Aus der Klinik für Kardiologie und Angiologie und Internistische Intensivmedizin
Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Bernhard Schieffer
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit den AGAPLESION DIAKONIE KLINIKEN KASSEL

Validität der Kompressionssonografie der tiefen Beinvenen durch einen Physician Assistant im Vergleich mit einem erfahrenen Facharzt

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Anna Revzina aus Kassel

Marburg, 2026

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am: 14.08.2026

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekan: Herr Prof. Dr. Michael Hertl

Referentin: Frau PD Dr. med. Emilia Stegemann

1. Korreferent: Herr Prof. Dr. Stefan Bösner, MPH

Originaldokument gespeichert auf dem
Open-Access-Repositorium der Philipps-Universität Marburg
https://open.uni-marburg.de/

Dieses Werk steht unter einer
Creative Commons
Namensnennung
4.0 International
Lizenz

Die vollständige Lizenz finden Sie unter
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode.de

Danksagung

Mein Dank gebührt Frau Dr. Stegemann und Herrn Dr. Stegemann, die mich bei meiner Doktorarbeit mit wertvollen Ratschlägen und Hinweisen inspiriert und unterstützt haben. Außerdem danke ich meiner Familie für ihr maßloses Vertrauen in mich und ihre grenzenlose Unterstützung.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis VI

Abbildungsverzeichnis VII

Tabellenverzeichnis VII

Formelverzeichnis VIII

1 Einleitung 1

1.1 Hintergrund 1

1.1.1 Epidemiologie 1

1.1.2 Risikofaktoren 1

1.1.3 Prognose 1

1.1.4 Demografische Entwicklung 2

1.1.5 Klinische Belastung 2

1.1.6 Diagnose der TVT 2

1.1.6.1 Wells-Score 2

1.1.6.2 D-Dimer 3

1.1.6.3 Kompressions-/Duplexsonografie 4

1.1.6.4 Diagnostik durch nichtärztliches Personal 5

1.1.7 Therapie TVT 6

1.1.7.1 Heparine und Heparinoide 6

1.1.7.2 Vitamin-K-Antagonisten/Cumarine 7

1.1.7.3 Direkte orale Antikoagulanzien (DOAK) 7

1.1.7.4 Kompressionstherapie 8

1.1.7.5 Venöse Thrombektomie und Thrombolyse 9

1.1.8 Physician Assistants im Deutschen Gesundheitssystem 9

1.1.8.1 Ausbildung 9

1.1.9 Aufbau der Arbeit 10

2 Fragestellung und Zielsetzung 11

2.1 Forschungsfrage 11
2.2 Zielsetzung der Arbeit 11
2.3 Hypothesen 12
2.3.1 Primäre Hypothese 12
2.3.2 Sekundäre Hypothese 12
2.3.3 Tertiäre Hypothese 12
2.3.4 Quartäre Hypothese 12
3 Material und Methoden 12
3.1 Studiendesign 12
3.2 Studienpopulation 13
3.2.1 Einschlusskriterien 13
3.2.2 Ausschlusskriterien 13
3.2.3 Trainingsphase 13
3.2.4 Validierungsphase 14
3.3 Der angiologische Facharzt als Referenz 14
3.4 Datenerhebung 14
3.4.1 Zeitpunkt und Häufigkeit der Untersuchung 14
3.4.2 Dokumentation der Befunde 15
3.4.3 Blinding 15
3.5 Datenverarbeitung 15
3.5.1 Dateneingabe 15
3.5.2 Pseudonymisierung 16
3.5.3 Datacleaning 16
3.5.4 Datenfixierung („datafreeze“) und Datenexport 16
3.6 Votum der Ethikkommission 16
3.6.1 Helsinki Konvention 16
3.6.2 Patienteninformation und Einverständnis 16
3.6.3 Abweichung vom Studienprotokoll und Abbruch der Studie 17

3.6.4 Vorzeitige Beendigung der Studienteilnahme durch den Patienten 17
3.6.5 Vorzeitige Beendigung der Studienteilnahme durch den Studienarzt 17
3.7 Training Kompressionssonografie Physician Assistant 18
3.8 Untersuchungen 18
3.8.1 Anamnese und körperliche Untersuchung 18
3.8.2 Untersuchungsablauf und Farbkodierte Duplexsonografie (FKDS) 18
3.9 Endpunkte 19
3.9.1 Primärer Endpunkt 19
3.9.2 Sekundärer Endpunkt 20
3.9.3 Tertiärer Endpunkt 20
3.9.4 Quartärer Endpunkt 20
3.10 Statistische Analysemethoden 21
3.10.1 Deskriptive Statistik 21
3.10.2 Berechnung der Konkordanz 22
3.10.3 Berechnung der Intra-Klassen-Korrelation 23
3.10.4 Berechnung der Sensitivität, Spezifizität, PPV und NPV 23
3.10.5 Subgruppenanalyse der Konkordanz 23
3.10.6 Schätzung der Probengröße 24
4 Ergebnisse 25
4.1 Studieneinschluss 25
4.2 Beschreibung der Studienpopulation 26
4.3 Häufigkeit von Thrombosen 30
4.4 Primärer Endpunkt 31
4.4.1 Analyse Trainingskohorte (Phase I) 31
4.4.2 Analyse Validierungskohorte (Phase II) 32
4.4.3 Zusammenfassender Vergleich des primären Endpunktes 32
4.4.4 Vergleich der Anzahl der Thrombosen zwischen PA und FA 33
4.4.5 Zusammenfassung der Ergebnisse des primären Endpunktes 33

4.5 Sekundärer Endpunkt 34
4.5.1 Analyse Trainingskohorte (Phase I) 34
4.5.2 Analyse Validierungskohorte (Phase II) 36
4.5.3 Zusammenfassung des sekundären Endpunktes 38
4.6 Tertiärer Endpunkt 38
4.6.1 Analyse Trainingskohorte (Phase I) 39
4.6.2 Analyse Validierungskohorte (Phase II) 39
4.6.3 Zusammenfassung des tertiären Endpunktes 39
4.7 Quartärer Endpunkt 39
4.7.1 Zusammenfassung 42
4.7.2 Lerneffekt 42
4.7.3 Betrachtung der Gesamt-Diskordanz 43
4.7.4 Betrachtung der Falsch-Negativen Diskordanz 43
4.7.5 Betrachtung der Falsch-Positiven Diskordanz 43
4.7.6 Zusammenfassung 44
5 Diskussion 47
5.1 Interpretation der Ergebnisse 47
5.2 Vergleich mit bestehender Literatur 47
5.3 Stärken und Schwächen der Studie 50
5.4 Implikationen für die klinische Praxis 51
6 Zusammenfassung 51
7 Ausblick auf zukünftige Forschung 52
8 Literaturverzeichnis 53
Anhang 58

Abkürzungsverzeichnis

B.Sc.	Bachelor of Science
BMI	Body-Mass-Index
CCUS	Komplette Kompressionssonografie
DOAK	Direkte orale Antikoagulanzien
FA	Facharzt
FKDS	Farbkodierte Duplexsonografie
ICC	Intra-Class Coefficient
KI	Konfidenzintervall
LAE	Lungenarterienembolie
M.Sc.	Master of Science
NMH	Niedermolekulares Heparin
NPV	Negativer prädiktiver Wert
oberes-KI	oberes 95% Konfidenzintervall
PA	Physician Assistant
POCUS	Point-of-care Ultraschall
PPV	Positiver prädiktiver Wert
PTS	Postthrombotisches Syndrom
TVT	Tiefe Venenthrombose
UFH	Unfraktioniertes Heparin
unteres-KI	unteres 95% Konfidenzintervall

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Wells Score 3
Abbildung 2: Ultraschallstrategien bei Thromboseverdacht 5
Abbildung 3: Villalta-Score 8
Abbildung 4: Zeitliche Übersicht über den Studieneinschluss 26
Abbildung 5: Zusammenfassung und Vergleich der Diskordanz im Verlauf der Studie 45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Innerhalb der Arbeit verwendete Bewertung der Kappa-Intervalle 22
Tabelle 2: Bewertung des Intra-Klassen-Korrelationskoeffizienten (Koo und Li 2016) 23
Tabelle 3: Die Tabelle zeigt die demographischen und anthropometrischen Merkmale der eingeschlossenen Patienten, getrennt nach Studienphase I und II 28
Tabelle 4: Die Tabelle fasst die anamnestischen Merkmale der Studienpopulation zusammen, beschränkt auf Variablen mit potenzieller Relevanz für das Thromboserisiko 29
Tabelle 5: Anzahl Thrombosen FA - Phase I 30
Tabelle 6: Anzahl Thrombosen FA - Phase II 30
Tabelle 7: Anzahl Thrombosen PA - Phase I 31
Tabelle 8: Anzahl Thrombosen PA - Phase II 31
Tabelle 9: Übereinstimmungen in Phase I und II bezogen auf die die Gesamtkohorte 33
Tabelle 10: Vergleich des Intra-Klassen-Korrelationskoeffizienten zwischen FA und PA bezogen auf die Anzahl der Thrombosen in Phase I und II 33
Tabelle 11: Ergebnisse der Analyse der Konkordanz in der Phase I hinsichtlich des Effektes des „Body Mass Index“ (BMI) sowie der Schwellung der Beine zusammen 34
Tabelle 12: Ergebnisse der Analyse der Konkordanz in der Phase II hinsichtlich des Effektes des „Body Mass Indes“ (BMI) sowie der Schwellung der Beine. 36
Tabelle 15: Vierfeldertafel der TVT-Diagnose zwischen FA und PA in der Phase I (Trainings Phase) 40
Tabelle 16: Vierfeldertafel der TVT-Diagnose zwischen FA und PA in der Phase II (Validierungs Phase) 40
Tabelle 17: Vierfeldertafel der TVT-Diagnose zwischen FA und PA für die Gesamtkohorte (Trainings und Validierungs Phase) 40

Tabelle 18: Zusammenfassung der statistischen Kennwerte der Vierfeldertafel für die Trainingsphase. 41
Tabelle 19: Zusammenfassung der statistischen Kennwerte der Vierfeldertafel für die Validierungsphase. 42
Tabelle 20: Zusammenfassung der Ergebnisse der logistischen Regression zur Untersuchung des Lerneffektes. 47

Formelverzeichnis

Formel 1: Konzept der Berechnung des Kappa-Koeffizienten 22

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

1.1.1 Epidemiologie

Die tiefe Beinvenenthrombose (TVT) zählt in Deutschland mit 1-2 Fällen pro 1000 Personen pro Jahr zu den häufigsten Krankheitsbildern. Dies bedeutet, dass etwa 100.000 bis 200.000 Menschen jährlich von einer TVT betroffen sind. Die Prävalenz der TVT, also die Anzahl der Menschen, die zu einem bestimmten Zeitpunkt an TVT leiden, liegt höher und kann stark variieren. Schätzungen gehen davon aus, dass etwa 0,5-2,0 % der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland eine TVT haben könnte (Wendelboe und Raskob 2016). Die Lungenarterienembolie (LAE) als häufigste Komplikation der TVT ist die dritthäufigste Todesursache in Deutschland mit einer Letalität von 30-40 % (Barco et al. 2020). Diese tritt häufiger bei Frauen als Erstmanifestation einer TVT auf, als bei Männern (Scheres et al. 2017).

Eine weitere Komplikation ist das postthrombotische Syndrom, welches in 30 % der Fälle auftritt. Beschwerden, welche über 3-6 Monate persistieren, sowie vor allem die Beteiligung proximaler Venen, hohe Restthrombuslast und eine vorbestehende venöse Insuffizienz sind prognostisch ungünstig im Hinblick auf die Entstehung eines PTS (Hach-Wunderle et al. 2013).

Etwa 2-3 % der Betroffenen entwickeln infolge einer tiefen Beinvenenthrombose eine chronisch venöse Insuffizienz mit einem Ulcus cruris (Kahn et al. 2008).

1.1.2 Risikofaktoren

Die Häufigkeit der TVT ist stark mit bestimmten Risikofaktoren verbunden, wie zum Beispiel höherem Alter, immobilitätsbedingter Bettruhe, chirurgischen Eingriffen, Krebserkrankungen und anderen Zuständen, die die Blutgerinnung erhöhen (Heit 2015; Rogers et al. 2012). Die TVT kann Männer und Frauen gleichermaßen betreffen, obwohl Frauen ein erhöhtes Risiko während der Schwangerschaft, nach der Geburt und bei der Verwendung hormoneller Verhütungsmittel haben können.

1.1.3 Prognose

Durch verbesserte medizinische Aufklärung und Präventionsstrategien hat sich die Erkennung und Behandlung von TVT in den letzten Jahren verbessert. Eine frühe Diagnose und

Erkennung, sowie die rechtzeitige Behandlung sind entscheidend, um schwerwiegende Komplikationen wie Lungenembolien und mögliche Langzeitfolgen zu vermeiden (Kahn et al. 2014; Limone et al. 2013; Arpaia et al. 2007).

1.1.4 Demografische Entwicklung

In westlichen Industrieländern, einschließlich Deutschland, wird die TVT aufgrund des steigenden Altersdurchschnitts der Bevölkerung und der zunehmenden Prävalenz von Risikofaktoren voraussichtlich häufiger auftreten (Robert-Koch-Institut 2009).

1.1.5 Klinische Belastung

Die Diagnose der TVT stellt einen bedeutenden Teil der täglichen klinischen Arbeit des ärztlichen Personals in unserer Klinik (Allgemeine Innere Medizin, Diabetologie, Pneumologie und Angiologie der Diakonie Kliniken Kassel) dar. Es ist zu erwarten, dass die Belastung des ärztlichen Personals durch den demographischen Wandel aber auch Veränderungen des allgemeinen Risikoprofils weiter steigen wird. Zugleich kann die Zunahme einzelner Risikofaktoren, wie z.B. Übergewicht, die Diagnose einer TVT zusätzlich erschweren.

1.1.6 Diagnose der TVT

Häufigstes Symptom einer TVT ist eine schmerzhafte Schwellung der Extremität, manchmal begleitet von einer Zyanose. Es muss erwähnt werden, dass bei 20-30 % der Patienten mit diesen Beschwerden eine TVT ausgeschlossen wird. Weitere klinische Zeichen sind der Fußsohlenschmerz (Payr-Zeichen), Wadenschmerz bei Dorsalflexion des Fußes (Homans-Zeichen) sowie der typische Wadendruckschmerz (Meyer-Zeichen). Manchmal zeigen sich dilatierte prätibiale Venen, sogenannte Pratt-Warnvenen.

1.1.6.1 Wells-Score

Die klinischen Zeichen einer tiefen Beinvenenthrombose sind für die Diagnosestellung nicht ausreichend. Zur Ermittlung der klinischen Wahrscheinlichkeit wird der sogenannte Wells-Score ermittelt und in Abhängigkeit des ermittelten Wertes die weitere Diagnostik festgelegt.

Im Falle eines Wells-Scores von 2 oder größer wird zur weiteren Abklärung die Durchführung einer Kompressionssonografie empfohlen (Wells et al. 2003).

Klinisches Merkmal	Score
Aktive Krebserkrankung	1
Lähmung oder kürzliche Immobilisierung der Beine	1
Bettruhe (> 3 Tage), großer chirurgischer Eingriff innerhalb der letzten 12 Wochen	1
Schmerz/Verhärtung entlang der tiefen Venen	1
Schwellung des gesamten Beins	1
Unterschenkelschwellung (Umfangsdifferenz > 3 cm im Vergleich zur Gegenseite)	1
Eindrückbares Ödem am symptomatischen Bein	1
Sichtbare, oberflächliche Kollateralvenen	1
Frühere, dokumentierte TVT	1
Alternative Diagnose mindestens ebenso wahrscheinlich wie TVT	−2
Score ≥ 2,0: Wahrscheinlichkeit für TVT hoch **Score < 2,0: Wahrscheinlichkeit für TVT nicht hoch**	

Abbildung 1: Wells Score

Quelle: https://noak-therapie.de/wp-content/uploads/2016/08/26022015_Tab_klinisches_Merkmal-1_TVT.jpg

1.1.6.2 D-Dimer

Im Falle einer niedrigen klinischen Wahrscheinlichkeit (Wells-Score < 2) für eine TVT wird anschließend ein D-Dimer-Wert bestimmt. Ist dieser negativ, wird keine weitere Diagnostik durchgeführt. Eine Thrombose kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden (Wells et al. 2006).

D-Dimere entstehen als Spaltprodukte des Fibrins während der körpereigenen Fibrinolyse. Der positive Voraussagewert ist gering, da der Wert bei Entzündungen, Schwangerschaften, Leberzirrhose, Leukämie oder postoperativ im Rahmen der Wundheilung erhöht sein kann. Der negative Voraussagewert ist mit 95 % hingegen hoch, sodass im Falle eines niedrigen Wells Scores und eines negativen D-Dimers eine TVT bzw. LAE unwahrscheinlich ist (Sartori et al. 2012).

Bei der Bestimmung des D-Dimers ist zu beachten, dass der Grenzwert altersadjustiert ist. Der Grenzwert von 500 µg/L ist für Patienten < 50 Jahre geeignet. Für Patienten > 50 Jahre wird der Wert entsprechend angepasst (Grenzwert = Lebensalter x 10 µg/L) (Schouten et al. 2013; Nybo und Hvas 2017).

1.1.6.3 Kompressions-/Duplexsonografie

Die Kompressionssonografie stellt die wichtigste nicht-invasive bildgebende Diagnostik dar.

Sie ist in jeder Klinik verfügbar und beliebig wiederholbar, was unter anderem vorteilhaft für Verlaufskontrollen ist.

Für die Kompressionssonografie gibt es eine einzige Indikation, und zwar die Diagnose einer tiefen Venenthrombose. Im Fall von oberflächlichen Thrombosen wird mittels Kompressionssonografie die Beteiligung des tiefen Venensystems überprüft.

Es wird hierbei die Komprimierbarkeit der tiefen Beinvenen im Querschnitt überprüft. Ist die Vene komprimierbar, ist eine TVT an dieser Lokalisation ausgeschlossen.

Die einzige Limitierung der Kompressionsuntersuchung stellen die Beckenvenen dar. In diesem Fall kommt die farbkodierte Duplexsonografie zum Einsatz.

Die Duplexsonografie ist eine 2-D Darstellung des Gefäßflusses, welche durch Farbkodierung und pw-Doppler eine genauere Gefäßdiagnostik erlaubt.

Hierbei können atemmodulierte Strömungssignale der Beckenvenen abgeleitet werden, wodurch ein proximaler thrombotischer Verschluss nachgewiesen oder ausgeschlossen werden kann.

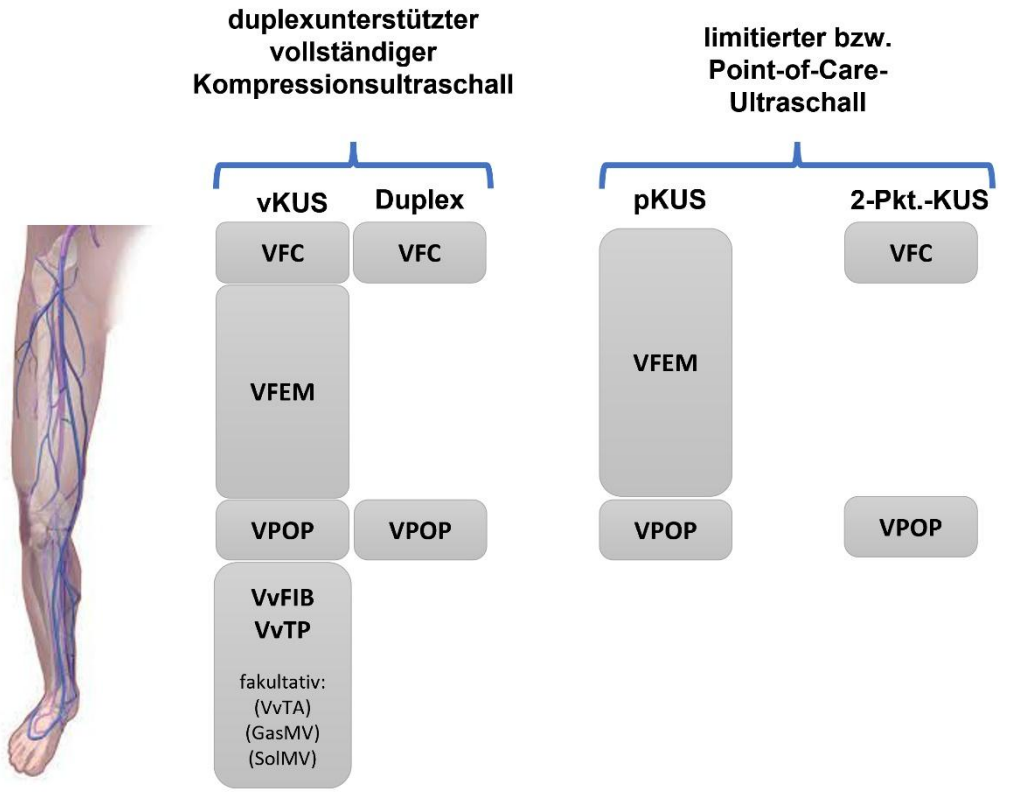
Prinzipiell gibt es zwei Untersuchungsansätze.

Die vollständige Kompressionssonografie beinhaltet die strukturierte Untersuchung aller Beinvenen, von der Beckenetage bis zu den Unterschenkelvenen. Der genaue Untersuchungsablauf ist in Punkt 3.8.2 detailliert aufgeführt.

Der zweite Ansatz ist der Point-of-Care-Ultraschall. Hierbei werden die proximalen Beinvenen, einschließlich der V. poplitea untersucht.

Eine Simplifizierung dieses Verfahrens ist die 2-Punkt-Kompressionssonografie. Dabei werden lediglich die V. femoralis communis und V. poplitea dargestellt.

Diese Variante eignet sich besonders gut für die Notaufnahme, aber auch für den ambulanten Bereich, wenn kein Facharzt für Angiologie oder ein in der Kompressionssonografie versierter Arzt verfügbar ist. Hierbei ist wichtig, dass diese Patienten, bei unauffälligem Untersuchungsbefund, innerhalb von 4-7 Tagen von einem Facharzt, optimalerweise einem Gefäßmediziner, gesehen und mit einer vollständigen Kompressionssonografie untersucht werden (Diagnostik und Therapie der tiefen Venenthrombose und Lungenembolie – AWMF-S2k-Leitlinie 2023).



Abk.: vKUS = vollständiger Kompressionsultraschall; pKUS = proximaler Kompressionsultraschall; 2-Pkt.-US = 2-Punkte-Ultraschall; VFEM = Vena femoralis; VFC = Vena femoralis communis; VPOP = Vena poplitea; VvFIB = Venae fibulares; VvTP = Venae tibiales posteriores; VvTA = Venae tibiales anteriores; GasMV = Gastrocnemiusmuskelvenen; SolMV = Soleusmuskelvenen

Abbildung 2: Ultraschallstrategien bei Thromboseverdacht

Quelle: Diagnostik und Therapie der tiefen Venenthrombose und Lungenembolie – AWMF-S2k-Leitlinie 2023

1.1.6.4 Diagnostik durch nichtärztliches Personal

Eine vollständige Sonografie der Beinvenen bei Verdacht auf eine TVT sollte in der Regel durch Fachärzte oder sehr erfahrenes ärztliches Personal durchgeführt werden.

Die Sensitivität und Spezifität in erfahrener Hand sind so gut (Bhatt et al. 2020), dass das Verfahren als Diagnostikum der ersten Wahl in den aktuell geltenden Leitlinien empfohlen wird (Diagnostik und Therapie der tiefen Venenthrombose und Lungenembolie – AWMF-S2k-Leitlinie 2023; Bhatt et al. 2020).

Im Gegensatz dazu haben andere Fachgruppen wie beispielsweise Hausärzte oder ungeschultes nichtärztliches Personal wenig Erfahrung in Hinblick auf die diagnostische Kompressionssonografie. Der Zeitfaktor sowie eine passende technische Ausstattung sollten hierbei ebenfalls nicht außer Acht gelassen werden.

Vor dem Hintergrund der hohen Häufigkeit der TVT, der Notwendigkeit einer raschen und sicheren Diagnose sowie der hohen Belastung des ärztlichen Personals, stellt sich die Frage, ob eine sichere Diagnose der TVT auch durch nichtärztliches Personal möglich ist. Der Einsatz eines gut geschulten Physician Assistants (s. 1.1.8) könnte somit für den Facharzt ein gutes Werkzeug zur zeitsparenden Arbeitsweise sein.

Der Einsatz nichtärztlichen Personals wurde bereits in Studien überprüft. Javaudin et al. führten zwischen Dezember 2014 und August 2017 eine prospektive multizentrische Studie mit 106 Probanden und 46 Ärzten ohne vorherige Ultraschallkenntnisse durch. Das Hauptkriterium war ein hoher negativer prädiktiver Wert, welcher am Ende mit 96 % erzielt wurde. Mumoli et al. untersuchte von Januar 2011 bis Dezember 2012 in einer prospektiven Studie mit 697 Probanden die Genauigkeit einer Diagnosestellung bzw. eines Ausschlusses einer TVT durch trainierte Krankenschwestern.

Die Auswertung ergab eine Diagnoseübereinstimmung mit einer Trefferquote von 94,8 % im Vergleich zum erfahrenen Untersucher.

Allerdings hat man sich bei beiden Studien auf eine Untersuchung der proximalen Venenabschnitte beschränkt.

1.1.7 Therapie TVT

Nach einer diagnostizierten Thrombose ist das Ziel, weitere Komplikationen (Lungenembolie, Phlegmasia coerulea dolens, postthrombotisches Syndrom) zu vermeiden.

Hauptpfeiler der Therapie sind eine sofortige Antikoagulation sowie eine Kompressionstherapie. Zur Antikoagulation stehen mehrere Optionen zur Verfügung.

1.1.7.1 Heparine und Heparinoide

Heparine bewirken durch Komplexbindung mit Antithrombin die Bindung der Faktoren IIa, IX, X, XI sowie XII, wodurch die Blutgerinnung gehemmt wird. Man unterscheidet zwischen unfraktioniertem (hochmolekularem) (UFH) und fraktioniertem (niedermolekularem) Heparin (NMH). Indikationen sind bei beiden identisch. Das Monitoring der Heparinwirkung (UFH) wird mittels aPPT durchgeführt.

In den meisten Fällen wird NMH, zur Therapie einer Thrombose gewichtsadaptiert, verabreicht. Eine besondere Bedeutung des NMH liegt bei der Therapie von tumorassoziierten Thrombosen. Denn trotz des 4-6-fach höheren TVT-Risiko besteht bei manchen Tumorarten ein hohes

Blutungsrisiko. Eine weitere Indikation des NMH ist die Thromboseprophylaxe während einer verlängerten Immobilisation oder postoperativ.

Die Alternative zum NMH ist Fondaparinux. Es handelt sich um ein Heparinoid, ein indirekter Faktor-Xa-Hemmer, der die Antithrombin-vermittelte Faktor-X-Hemmung verstärkt. Neben der Antikoagulation bei bspw. Thrombosen ist die durch Heparin induzierte Thrombozytopenie eine wichtige Indikation für Fondaparinux.

1.1.7.2 Vitamin-K-Antagonisten/Cumarine

Diese Wirkstoffgruppe hemmt die Synthese der Gerinnungsfaktoren X, IX, VII und II, durch Hemmung der Vitamin-K-Epoxid-Reduktase. Das Monitoring erfolgt mittels INR, welcher je nach Indikation variiert. Bei der tiefen Beinvenenthrombose liegt der Zielbereich bei 2-3. Bei Patienten mit einem gesicherten Antiphospholipidsyndrom wird ein INR zwischen 2,5-3 bei venöser Thrombose und ein INR zwischen 3-3,5 bei arterieller Embolie angestrebt. Bei geplanter Schwangerschaft wird auf ASS umgestellt, und im Falle einer Schwangerschaft bis 6 Wochen postpartal mit NMH ergänzt. Bei dieser Wirkstoffgruppe ist es besonders wichtig auf Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sowie Lebensmitteln zu achten.

Heutzutage wird die Indikation für Cumarine aufgrund der Besonderheiten bei der Einstellung nur noch in besonderen Situationen, wie bspw. mechanischen Herzklappen, oder komplexen Gerinnungsstörungen, gestellt.

1.1.7.3 Direkte orale Antikoagulanzien (DOAK)

DOAK wirken durch Hemmung der Gerinnungsfaktoren Thrombin (Dabigatran) oder Faktor X (Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban). Aufgrund der einfachen Anwendung und fehlenden Notwendigkeit eines Monitorings, wird die Therapie mit DOAK bei der TVT bevorzugt.

Besonderheiten ergeben sich bei adipösen Patienten (BMI > 40 kg/m² bzw. >120kg). Hierfür wird sowohl Rivaroxaban als auch Apixaban in Standarddosis empfohlen (Martin et al. 2021).

Auch bei tumorassoziierten Thrombosen, welche mit einem 3-6-fach höheren Risiko auftreten, werden DOAK ebenfalls empfohlen. Jedoch ist die Indikation bei Patienten mit urogenitalen oder gastrointestinalen Tumoren aufgrund des hohen Blutungsrisikos vorsichtig zu stellen. Für solche Patienten ist NMH-Therapie der Wahl (siehe oben) (Pabinger et al. 2011).

1.1.7.4 Kompressionstherapie

Durch die Kompressionstherapie wird die Blutströmung in den Kollateralen durch den verringerten Venenquerschnitt erhöht. Nicht unwesentlich wird die Förderung der Adhäsion des Thrombus unterstützt.

Die Therapie verringert signifikant das Risiko eines postthrombotischen Syndroms (Prandoni und Kahn 2009). Je früher der Kompressionsverband angelegt wird, desto höher der Nutzen. Hierfür werden elastische Kurzzugbinden verwendet. Nach wenigen Tagen können Kompressionsstrümpfe angepasst werden, in der Regel der Kompressionsklasse II mit einem Anpressdruck von 20-40 mmHg (Amin et al. 2018). Die Dauer der Kompressionstherapie variiert zwischen 6-12 Monaten, je nach Beschwerden. Hierfür kann der Villalta-Score, gemäß dem ESC-Konsensus angewendet werden.

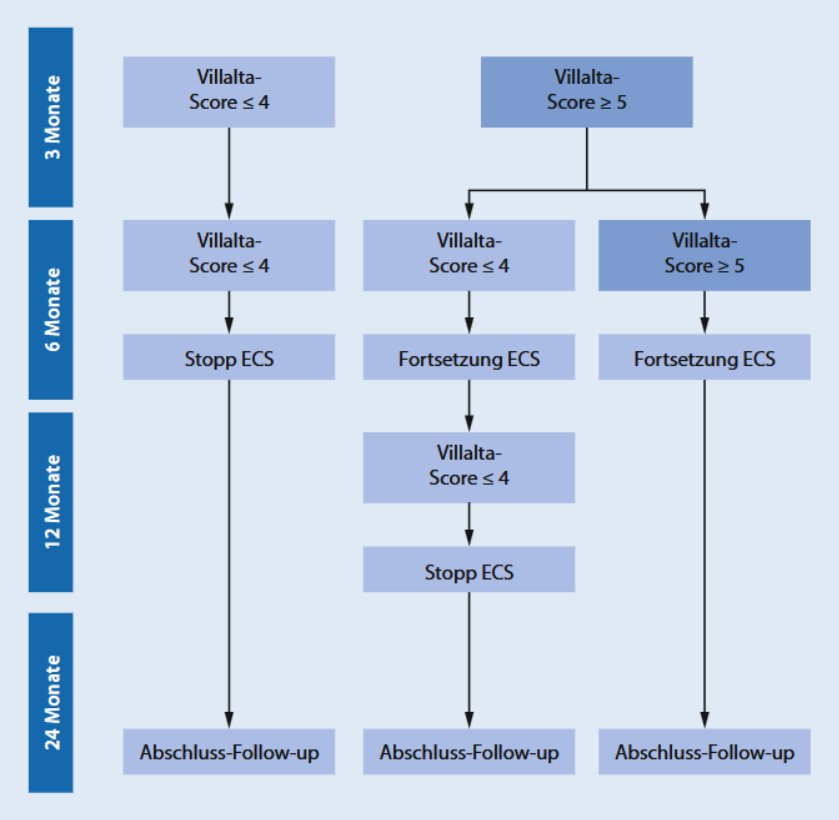


Abbildung 3: Villalta-Score

Quelle: Der Internist Juni 2022, Band 63, Heft 6, Seite 607

1.1.7.5 Venöse Thrombektomie und Thrombolyse

Diese Behandlung kann bei einem Venenverschluss <72 Stunden angewendet werden. Sie wird nur noch selten durchgeführt. Eine absolute Indikation besteht bei Phlegmasie mit drohendem Gangrän oder einem iatrogenen Venenverschluss.

Thrombolysen sollten nach sorgfältiger Abwägung des Nutzens und der Kontraindikationen angewendet werden. Indiziert ist die Behandlung bei Venenthrombosen <7 Tagen und bei Patienten <50 Jahren. Studien haben gezeigt, dass darunter zwar eine vollständige Auflösung des Thrombus erzielt werden konnte, es jedoch auch zu deutlich mehr Blutungen kam (Ludwig et al. 2010).

1.1.8 Physician Assistants im Deutschen Gesundheitssystem

1.1.8.1 Ausbildung

Physician Assistant ist ein akademischer medizinischer Beruf, der in Deutschland seit 2005 etabliert ist.

Medizinische Kenntnisse werden im Rahmen eines Bachelorstudiums (B. Sc.) erworben. Dieses kann entweder in 6 Semestern als sekundärqualifiziertes Studium mit vorheriger Berufsausbildung oder in 7 Semestern als primärqualifiziertes Studium ohne Berufsausbildung absolviert werden (Bundesärztekammer - Positionspapier 2025).

Für Letzteres wird ein sechswöchiges Pflegepraktikum oder ein Freiwilliges Soziales Jahr bzw. ein Bundesfreiwilligendienst im Gesundheitswesen vorausgesetzt (Deutsche Gesellschaft für Physician Assistants e.V.).

Nach Erhalt des Abschlusses kann entweder ein Masterstudium (M. Sc.) angeschlossen werden, dieses wird seit 2021 in Deutschland an einigen Hochschulen angeboten, oder ein direkter Einstieg ins Berufsleben erfolgen.

Alternativ kann ein anderer spezialisierter Masterstudiengang einer anderen Fachrichtung wie bspw. Notfallmanagement oder Digital Health gewählt werden (Deutsche Gesellschaft für Physician Assistants e.V.).

1.1.8.2 Rolle des Physician Assistant

Die theoretisch erworbenen Kenntnisse sollen durch praktische Erfahrung gestützt werden.

Die Kompetenzen werden unterteilt in Grundkompetenzen, erweiterte Kompetenzen und spezielle Kompetenzen. Diese bauen aufeinander auf und definieren den jeweiligen individuellen Entwicklungsprozess. Welche Aufgaben letztendlich zu welchem Zeitpunkt an den PA delegiert werden, obliegt dem ärztlichen Personal.

Durch Übernahme von delegierbaren Aufgaben soll das ärztliche Personal entlastet werden. Dies betrifft sowohl den stationären als auch den ambulanten Gesundheitsbereich.
Zum Aufgabenfeld gehören neben Anamneseerhebung und körperlicher Untersuchung auch diagnostische Verfahren wie Sonografie und Punktionen. Des Weiteren liegt ein Schwerpunkt in organisatorischen Tätigkeiten, wie zum Beispiel im Patientenmanagement, Prozesskoordination oder Vor- und Nachbereitung von Visiten (Bundesärztekammer - Positionspapier 2025).

Angesichts der steigenden Patientenzahlen sowie des zunehmenden Ärztemangels stellt der Physician Assistant einen wichtigen Bestandteil des Gesundheitssystems dar, welcher eine qualifizierte Versorgung sicherstellt.

1.1.9 Aufbau der Arbeit

Nach einer Einführung in die Fragestellung der Arbeit in der Einleitung, stelle ich im Teil Material und Methoden das Vorgehen innerhalb der Studie dar. Im Resultatteil stelle ich anschließend die Ergebnisse der Studie dar. Dabei werde ich nach Darstellung des Studienablaufs die untersuchte Population beschreiben und anschließend die Ergebnisse in der Reihenfolge der oben dargestellten Hypothesen behandeln. Die Einordnung der Ergebnisse erfolgt anschließend in der Diskussion ebenfalls in der Reihenfolge der Hypothesen. Am Ende der Arbeit fasse ich die innerhalb der Studie gewonnenen Erkenntnisse noch einmal zusammen und gebe einen Ausblick.

2 Fragestellung und Zielsetzung

2.1 Forschungsfrage

Die Kompressionssonografie ist eine nicht-invasive vaskuläre Diagnostik und Methode der Wahl bei Verdacht auf eine tiefe Beinvenenthrombose. Der Vorteil gegenüber anderen bildgebenden Verfahren, wie beispielsweise einer Angio-CT, ist in erster Linie das Ausbleiben der Strahlenbelastung und fehlende Belastung durch Kontrastmittelgabe. Des Weiteren ist die Sonografie beliebig oft reproduzierbar und eignet sich zur Verlaufskontrolle und Bestimmung von thrombotischen Residuen, vor allem wenn die Therapiedauer der Antikoagulation evaluiert werden soll.

Vor dem Hintergrund der Häufigkeit der TVT, der Notwendigkeit einer raschen und sicheren Diagnose sowie der hohen Belastung des ärztlichen Personals, stellt sich daher die Frage, ob eine sichere Diagnose der TVT auch durch nichtärztliches Personal möglich ist.

2.2 Zielsetzung der Arbeit

Das Ziel der Promotionsarbeit ist die Untersuchung der Validität einer vollständigen Kompressionssonografie zur Diagnose der TVT durch einen Physician Assistant (PA) im Vergleich mit einem erfahrenen Facharzt (FA).

Hierbei stehen insbesondere die folgenden Fragen im Mittelpunkt:

- Wie gut ist die Übereinstimmung der Diagnose der TVT zwischen FA und PA
- Gibt es Unterschiede in der Übereinstimmung der Diagnose der TVT zwischen den proximalen und den distalen Venen
- Wie groß ist der positive prädiktive Wert (PPV), d.h. wie groß ist der Anteil der positiven Diagnosen des PA, die durch den FA als korrekt bestätigt werden.
- Wie groß ist der negative prädiktive Wert (NPV), d.h. wie groß ist der Anteil der negativen Diagnosen des PA, die durch den FA als korrekt bestätigt werden.
- Gleichzeitig soll die Frage beantwortet werden, ob die derzeit im Rahmen der Facharztweiterbildung geforderte Anzahl von 100 Kompressionssonografien der Beinvenen einer ausreichenden Einarbeitungszeit entsprechen.

2.3 Hypothesen

Vor Beginn der Studie wurden vier Hypothesen definiert, um die oben gestellte Forschungsfrage zu beantworten.

2.3.1 Primäre Hypothese

Hypothese: "Ein eingearbeiteter Physician Assistant (PA) ist in der Lage, das Vorliegen einer tiefen Venenthrombose (TVT) mittels Kompressionssonografie nicht schlechter als ein Facharzt (FA) zu diagnostizieren."

2.3.2 Sekundäre Hypothese

Hypothese: "Es besteht eine hohe diagnostische Übereinstimmung zwischen dem PA und dem FA unabhängig von BMI und Ödemen."

2.3.3 Tertiäre Hypothese

Hypothese: "Es gibt eine relevante Häufigkeit von Thrombosen am asymptomatischen Bein, die bei alleiniger Betrachtung des symptomatischen Beines übersehen würden."

2.3.4 Quartäre Hypothese

Hypothese: "Es gibt einen relevanten Lerneffekt innerhalb der Trainingsphase".

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Bei der Studie handelt es sich um eine diagnostische Validierungsstudie. Die Studie vergleicht die Fähigkeit eines Physician Assistant (PA) zur korrekten Diagnose der tiefen Beinvenenthrombose (TVT) im Vergleich zu einem Facharzt (FA), der in der Studie als Referenz dient. Die Diagnose der TVT erfolgt mittels Kompressionssonografie. Beide Untersucher werden nach ausreichendem Training des PA unter Anwendung eines festgelegten Protokolls dieselben Patienten konsekutiv und geblindet einer Kompressionssonografie unterziehen. Ziel ist es, zu zeigen, dass PAs nach erfolgreichem Training und unter Verwendung eines standardisierten Untersuchungsprotokolls die Diagnose der TVT sicher und valide durchführen können.

3.2 Studienpopulation

In dieser Studie werden Patienten der AGAPLESION DIAKONIE KLINIKEN KASSEL mit dem Verdacht auf eine TVT eingeschlossen. Dazu werden alle Patienten, die mit einer Über- oder Einweisung bzw. Privatpatienten als Selbsteinweiser mit der Verdachtsdiagnose einer Thrombose in der angiologischen Ambulanz oder mit Über- bzw. Einweisung in der Zentralen Notaufnahme vorstellig werden, konsekutiv nach Information und Einwilligung in die Studie eingeschlossen, die Anwesenheit des Facharztes und des Physician Assistants vorausgesetzt. Eine weitere Selektionierung erfolgt nicht. Lediglich Patienten nach einer Unter- oder Oberschenkelamputation werden von der Studie ausgeschlossen. Des Weiteren können Patienten mit einer gesicherten Demenz aufgrund der fehlenden Möglichkeit einer validen Anamneseerhebung nicht eingeschlossen werden.

3.2.1 Einschlusskriterien

- Volljährigkeit
- Einwilligungsfähigkeit und schriftliche Einwilligung
- Verdacht auf TVT

3.2.2 Ausschlusskriterien

- Amputation des Unter- oder Oberschenkels
- Vorliegen einer gesicherten Demenz

3.2.3 Trainingsphase

Vor Beginn der Trainingsphase wurde der PA in das Sonografiegerät (GE Logiq E10, GE-HealthCare, Chicago, Illinois, USA) eingewiesen. Die Anatomie der Gefäße ist Bestandteil der Ausbildung als PA und wurde als bekannt vorausgesetzt.

Alle Probanden wurden initial vom FA sonografisch untersucht. In der ersten Studienphase (Trainingsphase) untersuchte der PA die Probanden im Anschluss an den FA selbstständig unter Aufsicht des FA. Dieser korrigierte die Schallkopfführung und gegebenenfalls Geräteeinstellungen, während dieser Phase, falls nötig. Damit wurde sichergestellt, dass im Falle einer nachgewiesenen Thrombose auch eine korrekte Venenzuordnung erfolgte.

Anschließend wurden die Untersuchungsergebnisse in den entsprechend vorbereiteten Bögen festgehalten.

3.2.4 Validierungsphase

In dieser zweiten Phase der Studie wurden die Probanden zuerst vom FA allein untersucht, während der PA vor dem Untersuchungsraum wartete. Anschließend untersuchte der PA den Probanden in Abwesenheit des FA. Beide Untersucher dokumentierten die Untersuchung und notierten die Untersuchungsergebnisse in den entsprechenden vorbereiteten Bögen.

Im Anschluss an die Untersuchung des PA wurden die Aufzeichnungen des PA vom FA mit dem eigenen Befund verglichen. Bei Diskrepanzen erfolgte eine Nachuntersuchung des Patienten durch den FA, um zusätzlich diagnostizierte Thromben zu validieren bzw. auszuschließen.

3.3 Der angiologische Facharzt als Referenz

Der angiologische Facharzt diente als Referenz für die Untersuchung. In unserer Studie war die FÄ Frau PD. Dr. med. Emilia Stegemann, Chefärztin der Klinik für Allgemeine Innere Medizin/Diabetologie, Pneumologie und Angiologie. Als erfahrene Angiologin besitzt sie die DEGUM Stufe 3 für vaskulären Ultraschall.

3.4 Datenerhebung

3.4.1 Zeitpunkt und Häufigkeit der Untersuchung

Die Untersuchungen im Rahmen dieser Studie erfolgten bei Patienten, die von ihrem Hausarzt oder dem Rettungsdienst mit Verdacht auf das Vorliegen einer tiefen Venenthrombose (TVT) über- bzw. eingewiesen wurden, sowie bei Patienten, die sich selbstständig in der Ambulanz vorstellten.

Nach der Anmeldung in der Klinik wurden die Patienten über die Studie informiert und ausführlich aufgeklärt. Anschließend erfolgte die schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie.

Im Rahmen der Vorstellung wurden die notwendigen Studiendaten erhoben, einschließlich einer ausführlichen Anamnese und der körperlichen Untersuchung. Anschließend wurde die Ultraschalluntersuchung (Kompressionssonografie) durchgeführt; je einmal vom FA und vom PA. Die Teilnahme an der Studie war mit dem Abschluss der Untersuchung beendet.

3.4.2 Dokumentation der Befunde

Die Ergebnisse der Untersuchung und die Befunde der Patienten wurden zunächst standardmäßig in der digitalen Patientenakte dokumentiert. Zusätzlich wurden alle relevanten Daten für die Studie auf einen standardisierten Datenerfassungsbogen übertragen (siehe Anhang 2.3). Diese Datenerfassungsbögen dienten als Grundlage für die strukturierte Datenerhebung und Analyse im Rahmen der Studie. Dadurch wurde sichergestellt, dass alle benötigten Informationen vollständig und einheitlich erfasst wurden, um eine hohe Datenqualität zu gewährleisten.

3.4.3 Blinding

Um sicherzustellen, dass der PA in seiner Untersuchung nicht von den Befunden des FA beeinflusst wurde, wurden die Probanden zunächst nur vom FA untersucht. Sowohl der Ultraschall als auch die Befundbesprechung erfolgten mit den Probanden in Abwesenheit des PA. Die Befundbögen wurden vom FA ausgefüllt und für den PA nicht sichtbar einsortiert.

Der FA war nur in der ersten Phase (Trainingsphase), während der PA die Sonografie durchführte, für die Supervision anwesend. In der zweiten (Validierungsphase) verließ der FA den Raum, sodass der PA selbstständig untersuchen und die Befunde dokumentieren konnte.

Eine Randomisierung der Untersuchungsreihenfolge von FA und PA wurde entsprechend (siehe oben) nicht vorgenommen.

3.5 Datenverarbeitung

3.5.1 Dateneingabe

Alle Studiendaten wurden zuerst auf Datenerfassungsbögen auf Papier vom behandelnden Studienarzt erfasst. Anschließend wurden diese Daten in eine elektronische Studiendatenbank (RedCap, Research Electronic Data Capture: Vanderbilt University, Nashville, Tennessee, USA) übernommen. Die elektronische Studiendatenbank läuft innerhalb von Kassel auf einem gesicherten Server, auf den der Studienleiter, der Studienarzt und der Biometriker Zugriff haben. Der Zugang zur Datenbank erfolgte über einen Webbrowser. Die Verbindung zum Server erfolgte über eine sichere verschlüsselte Verbindung. Studienarzt, Studienleiter und Biometriker haben unterschiedliche Rechte in der Datenbank. Der Studienleiter muss die Daten in der Studiendatenbank bestätigen, damit sie für die Analyse verwendet werden können. Der Studienrechner ist vor unberechtigtem Zugriff mit einem Passwort geschützt.

3.5.2 Pseudonymisierung

Zur Sicherung der Anonymität der Probanden wurde jedem ein eigener Pseudonymisierungscode zugeordnet. Die Pseudonymisierung erfolgt anhand einer zu Beginn der Studie erstellten Liste. Diese enthielt den sequenziell aufgeführten, zufälligen Pseudonymisierungscode sowie Angaben zur eindeutigen Identifizierung des Patienten (Datum, Name, Vorname, Geburtsdatum, Code des Patienten im Krankenhaussystem). Dieser Code wurde bei der Aufzeichnung von Daten auf Erhebungsbögen verwendet und wurde später auch zur Datenerfassung in der elektronischen Datenbank genutzt.

3.5.3 Datacleaning

Vor Analyse der Daten findet die Eingabe der Daten, Überprüfung sowie Klärung von Inkonsistenzen und Diskrepanzen, und Korrektur in die klinische Datenbank statt. Alle Änderungen werden in der Datenbank transparent dokumentiert.

3.5.4 Datenfixierung („datafreeze“) und Datenexport

Nach Klärung oder Korrektur aller Inkonsistenzen und Diskrepanzen wird die Datenbank geschlossen (fixiert). Erst nach dem Schließen der Datenbank (database lock), wird der Analysedatensatz in geeignetem Format (csv) für den Import in R aus der Datenbank exportiert. Der Analysedatensatz selbst ist datiert, versioniert und schreibgeschützt. Veränderungen an dem Analysedatensatz finden nicht statt. Die R-Skripte zum Datenimport und der Analyse werden vor der Analyse validiert. Die R-Skripte werden vor der Analyse getestet und validiert.

3.6 Votum der Ethikkommission

3.6.1 Helsinki Konvention

Die Studie wurde der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Universität Marburg vorgelegt und erhielt von dieser ein positives Votum (Az. 140/22 vom 29.09.2022). Die Studie wurde im Einklang mit der WMA-Deklaration von Helsinki - Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen (Helsinki 1962) durchgeführt.

3.6.2 Patienteninformation und Einverständnis

Vor Beginn studienspezifischer Untersuchungen oder Messungen wurde die Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie vom Patienten und dem Studienarzt unterzeichnet und datiert. Die verwendete Studieninformation und die Einverständniserklärung

zur Teilnahme an der Studie wurden von der zuständigen Ethikkommission zur Verwendung in der Studie genehmigt. Der Patient bekam ausreichend Zeit die Studieninformation eingehend zu studieren und diesbezügliche Fragen mit dem Studienarzt oder dem FA zu besprechen.

Im Rahmen der Studieninformation wurde der Patient darauf hingewiesen, dass er jederzeit frei in ihrer/seiner Entscheidung nicht an der Studie teilzunehmen ist, und diese Entscheidung zu keinem Zeitpunkt einen Einfluss auf die Behandlung des Patienten haben wird.

3.6.3 Abweichung vom Studienprotokoll und Abbruch der Studie

Die Wahrscheinlichkeit von Abweichungen vom Studienprotokoll innerhalb dieser diagnostischen Studie ist klein. Der Einfluss von Abweichungen auf die Ergebnisse der Studie und deren Gültigkeit ist eher gering, und hat keinen Einfluss auf die Sicherheit des Patienten. Abweichungen von dem Studienprotokoll werden vom Studienarzt dokumentiert:

- Beschreibung der Abweichung vom Studienprotokoll
- Grund der Abweichung vom Studienprotokoll
- Maßnahmen, um die Rechte und die Sicherheit des Patienten sicherzustellen
- Datum und Unterschrift des Untersuchers

3.6.4 Vorzeitige Beendigung der Studienteilnahme durch den Patienten

Der Patient kann das Einverständnis zur Studienteilnahme zu jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen zurückziehen. Die vorzeitige Beendigung kann schriftlich oder mündlich erfolgen. Im Fall der mündlichen Mitteilung der Beendigung der Studienteilnahme, wird dies durch den Studienleiter in den Studienunterlagen entsprechend vermerkt. Daten von Patienten, die ihr Einverständnis zurückgezogen haben, werden nicht weiter für die Studie verwendet. Alle Patienten und deren Verbleib innerhalb der Studie werden allerdings innerhalb des Studienflussdiagrammes (vergleichbar CONSORT) aufgeführt.

3.6.5 Vorzeitige Beendigung der Studienteilnahme durch den Studienarzt

Der behandelnde Studienarzt hat das Recht die Teilnahme des Patienten an Studienuntersuchungen oder an der Studie jederzeit zu beenden, wenn die Teilnahme des Patienten nach Einschätzung des behandelnden Studienarztes die Gesundheit des Patienten, sein Wohlbefinden, seine Würde oder sonstige Rechte negativ beeinflussen. Alle Patienten und deren Verbleib innerhalb der Studie werden allerdings innerhalb des Studienflussdiagrammes (vergleichbar CONSORT) aufgeführt. Die Entscheidung zur Beendigung der Studie wird mit

Angabe des Grundes für den Abbruch sowie evtl. daraus folgende Aktivitäten schriftlich vom Studienleiter dokumentiert.

3.7 Training Kompressionssonografie Physician Assistant

Vor Beginn der Studie und bevor mit den Untersuchungen begonnen wurde, wurde dem PA die Gerätefunktion und der genaue Ablauf der Untersuchung durch den FA erläutert. Als erstes wurde ihm der Untersuchungsablauf durch den FA gezeigt. Dann führte der PA die Untersuchung selbst durch. Zuerst mit Führung der Hand und anschließend ausschließlich unter Supervision.

Der detaillierte Untersuchungsablauf wird in 3.8.2 beschrieben.

3.8 Untersuchungen

3.8.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Die Anamnese (siehe Anhang 2.1 und 2.2) wird vom Studienarzt, vom PA oder vom FA erhoben, die körperliche Untersuchung führt der FA durch.

Der Schwerpunkt der Anamnese liegt bei bekannten Risikofaktoren für die Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose. Die entsprechenden Prädiktoren wurden anhand der Leitlinien abgefragt und umfassen unter anderem Immobilisation, bekannte hereditäre Thrombophilien und eine Medikamentenanamnese. Der detaillierte Erhebungsbogen befindet sich im Anhang.

Im Rahmen der klinischen Untersuchung wird insbesondere auf eine Beinumfangsdifferenz sowie Schmerz geachtet. Weitere klinische Zeichen sind der Fußsohlenschmerz (Payr-Zeichen), ein Wadenschmerz bei Dorsalflexion des Fußes (Homans-Zeichen) sowie die Druckschmerzhaftigkeit entlang der Tibia (Meyer-Zeichen). Bei ausgedehnten Thrombosen lassen sich manchmal dilatierte prätibiale Venen (Pratt-Warnvenen) beobachten. Da diese Zeichen eher unspezifisch sind, werden sie im Rahmen dieser Studie explizit nicht erfasst.

3.8.2 Untersuchungsablauf und Farbkodierte Duplexsonografie (FKDS)

Nach Abschluss der körperlichen Untersuchung erfolgt die sonografische Untersuchung.

Die Untersuchung wird am liegenden Patienten mit einem Linearschallkopf (L2-9) durchgeführt.

Zuerst wird das rechte und anschließend das linke Bein untersucht, unabhängig davon, welches symptomatisch ist.

Die Untersuchung beginnt mit der Kompressionssonografie der V. femoralis communis. Es werden zwei Bilder aufgenommen, eins ohne und eins mit Kompression. Um eine Abstrombehinderung der Beckenetage zu bewerten, erfolgt eine pw-Dopplersonografie.

Nach Abschluss der Beckenetage wird die V. femoralis communis (B-Bild und FKDS, pw-Doppler), die V. profunda femoris und die V. femoralis (superficialis) (B-Bild, FKDS) geschallt. Letztere schallt man von proximal nach distal bis zur V. poplitea.

Danach wird der Proband gebeten sich hinzusetzen und es erfolgt die Untersuchung der Vena poplitea (B-Bild, FKDS). Neben der klassischen Kompression der Knievenen kann durch Kompression des Unterschenkels der Reflux in den Venen dargestellt werden.

Zuletzt erfolgt die Untersuchung der Unterschenkelvenen (Vv. tibiales anteriores und posteriores, Vv. fibulares; B-Bild, FKDS) sowie der Muskelvenen.

Die Erfassung der Untersuchungsbefunde erfolgt im Erhebungsbogen.

3.9 Endpunkte

3.9.1 Primärer Endpunkt

Zur Bewertung der diagnostischen Übereinstimmung zwischen dem Physician Assistant (PA) und dem Facharzt (FA) bei der Diagnose der tiefen Venenthrombose (TVT) nach entsprechender Einarbeitung mittels einhundert supervidierter Kompressionssonografien am Ober- und Unterschenkel wird der Kappa-Koeffizient (κ) verwendet. Der Kappa-Koeffizient ist ein Maß für die Interrater-Reliabilität, dass die Übereinstimmung zwischen zwei Beurteilern über das hinaus bewertet, was durch Zufall erwartet würde. In dieser Studie wird ein Kappa-Wert von $\kappa \geq 0{,}7$ als Indikator für eine relevante Übereinstimmung betrachtet. Ein Kappa-Wert in diesem Bereich zeigt an, dass der PA nach ausreichendem Training eine ähnliche diagnostische Genauigkeit wie der FA erreicht.

Zur umfassenden Bewertung der Testqualität (Diagnose der TVT durch den PA) werden relevante Teststatistiken berechnet. Diese umfassen die Prävalenz der TVT sowie die Testgenauigkeit, Sensitivität, Spezifität, den negativ prädiktiven Wert (NPV) und den positiv prädiktiven Wert (PPV). Besonders dem NPV kommt eine bedeutende Rolle zu, da er die Wahrscheinlichkeit angibt, dass bei einem negativen Testergebnis tatsächlich keine TVT vorliegt.

Für eine detaillierte Analyse und Bewertung werden diese Statistiken herangezogen, um die Zuverlässigkeit und Aussagekraft des PA in der TVT-Diagnose zu beurteilen.

3.9.2 Sekundärer Endpunkt

Die Übereinstimmung der Diagnose der TVT zwischen PA und FA ist unabhängig vom BMI und dem Vorliegen von Ödemen. Entsprechend des primären Endpunktes wird erwartet, dass der PA in der Diagnose der TVT unabhängig von BMI und dem Vorliegen von Ödemen eine Übereinstimmung mit dem Facharzt von $\kappa \geq 0{,}7$ erreicht.

3.9.3 Tertiärer Endpunkt

Zuerst wird die Häufigkeit von Thrombosen zwischen dem symptomatischen und dem asymptomatischen Bein untersucht. Dazu wird der gepaarte McNemar-Test verwendet, um zu prüfen, ob es einen signifikanten Unterschied in den Häufigkeiten von Thrombosen zwischen dem symptomatischen und dem asymptomatischen Bein gibt. Dieser Test ist besonders geeignet für gepaarte binäre Daten, da er die Abhängigkeit der Beobachtungen innerhalb jedes Paares berücksichtigt und vergleichbar dem exakten Fisher-Test exakte p-Werte liefert. Die Nullhypothese des Tests besagt, dass die Häufigkeit von Thrombosen im symptomatischen und asymptomatischen Bein gleich ist.

3.9.4 Quartärer Endpunkt

Zu Beginn der Studie hatte der PA keine Erfahrung in der Durchführung der Kompressionssonografie. Die ersten 100 Patienten wurden nach einem einführenden Training des PA unter Supervision des FA untersucht. Es wird angenommen, dass die Untersuchung von 100 Patienten ausreichend ist, wenn ein standardisiertes Untersuchungsprotokoll zur Kompressionssonografie verwendet wird.

Zur Untersuchung des Lerneffektes werden zunächst die Gesamtheit aller diskordanten TVT-Befunde bestimmt sowie die falsch-positiven und falsch-negativen Diskordanzen.

Zunächst wird die chronologische Häufigkeit der diskordanten Befundung grafisch untersucht.

Um den Lerneffekt weiter zu untersuchen, wird eine logistische Regressionsanalyse der diskordanten Befunde der TVT-Diagnose zwischen PA und FA gegen unterschiedliche Zeitvariablen durchgeführt. Die folgenden Zeitvariablen wurden verwendet:

a) Die sequenzielle (chronologische) Nummer des Patienten
b) Die Trainingskohorte und die Validierungskohorte werden als zwei chronologisch geordnete Kategorien der Zeitvariablen verwendet. (Training, Validierung)

c) Die Trainingskohorte und die Validierungskohorte werden als vier chronologisch geordnete Kategorien der Zeitvariablen kodiert (Training: T1, T2 und Validierung V1, V2)
d) Die Trainingskohorte und die Validierungskohorte werden als sechs chronologisch geordnete Kategorien der Zeitvariablen kodiert. (Training: T1, T2, T3 und Validierung V1, V2, V3)

Diese Vorgehensweise ermöglicht eine detaillierte Analyse des Lerneffektes des PA bei der Diagnose von TVT mittels Kompressionssonografie, unter Berücksichtigung der zeitlichen Entwicklung und der unterschiedlichen Lernphasen. Ein Lerneffekt wird angenommen, wenn die Zeitvariable im Wald-Test statistisch signifikant wird.

3.10 Statistische Analysemethoden

3.10.1 Deskriptive Statistik

Kontinuierliche Variablen wurden abhängig von ihrer Verteilung entweder mit Mittelwert und Standardabweichung oder mit Median und Interquartilsabstand beschrieben. Kategoriale Variablen wurden als absolute und relative Häufigkeiten ausgewiesen. Für die tabellarische Zusammenfassung der Basischarakteristika wurde die Funktion CreateTableOne aus dem R-Paket tableone verwendet. TableOne ermöglicht neben der standardisierten statistischen Beschreibung der Population auch die Durchführung von Gruppenvergleichen, bei denen tableone automatisch die jeweils angemessenen statistischen Tests einsetzt, um einen Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen auszuweisen.

Zur Beurteilung der Verteilung kontinuierlicher Variablen wurden Histogramme, Boxplots und Q-Q-Plots genutzt, um Symmetrie, Streuung und mögliche Ausreißer visuell zu erkennen. Zusätzlich wurde der zeitliche Verlauf der Rekrutierung visualisiert, indem die Einschlussdaten über die Studiendauer aggregiert und mit ggplot2 als Balkendiagramm dargestellt wurden, um Veränderungen oder Muster im Einschlussverlauf sichtbar zu machen. Die Auswertungen erfolgten in R unter Verwendung der Pakete dplyr für die Datenaufbereitung, ggplot2 für grafische Darstellungen und tableone für die tabellarischen Übersichten einschließlich der automatisierten Gruppenvergleiche. Die deskriptive Statistik diente dazu, die Studienpopulation und die erhobenen Messgrößen strukturiert darzustellen und ein grundlegendes Verständnis der Daten zu vermitteln. Kontinuierliche Variablen wurden abhängig von ihrer Verteilung entweder mit Mittelwert und Standardabweichung oder mit Median und Interquartilsabstand beschrieben. Kategoriale Variablen wurden als absolute und

relative Häufigkeiten ausgewiesen. Für die tabellarische Zusammenfassung der Basischarakteristika wurde die Funktion CreateTableOne aus dem R-Paket tableone verwendet. Dieses Verfahren ermöglicht neben der standardisierten Darstellung auch die Durchführung von Gruppenvergleichen, bei denen tableone automatisch die jeweils angemessenen statistischen Tests einsetzt.

3.10.2 Berechnung der Konkordanz

Zur Bewertung der Übereinstimmung zwischen den beiden Untersuchern wurde der Cohen's Kappa-Koeffizient verwendet. Dieser statistische Index misst die inter-rater Reliabilität und berücksichtigt die Wahrscheinlichkeit, dass Übereinstimmungen zufällig auftreten. Die Berechnungen wurden auf der Grundlage der erfassten sonografischen Befunddaten durchgeführt. Für die Berechnung des Kappa-Koeffizienten wurde die Funktion kappa2 aus dem R-Paket „irr“ (irr: Various Coefficients of Interrater Reliability and Agreement, Version 0.84.1) verwendet.

Die Berechnung des Kappa-Koeffizienten erfolgt konzeptionell entsprechend der folgenden Formel:

$$\kappa = \frac{(P_{obs} - P_{exp})}{(1 - P_{exp})}$$

Formel 1: Konzept der Berechnung des Kappa-Koeffizienten

Hierbei ist P_{obs} die beobachtete Übereinstimmung, d. h. der Anteil der Fälle, bei denen die beiden Untersucher übereinstimmen. P_{exp} hingegen ist die erwartete Übereinstimmung, die berechnet wird, indem die Wahrscheinlichkeiten der einzelnen Kategorien berücksichtigt werden, die von beiden Untersuchern unabhängig ausgewählt werden.

Die Interpretation der Kappa-Werte ist wie folgt:

kappa-Intervall	Bewertung
$\kappa \leq 0$	Keine Übereinstimmung
$0{,}01 \leq \kappa < 0{,}20$	Geringe Übereinstimmung
$0{,}21 \leq \kappa < 0{,}40$	Mäßige Übereinstimmung
$0{,}41 \leq \kappa < 0{,}60$	Gute Zuverlässigkeit
$0{,}61 \leq \kappa < 0{,}80$	Beträchtliche Zuverlässigkeit
$0{,}80 \leq \kappa \leq 1.00$	Fast perfekte Übereinstimmung Zuverlässigkeit

Tabelle 1: Innerhalb der Arbeit verwendete Bewertung der Kappa-Intervalle

3.10.3 Berechnung der Intra-Klassen-Korrelation

Die Intra-Klassen-Korrelation (ICC) wird verwendet, um die Zuverlässigkeit von Ergebnissen in numerischer Form zwischen zwei Untersuchern zu bewerten. Der Intra-Klassen-Korrelationskoeffizient kann zwischen 0 und 1 liegen. Der Wert 0 steht für keine Zuverlässigkeit zwischen den Ergebnissen, während ein Wert von 1 eine vollständige Zuverlässigkeit darstellt.

Die Berechnung des ICC erfolgt in R unter Verwendung des R-Pakets „irr“ (irr: Various Coefficients of Interrater Reliability and Agreement, Version 0.84.1). Die Bewertung des ICC-Koeffizienten erfolgt nach Tabelle 2. Die Berechnung des ICC erfolgte unter der Annahme, dass ausschließlich die Untersuchten als „random effect“ betrachtet werden (one-way Model). Daneben wurde der ICC für die absolute Übereinstimmung (agreement) berechnet, um sicherzustellen, dass die Bewertungen der Untersucher exakt übereinstimmen.

ICC-Intervall	Bewertung
$0{,}00 \leq \text{ICC} < 0{,}50$	Schlechte Zuverlässigkeit
$0{,}50 \leq \text{ICC} < 0{,}75$	Mäßige Zuverlässigkeit
$0{,}75 \leq \text{ICC} < 0{,}90$	Gute Zuverlässigkeit
$0{,}90 \leq \text{ICC} \leq 1{,}00$	Hervorragende Zuverlässigkeit

Tabelle 2: Bewertung des Intra-Klassen-Korrelationskoeffizienten (Koo und Li 2016)

3.10.4 Berechnung der Sensitivität, Spezifizität, PPV und NPV

Zur Beurteilung der diagnostischen Güte des PA im Vergleich zum FA wurden Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert (PPV) und negativer prädiktiver Wert (NPV) berechnet. Dabei diente die Bewertung des FA als Referenzstandard. Die Berechnungen erfolgten mit Hilfe des Pakets epiR, welches auf Basis der Vierfeldertafel die entsprechenden Kennzahlen und deren 95 %-Konfidenzintervalle bestimmt. Zur Erstellung der Vierfeldertafeln und zur Berechnung der Grundparameter der diagnostischen Tests (Accuracy, Sensitivität, Spezifität) wurde zusätzlich das R-Paket „caret“ (caret: Classification and Regression Training, Version 6.0-94) verwendet.

3.10.5 Subgruppenanalyse der Konkordanz

Zur weiteren Beurteilung der diagnostischen Übereinstimmung wurde der Kappa-Koeffizient (κ) zusätzlich in definierten Untergruppen untersucht. Für den Body-Mass-Index (BMI) wurden drei verschiedene Grenzwerte analysiert, da kein spezifischer Cut-off vorab festgelegt war:

- der Median des BMI in der Studienpopulation,
- ein Grenzwert von 25 kg/m²,
- ein Grenzwert von 30 kg/m².

Die resultierenden Gruppengrößen unterscheiden sich je nach gewähltem Grenzwert und werden jeweils daher mit angegeben. Für jede Untergruppe wurden drei Vergleiche durchgeführt:

- Vergleich mit dem vordefinierten Grenzwert von 0,7: Prüfung, ob sich der geschätzte κ signifikant von dem vorab festgelegten Schwellenwert von 0,7 unterscheidet (vgl. primärer Endpunkt).
- Vergleich mit der Gesamtkohorte: Prüfung, ob sich der κ-Wert der jeweiligen Untergruppe signifikant vom κ der Gesamtkohorte unterscheidet.
- Vergleich zwischen Untergruppen: Direkter Vergleich der beiden durch den Grenzwert definierten Untergruppen, um zu prüfen, ob sich ihre κ-Werte signifikant unterscheiden.

Die Berechnungen wurden analog zur Primäranalyse unter Verwendung des R-Pakets irr (Version 0.84.1) und der Funktion kappa2() durchgeführt. Die statistische Prüfung der Unterschiede der Kappa-Werte erfolgte auf Basis der Standardnormalverteilung (z-Test).

3.10.6 Schätzung der Probengröße

Vor Studienbeginn haben wir eine Abschätzung der notwendigen Probengröße für Cohen's Kappa für den primären Endpunkt durchgeführt. Für die Abschätzung haben wir das Paket „kappaSize" (Sample Size Estimation Functions for Studies of Interobserver Agreement, Version 1.2), sowie die Funktion CIBinary verwendet. Die Berechnungen wurden in R Version 4.1.0 durchgeführt.

Wir erwarten, dass bei ca. 75 % aller Patienten eine TVT vorliegt. Des Weiteren erwarten wir ein Kappa κ=0,90, und akzeptieren ein unteres 95 % Konfidenzintervall von κ =0,70. Mit einer Power von 80 % und einem α von 0.05 ergibt sich eine geforderte Patientenzahl von n=46. Wir haben für die Berechnung die Funktion CIBinary verwendet. Diese Funktion liefert eine Abschätzung der Probengröße für binäre Daten unter Angabe der geforderten Konfidenzintervalle.

H0: κ=0,7; HA=κ >0,7 (0,9); 1-ß= 80 %; α= 5 %

Aufgrund dieser Abschätzung planten wir insgesamt 200 Patienten in die Studie einzuschließen, davon 100 Patienten in der Phase 1 (Lernphase) und 100 Patienten in der Phase 2 (Validierungsphase). Geschätzt stellen sich pro Woche ca. 10-20 Patienten mit Verdacht auf TVT vor, so dass die Studie sicher innerhalb eines Jahres durchgeführt werden kann.

4 Ergebnisse

4.1 Studieneinschluss

Im Zeitraum vom 14.02.2023 bis zum 21.03.2024 wurden konsekutiv 200 Patienten mit Verdacht auf eine TVT welche die Einschlusskriterien (Volljährigkeit und Einwilligungsfähigkeit) erfüllten, in die Studie eingeschlossen. Die Studie wurde in zwei Phasen unterteilt. Während der ersten und zweiten Phase wurden je 100 Patienten untersucht. Der Einschluss in die Phase 1 der Studie dauerte vom 14.02.2023 bis zum 07.08.2023. Der Einschluss in die Phase 2 der Studie dauerte vom 08.08.2023 bis zum 31.03.2024. Der zeitliche Verlauf des Einschlusses ist in Abbildung 4 dargestellt. Gemittelt wurden 40 Patienten pro Monat eingeschlossen und untersucht. Der Einschluss hat über die Zeit variiert, da eine Nebenbedingung die gleichzeitige Anwesenheit des PA und FA war. Hieraus resultiert der deutlich geringere Einschluss in den Sommermonaten 2023 durch urlaubsbedingte Fehlzeiten von FA und PA.

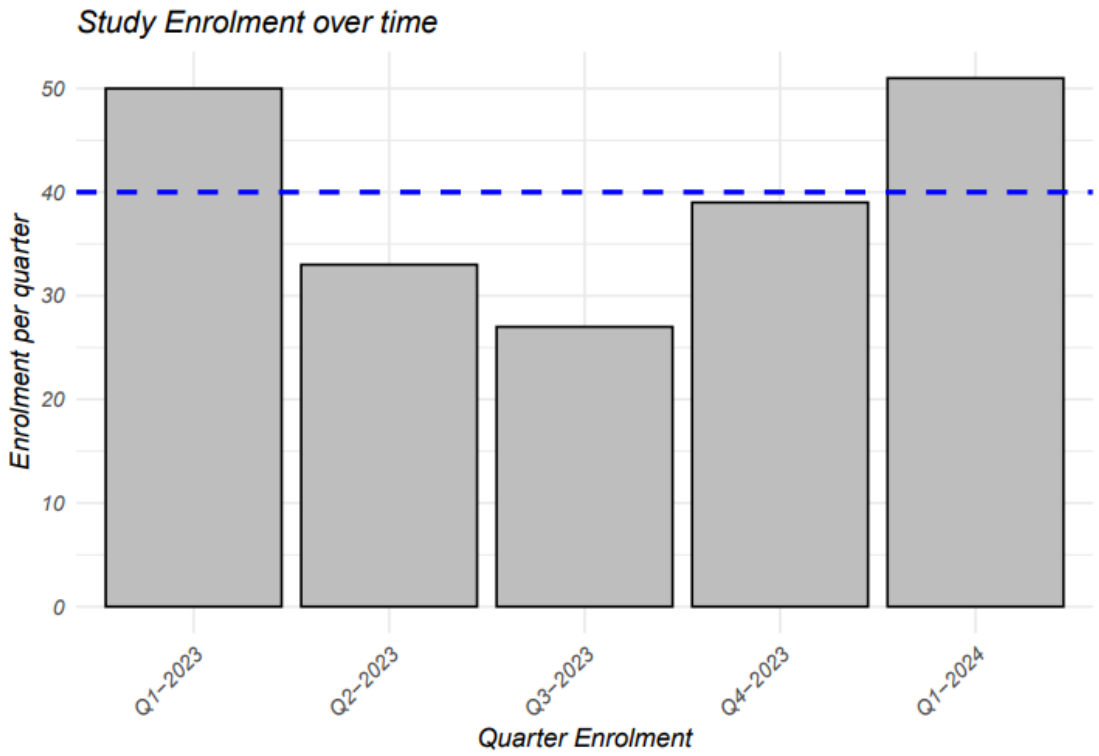


Abbildung 4: Zeitliche Übersicht über den Studieneinschluss

Die Kompressionssonografie wurde bei allen Patienten erfolgreich sowohl vom Facharzt als auch vom Physician Assistant durchgeführt. Es wurden keine unerwünschten Ereignisse („adverse events“) während der Gesamtstudiendauer beobachtet.

Kein Patient zog seine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurück. Alle Datensätze konnten vollständig erhoben werden.

4.2 Beschreibung der Studienpopulation

Die meisten Patienten wurden vom Hausarzt überwiesen (n=156; 78 %), gefolgt von Facharztüberweisungen (n=30; 15 %). Insgesamt entfielen somit 93 % der Überweisungen auf diese beiden Gruppen.

Die eingeschlossenen Patienten waren in Phase I im Mittel 65,6 ± 14,7 Jahre alt und in Phase II 64,8 ± 14,3 Jahre alt. Die mittlere Körpergröße betrug 173,5 ± 10,3 cm (Phase I) bzw. 173,2 ± 9,8 cm (Phase II). Das durchschnittliche Körpergewicht lag bei 88,0 ± 20,8 kg in Phase I und 83,7 ± 18,0 kg in Phase II. Der daraus resultierende mittlere Body-Mass-Index (BMI) betrug 29,1 ± 5,8 kg/m² (Phase I) und 27,8 ± 5,2 kg/m² (Phase II). Zwischen beiden Phasen bestanden keine signifikanten Unterschiede der Grundcharakteristika.

Im Rahmen der Anamneseerhebung wurden relevante Risikofaktoren erfragt (s. Anhang 2.1).

Ein Diabetes mellitus lag in Phase I bei 5 % und in Phase II bei 15 % der Patienten vor (davon ausschließlich Typ 2 in Phase I; Typ 1 bei 2 % in Phase II). Eine maligne Grunderkrankung wurde in 12 % (Phase I) und 15 % (Phase II) berichtet. Eine positive Familienanamnese für Thrombosen lag bei 12 % bzw. 15 % der Patienten vor.

Eine bereits durchgemachte Thrombose wurde von 30 % der Patienten in Phase I und 34 % in Phase II angegeben. Ein Operationseingriff in der Vorgeschichte fand sich bei 10 % (Phase I) und 14 % (Phase II), eine Immobilisation bei 23 % bzw. 14 % der Patienten. Ein vorangegangenes Trauma wurde selten berichtet (5 % vs. 6 %).

In beiden Phasen waren akute Erkrankungen, Schwangerschaften und Leber- oder Nierenerkrankungen nur vereinzelt dokumentiert. Die Häufigkeit pulmonaler Vorerkrankungen (z. B. COPD) war in Phase I mit 15 % etwas höher als in Phase II (6 %).

Zusammenfassend zeigte sich in beiden Studienphasen eine vergleichbare Verteilung klassischer Thromboserisikofaktoren. Auffällig war ein leichter Anstieg der Diabetesprävalenz und der onkologischen Vorerkrankungen in Phase II, während Immobilisation und pulmonale Erkrankungen seltener angegeben wurden. Die übrigen Risikofaktoren blieben über die Zeit weitgehend konstant.

Eine tabellarische Zusammenfassung der Beschreibung der Studienpopulation der Phase I und Phase II enthalten die Tabelle 3 (Charakteristika) und die Tabelle 4 (Anamnese).

	Phase 1	Phase 2	P-test
n	100,000	100,000	
Alter (Jahre)	65.59 (14.73)	64.77 (14.33)	0,690
Körpergröße (cm)	173.48 (10.33)	173.23 (9.82)	0,859
Körpergewicht (kg)	87.97 (20.77)	83.69 (17.96)	0,121
BMI (kg/m2)	29.10 (5.75)	27.81 (5.17)	0,097
TVT in der Anamnese links	4.21 (2.46)	4.78 (2.36)	0,227
TVT in der Anamnese rechts	4.35 (2.66)	4.05 (2.81)	0,610
Schmerzdauer links	9.17 (13.19)	8.64 (14.11)	0,842
Schmerzdauer rechts	12.21 (27.30)	8.83 (14.70)	0,482
Überweisungen			0,051
Überweisung Hausarzt	80 (80.0)	76 (76.0)	
Überweisung Facharzt	14 (14.0)	16 (16.0)	
Konsil	0 (0.0)	2 (2.0)	
Vorstellung Rettungsdienst	0 (0.0)	5 (5.0)	
Eigeninitiative Patient	4 (4.0)	1 (1.0)	
Sonstiges	2 (2.0)	0 (0.0)	
Geschlecht (männlich)	55 (55.0)	55 (55.0)	1,000
Schmerzen links (Nein) (%)	39 (39.0)	51 (51.0)	0,118
Schwellung links (Nein) (%)	11 (18.0)	12 (25.0)	0,517
Schmerzen rechts (Nein) (%)	57 (57.0)	56 (56.0)	1,000
Schwellung rechts (Nein) (%)	10 (23.3)	9 (20.5)	0,955

Tabelle 3: Die Tabelle zeigt die demographischen und anthropometrischen Merkmale der eingeschlossenen Patienten, getrennt nach Studienphase I und II (jeweils n = 100). Kontinuierliche Variablen sind als Mittelwert (Standardabweichung), kategorische Variablen als Anzahl (Prozent) angegeben.

	Phase 1	Phase 2	P-test
n	100,000	100,000	
Diabetes			0,065
Nein	95 (95.0)	84 (84.0)	
Typ 1	0 (0.0)	2 (2.0)	
Typ 2	5 (5.0)	13 (13.0)	
Anderes	0 (0.0)	1 (1.0)	
Insulin (Nein)	5 (100.0)	7 (46.7)	0,114
Autoimmun Erkrankung (Nein)	93 (93.0)	87 (87.0)	0,239
Krebs (%)			0,507
Ja	12 (12.0)	15 (15.0)	
Nein	87 (87.0)	85 (85.0)	
unbekannt	1 (1.0)	0 (0.0)	
Lebererkrankung (Nein)	96 (96.0)	97 (97.0)	1,000
Nierenerkrankung (Nein)	92 (92.0)	95 (95.0)	0,566
Lungenerkrankung (Nein)	85 (85.0)	94 (94.0)	0,065
Familienanamnese (TVT/LAE)			0,507
Ja	12 (12.0)	15 (15.0)	
Nein	87 (87.0)	85 (85.0)	
Unbekannt	1 (1.0)	0 (0.0)	
Keine Thrombose	70 (70.0)	66 (66.0)	0,649
Schwanger (Nein) (%)	100 (100.0)	99 (99.0)	1,000
Trauma (Nein) (%)	95 (95.0)	94 (94.0)	1,000
OP (Nein) (%)	90 (90.0)	86 (86.0)	0,514
Akuterkrankung (Nein) (%)	87 (87.0)	94 (94.0)	0,148
Immobilisation (Nein) (%)	77 (77.0)	86 (86.0)	0,145
TVT induzierende Medikation (Ja) (%)	15 (15.2)	19 (19.0)	0,594
Antikonzeptiva (Ja) (%)	1 (6.7)	1 (5.3)	1
Hormonersatz (Ja) (%)	1 (6.7)	0 (0.0)	0,904
Tamoxifen (Ja) (%)	0 (0.0)	1 (5.3)	1
Erythropoetin (Nein) (%)	15 (100.0)	19 (100.0)	NA
Krebsmedikation (Ja) (%)	0 (0.0)	3 (15.8)	0,344
Cortison (Ja) (%)	5 (33.3)	7 (36.8)	1
Ibuprofen (Ja) (%)	8 (53.3)	10 (52.6)	1
Olanzapin (Nein) (%)	15 (100.0)	19 (100.0)	NA
Risperidon (Ja) (%)	1 (6.7)	0 (0.0)	0,904
Clozapin (Nein) (%)	15 (100.0)	19 (100.0)	NA
Quetiapin (Ja) (%)	1 (6.7)	0 (0.0)	0,904
Thrombozytenhemmer (Ja) (%)	8 (8.0)	7 (7.0)	1
Heparin (Ja) (%)	0 (0.0)	1 (16.7)	0,936
DOAK (Ja) (%)	8 (100.0)	6 (85.7)	0,945
VKA (Nein) (%)	7 (100.0)	6 (100.0)	NA

Tabelle 4: Die Tabelle fasst die anamnestischen Merkmale der Studienpopulation zusammen, beschränkt auf Variablen mit potenzieller Relevanz für das Thromboserisiko. Kontinuierliche Variablen sind als Mittelwert (Standardabweichung), kategorische Variablen als Anzahl (Prozent) angegeben.

4.3 Häufigkeit von Thrombosen

Bei 200 Patienten wurden insgesamt 400 Beine jeweils vom PA und vom FA untersucht. An den insgesamt 400 untersuchten Beinen wies der FA 148 Thrombosen nach, davon 68 rechts und 80 links. Der PA fand insgesamt 119 Thrombosen, davon 54 rechts und 65 links. Symptomatisch waren 102 von 119 (85,7 %) Thrombosen des PA und 120 von 148 (81,1 %) der Thrombosen des FA. In Abwesenheit einer durch den PA diagnostizierten Thrombose klagten gleichwohl 95 von 281 (33,3 %) über Schmerzen; in Abwesenheit einer durch den FA diagnostizierten Thrombose klagten 77 von 252 (30,6 %) über Schmerzen.

Die Anzahl der Thromben, die pro Bein gefunden wurde, variierte. In Einzelfällen konnten sowohl der PA als auch der FA bis zu elf (11) voneinander getrennte Thromben in einem einzelnen Bein nachweisen. 70 % der Beine, in denen ein Thrombus gefunden wurde, hatten mehr als einen Thrombus, 50 % der Beine mehr als 2 Thromben, und immer noch 30 % mehr als 4 Thromben. Die Anzahl der gefundenen Thromben ist in den folgenden Tabellen 5 – 8 dargestellt.

FA Anzahl der Thromben - Phase I			
	links	**rechts**	**total**
0	60	67	127
1	12	9	21
2	5	8	13
3	7	7	14
4	5	0	5
5	1	2	3
6	2	1	3
7	1	1	2
8	3	3	6
9	3	1	4
10	0	0	0
11	1	1	2
Total	40	33	73

Tabelle 5: Anzahl Thrombosen FA - Phase I

FA Anzahl der Thromben - Phase II			
	links	**rechts**	**total**
0	60	65	125
1	11	12	23
2	7	7	14
3	5	3	8
4	2	5	7
5	3	2	5
6	3	3	6
7	3	0	3
8	3	0	3
9	2	2	4
10	1	1	2
11	0	0	0
Total	40	35	75

Tabelle 6: Anzahl Thrombosen FA - Phase II

PA Anzahl der Thromben - Phase I			
	links	**rechts**	**total**
0	71	79	150
1	9	4	13
2	5	5	10
3	4	3	7
4	2	1	3
5	2	1	3
6	3	1	4
7	1	2	3
8	2	2	4
9	1	1	2
10	0	0	0
11	0	1	1
Total	29	21	50

Tabelle 8: Anzahl Thrombosen PA - Phase I

PA Anzahl der Thromben - Phase II			
	links	**rechts**	**total**
0	64	67	131
1	13	15	28
2	5	6	11
3	4	3	7
4	2	0	2
5	2	4	6
6	1	1	2
7	6	3	9
8	3	0	3
9	0	1	1
10	0	0	0
11	0	0	0
Total	36	33	69

Tabelle 7: Anzahl Thrombosen PA - Phase II

4.4 Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt der Studie war die Nichtunterlegenheit eines gut eingearbeiteten PA im Nachweis einer TVT mittels Kompressionssonografie im Vergleich zu einem FA. Der primäre Endpunkt bezieht sich auf die Analyse der Validierungskohorte (Phase 2). Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Trainingskohorte (Phase I) und die Validierungskohorte (Phase II) dargestellt.

4.4.1 Analyse Trainingskohorte (Phase I)

Der Trainingsdatensatz bestand aus insgesamt 100 Patienten, d. h. 200 untersuchten Beinen. Bei insgesamt 177 (88,5 %) Untersuchungen ergab sich eine Übereinstimmung zwischen dem PA und dem FA in der Diagnose einer Thrombose. Bei 127 Untersuchungen ergab sich Übereinstimmung hinsichtlich eines TVT-Ausschlusses und bei 50 Untersuchungen eine Übereinstimmung hinsichtlich einer TVT-Diagnose. Hiermit ergibt sich eine Genauigkeit der Diagnose der TVT (Accuracy) von 0.885 [0.833,0.926]. Dieser Wert lag signifikant über der „No-Information-Rate“ von 0.635 ($p < 0.001$).

Bei insgesamt 23 Untersuchungen gab es Unterschiede im Untersuchungsergebnis zwischen PA und FA. In keinem (0.00 %) Fall fand der PA fälschlicherweise eine TVT, in 23 (11.5 %) Fällen übersah der PA eine TVT.

Für die Übereinstimmung des PA mit dem FA ergibt sich eine Konkordanz von κ = 0,734 [0,665-0,803]. Der Schätzwert lag zwar oberhalb der vordefinierten Schwelle von 0.7, allerdings unterschritt das untere Konfidenzintervall den Grenzwert von 0,7 deutlich, so dass der primäre Endpunkt im einseitigen Test nicht erreicht wurde (p=0,168).

Die Prävalenz der TVT betrug 0.36 (0.30, 0.44), die Sensitivität der Untersuchungen durch den PA betrug 0.68 (0.57, 0.79), die Spezifizität 1.00 (0.97, 1.00), der PPV 1.00 (0.93, 1.00) und der NPV 0.85 (0.78, 0.90)

4.4.2 Analyse Validierungskohorte (Phase II)

Der Validierungsdatensatz bestand aus insgesamt 100 Patienten, d. h. 200 untersuchten Beinen. Bei insgesamt 178 (89,0 %) Untersuchungen ergab sich eine Übereinstimmung zwischen dem PA und dem FA in der Diagnose einer Thrombose. Bei 117 Untersuchungen ergab sich Übereinstimmung hinsichtlich eines TVT-Ausschlusses und bei 61 Untersuchungen eine Übereinstimmung hinsichtlich einer TVT-Diagnose. Hiermit ergibt sich eine Genauigkeit der Diagnose der TVT (Accuracy) von 0.890 [0.838-0.930]. Dieser Wert lag signifikant über der „No-Information-Rate“ von 0.625 ($p < 0.001$).

Bei insgesamt 22 Untersuchungen gab es Unterschiede im Untersuchungsergebnis zwischen PA und FA. In 8 (2,00 %) Fällen fand der PA fälschlicherweise eine TVT, in 14 (7,00 %) Fällen übersah der PA eine TVT.

Für die Übereinstimmung des PA mit dem FA ergibt sich eine Konkordanz von κ = 0,762 [0,693-0,831]. Der Schätzwert lag deutlich oberhalb der vordefinierten Schwelle von 0,7. Das Konfidenzintervall blieb im einseitigen Test oberhalb des Grenzwertes, so dass der primäre Endpunkt erreicht wurde (p=0.040).

Die Prävalenz der TVT betrug 0.38 [0.31, 0.45], die Sensitivität der Untersuchungen durch den PA betrug 0.81 [0.71, 0.89], die Spezifizität 0.94 [0.88, 0.97], der PPV 0.88 [0.78, 0.95] und der NPV 0.89 [0.83, 0.94].

4.4.3 Zusammenfassender Vergleich des primären Endpunktes

Der Vergleich der zwei Kohorten zeigt eine signifikante Verbesserung der diagnostischen Übereinstimmung im Verlauf der Untersuchung. Während der primäre Endpunkt in der Trainingskohorte nicht erreicht wurde, konnte er in der Validierungskohorte signifikant überschritten werden (p = 0,040).

	κ Konkordanz	κ unteres 95% KI	κ oberes 95% KI	p-Wert (κ>0.7)
Phase I	0,734	0,665	0,803	0,168
Phase II	0,762	0,693	0,831	0,040

Tabelle 9: Übereinstimmungen in Phase I und II bezogen auf die die Gesamtkohorte

Bemerkenswert ist eine Zunahme der Sensitivität, die in der Trainingsphase noch bei 0,68 lag und in der Validierungsphase auf 0,81 anstieg. Dies deutet darauf hin, dass die diagnostische Sicherheit des PA im Verlauf der Studie zunahm. Die Spezifität blieb über alle Kohorten hinweg konstant hoch, was zeigt, dass falsch-positive Diagnosen selten waren.

Auffällig sind die Veränderungen der Fehlklassifikationen zwischen den beiden Phasen. Während in der Trainingsphase alle 23 Fehlklassifikationen auf übersehene TVTs zurückzuführen waren, traten in der Validierungsphase erstmals falsch-positive Diagnosen auf (8 von 22 Fehlern).

4.4.4 Vergleich der Anzahl der Thrombosen zwischen PA und FA

Der primäre Endpunkt basiert auf der Diagnose mindestens einer Thrombose im untersuchten Bein. Die Anzahl der Thrombosen pro Bein kann aber deutlich größer sein und sich zwischen den Untersuchern unterscheiden. Vergleicht man die Anzahl der Thrombosen zwischen dem PA und dem FA erhält man ein weiteres Maß für die Übereinstimmung zwischen den Untersuchern. Für den hierzu verwendeten Intra-Class-Coefficient (ICC) wurde vor Beginn der Studie kein Grenzwert festgelegt, sodass ein Vergleich gegen einen Grenzwert hier nicht durchgeführt wurde. Insgesamt wurde aber eine gute bis sehr gute Übereinstimmung zwischen dem PA und dem FA erreicht.

Gruppe	ICC	ICC unteres 95% KI	ICC oberes 95% KI
Phase I	0,902	0,872	0,925
Phase II	0,854	0,811	0,887

Tabelle 10: Vergleich des Intra-Klassen-Korrelationskoeffizienten zwischen FA und PA bezogen auf die Anzahl der Thrombosen in Phase I und II

4.4.5 Zusammenfassung der Ergebnisse des primären Endpunktes

Der primäre Endpunkt wurde in der Validierungskohorte erreicht, während er in der Trainingskohorte nicht erreicht wurde. Die Konkordanz zwischen den Untersuchern steigt von Phase I zu Phase II leicht an, erreicht aber keine statistische Signifikanz.

4.5 Sekundärer Endpunkt

Die Kompressionssonografie zur Diagnose einer TVT benötigt eine ausreichend gute Bildgebung sowie die Möglichkeit das zu untersuchende Gewebe zu komprimieren. Faktoren, welche entweder die Bildgebung oder die Kompressibilität des Gewebes beeinflussen, können sich daher negativ auf die Diagnose der TVT auswirken. Bei der Diagnose der TVT führen insbesondere ein hoher BMI und das Vorhandensein einer Schwellung des Beines zu einer möglichen Einschränkung der Diagnostizierbarkeit der TVT. Weiterhin ist nicht auszuschließen, dass eine schmerzhafte TVT die diagnostische Übereinstimmung zwischen den Untersuchern beeinflusst. Um diesen Punkt zu untersuchen, wurde die Konkordanz zwischen dem Untersuchungsbefund des PA und des FA für unterschiedliche Subgruppen (BMI und Präsenz einer Schwellung im Untersuchungsgebiet) untersucht. Hierbei werden weiterhin zuerst die Ergebnisse der Phase I, der Phase II, und der gesamten Kohorte in dieser Reihenfolge dargestellt.

4.5.1 Analyse Trainingskohorte (Phase I)

Phase I	κ	κ unteres 95% KI	κ oberes 95% KI	p (0,7)	p (alle)	N	p (>, <)
Alle	0,734	0,665	0,803	0,168		200	
BMI>Median	0,775	0,706	0,844	0,017 *	0,412	98	
BMI<=Median	0,714	0,645	0,783	0,346	0,689	100	0,222
BMI>25	0,744	0,675	0,813	0,106	0,841	148	
BMI<=25	0,720	0,651	0,789	0,286	0,779	50	0,631
BMI>30	0,739	0,670	0,808	0,135	0,920	82	
BMI<=30	0,740	0,671	0,809	0,129	0,904	116	0,984
Schwellung	0,716	0,647	0,785	0,325	0,719	83	
Keine Schwellung	0,720	0,651	0,789	0,286	0,779	21	0,936
Schmerz	0,717	0,648	0,786	0,315	0,734	104	
Kein Schmerz	0,596	0,527	0,665	0,998	0,006	96	0,015 *

Tabelle 11: Ergebnisse der Analyse der Konkordanz in der Phase I hinsichtlich des Effektes des „Body Mass Index" (BMI) sowie der Schwellung der Beine zusammen. Die Tabelle enthält zusätzlich die Ergebnisse der Präsenz von Schmerz auf die Konkordanz. Legende: κ mit 95 %-KI. Legende: κ mit 95 %-KI. p(0,7): Test gegen Schwellenwert 0,7; p(alle): Vergleich mit Gesamtkohorte; p(>, <): Vergleich der beiden Untergruppen. Signifikanz: p < 0,05.: Test gegen Schwellenwert 0,7; p(alle): Vergleich mit Gesamtkohorte; p(>, <): Vergleich der beiden Untergruppen. Signifikanz: p < 0,05.

In der Phase-I-Kohorte konnte für die untersuchten Probanden eine Konkordanz von $\kappa = 0{,}734$ (95 %-KI: [0,665–0,803]) ermittelt werden. Da die untere Grenze des Konfidenzintervalls deutlich unter dem vordefinierten Zielwert von 0,7 liegt, wird dieser Wert in dieser Phase nicht sicher erreicht.

Zur Untersuchung des Einflusses des Body-Mass-Index (BMI) wurde die Kohorte anhand verschiedener Grenzwerte in Subgruppen unterteilt. Der für die Analyse verwendete Median des BMI betrug 27,8 ± 5,7 kg/m². Betrachtet man die Konkordanz getrennt für Patienten mit einem BMI ober- bzw. unterhalb dieses Medians, zeigt sich, dass für die Gruppe mit einem BMI über dem Median eine signifikant höhere Konkordanz festgestellt werden konnte (κ = 0,775, 95%-KI: [0,706–0,844], p = 0,017). Im Gegensatz dazu war die Konkordanz für die Gruppe mit einem BMI unterhalb des Medians zwar ebenfalls über 0,7 (κ = 0,714, 95 %-KI: [0,645–0,783]), erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (p = 0,346). Der direkte Vergleich zwischen beiden Gruppen ergab ebenfalls keine signifikante Differenz (p = 0,222), sodass sich aus dieser Analyse kein eindeutiger Effekt des BMI auf die Konkordanz ableiten lässt.

Ein ähnliches Bild zeigt sich bei einer alternativen Einteilung der Kohorte anhand fixer Grenzwerte für den BMI. Weder für einen BMI-Schwellenwert von 25 kg/m² noch für 30 kg/m² konnten signifikante Unterschiede zwischen den jeweiligen Subgruppen nachgewiesen werden. So lag die Konkordanz für adipöse Patienten mit einem BMI über 30 kg/m² bei κ = 0,739, während sie für Patienten mit einem BMI ≤ 30 kg/m² nahezu identisch war (κ = 0,740). Beide Werte unterschieden sich nicht signifikant von der Gesamtkohorte und auch der direkte Vergleich zwischen den Gruppen ergab keinen relevanten Unterschied (p = 0,984).

Neben dem BMI wurde der Einfluss von Schwellungen im Untersuchungsgebiet auf die Konkordanz analysiert. Hier zeigte sich, dass die Konkordanz für Patienten mit Schwellung bei κ = 0,716 und für Patienten ohne Schwellung bei κ = 0,720 lag. Da der Unterschied zwischen diesen Gruppen nicht signifikant war (p = 0,936), scheint die Präsenz einer Schwellung in dieser Kohorte keinen wesentlichen Einfluss auf die Diagnostik zu haben.

Deutlich anders stellt sich die Situation bei der Analyse des Schmerzeinflusses dar. Während die Konkordanz bei Patienten mit Schmerzen mit κ = 0,717 auf einem ähnlichen Niveau wie in der Gesamtkohorte lag, war sie für Patienten ohne Schmerzen deutlich niedriger (κ = 0,596, 95%-KI: [0,527–0,665]). Dieser Unterschied war statistisch signifikant: Patienten ohne Schmerzen wiesen eine signifikant geringere Konkordanz im Vergleich zur Gesamtkohorte auf (p = 0,006), und auch der direkte Vergleich zwischen den Gruppen zeigte eine signifikante Differenz zugunsten der Patienten mit Schmerzen (p = 0,015).

Zusammenfassend lässt sich für die Phase-I-Kohorte feststellen, dass sich weder der BMI noch das Vorhandensein einer Schwellung signifikant auf die Konkordanz der Kompressionssonographie auswirkt. Lediglich für Patienten mit einem BMI über dem Median

konnte eine signifikant höhere Konkordanz im Vergleich zum Zielwert von 0,7 nachgewiesen werden. Der deutlichste Effekt zeigte sich jedoch in der Subgruppe der Patienten ohne Schmerzen, die eine signifikant geringere Konkordanz als die Gesamtgruppe aufwiesen. Dies könnte darauf hindeuten, dass Schmerzen die diagnostische Aufmerksamkeit erhöhen oder zu einer gewissen methodischen Anpassung bei der Durchführung der Untersuchung führen.

4.5.2 Analyse Validierungskohorte (Phase II)

Phase II	κ	κ unteres 95% KI	κ oberes 95% KI	P (0,7)	P (alle)	N	P (>, <)
Alle	0,762	0,693	0,831	0,040		200	
BMI>Median	0,694	0,625	0,763	0,567	0,174	100	
BMI<=Median	0,828	0,759	0,897	0,001	0,187	100	0,007 *
BMI>25	0,728	0,659	0,797	0,214	0,496	136	
BMI<=25	0,832	0,763	0,901	0,001	0,161	64	0,037 *
BMI>30	0,768	0,699	0,837	0,027	0,904	56	
BMI<=30	0,759	0,690	0,828	0,047	0,952	144	0,857
Schwellung	0,679	0,610	0,748	0,724	0,097	71	
Keine Schwellung	0,704	0,635	0,773	0,455	0,246	21	0,616
Schmerz	0,693	0,624	0,762	0,578	0,167	93	
Kein Schmerz	0,562	0,493	0,631	1,000	0,001 *	107	0,009 *

Tabelle 12: Ergebnisse der Analyse der Konkordanz in der Phase II hinsichtlich des Effektes des „Body Mass Indes" (BMI) sowie der Schwellung der Beine. Die Tabelle enthält zusätzlich die Ergebnisse der Auswirkung von Schmerz auf die Konkordanz. Legende: κ mit 95 %-KI. p(0,7): Test gegen Schwellenwert 0,7; p(alle): Vergleich mit Gesamtkohorte; p(>, <): Vergleich der beiden Untergruppen. Signifikanz: p < 0,05.

In der Validierungskohorte der Phase II wurde eine Konkordanz von $\kappa = 0{,}762$ mit einem 95%-Konfidenzintervall von [0,693–0,831] ermittelt. Im Gegensatz zur Trainingskohorte in Phase I liegt dieser Wert signifikant über dem vordefinierten Grenzwert von 0,7 ($p = 0{,}040$), der primäre Endpunkt, wie oben bereits beschrieben daher erreicht wurde.

Der zur Gruppeneinteilung verwendete Median des BMI betrug $26{,}3 \pm 5{,}2$ kg/m². Im Gegensatz zur Trainingskohorte zeigt sich in dieser Phase eine auffällige Umkehrung des Zusammenhangs der Konkordanz mit dem BMI. Während in Phase I eine höhere Konkordanz bei Patienten mit einem BMI über dem Median beobachtet wurde, zeigte sich in Phase II genau das Gegenteil: Die Konkordanz war bei Patienten mit einem BMI unterhalb des Medians signifikant höher. So wurde für Patienten mit einem BMI $\leq$ 26,3 kg/m² eine Konkordanz von $\kappa = 0{,}828$ [0,759–0,897] ermittelt, die signifikant über dem Grenzwert von 0,7 lag ($p = 0{,}001$). Im Gegensatz dazu war die Konkordanz bei Patienten mit einem BMI über dem Median mit

$\kappa = 0{,}694$ [0,625–0,763] geringer und erreichte keine Signifikanz gegenüber dem Grenzwert ($p = 0{,}567$). Der direkte Vergleich zwischen diesen beiden Gruppen ergab jedoch einen signifikanten Unterschied ($p = 0{,}007$), was darauf hindeutet, dass eine niedrigere BMI-Kategorie mit einer besseren diagnostischen Übereinstimmung assoziiert war.

Diese Beobachtung bestätigte sich auch bei alternativen Grenzwerten für den BMI. So war die Konkordanz in der Gruppe mit einem BMI ≤ 25 kg/m² mit $\kappa = 0{,}832$ signifikant höher als der Grenzwert ($p = 0{,}001$), während Patienten mit einem BMI über 25 kg/m² eine geringere Übereinstimmung aufwiesen ($\kappa = 0{,}728$, $p = 0{,}214$). Der Unterschied zwischen diesen Gruppen war statistisch signifikant ($p = 0{,}037$). Auch für Patienten mit einem BMI > 30 kg/m² konnte eine signifikant höhere Konkordanz im Vergleich zum Grenzwert von 0,7 nachgewiesen werden ($\kappa = 0{,}768$, $p = 0{,}027$), jedoch ohne einen signifikanten Unterschied zur Vergleichsgruppe mit einem BMI ≤ 30 kg/m² ($p = 0{,}857$).

Zusätzlich zur Analyse des BMI wurde der Einfluss einer Schwellung im Untersuchungsgebiet auf die Konkordanz betrachtet. Hier zeigten sich, ähnlich wie in Phase I, keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Bei Patienten mit Schwellung wurde eine Konkordanz von $\kappa = 0{,}679$ [0,610–0,748] beobachtet, während sie bei Patienten ohne Schwellung mit $\kappa = 0{,}704$ [0,635–0,773] geringfügig höher lag. Der Unterschied zwischen diesen Gruppen war jedoch nicht signifikant ($p = 0{,}616$), sodass keine klare Aussage über den Einfluss der Schwellung auf die diagnostische Übereinstimmung getroffen werden kann.

Ein deutlich stärkerer Effekt zeigte sich erneut beim Vergleich von Patienten mit und ohne Schmerzen. Während die Konkordanz bei Patienten mit Schmerzen mit $\kappa = 0{,}693$ [0,624–0,762] auf einem ähnlichen Niveau wie in der Gesamtgruppe lag, war sie bei Patienten ohne Schmerzen signifikant niedriger ($\kappa = 0{,}562$ [0,493–0,631]). Die diagnostische Übereinstimmung war in dieser Gruppe signifikant schlechter als in der Gesamtgruppe ($p = 0{,}001$). Auch der direkte Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Schmerzen ergab eine signifikante Differenz ($p = 0{,}009$). Diese Ergebnisse bestätigen die Beobachtungen aus Phase I, dass Patienten ohne Schmerzen eine schlechtere diagnostische Übereinstimmung zwischen PA und FA aufweisen als Patienten mit Schmerzen.

Insgesamt zeigt sich für Phase II eine deutliche Verbesserung der diagnostischen Übereinstimmung im Vergleich zur ersten Phase. Während in Phase I die Konkordanz nicht signifikant über dem Grenzwert von 0,7 lag, konnte in Phase II eine signifikante Überschreitung dieses Grenzwertes festgestellt werden. Besonders auffällig ist der Einfluss des BMI, der sich im Vergleich zur ersten Kohorte in Phase I umgekehrt darstellt. Während in der Trainingsphase

Patienten mit einem höheren BMI eine bessere Konkordanz zeigten, war es in der Validierungsphase umgekehrt: Eine niedrigere BMI-Kategorie war mit einer höheren diagnostischen Übereinstimmung assoziiert.

Der stärkste und konsistenteste Einflussfaktor bleibt das Vorhandensein von Schmerzen. Patienten ohne Schmerzen wiesen in beiden Kohorten eine signifikant schlechtere Konkordanz auf als die Gesamtgruppe, was darauf hindeutet, dass Schmerzen entweder die diagnostische Aufmerksamkeit erhöhen oder methodische Anpassungen während der Untersuchung beeinflussen könnten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Ergebnisse der Validierungsphase darauf hindeuten, dass ein niedrigerer BMI mit einer besseren diagnostischen Übereinstimmung assoziiert war, während das Vorhandensein von Schmerzen weiterhin einen positiven Einfluss auf die Konkordanz hatte.

4.5.3 Zusammenfassung des sekundären Endpunktes

Der Vergleich der Ergebnisse aus der ersten und zweiten Phase zeigt eine signifikante Verbesserung der diagnostischen Konkordanz in der Validierungsphase. Während in Phase I die Konkordanz insgesamt nicht signifikant über dem vordefinierten Grenzwert von 0,7 lag, konnte in Phase II eine signifikante Überschreitung dieses Wertes nachgewiesen werden. Dies deutet darauf hin, dass die diagnostische Übereinstimmung zwischen PA und FA im Verlauf der Studie und dem Übergang von der Trainingsphase zur Validierungsphase besser wird.

Insbesondere das Vorhandensein von Schmerzen erwies sich als einflussreicher Faktor. In beiden Phasen zeigte sich, dass Patienten ohne Schmerzen eine signifikant schlechtere diagnostische Übereinstimmung zwischen PA und FA aufwiesen als Patienten mit Schmerzen.

Im Gegensatz dazu konnte für das Vorliegen einer Schwellung kein relevanter Einfluss auf die Konkordanz festgestellt werden.

4.6 Tertiärer Endpunkt

Als tertiärer Endpunkt wurde die Häufigkeit von Thrombosen zwischen dem schmerzenden und dem nicht schmerzenden Bein untersucht. Hierbei wurde die Häufigkeit im ersten Schritt getrennt für die Studienphase und den Untersucher berechnet. Die Ergebnisse sind in **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** aufgeführt.

4.6.1 Analyse Trainingskohorte (Phase I)

In der Trainingsphase wies der PA eine TVT im schmerzfreien Bein mit einer Häufigkeit von 7,3 % [3,0-14,4 %] und im schmerzhaften Bein mit einer Häufigkeit von 41,3% [31,8-51,4 %] auf. Der FA hat in 15,6 % [9,0-24,5 %] der Fälle an den schmerzfreien Beinen eine TVT diagnostiziert und in 55,8% [45,7-65,5 %] im schmerzhaften Bein.

4.6.2 Analyse Validierungskohorte (Phase II)

In der Validierungsphase wurde eine TVT am schmerzlosen Bein in 9,9 % [4,6-16,5 %] vom PA diagnostiziert. Am schmerzhaften Bein betrug die Häufigkeit einer nachgewiesenen Thrombose 63,4 % [52,8-73,2 %].

Der FA hingegen stellte die Diagnose einer TVT im schmerzlosen Bein bei 12,1 % [6,7-19,9 %] und bei 66,7 % [56,1-76,1 %] im schmerzhaften Bein.

4.6.3 Zusammenfassung des tertiären Endpunktes

Zusammenfassend zeigt sich, dass auch im schmerzfreien Bein mit einer Häufigkeit von 10-20 % mit einer Thrombose gerechnet werden kann. Bei immerhin 4 % der Patienten ließ sich eine Thrombose im schmerzfreien Bein nachweisen, wenn bereits eine Thrombose im schmerzenden Bein ausgeschlossen werden konnte.

4.7 Quartärer Endpunkt

Als quartärer Endpunkt wurde untersucht, ob der PA nach einer Trainingsphase, in der er 100 Sonografien nach einem standardisierten Ablauf untersucht, eine tiefe Beinvenenthrombose sicher nachweisen bzw. ausschließen kann. Hierzu werden zuerst die Vierfeldertafeln erstellt um die Übereinstimmung zwischen dem PA und dem FA als Referenz für die Gesamtpopulation, die Trainingsphase und die Validierungsphase darzustellen (Tabelle 13). Die Übereinstimmung mit dem FA erscheint in allen Gruppen insgesamt recht hoch. Insgesamt tendiert der PA in allen Gruppen dazu vom FA diagnostizierte TVT manchmal nicht zu erkennen; seltener diagnostiziert der PA eine nicht vorhandene TVT.

Im Folgenden werden die Resultate der Vierfeldertafel statistisch beschrieben.

Phase I Training		FA		
		TVT	No-TVT	Total
PA	TVT	50	0	50
	No-TVT	23	127	150
	Total	73	127	200

Tabelle 13: Vierfeldertafel der TVT-Diagnose zwischen FA und PA in der Phase I (Trainingsphase)

In der Trainingsphase gab es bei 50 Probanden die Überschneidung hinsichtlich einer diagnostizierten Thrombose. Bei 127 Probanden wurde von beiden eine TVT ausgeschlossen. In 23 Fällen wurde eine TVT vom PA übersehen, bedeutet wir erhielt ein falsch-negatives Ergebnis.

Phase II Validierung		FA		
		TVT	No-TVT	Total
PA	TVT	61	8	69
	No-TVT	14	117	131
	Total	75	125	200

Tabelle 14: Vierfeldertafel der TVT-Diagnose zwischen FA und PA in der Phase II (Validierungsphase)

In der Validierungsphase wurde bei 61 Probanden eine TVT sowohl vom FA als auch vom PA diagnostiziert. 117-mal wurde von beiden eine TVT ausgeschlossen.

In insgesamt 8 Fällen erhielten wir ein falsch-positives Ergebnis und in 14 Fällen ein falsch-negatives Ergebnis.

Phase I + II Gesamt		FA		
		TVT	No-TVT	Total
PA	TVT	111	8	119
	No-TVT	37	244	281
	Total	148	252	400

Tabelle 15: Vierfeldertafel der TVT-Diagnose zwischen FA und PA für die Gesamtkohorte (Trainings- und Validierungsphase)

Bezogen auf die Gesamtpopulation wurden insgesamt 111 Thrombosen vom PA und FA diagnostiziert und 244 von beiden ausgeschlossen. 8 mal lag ein falsch-positives Ergebnis vor, das heißt es wurde eine TVT vom PA beschrieben, wo keine war. In 37 Fällen wurde eine falsch-negative Diagnose gestellt, das bedeutet eine TVT wurde vom PA nicht erkannt.

Statistik - Training	Wert	unteres CI	oberes CI
Scheinbare Prävalenz	0,25	0,19	0,32
Wahre Prävalenz	0,36	0,30	0,44
Sensitivität	0,68	0,57	0,79
Spezifität	1,00	0,97	1,00
Positiver prädiktiver Wert	1,00	0,93	1,00
Negativer prädiktiver Wert	0,85	0,78	0,90
Positive Likelihood-Ratio	Inf	NaN	Inf
Negative Likelihood-Ratio	0,32	0,22	0,44
Falsch-positiver Anteil bei gesunden Personen	0,00	0,00	0,03
Falsch-negativer Anteil bei erkrankten Personen	0,32	0,21	0,43
Falsch-positiver Anteil für positive Testergebnisse	0,00	0,00	0,07
Falsch-negativer Anteil für negative Testergebnisse	0,15	0,10	0,22
Anteil korrekt klassifizierter Fälle	0,88	0,83	0,93

Tabelle 16: Zusammenfassung der statistischen Kennwerte der Vierfeldertafel für die Trainingsphase. Angegeben sind jeweils der Schätzwert sowie das untere und obere 95% Konfidenzintervall. Inf: positive unendlich; NaN: Keine Zahl.

Die vorliegenden Ergebnisse aus der Trainings- und Validierungsphase zeigen eine deutliche Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit der TVT-Diagnose durch den PA im Vergleich zur FA-Referenz nach dem Training.

Trainingsphase: Die scheinbare Prävalenz (Anteil der positiv getesteten Personen) lag bei 25 % (0,19 - 0,32), während die wahre Prävalenz (tatsächlich erkrankte Personen) bei 36 % (0,30 - 0,44) lag. Die Sensitivität (Erkennungsrate der Erkrankten) lag bei 68 % (0,57 - 0,79), und die Spezifität (Erkennungsrate der Gesunden) war mit 100 % (0,97 - 1,00) perfekt. Der positive prädiktive Wert (Anteil der tatsächlich erkrankten Personen bei positivem Testergebnis) betrug 100 % (0,93 - 1,00), während der negative prädiktive Wert (Anteil der tatsächlich gesunden Personen bei negativem Testergebnis) bei 85 % (0,78 - 0,90) lag. Die falsch-positiven Ergebnisse (falsch positive Testergebnisse bei Gesunden) lagen bei 0 %, und der Anteil der falsch-negativen Ergebnisse (falsch negative Testergebnisse bei Erkrankten) betrug 32 % (0,21 - 0,43). Insgesamt waren 88 % (0,83 - 0,93) der Fälle korrekt klassifiziert.

Statistik - Validierung	Wert	unteres CI	oberes CI
Scheinbare Prävalenz	0,34	0,28	0,42
Wahre Prävalenz	0,38	0,31	0,45
Sensitivität	0,81	0,71	0,89
Spezifität	0,94	0,88	0,97
Positiver prädiktiver Wert	0,88	0,78	0,95
Negativer prädiktiver Wert	0,89	0,83	0,94
Positive Likelihood-Ratio	12,71	6,44	25,06
Negative Likelihood-Ratio	0,20	0,12	0,32
Falsch-positiver Anteil bei gesunden Personen	0,06	0,03	0,12
Falsch-negativer Anteil bei erkrankten Personen	0,19	0,11	0,29
Falsch-positiver Anteil für positive Testergebnisse	0,12	0,05	0,22
Falsch-negativer Anteil für negative Testergebnisse	0,11	0,06	0,17
Anteil korrekt klassifizierter Fälle	0,89	0,84	0,93

Tabelle 17: Zusammenfassung der statistischen Kennwerte der Vierfeldertafel für die Validierungsphase. Angegeben sind jeweils der Schätzwert sowie das untere und obere 95% Konfidenzintervall

Validierungsphase: In der Validierungsphase stieg die scheinbare Prävalenz auf 34 % (0,28 - 0,42), und die wahre Prävalenz lag bei 38 % (0,31 - 0,45). Die Sensitivität verbesserte sich auf 81 % (0,71 - 0,89), und die Spezifität sank leicht auf 94 % (0,88 - 0,97). Der positive prädiktive Wert lag bei 88 % (0,78 - 0,95), und der negative prädiktive Wert verbesserte sich auf 89 % (0,83 - 0,94). Die falsch-positiven Ergebnisse stiegen auf 6 % (0,03 - 0,12), während die falsch-negativen Ergebnisse auf 19 % (0,11 - 0,29) sanken.
Insgesamt wurden in der Validierungsphase 89 % (0,84 - 0,93) der Fälle korrekt klassifiziert.

4.7.1 Zusammenfassung

Das Training führte zu einer verbesserten Sensitivität in der Validierungsphase (von 68 % auf 81 %), während die Spezifität, obwohl leicht gesunken, immer noch hoch blieb (94 %). Der positive prädiktive Wert war stabil, und die korrekt klassifizierten Fälle stiegen von 88 % auf 89 %. Dies zeigt, dass die PA-Diagnose nach dem Training eine höhere Genauigkeit und Zuverlässigkeit erreicht hat und die Diagnoseleistung insgesamt verbessert wurde.

4.7.2 Lerneffekt

Als nächstes wurde untersucht, inwieweit sich ein Lerneffekt beobachten lässt. Hierzu wurden die falsch-positiven, die falsch-negativen und die Gesamtheit der falsch-positiven und falsch-negativen Diagnosen über die „Zeit“ betrachtet. In einer ersten Betrachtung wurde die Häufigkeit der Diskordanz für unterschiedliche Intervalle bestimmt und anschließend untereinander verglichen.

4.7.3 Betrachtung der Gesamt-Diskordanz

Mit Blick auf die Gesamtheit aller Diskordanzen wird mit kleinen Schwankungen ein geringer und statistisch nicht signifikanter Rückgang aller Diskordanzen in der Validierungsphase im Vergleich zur Trainingsphase sichtbar.

Dies gilt sowohl für die direkte Gegenüberstellung der Trainings- und Validierungsphase wie auch für die Unterteilung in 4 bzw. 6 chronologische Gruppen.

4.7.4 Betrachtung der Falsch-Negativen Diskordanz

Betrachtet man die falsch-negativen Diskordanzen, sieht man auf die Gesamtpopulation bezogen einen Rückgang der Diskordanzen von 12 % in der Trainingsphase auf ca. 7,5 % in der Validierungsphase, welche allerdings nicht signifikant ist.

Dieser Trend wird deutlicher, wenn man die die Unterteilung in 4 bzw. 6 Gruppen untersucht. Hier fällt auf, dass die Häufigkeit von falsch-negativen Diskordanzen initial mit ca. 15 % (4 Gruppen) und 18 % (6 Gruppen) recht hoch ist. Die Häufigkeit am Ende der Studie beträgt hingegen nur noch 4 % (4 Gruppen) und 5 % (6 Gruppen). Allerdings wird die Abnahme der Häufigkeit erst in der Gruppe V2 (4 Gruppen) und V2, V3 (6 Gruppen) signifikant.

Auch in T2 kann man eine nicht signifikante Abnahme beobachten, die anschließend aber mit dem Wechsel zur Validierungsphase wieder ansteigt.

Insgesamt konnte ein statistisch signifikanter Rückgang in der Häufigkeit der falsch-negativen TVT-Diagnosen festgestellt werden.

4.7.5 Betrachtung der Falsch-Positiven Diskordanz

Betrachtet man die Häufigkeit der falsch-positiven Diskordanzen so fällt auf, dass diese während der Trainingsphase durchgehend 0 % war. In der Validierungsphase hingegen steigt die Häufigkeit der falsch-positiven Diskordanzen auf 3 - 4 % an. Dieser Anstieg wird in V1, V2, und V3 statistisch signifikant.

Insgesamt konnte ein statistisch signifikanter Anstieg in der Häufigkeit der falsch-positiven TVT-Diagnosen festgestellt werden.

Tabelle 18 fasst die Ergebnisse der logistischen Regression zusammen. Hier wird untersucht, ob es eine Beziehung zwischen der Häufigkeit eines binären Ereignisses (Alle Diskordanzen, Falsch-negative Diskordanzen, und Falsch-positiven Diskordanzen) und einer beschreibenden Variable gibt. Bei dieser beschreibenden Variable handelt es sich je nach Modell entweder um

die sequentielle Nummer des Patienten (Modell 1), oder eine Zeitkategorie (Modell 2: T1, V1; Modell 3: T1, T2, V1, V2 bzw. Modell 4: T1, T2, T3, V1, V2, V3).

Für die FN+FP-Diskordanzen lässt sich keine Assoziation zwischen dem binären Outcome und einer Zeitvariable finden.

Für die FN-Diskordanzen lässt sich ein signifikanter Zusammenhang in Modell 1, Modell 3, und Modell 4 zeigen. Speziell in Modell 3 und Modell 4 zeigt sich eine signifikante Abnahme des OR in der Validierungsphase. Die Ergebnisse der logistischen Regression stehen im Einklang mit den Ergebnissen in Abbildung 5.

Für die FP-Diskordanzen lässt sich ein signifikanter Zusammenhang in Modell 1 und Modell 4 zeigen. In Modell 3 lässt sich ausschließlich ein nicht signifikanter Trend beobachten. In Modell 4 zeigt sich eine signifikante Zunahme des OR in V3 und V4. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Ergebnissen in Abbildung 5.

4.7.6 Zusammenfassung

Insgesamt lässt sich ein signifikanter Lerneffekt des PA in der korrekten Diagnose der TVT erkennen. Zwar nimmt die Häufigkeit falsch-positiver Befunde des PA im Laufe der Studie zu, allerdings bleibt die Zunahme hinter der deutlichen Reduktion der falsch-negativen Befunde zurück, sodass sich ein insgesamt positiver Lerneffekt ergibt.

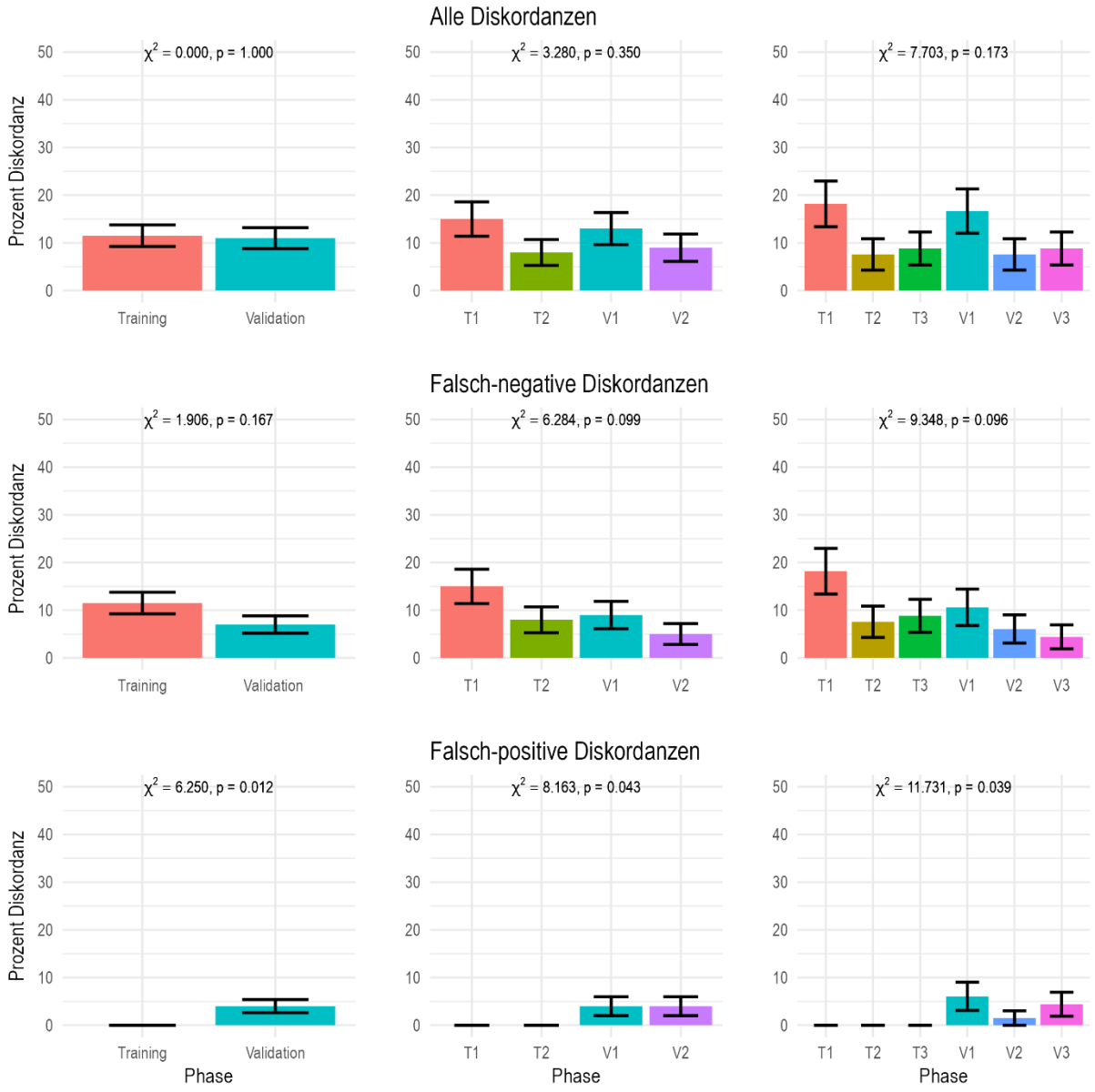


Abbildung 5: Zusammenfassung und Vergleich der Diskordanz im Verlauf der Studie. In der oberen Reihe ist die Häufigkeit aller Diskordanzen zwischen FA und PA aufgeführt. In der mittleren Reihe die Häufigkeit der Falsch-Negativen Konkordanzen, und in der unteren Reihe die Häufigkeit der Falsch-Positiven Konkordanzen. Die zeitliche Gruppierung erfolgte in der linken Spalte einmal zwischen der Trainingskohorte und der Validierungskohorte. In der mittleren und linken Spalte wurden vier und sechs Zeitgruppen gebildet.

Diskordanz	Model	Variable	Referenz	OR	Standard-Fehler	Statistik	P-Wert	Unteres-KI	Oberes-KI	Bemerkung
FP und FN	1	Patient	Patient 1	0,999	0,001	-1,102	0,270	0,996	1,001	
FP und FN	2	Validation	Training	0,951	0,317	-0,158	0,874	0,509	1,773	
FP und FN	3	Training T2	Training T1	0,493	0,463	-1,529	0,126	0,190	1,194	
FP und FN	3	Validation V1	Training T1	0,847	0,408	-0,407	0,684	0,375	1,888	

FP und FN	3	Validation V2	Training T1	0,560	0,448	-1,293	0,196	0,225	1,327	
FP und FN	4	Training T2	Training T1	0,369	0,564	-1,768	0,077	0,111	1,064	
FP und FN	4	Training T3	Training T1	0,435	0,534	-1,558	0,119	0,143	1,201	
FP und FN	4	Validation V1	Training T1	0,900	0,459	-0,229	0,819	0,361	2,224	
FP und FN	4	Validation V2	Training T1	0,369	0,564	-1,768	0,077	0,111	1,064	
FP und FN	4	Validation V3	Training T1	0,435	0,534	-1,558	0,119	0,143	1,201	
FN	1	Patient	Patient 1	0,997	0,001	-2,383	0,017*	0,994	0,999	
FN	2	Validation	Training	0,579	0,355	-1,539	0,124	0,283	1,149	
FN	3	Training T2	Training T1	0,493	0,463	-1,529	0,126	0,190	1,194	
FN	3	Validation V1	Training T1	0,560	0,448	-1,293	0,196	0,225	1,327	
FN	3	Validation V2	Training T1	0,298	0,538	-2,251	0,024*	0,094	0,806	
FN	4	Training T2	Training T1	0,369	0,564	-1,768	0,077	0,111	1,064	
FN	4	Training T3	Training T1	0,435	0,534	-1,558	0,119	0,143	1,201	
FN	4	Validation V1	Training T1	0,534	0,512	-1,227	0,220	0,187	1,427	
FN	4	Validation V2	Training T1	0,290	0,607	-2,039	0,041*	0,078	0,888	
FN	4	Validation V3	Training T1	0,208	0,671	-2,342	0,019*	0,046	0,694	
FP	1	Patient	Patient 1	0,008	0,003	2,292	0,024*	0,001	0,014	Lasso
FP	2	Validation	Training	8,163	12,452	0,656	0,547	-58,063	26,808	Lasso
FP	3	Training T2	Training T1	-0,979	25,741	-0,038	0,955	6,041	2.026,730	Lasso
FP	3	Validation V1	Training T1	7,625	13,461	0,566	0,116	-38,870	561,617	Lasso
FP	3	Validation V2	Training T1	7,625	13,461	0,566	0,116	-38,870	561,616	Lasso
FP	4	Training T2	Training T1	-0,009	2,520	-0,003	0,994	37,099	Inf	Lasso
FP	4	Training T3	Training T1	-0,027	2,512	-0,011	0,988	18,020	Inf	Lasso
FP	4	Validation V1	Training T1	3,598	1,857	1,938	0,007*	21,770	Inf	Lasso
FP	4	Validation V2	Training T1	2,243	2,153	1,042	0,014*	19,620	Inf	Lasso

FP	4	Validation V3	Training T1	3,267	1,884	1,734	0,008*	21,433	Inf	Lasso

Tabelle 18: Zusammenfassung der Ergebnisse der logistischen Regression zur Untersuchung des Lerneffektes. OR: Odds-Ratio; FP: Falsch-Positiv; FN: Falsch-Negativ

5 Diskussion

Die Kompressionssonografie der tiefen Beinvenen als Diagnostik der ersten Wahl hat sich weltweit etabliert, unterschiedlich ist jedoch die Auswahl der Untersucher sowie die Untersuchungsprotokolle. Einerseits werden sowohl spezialisierte Ärzte als auch spezialisiertes Assistenzpersonal eingesetzt, andererseits beschränkt sich die Kompressionssonografie auf Leiste und Oberschenkel bis zur Kniekehle oder bezieht das gesamte Bein ein. In Deutschland wird die Kompressionssonografie traditionell von Ärzten als vollständige Kompressionssonografie von Ober- und Unterschenkel durchgeführt, der Fokus dieser Arbeit liegt auf der Überwachung einer strukturierten Einarbeitung eines Physician Assistant in die vollständige Kompressionssonografie.

5.1 Interpretation der Ergebnisse

Unsere erste Hypothese, nämlich dass ein eingearbeiteter Physician Assistant (PA) in der Lage ist das Vorliegen einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT) nicht schlechter als ein Facharzt (FA) zu diagnostizieren, konnte mit einer guten bis sehr guten Übereinstimmung gezeigt werden.

Die diagnostische Übereinstimmung zwischen PA und FA war unabhängig von Ödem oder einem hohen Body-Mass-Index, beides Faktoren, die die Untersuchung deutlich erschweren.

Das mituntersuchte asymptomatische Bein zeigte in 13,8 % ebenfalls eine Thrombose.

Der PA zeigte während der ersten Phase, in welcher er vom FA trainiert wurde, einen relevanten Lerneffekt. Die falsch negativen Befunde, welche klinisch die höchste Relevanz haben, gingen im Verlauf deutlich zurück. Die Ergebnisse zeigen die Bedeutung der Trainingsphase für die Verbesserung der diagnostischen Qualität.

5.2 Vergleich mit bestehender Literatur

Sowohl in den USA als auch in einigen europäischen Ländern wird zum Ausschluss einer tiefen Beinvenenthrombose ein fokussierter Kompressionsultraschall (POCUS) der Venen durchgeführt (Arun Nagdev MD 2023). Das Verfahren wurde als sicher für die Akutsituation nachgewiesen (Bernardi et al. 2008) und da es weniger komplex ist als der vollständige Kompressionsultraschall (CCUS) ist es weit verbreitet. Nachteilig ist die Notwendigkeit einer

zweiten Untersuchung, da es bei einer distalen Thrombose zu einem appositionellen Wachstum der Thromben kommen kann (Diagnostik und Therapie der tiefen Venenthrombose und Lungenembolie – AWMF-S2k-Leitlinie 2023).

Unabhängig von der Art der Kompressionssonografie (POCUS oder CCUS) ist eine Einarbeitung des Personals notwendig. Das American College of Emergency Physicians hat einen entsprechenden Einarbeitungsplan etabliert, welcher zunächst einen theoretischen Teil, gefolgt von supervidierten Untersuchungen beinhaltet (Arun Nagdev MD 2023). Eine vergleichbare Ausbildung findet in Großbritannien statt, insgesamt sind diese Programme allerdings extrem zeitaufwendig, sodass sich die Frage nach der tatsächlich benötigten Anzahl an Untersuchungen zur Erlangung einer ausreichenden Sicherheit stellt.

Ohne Einarbeitung ist auch für notfallmedizinisch tätige Ärzte, die keine Erfahrung in der Kompressionssonografie haben, die Untersuchung nicht mit ausreichender Sicherheit durchführbar (Fox et al. 2010). Man darf also nicht den Status Arzt als gleichbedeutend mit einer validen Diagnostik ansehen.

In unserer Studie konnten wir nach einer supervidierten Einarbeitung an 100 Patienten (also 200 untersuchten Beinen) eine gute bis sehr gute Übereinstimmung zwischen dem PA und dem FA nachweisen. In den meisten Studien ist die Einarbeitung als Zeitspanne angegeben, so dass der Vergleich etwas erschwert ist. So konnten Mumoli et al nach einem dreimonatigen Training von Krankenschwestern im POCUS eine Sensitivität von 84,4 % sowie eine Spezifität von 97,0% für die Diagnose einer tiefen Beinvenenthrombose zeigen (Mumoli et al. 2014). Auch Allgemeinärzte zeigten nach einem Training von zwei Monaten gute Resultate, sodass sich rückschließen lässt, dass die Einarbeitung in dieses spezielle Verfahren eine größere Relevanz hat als die primäre Ausbildung des Ultraschallers (Mumoli et al. 2017). In der Notfallmedizin tätige Ärzte sind oftmals die primären Ansprechpartner bei Verdacht auf tiefe Beinvenenthrombosen, da sie 24/7 in den Notfallambulanzen als Ansprechpartner zur Verfügung stehen. In zahlreichen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass sie rasch und gut in den POCUS eingearbeitet werden können, ebenso wie im Rahmen unserer Untersuchung der PA (Prager 2016; Pedraza García et al. 2018). Die Geschwindigkeit, in der eine suffiziente Einarbeitung erfolgt, scheint aber auch von der Vorerfahrung der Untersucher abzuhängen. So konnte gezeigt werden, dass im Ultraschall weniger erfahrene Ärzte nach vergleichbarem Training schlechtere Übereinstimmung mit den Fachärzten auswiesen als Ärzte mit Vorerfahrung im Ultraschall (Hercz et al. 2024).

Leider ist aus der Literatur nicht zu entnehmen, ob es im zeitlichen Verlauf einen Lerneffekt gibt. Innerhalb unserer Studie konnten wir einen solchen deutlich nachweisen. Vor allem innerhalb des ersten Drittels der Einarbeitungsphase war dieser sehr deutlich. Falsch negative Untersuchungen, welche ja die größte Relevanz besitzen, da die Patienten der Gefahr einer aszendierenden Thrombose mit konsekutiver Lungenembolie ausgesetzt sind, nahmen deutlich ab. Hinweis auf einen Effekt einer kurzen Supervision bzw. einer sehr kurzen Einarbeitung lassen sich jedoch in der Literatur finden. Bei sehr kurzem Training konnte beispielsweise nur eine Sensitivität von 85% und eine Spezifität von 88% nachgewiesen werden (Javaudin et al. 2020). Eine weitere Untersuchung konnte zeigen, dass die Übereinstimmung bei einfachen Verfahren (POCUS 2-Punkt) im Vergleich mit komplexeren Verfahren (POCUS Untersuchung Leiste bis Knie) höher ist (95,8 % versus 92,3 %), was für die Notwendigkeit einer längeren Einarbeitung bei komplexeren Verfahren spricht (Situ-LaCasse et al. 2019). Interessanterweise kam es in der ersten Phase der nicht mehr supervidierten Tätigkeit des PA zu einer etwas schlechteren Übereinstimmung der Resultate von PA und FA. Dies führen wir auf eine gewisse Unsicherheit des PA zurück, der ja jetzt ohne Supervisor entscheiden musste, ob er eine Thrombose diagnostiziert oder nicht. Die Rate der falschen Befunde war jedoch im Vergleich mit der frühen Einarbeitung deutlich geringer und im zeitlichen Verlauf war dann eine deutliche Reduktion mit schließlich Werten fast im Bereich des langjährig erfahrenen Arztes zu sehen. Dies führen wir auf eine zunehmende Sicherheit in dem gesamten Verfahren zurück.

Eine weitere Beobachtung war, dass der PA richtig erkannt hat, dass eine Thrombose vorlag, diese jedoch einem falschen Venensegment zugeordnet hat. Die in Deutschland propagierte CCUS ist sicherlich deutlich komplexer, vor allem in Bezug auf die richtige Zuordnung der Venen (Schellong 2004). Da im Falle eines positiven Befundes jedoch immer eine ergänzende fachärztliche Untersuchung aufgrund der therapeutischen Konsequenzen erfolgen sollte, sehen wir dies nicht als problematisch an. Auch in dem komplexeren Verfahren des CCUS konnten wir bei Patienten mit hohem BMI und deutlichen Ödemen eine sehr gute Übereinstimmung zwischen PA und FA zeigen, so dass wir das Untersuchungsverfahren als für einen PA mit 100 supervidierten Untersuchungen zur Einarbeitung als valide einstufen würden.

Ein weiterer immer wieder diskutierter Befund ist die Notwendigkeit der Untersuchung des asymptomatischen Beines. Nach Literaturangaben findet sich im nicht-symptomatischen Bein in 5-10 % der Fälle eine Thrombose (Le Gal et al. 2015). Da die aktuelle Therapie bei Nachweis einer Thrombose im asymptomatischen Bein nicht beeinflusst wird, verzichten jedoch viele Untersucher auf eine Untersuchung des asymptomatischen Beines. Im Rahmen unserer Untersuchung konnten wir in 13,8 % (FA) bzw. 8,4 % (PA) eine Thrombose nachweisen. Dies

unterstützt die Forderung der Leitlinie das asymptomatische Bein mitzuuntersuchen (Diagnostik und Therapie der tiefen Venenthrombose und Lungenembolie – AWMF-S2k-Leitlinie 2023). So soll die Gefahr minimiert werden, dass man nicht bekannte postthrombotische Residuen zu einem späteren Zeitpunkt als Rezidivthrombose wertet. Dies würde eine andere Langzeittherapie mit Antikoagulanzien bedeuten, welche jedoch eventuell nicht indiziert wären. Über eine beidseitige Untersuchung kann somit ein unnötiges erhöhtes Blutungsrisiko im Langzeitverlauf vermieden werden.

5.3 Stärken und Schwächen der Studie

Es handelt sich unseres Wissens um die erste Studie, die die Validität einer kompletten Kompressionssonografie bei Verdacht auf tiefe Beinvenenthrombose durch Assistenzpersonal untersucht hat. Sowohl für die Untersuchung an sich als auch für die Anzahl der zu fordernden Untersuchungen im Falle einer Einarbeitung konnten valide Aussagen getroffen werden.

Da für die Untersuchung der Patienten die Anwesenheit des PA und des FA notwendig war, wurden nicht konsekutiv alle Patienten eingeschlossen, die sich in unserem Zentrum vorgestellt haben. Dies könnte zu einem Bias geführt haben. Des Weiteren handelt es sich um eine Studie in nur einem Zentrum mit einem FA und einem PA, was die Aussagekraft schmälert.

Die Studie war für eine valide Aussage von Subgruppenanalysen nicht ausreichend gepowert, somit konnte beispielsweise ein Einfluss durch BMI und Schmerz nicht weiter interpretiert werden.

Die Studie orientiert sich an den STARD-2015 Kriterien. Gleicht man die Studie mit den STARD-2015-Kriterien ab zeigt sich, dass der überwiegende Teil der Anforderungen erfüllt ist; lediglich die nachfolgend genannten Punkte treffen auf das vorliegende Studiendesign nicht zu.

Da die Fragestellung ausschließlich eine dichotome Klassifikation („Thrombose vorhanden“ bzw. „Thrombose nicht vorhanden“) vorsah, konnten indeterminierte oder unklare Ergebnisse des Index-Tests oder des Referenzstandards (STARD-Punkt 15) nicht auftreten. Alle Untersuchungen führten zu einer eindeutigen Zuordnung. Zudem lagen vollständige Datensätze vor (vgl. Studienprotokoll), sodass keine fehlenden oder unvollständigen Daten im Sinne von STARD-Punkt 16 entstanden.

STARD-Punkt 21b ist für die vorliegende Untersuchung ebenfalls nicht relevant, da keine alternativen Diagnosen erhoben oder bewertet wurden. Eine Nachuntersuchung oder ein bildgebendes Follow-up war nicht Bestandteil des Studienkonzepts, weshalb auch STARD-

Punkt 23 nicht zutrifft. Aufgrund der rein nicht-invasiven Untersuchungsmethode traten keine behandlungs- oder testbedingten Nebenwirkungen auf, sodass STARD-Punkt 25 entfällt.

Da die Studie nicht in einem öffentlichen Studienregister hinterlegt wurde, liegt keine Registrierungsnummer gemäß STARD-Punkt 28 vor. Vor Beginn der Datenerhebung wurde jedoch ein Ethikantrag bei der Ethikkommission der Universität Marburg eingereicht, und die Studie wurde erst nach Erhalt des positiven Votums (Az.: 140/22) durchgeführt.

Unterstützt wurde die Arbeit durch das Zentrum für klinische Forschung in Kassel.

5.4 Implikationen für die klinische Praxis

Da es im Falle einer übersehenen Thrombose durch eine aus Personalmangel nicht durchgeführte Untersuchung zu fatalen Folgen kommen kann, wäre nach weiteren bestätigenden Studien die Delegation dieser Leistung zumindest teilweise sinnvoll.

Zur Unterstützung des ärztlichen Personals ist die Delegation ärztlicher Leistungen im Falle einer Kompressionssonografie der tiefen Beinvenen nach entsprechender Einarbeitung möglich. So könnte vielen Patienten schneller und effektiver geholfen und die unnötige Gabe von risikobehafteten Antikoagulanzien vermieden werden.

6 Zusammenfassung

Ziel der Studie war es herauszufinden, ob ein Physician Assistant nach einer supervidierten Untersuchung von insgesamt 100 Probanden (Trainingsphase) einem erfahrenen Facharzt nicht unterlegen ist im Hinblick auf die Diagnose einer tiefen Beinvenenthrombose, sei es der Nachweis oder Ausschluss dieser.

Eingeschlossen wurden insgesamt 200 Probanden mit dem klinischen Verdacht auf eine tiefe Beinvenenthrombose.

Wir verglichen die Untersuchungsergebnisse der Trainingsphase, in der 100 Probanden vom PA unter Aufsicht und mit Anleitung des FA untersucht wurden mit den Ergebnissen der Validierungsphase, in der weitere 100 Probanden untersucht wurden. In dieser Phase wurden die Patienten zwar ebenfalls von beiden untersucht, aber dieses Mal unabhängig voneinander.

Bezogen auf den primären Endpunkt wurde eine signifikante Übereinstimmung erzielt. Damit wurde eine Nicht-Unterlegenheit des PA nach entsprechender Einarbeitung belegt.

Insgesamt lässt sich über die gesamte Zeit ein signifikanter Lerneffekt des PA in der Diagnose der tiefen Beinvenenthrombose dokumentieren, vor allem nimmt mit der Zeit die Anzahl an falsch-negativen Befunden ab.

7 Ausblick auf zukünftige Forschung

Das Ziel dieser Studie war zu zeigen, dass ein PA nach entsprechender Einarbeitung einem FA nicht unterlegen ist im Hinblick auf die Diagnose bzw. den Ausschluss einer TVT mittels kompletter Kompressionssonografie des gesamten Beines (CCUS). Für den Point-of-Care-Ultraschall (POCUS) konnte dies bereits nachgewiesen werden, dieser erfordert jedoch zwingend eine Nachuntersuchung.

Zur Validierung der Ergebnisse wären Untersuchungen an größeren Kollektiven, prospektiv, konsekutiv mit mehreren Untersuchern notwendig. Zur größeren Objektivität am besten multizentrisch, um die Ergebnisse generalisieren zu können. Hiermit wäre nach den STARD-Kriterien auch eine externe Validität gegeben. Sollte sich dabei bestätigen, dass die CCUS auch durch entsprechend eingearbeitetes Assistenzpersonal sicher durchzuführen ist, wäre eine zeit- und kostensparende Untersuchung von deutlich mehr Patienten möglich. Dies ist vor dem Hintergrund der Gefährlichkeit einer nicht zeitnah diagnostizierten tiefen Beinvenenthrombose von Bedeutung.

8 Literaturverzeichnis

Amin, Elham E.; Bistervels, Ingrid M.; Meijer, Karina; Tick, Lidwine W.; Middeldorp, Saskia; Mostard, Guy et al. (2018): Reduced incidence of vein occlusion and postthrombotic syndrome after immediate compression for deep vein thrombosis. In: *Blood* 132 (21), S. 2298–2304. DOI: 10.1182/blood-2018-03-836783.

Arpaia, Guido; Cimminiello, Claudio; Mastrogiacomo, Ornella; Gaudenzi, Egidio de (2007): Efficacy of elastic compression stockings used early or after resolution of the edema on recanalization after deep venous thrombosis: the COM.PRE Trial. In: *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis* 18 (2), S. 131–137. DOI: 10.1097/MBC.0b013e328011f2dd.

Arun Nagdev MD (2023): Ultrasound Guidelines: Emergency, Point-of-Care, and Clinical Ultrasound Guidelines in Medicine.

Barco, Stefano; Mahmoudpour, Seyed Hamidreza; Valerio, Luca; Klok, Frederikus A.; Münzel, Thomas; Middeldorp, Saskia et al. (2020): Trends in mortality related to pulmonary embolism in the European Region, 2000-15: analysis of vital registration data from the WHO Mortality Database. In: *The Lancet. Respiratory medicine* 8 (3), S. 277–287. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30354-6.

Bernardi, Enrico; Camporese, Giuseppe; Büller, Harry R.; Siragusa, Sergio; Imberti, Davide; Berchio, Arrigo et al. (2008): Serial 2-point ultrasonography plus D-dimer vs whole-leg color-coded Doppler ultrasonography for diagnosing suspected symptomatic deep vein thrombosis: a randomized controlled trial. In: *JAMA* 300 (14), S. 1653–1659. DOI: 10.1001/jama.300.14.1653.

Bhatt, Meha; Braun, Cody; Patel, Payal; Patel, Parth; Begum, Housne; Wiercioch, Wojtek et al. (2020): Diagnosis of deep vein thrombosis of the lower extremity: a systematic review and meta-analysis of test accuracy. In: *Blood advances* 4 (7), S. 1250–1264. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000960.

Bundesärztekammer - Positionspapier (2025): Physician Assistance – ein etabliertes Berufsbild im Gesundheitswesen. Online verfügbar unter https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/BAEK/Gesundheitsfachberufe/Physician_Assistance_Papier_.2025_.pdf.

Der Internist Juni 2022, Band 63, Heft 6, Seite 607.

Deutsche Gesellschaft für Physician Assistants e.V. (Hg.): Das Berufsbild Physician Assistance (PA). Online verfügbar unter https://www.pa-deutschland.de/berufsbild, zuletzt geprüft am 11.10.2025.

Deutsche Gesellschaft für Physician Assistants e.V. (Hg.): Das Studium Physician Assistance (B.Sc. & M.Sc.). Online verfügbar unter https://www.pa-deutschland.de/studium, zuletzt geprüft am 11.10.2025.

Diagnostik und Therapie der tiefen Venenthrombose und Lungenembolie – AWMF-S2k-Leitlinie (2023). Online verfügbar unter https:/register.awmf.org/de/leitlinien/detail/065-002., zuletzt geprüft am 13.10.2025.

Fox, J. Christian; Anderson, Craig L.; Ahmed, Suleman S.; McDonough, Joanne; Wiechmann, Warren; Waters, Michael et al. (2010): Effect of a medical student emergency ultrasound clerkship on number of emergency department ultrasounds. In: *The western journal of emergency medicine* 11 (1), S. 31–34.

Hach-Wunderle, Viola; Bauersachs, Rupert; Gerlach, Horst-Eberhard; Eberle, Sonja; Schellong, Sebastian; Riess, Hanno et al. (2013): Post-thrombotic syndrome 3 years after deep venous thrombosis in the Thrombosis and Pulmonary Embolism in Out-Patients (TULIPA) PLUS Registry. In: *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders* 1 (1), S. 5–12. DOI: 10.1016/j.jvsv.2012.07.003.

Heit, John A. (2015): Epidemiology of venous thromboembolism. In: *Nature reviews. Cardiology* 12 (8), S. 464–474. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.83.

Hercz, Daniel; Mechanic, Oren J.; Varella, Marcia; Fajardo, Francisco; Levine, Robert L. (2024): Ultrasound Performed by Emergency Physicians for Deep Vein Thrombosis: A Systematic Review. In: *The western journal of emergency medicine* 25 (2), S. 282–290. DOI: 10.5811/westjem.18125.

Javaudin, François; Seon, Julie; Le Bastard, Quentin; Cabiot, Astrid; Pes, Philippe; Arnaudet, Idriss et al. (2020): Evaluation of short training session for venous limited compression ultrasonography: prospective multicenter study. In: *The ultrasound journal* 12 (1), S. 5. DOI: 10.1186/s13089-020-0155-2.

Kahn, S. R.; Shapiro, S.; Ducruet, T.; Wells, P. S.; Rodger, M. A.; Kovacs, M. J. et al. (2014): Graduated compression stockings to treat acute leg pain associated with proximal DVT. A

randomised controlled trial. In: *Thrombosis and haemostasis* 112 (6), S. 1137–1141. DOI: 10.1160/th14-05-0430.

Kahn, Susan R.; Shrier, Ian; Julian, Jim A.; Ducruet, Thierry; Arsenault, Louise; Miron, Marie-José et al. (2008): Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. In: *Annals of internal medicine* 149 (10), S. 698–707. DOI: 10.7326/0003-4819-149-10-200811180-00004.

Koo, Terry K.; Li, Mae Y. (2016): A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. In: *Journal of chiropractic medicine* 15 (2), S. 155–163. DOI: 10.1016/j.jcm.2016.02.012.

Le Gal, G.; Robert-Ebadi, H.; Carrier, M.; Kearon, C.; Bounameaux, H.; Righini, M. (2015): Is it useful to also image the asymptomatic leg in patients with suspected deep vein thrombosis? In: *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 13 (4), S. 563–566. DOI: 10.1111/jth.12851.

Limone, Brendan L.; Hernandez, Adrian V.; Michalak, Daniel; Bookhart, Brahim K.; Coleman, Craig I. (2013): Timing of recurrent venous thromboembolism early after the index event: a meta-analysis of randomized controlled trials. In: *Thrombosis research* 132 (4), S. 420–426. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.08.003.

Ludwig, Malte; Rieger, Johannes; Ruppert, Volker (2010): Gefäßmedizin in Klinik und Praxis. Leitlinienorientierte Angiologie, Gefäßchirurgie und interventionelle Radiologie. 2., kompl. überarb. und aktualis. Aufl. Stuttgart: Thieme. Online verfügbar unter http://ebooks.thieme.de/9783131101921/1.

Martin, Karlyn A.; Beyer-Westendorf, Jan; Davidson, Bruce L.; Huisman, Menno V.; Sandset, Per Morten; Moll, Stephan (2021): Use of direct oral anticoagulants in patients with obesity for treatment and prevention of venous thromboembolism: Updated communication from the ISTH SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation. In: *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 19 (8), S. 1874–1882. DOI: 10.1111/jth.15358.

Mumoli, Nicola; Vitale, Josè; Cocciolo, Massimo; Cei, Marco; Brondi, Barbara; Basile, Valentina et al. (2014): Accuracy of nurse-performed compression ultrasonography in the diagnosis of proximal symptomatic deep vein thrombosis: a prospective cohort study. In: *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 12 (4), S. 430–435. DOI: 10.1111/jth.12522.

Mumoli, Nicola; Vitale, Josè; Giorgi-Pierfranceschi, Matteo; Sabatini, Silvia; Tulino, Renato; Cei, Marco et al. (2017): General Practitioner-Performed Compression Ultrasonography for

Diagnosis of Deep Vein Thrombosis of the Leg: A Multicenter, Prospective Cohort Study. In: *Annals of family medicine* 15 (6), S. 535–539. DOI: 10.1370/afm.2109.

Nybo, Mads; Hvas, Anne-Mette (2017): Age-adjusted D-dimer cut-off in the diagnostic strategy for deep vein thrombosis: a systematic review. In: *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* 77 (8), S. 568–573. DOI: 10.1080/00365513.2017.1390783.

Pabinger, I.; Alt-Epping, B.; Demarmels Biasutti, F.; Langer, F.; Wörmann, B.; Riess, H. (2011): Venöse Thrombembolien bei Tumorpatienten. In: *Hamostaseologie* 31 (4), 281-90; quiz 291-2. DOI: 10.5482/ha-1174.

Pedraza García, Jorge; Valle Alonso, Joaquín; Ceballos García, Pedro; Rico Rodríguez, Francisca; Aguayo López, Miguel Ángel; Del Muñoz-Villanueva, María Carmen (2018): Comparison of the Accuracy of Emergency Department-Performed Point-of-Care-Ultrasound (POCUS) in the Diagnosis of Lower-Extremity Deep Vein Thrombosis. In: *The Journal of emergency medicine* 54 (5), S. 656–664. DOI: 10.1016/j.jemermed.2017.12.020.

Prager, Ross (2016): Point-of-care ultrasound in undergraduate medical education: A survey of University of British Columbia medical student attitudes.

Prandoni, Paolo; Kahn, Susan R. (2009): Post-thrombotic syndrome: prevalence, prognostication and need for progress. In: *British journal of haematology* 145 (3), S. 286–295. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07601.x.

Robert-Koch-Institut (Hg.) (2009): Venenerkrankungen der Beine. Unter Mitarbeit von Rabe E, Bauersachs R, Pannier F, List SM. Berlin (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 44).

Rogers, Mary A. M.; Levine, Deborah A.; Blumberg, Neil; Flanders, Scott A.; Chopra, Vineet; Langa, Kenneth M. (2012): Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. In: *Circulation* 125 (17), S. 2092–2099. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.084467.

Sartori, M.; Cosmi, B.; Legnani, C.; Favaretto, E.; Valdré, L.; Guazzaloca, G. et al. (2012): The Wells rule and D-dimer for the diagnosis of isolated distal deep vein thrombosis. In: *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 10 (11), S. 2264–2269. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04895.x.

Schellong, Sebastian M. (2004): Complete compression ultrasound for the diagnosis of venous thromboembolism. In: *Current opinion in pulmonary medicine* 10 (5), S. 350–355. DOI: 10.1097/01.mcp.0000136402.24828.0e.

Scheres, L. J. J.; Brekelmans, M. P. A.; Beenen, L. F. M.; Büller, H. R.; Cannegieter, S. C.; Middeldorp, S. (2017): Sex-specific differences in the presenting location of a first venous thromboembolism. In: *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 15 (7), S. 1344–1350. DOI: 10.1111/jth.13712.

Schouten, Henrike J.; Geersing, G. J.; Koek, H. L.; Zuithoff, Nicolaas P. A.; Janssen, Kristel J. M.; Douma, Renée A. et al. (2013): Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 346, f2492. DOI: 10.1136/bmj.f2492.

Situ-LaCasse, Elaine; Guirguis, Helpees; Friedman, Lucas; Patanwala, Asad E.; Cohen, Seth E.; Adhikari, Srikar (2019): Can emergency physicians perform extended compression ultrasound for the diagnosis of lower extremity deep vein thrombosis? In: *World journal of emergency medicine* 10 (4), S. 205–209. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2019.04.002.

Wells, Philip S.; Anderson, David R.; Rodger, Marc; Forgie, Melissa; Kearon, Clive; Dreyer, Jonathan et al. (2003): Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. In: *The New England journal of medicine* 349 (13), S. 1227–1235. DOI: 10.1056/NEJMoa023153.

Wells, Philip S.; Owen, Carolyn; Doucette, Steve; Fergusson, Dean; Tran, Huyen (2006): Does this patient have deep vein thrombosis? In: *JAMA* 295 (2), S. 199–207. DOI: 10.1001/jama.295.2.199.

Wendelboe, Aaron M.; Raskob, Gary E. (2016): Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. In: *Circulation research* 118 (9), S. 1340–1347. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306841.

Anhang

Anhang 1: Beschreibung der verwendeten Kennwerte der Vierfeldertafel

1. Scheinbare Prävalenz: Die scheinbare Prävalenz beschreibt den Anteil der Personen in einer getesteten Population, die im Test positiv auf die Erkrankung getestet wurden, unabhängig davon, ob sie tatsächlich erkrankt sind. Sie spiegelt wider, wie viele positive Ergebnisse ein Test liefert und kann durch die Anzahl der positiven Testergebnisse im Verhältnis zur Gesamtzahl der getesteten Personen berechnet werden. Eine hohe scheinbare Prävalenz kann auf einen häufigen Einsatz des Tests oder eine hohe Krankheitslast in der Population hinweisen.

2. Wahre Prävalenz: Im Gegensatz zur scheinbaren Prävalenz gibt die wahre Prävalenz den tatsächlichen Anteil der Personen an, die an der Erkrankung leiden. Diese Kennzahl ist entscheidend, um den tatsächlichen Gesundheitszustand einer Population zu verstehen. Sie wird ermittelt, indem die Anzahl der tatsächlich erkrankten Personen durch die Gesamtzahl der getesteten Personen geteilt wird. Eine hohe wahre Prävalenz deutet auf eine verbreitete Erkrankung hin.

3. Sensitivität: Die Sensitivität beschreibt, wie gut ein Test in der Lage ist, erkrankte Personen korrekt zu identifizieren. Sie gibt den Anteil der tatsächlich erkrankten Personen an, die im Test auch positiv getestet werden. Ein hoher Wert für die Sensitivität ist wünschenswert, da er darauf hinweist, dass der Test in der Lage ist, die meisten Erkrankungen zu erkennen und somit das Risiko von Fehldiagnosen zu verringern. Sie wird berechnet, indem die Anzahl der echten positiven Ergebnisse (kranke Personen, die positiv getestet wurden) durch die Summe aus echten positiven und falschen negativen Ergebnissen (kranke Personen, die negativ getestet wurden) geteilt wird.

4. Spezifität: Die Spezifität ist das Gegenstück zur Sensitivität und gibt an, wie gut ein Test gesunde Personen korrekt identifiziert. Sie beschreibt den Anteil der gesunden Personen, die im Test als nicht erkrankt erkannt werden. Eine hohe Spezifität ist wichtig, um sicherzustellen, dass gesunde Personen nicht fälschlicherweise als krank diagnostiziert werden. Diese Kennzahl wird ermittelt, indem die Anzahl der echten negativen Ergebnisse (gesunde Personen, die negativ getestet wurden) durch die Summe aus echten negativen und falschen positiven Ergebnissen (gesunde Personen, die positiv getestet wurden) geteilt wird.

5. Positiver prädiktiver Wert: Der positive prädiktive Wert (PPV) gibt an, wie hoch der Anteil der Personen mit einem positiven Testergebnis ist, die tatsächlich an der Erkrankung leiden.

Dieser Wert ist wichtig für die klinische Entscheidungsfindung, da er zeigt, wie zuverlässig ein positives Testergebnis ist. Ein hoher PPV bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit, tatsächlich erkrankt zu sein, bei einem positiven Ergebnis hoch ist. Er wird berechnet, indem die Anzahl der echten positiven Ergebnisse durch die Gesamtzahl der positiven Testergebnisse geteilt wird.

6. Negativer prädiktiver Wert: Der negative prädiktive Wert (NPV) beschreibt den Anteil der Personen mit einem negativen Testergebnis, die tatsächlich gesund sind. Ein hoher NPV ist entscheidend, um sicherzustellen, dass eine negative Diagnose zuverlässig ist. Dieser Wert wird ermittelt, indem die Anzahl der echten negativen Ergebnisse durch die Gesamtzahl der negativen Testergebnisse geteilt wird.

7. Positive Likelihood-Ratio: Die positive Likelihood-Ratio (LR+) gibt an, wie viel wahrscheinlicher ein positives Testergebnis bei einer erkrankten Person ist, im Vergleich zu einer gesunden Person. Ein hoher LR+ zeigt an, dass das Testergebnis stark darauf hinweist, dass die Person erkrankt ist. Er wird berechnet als das Verhältnis von Sensitivität zu (1 - Spezifität).

8. Negative Likelihood-Ratio: Die negative Likelihood-Ratio (LR-) zeigt an, wie viel weniger wahrscheinlich ein negatives Testergebnis bei einer erkrankten Person ist. Ein niedriger LR- bedeutet, dass ein negatives Testergebnis eine hohe Wahrscheinlichkeit für die Abwesenheit der Krankheit anzeigt. Er wird berechnet als (1 - Sensitivität) geteilt durch Spezifität.

9. Falsch-positiv-Rate bei gesunden Personen: Diese Rate beschreibt den Anteil der gesunden Personen, die fälschlicherweise als positiv getestet wurden. Eine hohe falsch-positive Rate kann darauf hindeuten, dass der Test nicht spezifisch genug ist und gesunde Personen irrtümlich als krank identifiziert werden.

10. Falsch-negativ-Rate bei erkrankten Personen: Diese Rate gibt den Anteil der erkrankten Personen an, die fälschlicherweise als negativ getestet wurden. Eine hohe falsch-negative Rate kann zu einer Unterdiagnose der Krankheit führen und ist ein Hinweis auf eine niedrige Sensitivität des Tests.

11. Falsch-positiv-Rate für positive Testergebnisse: Diese Rate beschreibt den Anteil der positiven Testergebnisse, die fälschlicherweise positiv sind. Sie wird ermittelt, indem die Anzahl der falschen positiven Ergebnisse durch die Gesamtzahl der positiven Testergebnisse geteilt wird. Eine hohe Rate kann die Glaubwürdigkeit des Tests in Frage stellen.

12. Falsch-negativ-Rate für negative Testergebnisse: Diese Rate gibt den Anteil der negativen Testergebnisse an, die fälschlicherweise negativ sind. Eine hohe Rate kann zu Fehldiagnosen führen und den Test weniger zuverlässig machen.

13. Richtig-klassifizierte Fälle (Genauigkeit): Der Anteil der insgesamt korrekt diagnostizierten Personen, einschließlich der richtig erkannten Erkrankten und der richtig erkannten Gesunden. Diese Kennzahl bietet einen Überblick über die Gesamtgenauigkeit des Tests und wird berechnet, indem die Summe der echten positiven und echten negativen Ergebnisse durch die Gesamtzahl der getesteten Personen geteilt wird. Eine hohe Genauigkeit zeigt, dass der Test sowohl erkrankte als auch gesunde Personen zuverlässig klassifizieren kann.

Anhang 2: Erhebungsbögen

Anhang 2.1: Anamnesebogen

Confidential

Anamnese

Record ID _____

Diabetes

Diabetes mellitus
◯ Nein
◯ Typ 1
◯ Typ 2
◯ Anderes

Erstdiagnose [Tag-Monat-Jahr (12-12-2012)] _____

Insulinpflichtig ◯ Ja ◯ Nein ◯ unbekannt

Autoimmunerkrankung

Autoimmunerkrankung ◯ Ja ◯ Nein ◯ unbekannt

Autoimmunerkrankung - welche Diagnose _____

Krebserkrankung

Krebserkrankung: ◯ Ja ◯ Nein ◯ unbekannt

Falls ja, tumorfrei seit wann: [MM.JJJJ (12.2012)] _____

Falls ja, Krebs Lokalisation: _____

Lebererkrankung

Lebererkrankung: ◯ Ja ◯ Nein ◯ unbekannt

Nierenerkrankung

Nierenerkrankung: ◯ Ja ◯ Nein ◯ unbekannt

Chronische Lungenerkrankung	
Chronische Lungenerkrankung:	◯ Ja ◯ Nein ◯ unbekannt

Familienanamnese	
Familienanamnese:	◯ Ja ◯ Nein ◯ unbekannt

Frühere Thrombose	
Frühere Thrombose:	◯ Ja ◯ Nein ◯ unbekannt

Schwangerschaft	
Schwangerschaft:	◯ Ja ◯ Nein ◯ unbekannt

Trauma	
Trauma in letzten 3 Monaten:	◯ Ja ◯ Nein ◯ unbekannt

OP	
OP in letzten 3 Monaten:	◯ Ja ◯ Nein ◯ unbekannt

Akute Erkrankungen	
Akute Erkrankungen in letzten 3 Monaten:	◯ Ja ◯ Nein ◯ unbekannt

Vorübergehende Immobilisierung	
Vorübergehende Immobilisierung in letzten 3 Monaten:	◯ Ja ◯ Nein ◯ unbekannt

Anhang 2.2: Patientenbogen

Confidential

Patient

Record ID _____

Pseudonymisierungscode: _____

Patientendaten

Erhebungsdatum _____

Überweisung / Vorstellung:
- ◯ Überweisung Hausarzt
- ◯ Überweisung Facharzt
- ◯ Konsil
- ◯ Vorstellung Rettungsdienst
- ◯ Eigeninitiative Patient
- ◯ Sonstiges

Geburtsdatum: _____

Alter: _____

Geschlecht
- ◯ Weiblich
- ◯ Männlich

Körpergröße [cm]: _____

Körpergewicht [kg]: _____

Thromboseinduzierende Medikamente

Thromboseinduzierende Medikation:	◯ Nein	◯ Ja	
Antikonzeptiva:	◯ Nein	◯ Ja	◯ unbekannt
Hormonersatztherapie:	◯ Nein	◯ Ja	◯ unbekannt
Tamoxifen:	◯ Nein	◯ Ja	◯ unbekannt
Erythopoetin:	◯ Nein	◯ Ja	◯ unbekannt
Krebsmedikation:	◯ Nein	◯ Ja	◯ unbekannt
Cortison:	◯ Nein	◯ Ja	◯ unbekannt

Ibuprofen:	◯ Nein ◯ Ja ◯ unbekannt
Olanzapin:	◯ Nein ◯ Ja ◯ unbekannt
Risperdal:	◯ Nein ◯ Ja ◯ unbekannt
Clozapin:	◯ Nein ◯ Ja ◯ unbekannt
Quetiapin:	◯ Nein ◯ Ja ◯ unbekannt

Thromboseinhibierende Medikamente

Thromboseinhibierende Medikation:	◯ Nein ◯ Ja
Heparin:	◯ Nein ◯ Ja ◯ unbekannt
NOAK:	◯ Nein ◯ Ja ◯ unbekannt
Vitamin K Antagonisten:	◯ Nein ◯ Ja ◯ unbekannt

Sonstige Medikation

Medikamente:

_____

Schmerzen - Links:

Schmerzen - Linkes Bein:	◯ Ja ◯ Nein
Lokation - Linkes Bein:	☐ Becken ☐ Oberschenkel ☐ Knie ☐ Unterschenkel ☐ Fuß ☐ nicht zuzuordnen
Stärke - Linkes Bein [0 - 10]:	_____
Schwellung - Linkes Bein:	☐ Ja ☐ Nein ☐ unbekannt
Dauer - Linkes Bein: [Tage]	_____

Schmerzen - Rechts:	
Schmerzen - Rechtes Bein:	◯ Ja ◯ Nein
Lokation - Rechtes Bein:	☐ Becken ☐ Oberschenkel ☐ Knie ☐ Unterschenkel ☐ Fuß ☐ nicht zuzuordnen
Stärke - Rechtes Bein [0 - 10]:	_____
Schwellung - Rechtes Bein:	☐ Ja ☐ Nein ☐ unbekannt
Dauer - Rechtes Bein: [Tage]	_____

Anhang 2.3: Untersuchungsbogen

Hier exemplarisch FA-Links, identisch mit Untersuchungsbogen PA, sowie rechte Seite

Confidential

Untersuchung FA - Links

Record ID	_____
Beckenvenen	
Venen darstellbar:	◯ gut ◯ mäßig ◯ schlecht ◯ nicht beurteilbar
Becken Doppler:	◯ kein Signal ◯ bandförmiges Signal ◯ Atem- und Freq. Moduliert
Oberschenkelvenen	
Venen darstellbar:	◯ gut ◯ mäßig ◯ schlecht ◯ nicht beurteilbar
Thromben vorhanden:	◯ Nein ◯ 1 ◯ 2 ◯ 3 ◯ 4 ◯ 5
Thrombus 1:	◯ V. femoralis communis ◯ V. profunda femoris ◯ V. femoralis superficialis
Thrombuslänge (cm):	_____
Thrombusart:	◯ frisch ◯ gemischt ◯ alt ◯ unbekannt
Thrombus 2:	◯ V. femoralis communis ◯ V. profunda femoris ◯ V. femoralis superficialis
Thrombuslänge (cm):	_____
Thrombusart:	◯ frisch ◯ gemischt ◯ alt ◯ unbekannt
Thrombus 3:	◯ V. femoralis communis ◯ V. profunda femoris ◯ V. femoralis superficialis
Thrombuslänge (cm):	_____
Thrombusart:	◯ frisch ◯ gemischt ◯ alt ◯ unbekannt
Thrombus 4:	◯ V. femoralis communis ◯ V. profunda femoris ◯ V. femoralis superficialis

Thrombuslänge (cm):	_____
Thrombusart:	◯ frisch ◯ gemischt ◯ alt ◯ unbekannt
Thrombus 5:	◯ V. femoralis communis ◯ V. profunda femoris ◯ V. femoralis superficialis
Thrombuslänge (cm):	_____
Thrombusart:	◯ frisch ◯ gemischt ◯ alt ◯ unbekannt

Poplitealvenen

Venen darstellbar:	◯ gut ◯ mäßig ◯ schlecht ◯ nicht beurteilbar
Thromben vorhanden:	◯ Nein ◯ 1 ◯ 2 ◯ 3 ◯ 4 ◯ 5
Thrombus 1:	◯ V. poplitea proximal ◯ V. poplitea mittel ◯ V. poplitea distal
Thrombuslänge (cm):	_____
Thrombusart:	◯ frisch ◯ gemischt ◯ alt ◯ unbekannt
Thrombus 2:	◯ V. poplitea proximal ◯ V. poplitea mittel ◯ V. poplitea distal
Thrombuslänge (cm):	_____
Thrombusart:	◯ frisch ◯ gemischt ◯ alt ◯ unbekannt
Thrombus 3:	◯ V. poplitea proximal ◯ V. poplitea mittel ◯ V. poplitea distal
Thrombuslänge (cm):	_____
Thrombusart:	◯ frisch ◯ gemischt ◯ alt ◯ unbekannt
Thrombus 4:	◯ V. poplitea proximal ◯ V. poplitea mittel ◯ V. poplitea distal

Thrombuslänge (cm):	_____
Thrombusart:	◯ frisch ◯ gemischt ◯ alt ◯ unbekannt
Thrombus 5:	◯ V. poplitea proximal ◯ V. poplitea mittel ◯ V. poplitea distal
Thrombuslänge (cm):	_____
Thrombusart:	◯ frisch ◯ gemischt ◯ alt ◯ unbekannt

Unterschenkelvenen

Venen darstellbar:	◯ gut ◯ mäßig ◯ schlecht ◯ nicht beurteilbar
Thromben vorhanden:	◯ Nein ◯ 1 ◯ 2 ◯ 3 ◯ 4 ◯ 5
Thrombus 1:	◯ V.tibialis ant. ◯ V.tibialis post. ◯ V.fibularis ◯ V. M.gastro. med. ◯ V. M.gastro. lat. ◯ V. M. sol.
Thrombuslänge (cm):	_____
Thrombusart:	◯ frisch ◯ gemischt ◯ alt ◯ unbekannt
Thrombus 2:	◯ V.tibialis ant. ◯ V.tibialis post. ◯ V.fibularis ◯ V. M.gastro. med. ◯ V. M.gastro. lat. ◯ V. M. sol.
Thrombuslänge (cm):	_____
Thrombusart:	◯ frisch ◯ gemischt ◯ alt ◯ unbekannt
Thrombus 3:	◯ V.tibialis ant. ◯ V.tibialis post. ◯ V.fibularis ◯ V. M.gastro. med. ◯ V. M.gastro. lat. ◯ V. M. sol.
Thrombuslänge (cm):	_____
Thrombusart:	◯ frisch ◯ gemischt ◯ alt ◯ unbekannt

Thrombus 4:	◯ V.tibialis ant. ◯ V.tibialis post. ◯ V.fibularis ◯ V. M.gastro. med. ◯ V. M.gastro. lat. ◯ V. M. sol.
Thrombuslänge (cm):	_____
Thrombusart:	◯ frisch ◯ gemischt ◯ alt ◯ unbekannt
Thrombus 5:	◯ V.tibialis ant. ◯ V.tibialis post. ◯ V.fibularis ◯ V. M.gastro. med. ◯ V. M.gastro. lat. ◯ V. M. sol.
Thrombuslänge (cm):	_____
Thrombusart:	◯ frisch ◯ gemischt ◯ alt ◯ unbekannt

Oberflächenvenen

Venen darstellbar:	◯ gut ◯ mäßig ◯ schlecht ◯ nicht beurteilbar
Thromben vorhanden:	◯ Nein ◯ 1 ◯ 2 ◯ 3 ◯ 4 ◯ 5
Thrombus 1:	◯ V.saphena magna Ober. ◯ V.saphena magna Unter. ◯ V.saphena parva ◯ V. Seitenast Ober. ◯ V. Seitenast Unter.
Thrombuslänge (cm):	_____
Thrombusart:	◯ frisch ◯ gemischt ◯ alt ◯ unbekannt
Thrombus 2:	◯ V.saphena magna Ober. ◯ V.saphena magna Unter. ◯ V.saphena parva ◯ V. Seitenast Ober. ◯ V. Seitenast Unter.
Thrombuslänge (cm):	_____
Thrombusart:	◯ frisch ◯ gemischt ◯ alt ◯ unbekannt
Thrombus 3:	◯ V.saphena magna Ober. ◯ V.saphena magna Unter. ◯ V.saphena parva ◯ V. Seitenast Ober. ◯ V. Seitenast Unter.