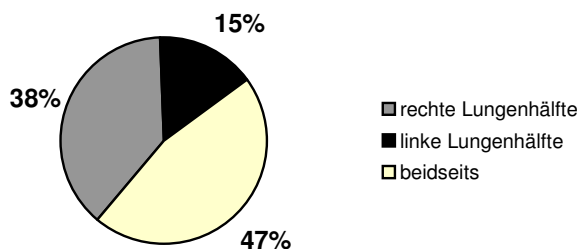
Im Rahmen der Diagnostik der Beinvenenthrombose wurde bei 12 (71 %) Patienten ein Venenverschluss im linken Bein und bei fünf (29 %) Patienten im rechten Bein festgestellt (Abbildung 7).



**Abbildung 7:** Verteilung der Becken- bzw. Beinvenenthrombose bezogen auf das linke und rechte Bein.

Dabei zeigten drei Patienten einen Befall der Becken- bis zu den Unterschenkelvenen. Vier Patienten wiesen eine Ausdehnung von der V. femoralis bis zu den Unterschenkelvenen auf; vier Patienten von der V. poplitea bis zu den Unterschenkelvenen, vier eine alleinige Unterschenkelvenenthrombose und ein Patient eine Thrombose der V. poplitea.

Die Diagnostik der Lungenarterienembolie zeigte bezüglich der Lokalisation folgendes Bild (Abbildung 8), wobei der beidseitige Nachweis mit 47 % am häufigsten auftrat.



**Abbildung 8:** Lokalisation der Lungenarterienembolie.

### 4.3 Symptome

Die Hauptaufnahmesymptome der hier untersuchten Patienten ( $n = 507$ ), die zur Vorstellung in der Ersten Hilfe führten, sind in der (Tabelle 5) aufgelistet. Die Patienten gaben am häufigsten einen thorakalen Schmerz ( $n = 171$ ) an, gefolgt von Dyspnoe ( $n = 75$ ) und Beinschmerzen ( $n = 45$ ). Im Gegensatz dazu litten die Patienten mit einem thrombembolischen Ereignis bzw. Patienten, bei denen eine radiologische Diagnostik durchgeführt wurde, am häufigsten an Beinschmerzen gefolgt von Dyspnoe (Tabelle 5). Bei Patienten ohne ein thrombembolisches Ereignis hatte das Hauptsymptom bis zur Diagnosestellung im Durchschnitt 7 Tage bestanden.

Im Gegensatz dazu lag der Beginn der Symptome bei Patienten mit thrombembolischem Ereignis bzw. bei Patienten mit radiologischer Diagnostik bei 4 Tagen.

<b>Aufnahmehauptsymptom</b>	<b>Patienten ohne TE (n = 477)</b>	<b>Patienten mit TE (n = 30)</b>	<b>Patienten mit radiolog. Diagnostik, ohne TE (n = 79)</b>
Thorakaler Schmerz	35 %	20 %	32 %
Thorakaler Schmerz davon atemabhängig	30 %	83 %	56 %
Dyspnoe	14 %	33 %	19 %
Beinschmerz	7 %	47 %	33 %
Schwindel	9 %	-	1 %
Abdomineller Schmerz	6 %	-	1 %
Reduzierter Allgemeinzustand	2 %	-	1 %
Andere Symptome (z.B. Übelkeit, Kopfschmerzen ...)	27 %	-	13 %

**Tabelle 5:** Aufnahmehauptsymptome bei Patienten mit/ohne thrombembolischem Ereignis (TE) und Patienten mit radiologischer Diagnostik aber ohne thrombembolischen Ereignis (TE).

#### 4.4 Risikofaktoren

Patienten ohne (n = 477) bzw. mit einem thrombembolischen Ereignis (n = 30) zeigten bezüglich des Risikoprofils für das Entstehen eines thrombembolischen Ereignisses folgende Ergebnisse (Tabelle 6):

<b>Risikofaktoren</b>	<b>Patienten mit TE (n = 30)</b>	<b>Patienten ohne TE (n = 477)</b>
Alte Beinvenenthrombose	37 % (n = 11)	3 % (n = 13)
Alte Lungenarterienembolie	17 % (n = 5)	2 % (n = 8)
Karzinomkrankung	30 % (n = 9)	9 % (n = 42)
Rauchen	20 % (n = 6)	34 % (n = 162)
Herzinsuffizienz	13 % (n = 4)	4 % (n = 19)
Adipositas	20 % (n = 6)	11 % (n = 50)
Apoplex	3 % (n = 1)	2 % (n = 8)
Gerinnungsstörung*	10 % (n = 3)	1 % (n = 6)
Familiäre Disposition	10 % (n = 3)	1 % (n = 4)
Immobilisation	20 % (n = 6)	2 % (n = 8)
Kontrazeptivaeinnahme	13 % (n = 4)	3 % (n = 14)

**Tabelle 6:** Risikofaktoren mit bzw. ohne einem thrombembolischen Ereignis (TE). \*Gerinnungsstörung definiert aus genetisch gesicherter Erkrankung (Faktor V Leiden, Protein C Mangel, Hyperhomocysteinämie, Prothrombingen Punktmutation, Sichelzellanämie)

Dabei wurde deutlich, dass ein altes thrombembolisches Ereignis der größte Risikofaktor für die Entwicklung einer neuen Thrombembolie war.

#### 4.5 Analysen der Vitalparameter

Bezüglich der Vitalparameter (Blutdruck, Puls, Temperatur und Sauerstoffsättigung) ergaben sich für alle 507 Patienten folgende Durchschnitts-, Maximum- und Minimumwerte (Tabelle 7).

Vitalparameter	Durchschnitt	Maximum	Minimum
Blutdruck systolisch (mmHg)	140	280	80
Blutdruck diastolisch (mmHg)	82	160	40
Puls (/min)	85	210	46
Temperatur (C <sup>0</sup> )	36,8	40,2	35,4
Sauerstoffsättigung (%)	96	100	40

**Tabelle 7:** Vitalparameter (Durchschnitts-, Maximum- und Minimumwerte) aller Patienten (n = 507).

Dabei zeigte sich, dass im Durchschnitt keine pathologisch veränderten Werte vorlagen, aber ein grenzwertig hoher systolischer Blutdruck. Patienten mit einem thrombembolischen Ereignis zeigten gegenüber Patienten ohne Thrombose keinen signifikanten Unterschied bezüglich der erfassten Vitalparameter einschließlich der Sauerstoffsättigung (nicht dargestellt).

#### 4.6 D-Dimerwerte

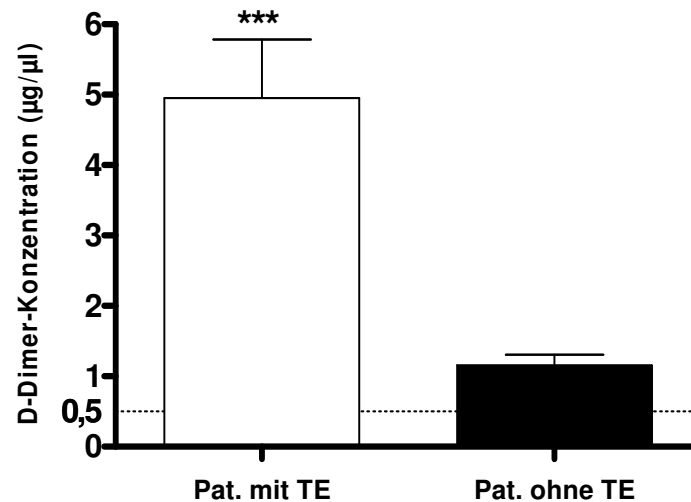
Die D-Dimerdurchschnittswerte bzw. Mediane für das Gesamtkollektiv und Patienten mit bzw. ohne thrombembolischem Ereignis (TE) sind in (Tabelle 8) dargestellt.

D-Dimer Durchschnitt (n = 507)	1,38 µg/ml
D-Dimer Median (n = 507)	0,38 µg/ml
Anzahl positiver D-Dimertest (≥ 0,5 µg/ml)	210 (41 %)
Durchschnitt positiver D-Dimertest (≥ 0,5 µg/ml)	2,95 µg/ml
Negativer D-Dimertest (< 0,5 µg/ml)	297 (59 %)
D-Dimer Durchschnitt mit TE (n = 30)	4,95 µg/ml
D-Dimer Median mit TE (n = 30)	3,54 µg/ml
D-Dimer Durchschnitt ohne TE (n = 477)	1,16 µg/ml

**Tabelle 8:** D-Dimerwerte aller Patienten im Vergleich zu D-Dimerwerten der Patienten mit bzw. ohne thrombembolischem Ereignis (TE).

Der D-Dimerwert war bei Patienten mit thrombembolischem Ereignis (4,95 µg/ml) im Durchschnitt über viermal und somit signifikant höher ( $P < 0,0001$ ) als bei Patienten ohne thrombembolisches Ereignis (Abbildung 9).

Der durchschnittliche D-Dimerwert bei Patienten ohne thrombembolisches Ereignis lag mit 1,16 µg/ml im pathologischen Bereich ( $\geq 0,5$  µg/ml).



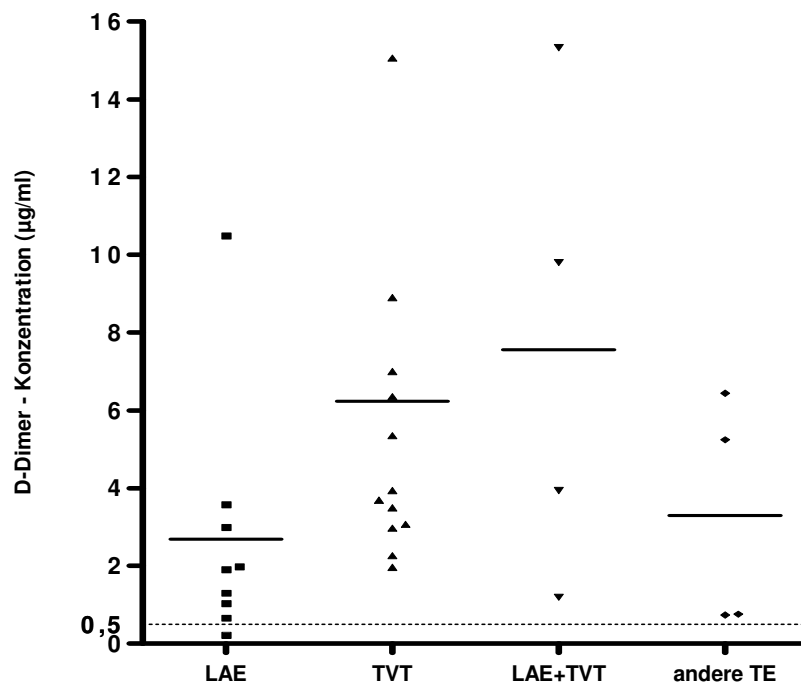
**Abbildung 9:** D-Dimerdurchschnitt und Signifikanz ( $P < 0,0001$ ) der Patienten (Pat.) mit bzw. ohne thrombembolisches Ereignis (TE).

Die Durchschnittswerte der D-Dimerwertbestimmung sind nach der Unterteilung der Patienten mit einem thrombembolischem Ereignis in die oben beschriebenen vier Untergruppen (Tabelle 4) in Abbildung 10 zu sehen.

Alle Gruppen wiesen bezüglich ihrer D-Dimerwerte im Durchschnitt ein pathologisches Ergebnis auf. Zu erwähnen ist, dass bei einem Patienten, bei dem eine alleinige Lungenarterienembolie diagnostiziert wurde, mit 0,22 µg/ml ein negativer D-Dimertest bestand. Der höchste D-Dimerwert bestand mit 7,56 µg/ml im Durchschnitt bei Patienten mit einer Lungenarterienembolie und einer gleichzeitigen Becken- / Beinvenenthrombose.

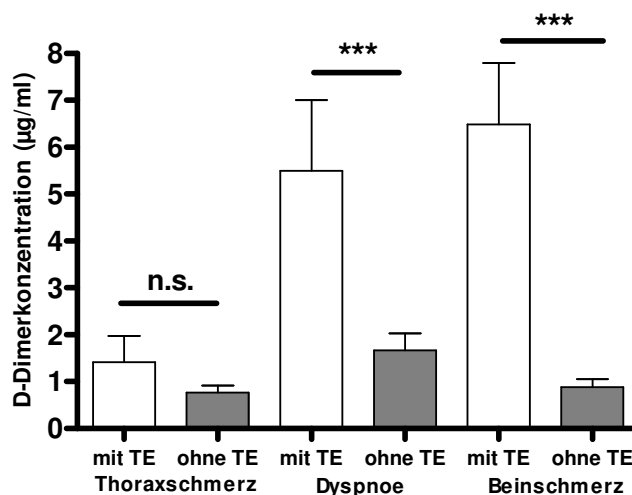
Die D-Dimerwerte waren außerdem bei Personen mit alleiniger Becken- / Beinvenenthrombose (6,23 µg/ml) im Mittel mehr als doppelt so hoch wie bei Patienten mit einer alleinigen Lungenarterienembolie (2,68 µg/ml). Zusätzlich fällt auf, dass in allen Gruppen eine hohe Streuung der D-Dimerwerte besteht.





**Abbildung 10:** Verteilung der D-Dimerwerte bei Patienten mit Lungenarterienembolie (LAE), Becken- Beinvenenthrombose (TVT), Lungenarterienembolie und gleichzeitiger Becken- Beinvenenthrombose (LAE+TVT) und andere thrombembolische Ereignisse (andere TE) bei einem Grenzwert von 0,5 µg/ml.

Der durchschnittliche D-Dimerwert und Signifikanz der Patienten mit bzw. ohne thrombembolischen Ereignis in Bezug auf die meist genannten Hauptsymptome ist in (Abbildung 10) dargestellt.



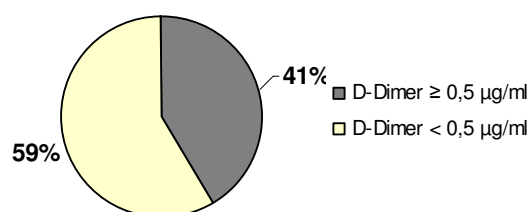
**Abbildung 11:** D-Dimerdurchschnitt und Signifikanz der Patienten mit und ohne thrombembolischen Ereignis (TE) im Bezug auf die Hauptsymptome: Thoraxschmerz, Dyspnoe, Beinschmerz.

Bei Patienten, die sich wegen Beinschmerzen vorstellten, wurde mit 2,44  $\mu\text{g/ml}$  gefolgt von Patienten mit Dyspnoe (2,18  $\mu\text{g/ml}$ ) der im Durchschnitt höchste D-Dimerwert bestimmt. Im Gegensatz dazu war der D-Dimerwert bei Patienten mit thorakalem Schmerz im Durchschnitt (0,79  $\mu\text{g/ml}$ ) nur geringfügig im pathologischen Bereich. Die Patienten mit thrombembolischem Ereignis zeigten sowohl in der Gruppe mit Dyspnoe als auch in der Gruppe mit Beinschmerz einen signifikant höheren D-Dimerdurchschnittswert als die ohne thrombembolischem Ereignis. Dieser Zusammenhang bestand bei Patienten mit thorakalem Schmerz nicht.

Frauen zeigten tendenziell einen etwas höheren D-Dimerwert in den einzelnen Untergruppen im Vergleich zu Männern (nicht dargestellt).

### 4.7 Patienten mit positivem D-Dimertest

210 der 507 Patienten (41 %) zeigten ein positives D-Dimer Ergebnis, das heißt mit einem Wert über 0,5  $\mu\text{g/ml}$ . Bei 297 (59 %) Personen lag der Wert unter 0,5  $\mu\text{g/ml}$  (Abbildung 12). Das Durchschnittsalter der 210 Patienten lag bei 62 Jahren, mit einer Spannweite von maximal 96 Jahren bis minimal 17 Jahren. 85 der Patienten waren männlichen und 125 weiblichen Geschlechts. Der D-Dimerwert der positiven Testergebnisse betrug im Durchschnitt 2,95  $\mu\text{g/l}$ . Bei Männern betrug dieser Wert 2,3  $\mu\text{g/ml}$  und bei Frauen 3,4  $\mu\text{g/ml}$  (Tabelle 2). Insgesamt wurden 155 Patienten stationär aufgenommen. Von diesen verstarben sechs Personen (4 %).



**Abbildung 12:** Prozentuale Verteilung der Patienten mit positiven bzw. negativen D-Dimertest.

Es gibt eine Reihe von Erkrankungen, die zu pathologisch erhöhten D-Dimerwerten führen. Diese Ursachen, ihre Häufigkeiten und die resultierenden D-Dimerdurchschnittswerte sind in (Tabelle 9) zusammengestellt:

	Anzahl (Positiver D- Dimertest)	D-Dimer- Durchschnitts- wert ( $\mu\text{g/ml}$ ) Pat mit pos. D- Dimertest	Anzahl (Negativer D-Dimertest)	D-Dimer- Durchschnitts- wert ( $\mu\text{g/ml}$ ) Pat mit neg. D- Dimertest	D-Dimer- Durchschnitts- wert ( $\mu\text{g/ml}$ ) alle Pat (n=507)
Thrombembolisches Ereignis	96,6 % (n=29)	5,1	3,3% (n = 1)	0,22	4,95
KHK /einschl. Herzinsuffizienz	56 % (n=61)	2,9	44% (n = 48)	0,3	1,7
Karzinomerkrankung	77 % (n = 39)	5,2	23 % (n = 12)	0,3	4,02
Infektion d. Luftwege	58 % (n = 37)	2,13	42 % (n = 27)	0,28	1,3
Niereninsuffizienz	76 % (n = 16)	4,6	24 % (n = 5)	0,3	3,6
Andere Infektionen	39 % (n = 16)	3,3	61 % (n = 25)	0,3	1,5
Schwangerschaft	2	4,29	1	0,22	2,93
Sepsis	1	6,74	3	0,3	1,9
Trauma / Operation	3	2,2			
Lebererkrankungen	7	4,3	2	0,3	3,4
Bauchaortenaneurysma	1	2,33			
Cerebrale Ischämie	4	1,1	3	0,45	0,75
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	5	5,2	4	0,28	3,1

**Tabelle 9:** D-Dimerwerte in Bezug auf Erkrankungen, die mit D-Dimererhöhungen einhergehen können.

Patienten mit einem positiven D-Dimertest litten am häufigsten unter einer Koronaren Herzkrankheit (n = 109). Der D-Dimerwert betrug im Durchschnitt 1,62  $\mu\text{g/ml}$ . Bei 56 % dieser Patienten (n = 61) war der D-Dimertest positiv. Patienten mit thrombembolischem Ereignis wiesen den höchsten D-Dimerwert auf (4,95  $\mu\text{g/ml}$ ), gefolgt von Patienten mit einer Karzinomerkrankung (4,02  $\mu\text{g/ml}$ ) und Personen mit einer Lebererkrankung (3,4  $\mu\text{g/ml}$ ). Mit 76 % (n = 16) wiesen Patienten mit einer Niereninsuffizienz den größten Anteil an positiven D-Dimertests auf. Der Durchschnittswert aller Patienten mit Niereninsuffizienz betrug 3,6  $\mu\text{g/ml}$ . Patienten mit Infektionen (ausgenommen Luftwegsinfektionen) hatten in der Mehrzahl negative D-Dimertestergebnisse (64 %). Der D-Dimerwert von durchschnittlich 1,5  $\mu\text{g/ml}$  lag jedoch im pathologischen Bereich.

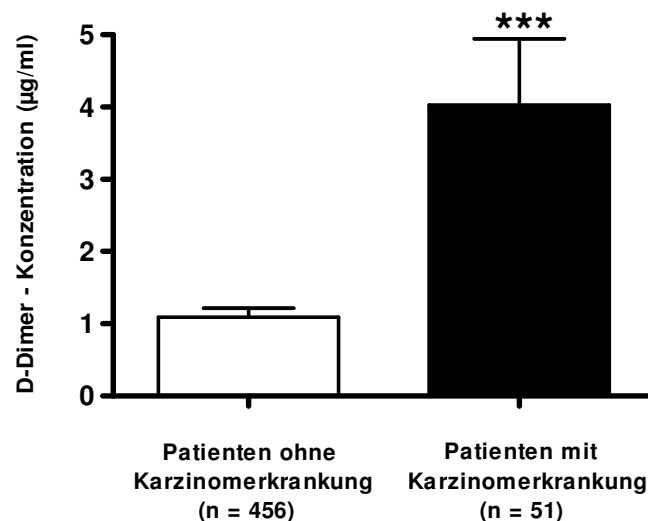
Bei drei von vier Patienten mit einer Sepsiserkrankung fiel der D-Dimertest negativ aus. Alle Traumata - bzw. OP-Patienten hatten positive D-Dimertestergebnisse (n = 3) mit einem Durchschnittswert von 2,2  $\mu\text{g/ml}$ .

Bei 49 der 210 Patienten konnte in der weiteren Diagnostik keine der oben genannten Ursachen der D-Dimererhöhung identifiziert werden. Hier betrug der D-Dimerwert im

Durchschnitt 1,2 µg/ml. Aufgrund eines durchschnittlichen D-Dimerwertes von 3,43 µg/ml und der Klinik wurde bei 82 Patienten eine weiterführende radiologische Diagnostik durchgeführt. Bei 57 Patienten fand eine FKDS, bei 19 eine Angio CT, 36 eine Perfusions- und Ventilationsszintigraphie, 2 eine Phlebo CT und 44 ein Röntgen des Thorax statt.

Bei 51 der insgesamt 507 Patienten lag zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Ersten Hilfe eine Karzinomerkrankung vor. 20 dieser Patienten waren männlichen und 31 weiblichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter aller Patienten lag bei 64 Jahren. Der D-Dimerwert betrug im Durchschnitt 4,02 µg/ml (Abbildung 13), mit einem Maximum von > 40 µg/ml und einem Minimum bei < 0,22 µg/ml. Damit war der D-Dimerwert im Durchschnitt viermal so hoch wie bei Patienten ohne Karzinomerkrankungen.

39 der 51 (76,5 %) Karzinompatienten zeigten einen positiven D-Dimertest. Bei neun dieser Karzinompatienten lag gleichzeitig ein thrombembolisches Ereignis vor: dreimal wurde eine Lungenarterienembolie, dreimal eine Becken- / Beinvenenthrombose, einmal eine Lungenarterienembolie mit gleichzeitiger Becken- / Beinvenenthrombose und zweimal andere Thrombosen diagnostiziert. Acht Personen gaben in ihrer Anamnese eine alte Becken- / Beinvenenthrombose und einer von ihnen außerdem eine Lungenarterienembolie an.



**Abbildung 13:** D-Dimerdurchschnitt bei Patienten mit bzw. ohne Karzinomerkrankung.

In der Gruppe der Neoplasien zeigte sich folgende Verteilung bezüglich der Organsystemzuordnung (Tabelle 10).

<b>Neoplasie</b>	<b>Anzahl</b>	<b>D-Dimerdurchschnitt</b>
Gastrointestinal	5	6
Hämatologisch	15	5,8
Mammakarzinom	11	4
Bronchialkarzinom	4	2,9
Urologisch	8	2,2
Gynäkologisch	4	2,1
Malignes Melanom; Meningeom Basaliom; Peritonealkarzinose	je 1x	2

**Tabelle 10:** D-Dimerwerte bei Patienten mit Karzinomerkrankungen.

Die meisten Karzinomerkrankungen stammen aus dem hämatologischen und gynäkologischen (einschließlich Mammakarzinom) Organsystem, wobei die höchsten D-Dimerdurchschnittswerte bei Patienten mit Karzinomen im Gastrointestinaltrakt, gefolgt von denen im hämatologischen Bereich, bestanden. Bei 6 Patienten wurde zum Zeitpunkt des Aufenthaltes in der Ersten Hilfe eine Chemotherapie durchgeführt.

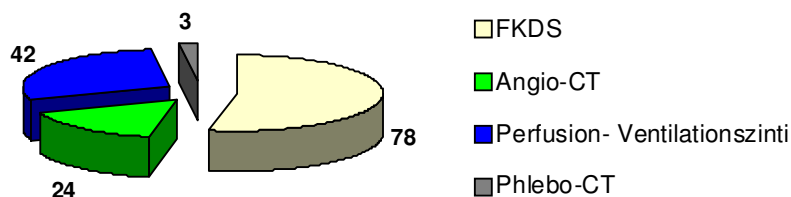
#### **4.8 D-Dimer im Verlauf**

Bei insgesamt 75 Patienten wurde im Verlauf der ersten zwei Tagen aus verschiedenen Gründen ein erneuter D-Dimerwert bestimmt. Dabei hatten 30 Patienten initial ein negatives und 45 ein positives Testergebnis. Bei der zweiten D-Dimerwertbestimmung zeigten sieben Patienten (9 %) eine Änderung des Testergebnisses. So bestand nach dem ersten positiven D-Dimertest bei allen sieben Patienten in der zweiten Bestimmung ein negatives Ergebnis. Bei 13 der 75 Patienten wurde im Rahmen der weiteren Diagnostik ein thrombembolisches Ereignis festgestellt. Die Wiederholung der D-Dimerbestimmung führte bei allen diesen 13 Patienten zu einem konstanten Testergebnis, was für die Reliabilität des D-Dimertests in der Gruppe der Patienten mit thrombembolischem Ereignis spricht.

#### 4.9 Radiologische Diagnostik

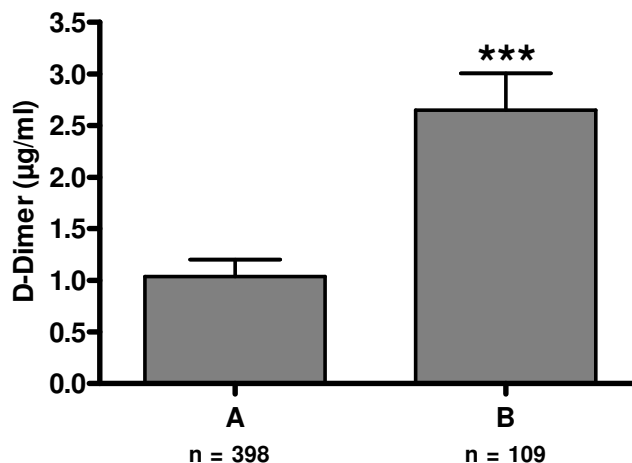
Bei 109 der insgesamt 507 Patienten bestand aufgrund der Anamnese, Klinik und D-Dimerbestimmung ein erhöhter Verdacht für das Vorliegen eines thrombembolischen Ereignisses. Zu dessen Abklärung wurde eine weiterführende radiologische Diagnostik durchgeführt. Dabei kamen die in Kapitel 2.2.2 beschriebenen Methoden wie Farbkodierte Dopplersonografie (FKDS), Perfusions- und Ventilationsszintigrafie, Angiographische Computertomografie (Angio-CT), phlebografische Computertomografie (Phlebo-CT) und Röntgenuntersuchung des Thorax zum Einsatz. Insgesamt wurde bei den 109 Patienten 147 Mal (ohne Röntgen des Thorax) eine dieser Untersuchungsmethoden durchgeführt.

In (Abbildung 14) ist die Anwendungshäufigkeit der einzelnen Untersuchungsmethoden dargestellt. Dabei wurden insgesamt 199 (einschließlich Röntgen des Thorax) radiologische Untersuchungen durchgeführt. Am häufigsten kam dabei die farbkodierte Doppler Sonografie (78 Mal), gefolgt von der Perfusions- und Ventilationsszintigrafie (42 Mal) zum Einsatz.



**Abbildung 14:** Anzahl der einzelnen radiologischen Diagnostik ohne Röntgen des Thorax.

Im Durchschnitt lag der D-Dimerwert dieser Patienten bei 2,7 µg/ml (Abbildung 15), wobei bei 82 (75 %) Personen der D-Dimertest positiv und bei 27 (25 %) negativ ausfiel. Der D-Dimerwert der Patienten mit radiologischer Diagnostik war im Durchschnitt signifikant höher als Patienten ohne radiologische Diagnostik (Abbildung 15).



**Abbildung 15:** Vergleich der D-Dimerdurchschnittswerte bei Patienten ohne radiologische Diagnostik (A) und mit radiologischer Diagnostik (B).

#### 4.10 Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert des D-Dimertests

In Tabelle 16 sind die Testergebnisse des verwendeten STA Liatest D-DI<sup>®</sup> und die Untersuchungsergebnisse bezüglich eines thrombembolischen Ereignisses zusammengefasst. 210 der insgesamt 507 Patienten hatten ein positives D-Dimertestergebnis. Zu dieser Gruppe gehörten 29 der 30 Patienten mit einem thrombembolischen Ereignis, das heißt, ein Patient hatte trotz einer radiologisch nachweisbaren Lungenarterienembolie einen negativen Test. 181 Patienten hatten zwar einen positiven D-Dimertest aber kein thrombembolisches Ereignis. Für das untersuchte Patientenkollektiv (n=507) ergab sich daraus eine Sensitivität von 96,7 % und eine Spezifität von 62,1 %. Der positive bzw. negative prädiktive Wert lag bei 13,8 % bzw. bei 99,7 %. Dieses Ergebnis zeigt, dass der Test über eine gute Sensitivität verfügt, das heißt 96,7 % der Patienten mit einem thrombembolischen Ereignis werden erkannt, aber die Spezifität relativ gering ausfällt.

	<b>D-Dimer positiv (&gt; 0,5µg/ml)</b>	<b>D-Dimer negativ (≤ 0,5µg/ml)</b>	<b>Gesamtanzahl</b>
Thrombose ja	29	1	30
% der Thrombosen	96,7	3,3	100
% der D-Dimertest	13,8	0,3	5,9
Thrombose nein	181	296	477
% der Thrombosen	37,9	62,1	100
% der D-Dimertest	86,2	99,7	94,1
<b>Gesamt</b>	<b>210</b>	<b>297</b>	<b>507</b>
% der Thrombosen	41,4	58,6	100
% der D-Dimertest	100	100	100

**Tabelle 11:** Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert bei einem Cut-off von 0,5 µg/ml.

Um die Spezifität steigern zu können, wurde der Cut off auf 0,65 µg/ml erhöht. Die dadurch veränderten Testergebnisse sind in (Tabelle 12) zusammengefasst.

	<b>D-Dimer positiv (&gt; 0,65 µg/ml)</b>	<b>D-Dimer negativ (≤ 0,65 µg/ml)</b>	<b>Gesamtanzahl</b>
Thrombose ja	29	1	30
% der Thrombosen	96,7	3,3	100
% der D-Dimertest	15,8	0,3	5,9
Thrombose nein	143	334	477
% der Thrombosen	30	70	100
% der D-Dimertest	83,1	99,7	94,1
<b>Gesamt</b>	<b>172</b>	<b>335</b>	<b>507</b>
% der Thrombosen	33,9	66,1	100
% der D-Dimertest	100	100	100

**Tabelle 12:** Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert bei einem Cut off von 0,65 µg/ml.

Dabei konnte bei einem Cut off von 0,65 µg/ml die Spezifität auf 70 % und der positive prädiktive Wert auf 15,8 % gesteigert werden. Die Sensitivität mit 96,7 % und der negative prädiktive Wert mit 99,7 % blieben dabei unverändert hoch (Tabelle 13).



	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	positiver prädiktiver Wert (%)	Negativer prädiktiver Wert (%)
Studie cut off 0,5 µg/ml (n = 507)	97	62	14	100
Studie cut off 0,65 µg/ml (n = 507)	97	70	16	100

**Tabelle 13:** Testergebnis nach Cut-off-Verschiebung

#### 4.11 Kosten der Diagnostik

Die Kosten der Diagnostik von thrombembolischen Ereignissen in der Rettungsstelle, die in dieser Arbeit betrachtet wurden, setzen sich aus der radiologischen Diagnostik und der D-Dimerwertbestimmung zusammen. Die Gesamtkosten für alle 507 Patienten betrug 23.163 €. Dabei entstanden bei der radiologischen Diagnostik Kosten (n = 109 Patienten) in der Höhe von 13.023 €, bei der D-Dimerwertbestimmung von 10.140 € (n = 507). Im Durchschnitt betrug der finanzielle Aufwand für die Gesamtdiagnostik (D-Dimerbestimmung und radiologische Diagnostik) 46 € pro Patient ohne Berücksichtigung der Kosten durch weitere diagnostische Maßnahmen (z.B. EKG, andere Laborwerte etc.).

Für die Diagnostik der 30 Patienten mit einem thrombembolischen Ereignis ergaben sich Gesamtkosten von insgesamt 4.607 € (Tabelle 14). Diese errechneten sich aus den Einzelkosten der radiologischen Diagnostik (4.007 €) und der D-Dimerbestimmung (600 €). Der gesamte finanzielle Aufwand für Patienten ohne thrombembolisches Ereignis betrug also 18.556 €.

Gesamtkosten (n = 507)	23.163 €
Kosten pro Patienten	46 €
Kosten radiologische Diagnostik (n = 109)	13.023 €
Kosten D-Dimerwertbestimmung (n = 507)	10.140 €
Gesamtkosten für Patienten mit TE	4.607 €
Kosten pro Patienten mit TE	154 €

**Tabelle 14:** Kosten der Diagnostik thrombembolischer Ereignisse (TE).

Eine radiologische Diagnostik, die bei 109 der 507 Patienten durchgeführt wurde, kostete im Durchschnitt pro Patient 120 €. Patienten, bei denen ein thrombembolisches Ereignis diagnostiziert wurde, betragen die Durchschnittskosten pro Person 154 €.

Patient	Angio-CT	FKDS	Szinti	Phlebo-CT	Kosten €	Diganose
1	x	x			155,50	LAE
2		x	x		172	LAE
3		x	x		172	LAE
4	x	x			155,50	LAE
5	x	x	x		298,50	LAE
6		x	x		172	LAE
7	x	x			155,50	LAE
8		x	x		172	LAE
9		x	x		172	LAE
10		x			29	TVT
11		x		x	172	TVT
12		x			29	TVT
13		x			29	TVT
14		x			29	TVT
15		x			29	TVT
16		x	x		172	TVT
17		x			29	TVT
18		x			29	TVT
19		x			29	TVT
20		x			29	TVT
21		x			29	TVT
22		x			29	TVT
23		x	x		172	LAE+TVT
24	x	x	x		298,50	LAE+TVT
25	x	x			155,50	LAE+TVT
26		x	x		172	LAE+TVT
27		x		x	172	andere
28		x			29	andere
29		x	x		172	andere
30	x				126,50	andere
	7	29	11	2	3585,50	

**Tabelle 15:** Radiologische Diagnostik bei Patienten mit thrombembolischem Ereignis.

In Tabelle 15 ist für die 30 Patienten mit einem thrombembolischem Ereignis die jeweilige radiologische Diagnostik mit den jeweiligen Kosten dargestellt.

## **5. Diskussion**

### **5.1 Kollektivmerkmale**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie zum Thema Stellenwert und Kosten der D-Dimerwertbestimmung in der Rettungsstelle. Dabei wurde der Zeitraum vom 01.10.2000 bis zum 31.12.2000 betrachtet, in dem sich insgesamt 507 Patienten wegen des Verdachtes auf ein thrombembolisches Ereignis in der Rettungsstelle der Charité am Campus Benjamin Franklin vorstellten. Verglichen mit anderen Studien handelt es sich hierbei um ein großes Patientenkollektiv (Tabelle 16). Ein thrombembolisches Ereignis konnte aber nur bei 30 Patienten diagnostiziert werden. Das entspricht einer Prävalenz von 5,9 %. Diese vergleichsweise niedrige Prävalenz kann auf die nicht standardisierten Einschlusskriterien zurückgeführt werden. Studien, welche engere Kriterien aufwiesen, besaßen somit eine größere Vorauswahl der Patienten mit einem höheren Risiko für ein thrombembolisches Ereignis (Bates *et al.*, 2001). Bestanden in anderen Studien ähnliche Einschlusskriterien wie in der vorliegenden Arbeit, so zeigte sich auch eine ähnliche Prävalenz (Brown *et al.*, 2005). Von den 30 Patienten mit einem thrombembolischen Ereignis wiesen 17 eine Beinvenenthrombose auf. Dabei war zu 71 % das linke Bein betroffen. Dieses bestätigt andere Studien in denen gezeigt wurde konnten, dass bei einer proximalen Beinvenenthrombose überwiegend das linke Bein betroffen ist (Ouriel *et al.*, 2000). Zurückzuführen ist dieses auf die anatomischen Verhältnisse des linken Beines. Es entsteht eine Abflussbehinderung an der Kreuzungsstelle der Beckenvenen und Beckenarterie durch die Ausbildung einer septenartigen Leiste im Venenlumen. Bei den Patienten mit einer Lungenarterienembolie wurde am häufigsten eine beidseitige Lokalisation (47 %) festgestellt. Dieses stand im Widerspruch zu anderen Untersuchungen, in denen insbesondere die rechte Seite betroffen war (Moser, 1990). Die Mortalität des Gesamtkollektives lag bei 1,4 %, was mit anderen Studien vergleichbar war (Wells *et al.*, 2003). Die Gruppe der Patienten mit einem thrombembolischen Ereignis besaßen eine Mortalität von 7 %. Vergleicht man dieses Ergebnis mit der Gesamtmortalität in Deutschland / Jahr für Patienten mit Becken-Beinvenenthrombose (6 %) und Lungenarterienembolie (12 %), so lag das Ergebnis im gleichen Bereich (White, 2003).

### 5.2 D-Dimerwerte in Bezug auf die Symptome

Die am häufigsten aufgetretenen Hauptsymptome, die zur Vorstellung in der Ersten Hilfe führten, waren thorakaler Schmerz, Dyspnoe und Beinschmerz (Wells *et al*, 1998; Miniati *et al*, 1999). Alle drei Symptome können Zeichen eines thrombembolischen Ereignisses sein, so dass deren Betrachtung in Bezug auf die D-Dimere von besonderem Interesse war. Ebenfalls nimmt die Klinik einen wichtigen Anteil in der Erstellung von Scores (z.B. Wells, Geneva) bei der Risikoeinschätzung für Thrombembolische Ereignisse ein (Wells *et al*, 2001; Le Gal *et al*, 2006). Deren Stellenwert bestätigte sich in weiteren Folgestudien (Konstantinides, 2008).

Die Patienten mit thorakalem Schmerz wiesen einen signifikant niedrigeren D-Dimerwert im Vergleich zu Patienten mit Dyspnoe oder Beinschmerz auf. Dieses Ergebnis kann durch die Vielzahl an Differentialdiagnosen begründet werden, welche häufig mit einem negativen bzw. nur gering erhöhten D-Dimertest einhergehen können. Besonders deutlich wurde dieses bei Patienten, welche sich mit thorakalem Schmerz vorstellten, die aber im Rahmen von pectanginösen Beschwerden auftraten. Bei dieser Gruppe zeigte sich hierbei keine eindeutige D-Dimerwerterhöhung. Dies traf ebenfalls auf Patienten mit thorakalen Schmerzen zu, die durch das muskulo-skeletale System hervorgerufen wurden.

Ferner wurde der ausstrahlende und atemabhängige thorakale Schmerz in Bezug auf D-Dimerwertveränderungen untersucht, wobei weder ein Unterschied zwischen diesen Gruppen festgestellt wurde noch ein signifikant erhöhter D-Dimerwert damit assoziiert war.

Bei Patienten mit thorakalem Schmerz und einem thrombembolischen Ereignis bestand im Vergleich zum Gesamtdurchschnitt kein signifikant erhöhter D-Dimerwert. Ebenfalls zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit bzw. ohne thrombembolischem Ereignis und thorakalem Schmerz.

Im Gegensatz dazu bestand bei den Patienten mit Beinschmerz bzw. Dyspnoe ein signifikanter D-Dimerunterschied zwischen Patienten mit bzw. ohne thrombembolischem Ereignis. Daraus konnte geschlossen werden, dass bei Patienten, die sich wegen Beinschmerz bzw. Dyspnoe vorstellten und gleichzeitig deutlich erhöhten D-Dimere zeigten, mit größerer Wahrscheinlichkeit ein thrombembolisches Ereignis vorlag als bei Patienten mit thorakalem Schmerz. Somit bestand eine bessere Interpretierbarkeit des D-Dimertests für diese Patientengruppen.

In dieser Studie hatten die Patienten mit einem thrombembolischen Ereignis im Vergleich zu Patienten ohne ein derartiges Ereignis einen signifikant erhöhten D-Dimerwert.

### **5.3 Sensitivität, Spezifität sowie prädiktiver Wert des verwendeten D-Dimertests**

Für die Bestimmung des D-Dimerwertes wurde der STA Liatest D-DI<sup>®</sup> verwendet, welcher einen Cut-off von 0,5 µg/ml vorschreibt. In dem hier untersuchten Kollektiv ergab sich bei diesem Cut-off eine Sensitivität von 97 %, welche mit anderen Studien vergleichbar ist (Tabelle 16).

Bei einem Patienten konnte trotz eines negativen D-Dimertests (0,22 µg/dl) eine Lungenarterienembolie diagnostiziert werden. In den durchgeführten Kontrollen der D-Dimerwertbestimmung wurde dieses negative Testergebnis bestätigt. Es lag also keine Fehlbestimmung vor. Trotzdem wurde bei diesem Patienten aufgrund der Klinik mit thorakalem Schmerz und Hämoptysen sowie der Anamnese mit rezidivierenden Lungenarterienembolien eine radiologische Diagnostik veranlasst. Dabei zeigte sich in der Angio-Computertomografie des Thorax eine frische einseitige Lungenarterienembolie. Dies spiegelt wider, dass mit einem negativen D-Dimertest ein thrombembolisches Ereignis nicht zu 100 % ausgeschlossen werden kann.

Im Gegensatz zu anderen Studien, die ebenfalls den STA Liatest D-DI<sup>®</sup> verwendeten, bestand in der vorliegenden Arbeit mit 62 % eine relative hohe Spezifität. Das bedeutet, dass der Anteil der Patienten ohne thrombembolischem Ereignis mit einem negativen D-Dimertest in Relation zu anderen Studien hoch ist. Vergleicht man außerdem diese Daten mit Untersuchungen, die ein anderes D-Dimer Testverfahren (u.a. ELISA, First generation latex agglutinations assays) verwendeten, so lagen die Testergebnisse in einem ähnlichen Bereich (Schutgens *et al.*, 2003). Trotzdem zeigte dieses Ergebnis, dass es für die Abklärung eines positiven D-Dimertest eine Vielzahl an Differentialdiagnosen, neben der von thrombembolischen Ereignissen, gab.

Der positiv prädiktive Wert fiel mit 14 % im Verhältnis zu anderen Studien geringer aus. Somit war der Anteil der Patienten mit einem thrombembolischen Ereignis von denen mit einem positiven D-Dimertest relativ gering. Dieses lässt sich zum einem damit erklären, dass es viele Patienten gab, die aufgrund anderer Erkrankungen ein positives Testergebnis aufwiesen.

Zum anderen fiel der Anteil der Patienten mit einem thrombembolischen Ereignis (Prävalenz 5,9 %) insgesamt gering aus, da es keine scharfen Einschlusskriterien gab. Hingegen lag der negative prädiktive Wert mit nahezu 100 % in einem Bereich, der vergleichbar mit anderen Untersuchungen war.

Eine Übersicht über Sensitivität, Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Wert dieser Studie im Vergleich zu anderen, die ebenfalls den STA Liatest D-DI® in der Diagnostik thrombembolischer Ereignisse verwendet haben, zeigt folgende Tabelle.

	<b>Sensitivität (%)</b>	<b>Spezifität (%)</b>	<b>positiver prädiktiver Wert</b>	<b>negativer prädiktiver Wert</b>
<b>Studie cut off 0,5µg/ml (n = 507)</b>	<b>97</b>	<b>62</b>	<b>14</b>	<b>100</b>
<b>Studie cut off 0,65 µg/ml (n = 507)</b>	<b>97</b>	<b>70</b>	<b>16</b>	<b>100</b>
(Duet <i>et al.</i> , 1998) (n = 85)	94	39	26	96
(Oger <i>et al.</i> , 1998) (n = 386)	100	35	48	100
(Escoffre-Barbe <i>et al.</i> , 1998) (n = 464) (cut off 400 ng/ml)	95	35	68	82
(van der Graaf <i>et al.</i> , 2000) (n = 99)	96	47	65	92
(Schutgens <i>et al.</i> , 2003) (n = 537)	98	32		95
(Palud <i>et al.</i> , 2004) (n = 204)	99	47		98
(Bucek <i>et al.</i> , 2001) (n = 100)	89	48	53	86
(Ghanima <i>et al.</i> , 2006) (n = 432)	100	36		

**Tabelle 16:** Übersichtstabelle Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert im Vergleich zu anderen Studien.

#### **5.4 Cut-off Verschiebung**

Um die Spezifität sowie den positiv prädiktiven Wert des verwendeten D-Dimertests in dieser Studie zu steigern, wurde für das untersuchte Kollektiv eine Cut-off Verschiebung durchgeführt. Es wurde eine Änderung von 0,5 µg/ml auf 0,65 µg/ml gewählt, so dass kein zusätzliches falsch negatives Ergebnis hinzu kam. Dadurch stieg aus der Gruppe mit einem positiven D-Dimertestergebnis der relative Anteil der Patienten mit einem thrombembolischen Ereignis. Gleichzeitig sank auch die Anzahl an Patienten ohne thrombembolisches Ereignis mit einem positiven D-Dimerergebnis. Dabei kam es zu keiner Verschlechterung der Sensitivität. Gleichzeitig kam es zu einer Steigerung der Spezifität von 62 % auf 70 % und eine Verbesserung des positiven prädiktiven Werts von 14 % auf 16 %. In der Tabelle 16 sind die veränderten Ergebnisse durch die Cut-off Verschiebung der vorliegenden Studie im Vergleich zu anderen Studien aufgeführt.

Durch die damit erhöhte Spezifität ließ sich ein positives D-Dimertestergebnis besser interpretieren, so dass der Stellenwert des D-Dimertestes in der Diagnostik von thrombembolischen Ereignissen stieg.

#### **5.5 Einfluss anderer Erkrankungen auf pathologisch erhöhte D-Dimerwerte**

Es gibt eine Vielzahl an Erkrankungen, die ebenfalls mit einer Erhöhung der D-Dimere einhergehen können. Dies spiegelte sich unter anderem in der geringen Spezifität des verwendeten D-Dimertests wider. So zeigten 36 % (n = 181) der Patienten einen positiven D-Dimertest, obwohl kein thrombembolisches Ereignis diagnostiziert werden konnte. Da diese Patientengruppe, insbesondere in der Rettungsstelle, eine schwierige Konstellation in der Diagnosefindung darstellte, wurde dieses Kollektiv gesondert betrachtet.

In der vorliegenden Studie wurden pathologisch erhöhte D-Dimerwerte neben thrombembolischen Ereignissen bei folgenden Erkrankungen gefunden: Karzinomerkrankungen, chronische Niereninsuffizienz, Koronare Herzkrankheit, Traumata / Operationen, Infektionen der Luftwege (z.B. Pneumonie, Bronchitis), Lebererkrankungen, cerebrale Insulte und periphere Verschlusskrankheiten. Dies ist in Übereinstimmung mit der Literatur. Dabei ist aber zu beachten, dass die einzelnen Gruppen nicht auf die jeweilige Erkrankung bereinigt wurden. Dennoch war ein signifikant erhöhter D-Dimerwert bei Patienten mit einem Karzinom, im Vergleich zu Patienten ohne eine Neoplasie, auffällig.

Diese Patienten hatten nach denen mit einem thrombembolischen Ereignis im Durchschnitt die höchsten D-Dimerwerte. Dies traf insbesondere auf Patienten zu, die an einem Karzinom des Gastrointestinaltraktes oder einer hämatologischen Neoplasie erkrankt waren. Die Erklärung dafür hängt mit der Angiogenese sowie mit dem Wachstum eines Karzinoms zusammen. Hierbei wird Fibrin in die extrazelluläre Matrix eines Tumors eingebaut, welches dann in Gegenwart von Plasmin wieder abgebaut wird, so dass Fibrinspaltprodukte entstehen und im Blut in Form von D-Dimeren nachgewiesen werden können (Wojtukiewicz *et al.*, 2001). Daraus ergab sich die Überlegung, dass man bei diesen Patienten, auch in Bezug auf die Kosten, eine D-Dimerwertbestimmung unterlassen kann. Bereits in einer Arbeit von Dempfle (Dempfle, 2005) wird für folgende Begleiterkrankungen keine D-Dimerwertbestimmung empfohlen: Traumata oder Operationen < 4 Woche, gerinnungshemmende Therapie > 24 h, Fibrinolysetherapie, disseminierte Malignome, bekanntes Aortenaneurysma, Erysipel, Sepsis, Pneumonie, Leberzirrhose und Schwangerschaft. Diese Feststellung deckt sich mit den Ergebnissen dieser Studie.

### 5.6 Mehrfachbestimmung der D-Dimere

Bei 75 Patienten wurde nach der initialen D-Dimerwertbestimmung im Verlauf des stationären Aufenthaltes erneut eine Analyse durchgeführt. Bei nur sieben Patienten gab es einen Wechsel von einem positiven zu einem negativen Testergebnis. Die restlichen 68 Patienten wiesen ein konstantes Resultat auf. Von besonderem Interesse waren dabei die Patienten mit einem thrombembolischen Ereignis. Bei den insgesamt 30 Patienten mit einem thrombembolischen Ereignis wurde bei 13 eine Mehrfachbestimmung der D-Dimere durchgeführt. Dabei kam es zu keiner Veränderung des Resultates. Dieses traf ebenfalls auf den Patienten mit einer Lungenarterienembolie und einem negativen D-Dimertest zu. Dies zeigte die gute Reliabilität des verwendeten D-Dimertestes.

Aus der so nachgewiesenen Konstanz der D-Dimerbestimmung, bestand kein Vorteil darin, D-Dimerwerte im weiteren Verlauf des stationären Aufenthaltes zu kontrollieren. Dadurch hätten zusätzliche Kosten in der Diagnostik thrombembolischer Ereignisse eingespart werden können.



### **5.7 Radiologische Diagnostik**

In dem betrachteten Zeitraum war die Ventilations-Perfusionsszintigrafie noch ein wesentlicher Bestand der Diagnostik von Lungenarterienembolie. Durch die zunehmende Weiterentwicklung der Computertomografie, insbesondere im Bezug auf die Genauigkeit und Schnelligkeit der Diagnostik, kommt die Ventilation-Perfusionsszintigrafie in den letzten Jahren nur noch bei speziellen Fragestellungen zum Einsatz.

Insgesamt erhielten 22 % (n = 109) aller Patienten eine radiologische Diagnostik (FKDS, Angio-CT, Perfusions-Ventilationsszintigrafie, Phlebo-CT). Dabei kam die Farbkodierte Dopplersonografie (FKDS) mit 78 Untersuchungen am häufigsten zum Einsatz. Dieses ist mit der Vielzahl an Patienten mit dem Verdacht auf eine Becken-/Beinvenenthrombose begründet, zu deren Diagnostik eine FKDS erfolgte.

Bei den Patienten mit einer radiologischen Diagnostik bestand im Durchschnitt ein signifikant höherer D-Dimerwert als bei Patienten ohne radiologische Diagnostik. Ein Viertel der Patienten (n = 27) mit einer radiologischen Diagnostik zeigten ein negativen D-Dimertest. Jedoch bestand bei ihnen klinisch ein so hoher Verdacht für das Vorliegen eines thrombembolischen Ereignisses, dass eine weiterführende radiologische Diagnostik durchgeführt wurde. Dabei wurde bei einem Patienten eine Lungensegmentarterienembolie diagnostiziert. Dieses zeigt, dass der durchgeführte D-Dimertest den klinischen Verdacht eines thrombembolischen Ereignisses nicht bestätigen konnte und bei alleiniger Anwendung dieses Tests zu einer Fehldiagnose führen würde. Somit kann auf eine D-Dimerbestimmung bei Patienten, bei denen unabhängig vom D-Dimertestergebnis aufgrund der Klinik bzw. Anamnese und Abklärung weiterer Differenzialdiagnosen eine radiologische Diagnostik durchgeführt werden soll, verzichtet werden.

### **5.8 Kosten der Diagnostik thrombembolischer Ereignisse**

Ein weiterer wichtiger Faktor dieser Studie waren die Kosten, die bei der Diagnostik von thrombembolischen Ereignissen entstehen. Erfasst wurde dabei der finanzielle Aufwand der radiologischen Diagnostik und der D-Dimerwertbestimmung. Andere Faktoren, welche zum Beispiel für die Diagnostik weiterer Differentialdiagnosen notwendig waren, wurden in dieser Berechnung nicht berücksichtigt.

Es entstanden Kosten in Höhe von 23.163 € für die Diagnostik von thrombembolischen Ereignissen der insgesamt 507 Patienten. Der relative Kostenanteil der D-Dimerwertbestimmung in Bezug auf die Gesamtkosten betrug ca. 44 % (10.140 €). Mehrfachbestimmungen wurden nicht berücksichtigt. Dieser als sehr hoch einzuschätzende Anteil und die Tatsache, dass die D-Dimeranalyse in den Gesamtkosten aller Laborparameterbestimmungen der Klinischen Chemie den zweitgrößten Anteil, nach der CRP-Bestimmung, in dem Untersuchungszeitraum einnahm, zeigte die Notwendigkeit der Analyse der D-Dimerbestimmung und Betrachtung des möglichen Einsparpotentials.

### **5.9 Einsparpotential**

Die zuvor beschriebenen erheblichen Kosten für die Diagnostik thrombembolischer Ereignisse, die insbesondere durch die D-Dimerwertbestimmung entstehen, stellt die Frage nach möglichem Einsparpotential.

In der vorliegenden Studie stand die Analyse der D-Dimere im Vordergrund. Dabei konnte zum einen durch eine Cut-off Verschiebung die Interpretation des D-Dimerwertes gesteigert werden, ohne dass es dabei zu einem Verlust der Sicherheit des Tests kam. Zum anderen konnte gezeigt werden, dass bei Patienten, die an einer Krankheit leiden, die ebenfalls mit einer D-Dimerwerterhöhung einherging, auf eine D-Dimerwertbestimmung verzichtet werden kann. Diese traf insbesondere für Patienten mit einer Karzinomerkrankung zu. Ebenfalls macht eine D-Dimerwertbestimmung keinen Sinn, wenn aufgrund der Klinik und Anamnese ein so hoher Verdacht für ein thrombembolisches Ereignis besteht das selbst ein negatives D-Dimerwertergebnis die Vermutung nicht entkräftigen kann.

Zusätzlich konnte in dieser Studie nachgewiesen werden, dass eine Mehrfachbestimmung der D-Dimere keinen Vorteil in der Diagnosefindung bringt und somit darauf verzichtet werden kann. Es hätten dadurch 15 % (1500 €) der D-Dimer-Gesamtkosten eingespart werden können.

## Literaturverzeichnis

- Anderson, F. A., Jr., H. B. Wheeler, R. J. Goldberg, et al. (1991). "A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study." *Arch Intern Med* 151(5): 933-8.
- Bates, S. M., A. Grand'Maison, M. Johnston, et al. (2001). "A latex D-dimer reliably excludes venous thromboembolism." *Arch Intern Med* 161(3): 447-53.
- Birdwell, B. G., G. E. Raskob, T. L. Whitsett, et al. (1998). "The clinical validity of normal compression ultrasonography in outpatients suspected of having deep venous thrombosis." *Ann Intern Med* 128(1): 1-7.
- Bottiger, B. W., C. Bode, S. Kern, et al. (2001). "Efficacy and safety of thrombolytic therapy after initially unsuccessful cardiopulmonary resuscitation: a prospective clinical trial." *Lancet* 357(9268): 1583-5.
- Brown, M. D., S. J. Vance and J. A. Kline (2005). "An emergency department guideline for the diagnosis of pulmonary embolism: an outcome study." *Acad Emerg Med* 12(1): 20-5.
- Bucek, R. A., P. Quehenberger, I. Feliks, et al. (2001). "Results of a new rapid d-dimer assay (cardiac d-dimer) in the diagnosis of deep vein thrombosis." *Thromb Res* 103(1): 17-23.
- Cheely, R., W. H. McCartney, J. R. Perry, et al. (1981). "The role of noninvasive tests versus pulmonary angiography in the diagnosis of pulmonary embolism." *Am J Med* 70(1): 17-22.
- Coon, W. W. and P. W. Willis, 3rd (1973). "Recurrence of venous thromboembolism." *Surgery* 73(6): 823-7.
- Corris, P, Ellis D, Foley N., et al. (1997). "For the standards of care committee of the british thoracic society. Suspected acute pulmonary embolism: a practical approach." *Thorax* 52 (suppl4): 1-24.
- Crippa, L., S. V. D'Angelo, L. Tomassini, et al. (1997). "The utility and cost-effectiveness of D-dimer measurements in the diagnosis of deep vein thrombosis." *Haematologica* 82(4): 446-51.
- de Maat, M. P., C. Klufft, J. Jespersen, et al. (1996). "World distribution of factor V Leiden mutation." *Lancet* 347(8993): 58.
- Dempfle, C. E. (2005). "D-dimer testing and venous thromboembolism: four view points." *J Thromb Haemost* 3(2): 377-379.

- Dobesh, P. P. and Z. A. Stacy (2005). "Effect of a clinical pharmacy education program on improvement in the quantity and quality of venous thromboembolism prophylaxis for medically ill patients." *J Manag Care Pharm* 11(9): 755-62.
- Duet, M., S. Benelhadj, W. Kedra, et al. (1998). "A new quantitative D-dimer assay appropriate in emergency: reliability of the assay for pulmonary embolism exclusion diagnosis." *Thromb Res* 91(1): 1-5.
- Engelhardt, W., G. Palareti, C. Legnani, et al. (2003). "Comparative evaluation of D-dimer assays for exclusion of deep venous thrombosis in symptomatic outpatients." *Thromb Res* 112(1-2): 25-32.
- Escoffre-Barbe, M., E. Oger, C. Leroyer, et al. (1998). "Evaluation of a new rapid D-dimer assay for clinically suspected deep venous thrombosis (Liatest D-dimer)." *Am J Clin Pathol* 109(6): 748-53.
- Freyburger, G., H. Trillaud, S. Labrousche, et al. (1998). "D-dimer strategy in thrombosis exclusion--a gold standard study in 100 patients suspected of deep venous thrombosis or pulmonary embolism: 8 DD methods compared." *Thromb Haemost* 79(1): 32-7.
- Galanski, M., H. D. Nagel and G. Stamm (2001). "CT radiation exposure risk in Germany." *Rofo* 173(10): R1-66.
- Ghanima, W., M. Abdelnoor, M. C. Mowinckel, et al. (2006). "The performance of STA-Liatest D-dimer assay in out-patients with suspected pulmonary embolism." *Br J Haematol* 132(2): 210-5.
- Goldhaber, S. Z. (1998). "Pulmonary embolism." *N Engl J Med* 339(2): 93-104.
- Hansson, P. O., L. Welin, G. Tibblin, et al. (1997). "Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. 'The Study of Men Born in 1913'." *Arch Intern Med* 157(15): 1665-70.
- Havig, O. (1977). "Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. An autopsy study with multiple regression analysis of possible risk factors." *Acta Chir Scand Suppl* 478: 1-120.
- Hawkins, D. (2004). "Economic considerations in the prevention and treatment of venous thromboembolism." *Am J Health Syst Pharm* 61(23 Suppl 7): S18-21.
- Heijboer, H., H. R. Buller, A. W. Lensing, et al. (1993). "A comparison of real-time compression ultrasonography with impedance plethysmography for the diagnosis of deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients." *N Engl J Med* 329(19): 1365-9.
- Huisman, M. V., H. R. Buller, J. W. ten Cate, et al. (1986). "Serial impedance plethysmography for suspected deep venous thrombosis in outpatients. The Amsterdam General Practitioner Study." *N Engl J Med* 314(13): 823-8.

- Kalender, W. A., W. Seissler, E. Klotz, et al. (1990). "Spiral volumetric CT with single-breath-hold technique, continuous transport, and continuous scanner rotation." *Radiology* 176(1): 181-3.
- Kim, K. I., N. L. Muller and J. R. Mayo (1999). "Clinically suspected pulmonary embolism: utility of spiral CT." *Radiology* 210(3): 693-7.
- Konstantinides, S. (2008). "Clinical practice. Acute pulmonary embolism." *N Engl J Med* 359(26): 2804-13.
- Kraus, M., M. Noah and K. Fickenscher (1995). "The PCAT--a simple screening assay for assessing the functionality of the protein C anticoagulant pathway." *Thromb Res* 79(2): 217-22.
- Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al (2006). "Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score." *Ann Intern Med* 144(3): 165-171.
- Mayo, J. R., M. Remy-Jardin, N. L. Muller, et al. (1997). "Pulmonary embolism: prospective comparison of spiral CT with ventilation-perfusion scintigraphy." *Radiology* 205(2): 447-52.
- Meignan, M., J. Rosso, H. Gauthier, et al. (2000). "Systematic lung scans reveal a high frequency of silent pulmonary embolism in patients with proximal deep venous thrombosis." *Arch Intern Med* 160(2): 159-64.
- Moser, K. M. (1990). "Venous thrombembolism." *Am Rev Respir* 141(1): 235-49.
- Miniati, M., R. Prediletto, B. Formichi, et al. (1999). "Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism." *Am J Respir Crit Care Med*(3) 159: 864-871.
- Nordstrom, M., B. Lindblad, D. Bergqvist, et al. (1992). "A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population." *J Intern Med* 232(2): 155-60.
- Oger, E., C. Leroyer, L. Bressollette, et al. (1998). "Evaluation of a new, rapid, and quantitative D-Dimer test in patients with suspected pulmonary embolism." *Am J Respir Crit Care Med* 158(1): 65-70.
- Ouriel, K., A. F. Kaul and M. C. Leonard (2004). "Clinical and economic outcomes in thrombolytic treatment of peripheral arterial occlusive disease and deep venous thrombosis." *J Vasc Surg* 40(5): 971-7.
- Ouriel, K., R. M. Green, R. K. Greenberg, et al (2000). "The anatomy of deep venous thrombosis of the lower extremity." *J Vas Surg.* 31(5): 895-900.
- Palud, L., M. Laurent, P. Gueret, et al. (2004). "Value of the association of D-dimer measurement and the evaluation of clinical probability in a non-invasive diagnostic strategy of pulmonary embolism." *Arch Mal Coeur Vaiss* 97(2): 93-9.

- Patriquin, L., R. Khorasani and J. F. Polak (1998). "Correlation of diagnostic imaging and subsequent autopsy findings in patients with pulmonary embolism." *AJR Am J Roentgenol* 171(2): 347-9.
- Perrier, A. and H. Bounameaux (2003). "Helical computed tomography as a test for pulmonary embolism." *Ann Intern Med* 139(11): 955-6; author reply 956.
- Rosendaal, F. R. (1999). "Venous thrombosis: a multicausal disease." *Lancet* 353(9159): 1167-73.
- Schutgens, R. E., F. J. Haas, W. B. Gerritsen, et al. (2003). "The usefulness of five D-dimer assays in the exclusion of deep venous thrombosis." *J Thromb Haemost* 1(5): 976-81.
- Silverstein, M. D., J. A. Heit, D. N. Mohr, et al. (1998). "Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study." *Arch Intern Med* 158(6): 585-93.
- Spannagl, M., A. Dick, A. Assmann, et al. (1998). "Resistance to activated protein C in women using oral contraceptives." *Semin Thromb Hemost* 24(5): 423-30.
- Stein, P. D. and J. W. Henry (1995). "Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy." *Chest* 108(4): 978-81.
- Stein, P. D., and J. W. Henry (1997). "Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndroms." *Chest* 112(4): 974-979.
- Tai, N. R., A. S. Atwal and G. Hamilton (1999). "Modern management of pulmonary embolism." *Br J Surg* 86(7): 853-68.
- The PIOPED Investigators (1990). "Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED)..". *Jama* 263(20): 2753-9.
- Torbicki, A, A. Perrier, S. Konstantinides, et al. (2008). "Guidelines on the diagnosis and manament of acute pulmonary embolism." *Eur Heart J* (12): 2276-2315.
- van Beek, E. J., P. M. Kuijjer, H. R. Buller, et al. (1997). "The clinical course of patients with suspected pulmonary embolism." *Arch Intern Med* 157(22): 2593-8.
- van der Graaf, F., H. van den Borne, M. van der Kolk, et al. (2000). "Exclusion of deep venous thrombosis with D-dimer testing--comparison of 13 D-dimer methods in 99 outpatients suspected of deep venous thrombosis using venography as reference standard." *Thromb Haemost* 83(2): 191-8.
- Wells, P. S., D. R. Anderson, M. Rodger, et al. (2003). "Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis." *N Engl J Med* 349(2):1227-35.

- Wells, P. S., D. R. Anderson, M. Rodger, et al. (2001). "Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer." *Ann Intern Med* 2001;135(2): 98-107.
- Wells, P. S., J. S. Ginsberg, D. R. Anderson, et al. (1998). "Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism." *Ann Intern Med* 129(12): 997-1005.
- White, R. H. (2003). "The epidemiology of venous thromboembolism." *Circulation* 107(23 Suppl 1): I4-8.
- White, R. H., J. P. McGahan, M. M. Daschbach, et al. (1989). "Diagnosis of deep-vein thrombosis using duplex ultrasound." *Ann Intern Med* 111(4): 297-304.
- Wojtukiewicz, M. Z., E. Sierko, P. Klement, et al. (2001). "The hemostatic system and angiogenesis in malignancy." *Neoplasia* 3(5): 371-84.
- Zoller, B., P. J. Svensson, X. He, et al. (1994). "Identification of the same factor V gene mutation in 47 out of 50 thrombosis-prone families with inherited resistance to activated protein C." *J Clin Invest* 94(6): 2521-4.

## **Abkürzungsverzeichnis**

APC	Aktiviertes Protein C
AT III	Antithrombin III
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body mass index
CT	Computertomographie
DIC	Disseminierte intravasale Gerinnung
ELISA	Enzyme linked Immunosorbent Assay
EKG	Elektrokardiogramm
FKDS	Farbkodierte Dopplersonographie
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAE	Lungenarterienembolie
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilber
mSv	Milli Sievert
Pa O <sub>2</sub>	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
TE	Thrombembolische Ereignisse
TVT	Becken- Beinvenenthrombose
V.	Vena
µg	Mikrogramm



---

## Danksagung

An dieser Stelle danke ich allen, die mich im Laufe des Entstehens dieser Doktorarbeit tatkräftig unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Rajan Somasundaram, nicht nur für die Möglichkeit meine Promotionsarbeit in seiner Arbeitsgruppe anfertigen zu können, sondern für vor allem für seine stets geduldige und freundliche Betreuung.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Thomas Albrecht und Dr. Hensel-Wiegel, die mir mit Ihrer fachlichen Kompetenz jederzeit zur Seite standen.

Eine große und unverzichtbare Hilfe in der Datenverarbeitung und -erfassung war für mich Dr. Alexander Träder.

Bei der gesamten Arbeitsgruppe insbesondere bei Dr. Martin Rühl bedanke ich mich für die wissenschaftliche Zusammenarbeit und die nette Arbeitsatmosphäre.

Dr. Jörn Rentzsch danke ich für die Freundschaft seit Beginn des Studiums.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinen Eltern Rita und Johann Badewien, sowie meinem Bruder Dr. Thomas Badewien und Ehefrau Dr. Constanze Böttcher für die kontinuierliche und liebevolle Unterstützung.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Freundin Dr. Brit Rentzsch, die mir mit Ihrer wissenschaftlichen Kompetenz stets zur Seite stand und mich insbesondere in der Endphase der Doktorarbeit immer wieder zu motivieren wusste.

## Erklärung

„Ich, Jens Ingo Badewien, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: **Stellenwert und Kosten der D-Dimerwertbestimmung bei Patienten mit Verdacht auf ein thrombembolisches Ereignis in einer interdisziplinären Rettungsstelle – eine retrospektive Analyse** selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift