# Aus der Abteilung für Dermatologie, Venerologie und Allergologie (Prof. Dr. med. M. P. Schön)

Im Zentrum Arbeits-, Sozial-, Umweltmedizin, Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Der diagnostische Wert von Wells-Score und D-Dimer-Test bei stationären Patienten mit dermatologischen Krankheitsbildern zum Ausschluss oder zur Bestätigung einer Tiefvenenthrombose

**INAUGURAL-DISSERTATION** 

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität zu Göttingen

> vorgelegt von Nadia Ayad aus

Berlin Göttingen 2012

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

I. Berichterstatter: PD Dr. med. H. Hänßle

II. Berichterstatter/in: PD Dr. med. Dellas

III. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med., Dr. rer. nat. Crozier

Tag der mündlichen Prüfung: 15.05.2013

# Inhaltsverzeichnis

1.Ein	leitung und Fragestellung	1
	1.1 Grundlagen	1
	1.1.1 Das Venensystem der unteren Extremitäten	1
	1.1.2 Die Hämostase	3
	1.2 Die Tiefvenenthrombose (TVT)	6
	1.2.1 Definition, Ätiologie/Pathogenese der Tiefvenenthrombose	6
	1.2.2 Risikofaktoren der Tiefvenenthrombose	6
	1.2.3 Klinik, Komplikationen und Differentialdiagnosen der Tiefvenenthrombose	9
	1.3 Diagnostik der Tiefvenenthrombose	11
	1.3.1 Anamnese und klinische Zeichen	11
	1.3.2 Bestimmung der klinischen Wahrscheinlichkeit (Wells-Score)	12
	1.3.3 Laborbestimmung: D-Dimer-Test	13
	1.3.4 Bildgebende Diagnostik	16
	1.4 Therapie der Tiefvenenthrombose	19
	1.5 Fragestellung/Studienziel	24
<b>2.</b> Pa	tienten und Methoden	26
	2.1 Auswahl und Rekrutierung der Patienten	26
	2.2 Die Untersuchung der Patienten	28
	2.2.1 D-Dimer-Test	28
	2.2.2 Kompressionsduplexsonographie	28
	2.2.2.1 Untersuchungsablauf/Patientenlagerung	30
	2.2.2.2 Dokumentationen	31
	2.3 Verwendete Programme/Datenanalyse	32
	2.4 Statistische Testverfahren	33

3. Erg	geonisse	36
	3.1 Altersverteilung	36
	3.2 Geschlechterverteilung	37
	3.3 Dermatologische Hauptdiagnosen der Studienpatienten	38
	3.4 Hauptdiagnosen bei der Erstuntersuchung	40
	3.4.1 Hauptdiagnosen bei TVT-Patienten	42
	3.4.2 Hauptdiagnosen bei Nicht-TVT-Patienten	43
	3.4.3 Statistische Korrelation von Hauptdiagnosen und Tiefvenenthrombo	ose 44
	3.5 Thrombose-Risikofaktoren	45
	3.5.1 Erworbene Risikomerkmale	45
	3.5.2 Thrombophilien	47
	3.6 D-Dimer-Test und Wells-Score	49
	3.6.1 D-Dimer-Testverfahren	49
	3.6.2 Wells-Score-Bestimmung	51
	3.6.3 Zusammenhang zwischen Wells-Score und D-Dimer-Wert	52
	3.6.4 Positiver und negativer Vorhersagewert von Wells-Score in Kombinamit D-Dimer-Bestimmung	ation 54
	3.7 D-Dimer-Wert im Zusammenhang mit Hauptdiagnosen	55
	3.8 TVT-Lokalisationen	59
	3.9 Untersuchungsmöglichkeiten	60
4. Dis	skussion	62
5. Zu:	sammenfassung	85
6. An	hang	88
	6.1 Erfassungsbogen	88
	6.2 Abbildungsverzeichnis	89
	6.3 Tabellenverzeichnis	90
7. Lite	eraturverzeichnis	91

# Abkürzungsverzeichnis:

a aktiviert

Abb. Abbildung

AIC Akaikes Informationskriterium (engl.: Akaike information criterion)

ANOM Analyse der Mittelwerte (engl.: **an**alysis **o**f **m**eans)

ANOVA Varianzanalyse (engl.: **an**alysis **o**f **va**riance)

APC Aktiviertes Protein C

aPTT aktivierte partielle Thromboplastinzeit

AT<sub>3</sub> Antithrombin III

AUC engl.: **a**rea **u**nder the **c**urve

AWMF **A**rbeitsgemeinschaft der **W**issenschaftlichen **M**edizinischen

**F**achgesellschaften

BSG Blutsenkungsgeschwindigkeit

bspw. **b**ei**sp**iels**w**eise

bzw. **b**e**z**iehungs**w**eise

BMI Körpermasseindex (engl.: **b**ody **m**ass **i**ndex)

ca. **c**irc**a** 

Ca<sup>2+</sup> Calcium

CI Konfidenzintervall

cm Zentimeter

CRP C-reaktives Protein

CT Computertomographie

CVI **c**hronische **v**enöse Insuffizienz

d Tag

DEGUM Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin

d.h. **d**as **h**eißt

DIC disseminierte intravasale Koagulopathie

EBM Einheitlicher Bewertungsmaßstab

ELFA engl.: Enzyme Linked Fluoreszenzimmunoassay

ELISA engl.: Enzyme Linked Immunosorbentassay

engl. Englisch

et und

FSP **F**ibrin**s**palt**p**rodukte

GOÄ Gebührenordnung für Ärzte

HIT Heparininduzierte Thrombozytopenie

i.d.R. in der Regel

INR engl.: International Normalized Ratio

i.v. intravenös

KG Körpergewicht

kg Kilogramm

KW Klinische Wahrscheinlichkeit

I **L**iter

lat. lateinisch

LE Lungenembolie

metast. metastasierend

mg/l Milligramm pro Liter

MHz Megahertz

mmHg Millimeter Quecksilbersäule

MR **M**agnet**r**esonanz

MTHFR **M**ethylen**t**etra**h**ydro**f**olat-**R**eduktase

n Anzahl

n.d. **n**icht **d**urchgeführt

NMH niedermolekulares Heparin

OR Odds Ratio

p Signifikanz, Wahrscheinlichkeit (engl.: probability)

P-Lip **P**hospho**lip**ide

PTS Postthrombotisches Syndrom

ROC Grenzwertoptimierungskurve (engl.: receiver operating characteristic)

S. **S**eite

s.c. subkutan

sog. sogenannte/-s

STABW Standardabweichung

Tab. Tabelle

tPA **t**issue **P**lasminogen**a**ktivator

TVT **T**ief**v**enen**t**hrombose

UFH unfraktioniertes Heparin

UMG Universitätsmedizin Göttingen

u.s.w **u**nd **s**o **w**eiter

V. **V**ene (lat.: Vena)

vs. gegenüber (lat.: **v**er**s**us)

VTE **v**enöse **T**hrombo**e**mbolie

z.B. **z**um **B**eispiel

z.T. **z**um **T**eil

zzgl. zuzüglich

# Symbole:

± plus, minus

≤ kleiner als oder gleich

≥ größer als oder gleich

€ Euro (Zahlmittel in Europa)

- bis oder Wortbestandteil

® Handelsname

% Prozent

/ pro oder Wortbestandteil

#### 1.1 Grundlagen

#### 1.1.1 Das Venensystem der unteren Extremitäten

Das Venensystem der Beine wird in ein oberflächliches (epifasziales und interfasziales) und ein tiefes (subfasziales) Venensystem unterteilt. Beide Venensysteme sind über die Verbindungsvenen (Venae perforantes) miteinander verbunden.

Die Hauptaufgabe des Venensystems der Beine besteht darin, das Blut gegen die Schwerkraft zum Herzen zu transportieren. Dabei spielen, neben der Pumpleistung des Herzens, die Wadenmuskulatur sowie die Venenklappen eine große Rolle. Durch rhythmische Anspannung der Beinmuskulatur und durch Unterstützung der arteriellen Pulswelle wird das Blut in Richtung Herz transportiert (Rabe et al. 2004).

Die kleinen und mittelgroßen Venen verfügen über eine schwächere Muskelschicht und Taschenklappen, welche aus zwei bis drei beutelförmigen Ausfaltungen der Intima gebildet werden und den Rückfluss des Blutes verhindern sollen. Unterstützt wird dieses Klappensystem durch die umliegende Muskulatur des Beines. Mit Hilfe von sogenannten "Muskelpumpen" wird die Funktion der Venen somit verstärkt (Klinke et al. 2009). Die angespannte Muskulatur drückt auf die Venenwand und unterstützt die Beförderung des Blutes zum Herzen. "Die tiefen Venen sind in den intermuskulären bindegewebigen Gleitbahnen derart eingebaut, dass sie in der Kontraktionsphase des Muskelbündels langezogen, aber nicht komprimiert werden" (Rabe et al. 2004, S.27).

Im gesunden Venensystem fließt das Blut nur in eine Richtung und zwar von den oberflächlichen zu den tiefen Venen. Unter normalen Bedingungen wird etwa 90% der venösen Gesamtblutmenge über das subfasziale Venensystem und nur 10% über das epifasziale und interfasziale Venensystem (V. saphena magna und parva) abgeleitet (Marshall und Loew 2003).

#### Die oberflächlichen Venen:

Die zum epifaszialen und interfaszialen Venensystem gehörenden Venen sind in vielen Fällen von außen durch die Haut sicht- und tastbar. Es handelt sich um ein unregelmäßig, netzartig angelegtes Röhrensystem im Fettgewebe direkt unter der Hautoberfläche (Marshall und Loew 2003).

Das großflächige Venengeflecht vereinigt sich zu zwei größeren oberflächlichen Sammelvenen: der Vena saphena magna und Vena saphena parva, die jeweils in einer eigenen Faszienduplikatur liegen und daher auch als "interfasziales Venensystem" bezeichnet werden (Noppeney und Nüllen 2010).

Diese beiden Venen werden auch als "Stammvenen" des oberflächlichen Venensystems bezeichnet.

- Die Vena saphena magna durchbricht die Faszie in der Leiste und mündet dann in der Crosse (Venenstern) in die tiefe Oberschenkelvene (Vena femoralis communis).
- Die Vena saphena parva verläuft von der Fußseite lateral nach kranial über die Wadenrückseite und mündet in der Kniekehlenregion in die Vena poplitea.

### <u>Die Verbindungsvenen (Venae perforantes):</u>

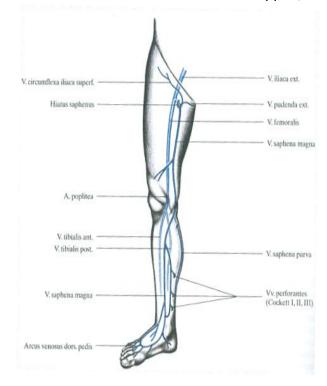
Die Perforansvenen verbinden die oberflächlichen mit den tiefen Venen. Letztere verlaufen innerhalb der Faszie, einer kräftigen Bindegewebshülle, welche die tiefen Strukturen (Knochen, Muskeln, Blutgefäße, Nerven) umgibt. Die oberflächlichen, epifaszialen Venen liegen außerhalb dieser Faszie, sodass die Perforansvenen diese durchdringen müssen, um eine Verbindung zwischen beiden herstellen zu können. Sie besitzen ebenfalls Venenklappen,

um die Richtung des Blutflusses zu den tiefen Venen hin zu gewährleisten.

#### Die tiefen Venen:

Das subfasziale Venensystem wird aus großen Venen gebildet, die innerhalb der Faszie liegen:

- Die tiefe Beckenvene (Vena iliaca)
- Die tiefe Oberschenkelvene (Vena femoralis)
- Die Kniekehlenvene (Vena poplitea)
- Drei Unterschenkelvenenpaare mit mehreren Ästen:
  - Vordere und hintere Schienbeinvenen
     (Venae tibiales anteriores et posteriores)
  - Wadenbeinvenen (Venae fibulares).



**Abbildung 1-1:** Das tiefe Beinvenensystem (Noppeney und Nüllen 2010, S. 382)

Die tiefen Beinvenen sind im Unterschenkel paarig angelegt, in der Knieregion und im Oberschenkel i.d.R. nicht. Sie begleiten stets die entsprechenden gleichnamigen Arterien.

#### 1.1.2 Die Hämostase

Die Hämostase ist ein wichtiger Prozess, der im Körper große Blutverluste reduziert bzw. verhindert. Sie sorgt für die Beendigung einer Blutung durch die Abdichtung von Schäden an Gefäßen. Es wird zwischen einer primären und sekundären Hämostase unterschieden: Die erstgenannte ist für die schnelle Blutstillung (innerhalb weniger Minuten) mit Bildung eines weißen Thrombus zuständig. Die sekundäre Hämostase dagegen ist der nachfolgende Schritt, der für den stabilen Wundschluss mit Entstehung des roten Thrombus zuständig ist. Das ist die eigentliche Form der Blutungsstillung, die pathogenetisch für die Entstehung der Tiefvenenthrombose von entscheidender Bedeutung ist.

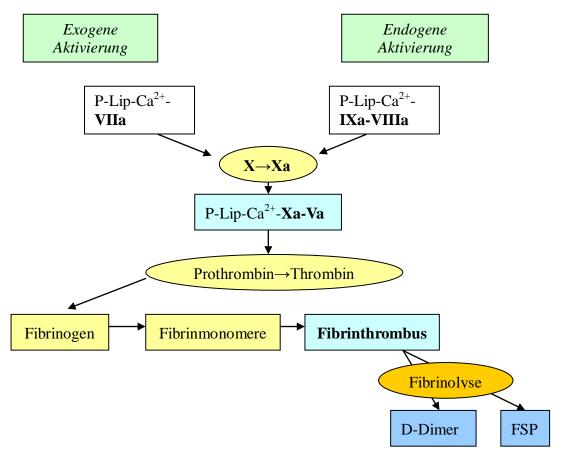
### Die primäre Hämostase:

Bei einem Defekt der Gefäßendothelschicht kommt es zu einer reaktiven und mediatorenvermittelten Vasokonstriktion, die für eine Verringerung des Blutflusses an der Verletzungsstelle sorgt. Es kommt zur Anlagerung und Aktivierung der Blutplättchen an der Gefäßläsion. Anschließend sezernieren die Thrombozyten einige Mediatoren. Darunter auch den Plättchenfaktor 3, der die sekundäre Hämostase aktiviert. Mit der Ausbildung des weißen Thrombus (Thrombozyten-Pfropf) ist die primäre Hämostase unter normalen Bedingungen nach ca. 2-4 Minuten (Blutungszeit) beendet (Klinke et al. 2009).

### <u>Die sekundäre Hämostase:</u>

Der weiße Thrombus wird in dieser Phase der Gerinnung über einen stabilen Fibrinthrombus durch neugebildetes Gewebe und Endothel ersetzt. Hierbei laufen zwei wichtige Gerinnungskaskaden ab, die zusammentreffen und eine gemeinsame Endstrecke besitzen. Der kaskadenartige Verlauf der plasmatischen Gerinnung beinhaltet zentrale Reaktionen, bei denen Komplexe aus Gerinnungsfaktoren, Ca<sup>2+</sup> und Phospholipiden gebildet werden. An der plasmatischen Gerinnung sind wichtige Gerinnungsfaktoren beteiligt, die sich im Blutplasma befinden und gegenseitig nacheinander aktivieren. Bei diesen Faktoren handelt es sich um proteolytische Enzyme, die inaktiv im Blut vorliegen.

Hierbei sei erwähnt, dass die Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X Vitamin-K-abhängig sind und in der Leber gebildet werden. Aus diesem Grunde kann es bei einer eingeschränkten Funktion der Leber zu Gerinnungsstörungen kommen. Das benötigte Vitamin K ist ein fettlösliches Vitamin, das bei Fettstoffwechselstörungen schlecht aufgenommen wird und zu Gerinnungsstörungen führen kann. Um einen genauen Überblick dieser plasmatischen Gerinnungskaskaden zu erhalten, dient das folgende Schaubild. Die Kennzeichnung "a" steht dabei für aktivierte Faktoren (Klinke et al. 2009).



**Abbildung 1-2:** Sekundäre Gerinnungskaskade & Fibrinolyse (modifiziert nach Silbernagl und Despopoulos 2007, S.105; Lippi et al. 2010, S. 461)

Zwei Aktivierungswege werden hierbei unterschieden: die exogene und die endogene Aktivierung, wobei beide unterschiedlich verlaufen und ausgelöst werden können (Abbildung 1-2).

Beide Aktivierungswege münden über die Bildung von Faktor Xa in die Prothrombinbildung ein. Der Prothrombin-Aktivator-Komplex, welcher aus Faktor Va, Xa, Ca<sup>2+</sup> und Phospholipiden besteht, sorgt für die Spaltung von Prothrombin (Faktor II) in Thrombin (Klinke et al. 2009).

Thrombin ist für die Polymerisation von Fibrin verantwortlich und spaltet das Fibrinogenmolekül zu Fibrinmonomeren. Die entstehenden löslichen Fibrinmonomere werden durch den, von Thrombin aktivierten fibrinstabilisierenden Faktor XIII kovalent zu einem unlöslichen Fibrinthrombus vernetzt (Lippi et al. 2010, Klinke et al. 2009). Dieser wird durch mehrere Reaktionen zu einem stabilen roten Thrombus verändert, der dann das Endprodukt der Blutgerinnung ist. Die sekundäre Hämostase benötigt unter normalen Bedingungen ca. 6-10 Minuten (Klinke et al. 2009).

Die Gerinnungskaskaden können ebenfalls durch physiologische Inhibitoren unterbrochen werden, um eine generalisierte Gerinnung zu verhindern. Das Antithrombin III, Heparin und das Protein C und S sind dabei wichtige Vertreter. Sind diese Inhibitoren gestört, ist eine unphysiologische Gerinnungsneigung die Folge (Lippi et al. 2010).

#### Die Fibrinolyse:

Das gebildete Fibringerüst kann durch die Fibrinolyse wieder abgebaut werden. Dem Körper ist somit möglich, ein zuviel oder falsch angelegtes Fibrin aufzulösen. Das aus Plasminogen entstehende Plasmin ist eine Protease, die Fibrin zu löslichen Spaltprodukten abbaut. Die Aktivierung in vivo zu Plasmin erfolgt besonders durch Urokinase und tPA (= tissue Plasminogenaktivator) (Klinke et al. 2009).

Fibrin besteht aus D- und E-Untereinheiten, wobei eines dieser Spaltprodukte das D-Dimer ist, welches aus 2 D-Untereinheiten besteht (Lippi et al. 2007, Wada and Sakuragawa 2008). Physiologischerweise werden entstandene Thromben später aufgelöst oder organisiert und zu Narben umgebaut. Ist das Gleichgewicht zwischen Blutgerinnung und Fibrinolyse gestört und überwiegt die Gerinnung, resultiert die Thrombusbildung.

## <u>Definition Thrombus:</u>

Ein Thrombus ist ein Blutgerinnsel, das durch die Blutgerinnung in den Gefäßen oder an der Herzwand intravital entstanden ist (Diermann et al. 2011). Es werden unterschiedliche Thrombusformen beschrieben, die sich in Arterien und Venen als Thrombose festsetzen können. Bei der arteriellen Thrombose stehen die Thrombozytenaggregation und die Gefäßwandschädigung im Mittelpunkt, wogegen für die Pathogenese der venösen Thrombose eher die Aktivierung des Gerinnungssystems mit der Verlangsamung des Blutflusses von Bedeutung ist (Mörl und Menges 2000).

### 1.2 Die Tiefvenenthrombose (TVT)

### 1.2.1 Definition, Ätiologie/Pathogenese der Tiefvenenthrombose

Die tiefe Venenthrombose (TVT) wird mit der Lungenembolie (LE) aufgrund der gemeinsamen Pathophysiologie als venöse Thromboembolie (VTE) bezeichnet. Die jährliche Inzidenz von ca. 1/1000 bzw. ca. 71–117/100.000 Einwohnern macht sie zu einer relativ häufigen Erkrankung (Heit 2006, Spencer et al. 2006, Lee CH et al. 2011), wobei das Risiko für eine Thrombose mit dem Alter zunimmt (Oger 2000, Lee CH et al. 2011). Die akute Tiefvenenthrombose ist eine partielle oder vollständige Verlegung der Venen durch Blutgerinnsel (Diermann et al. 2011). Hauptsächlich sind die tiefen Becken- und Beinvenen betroffen [Vena iliaca (10%), Vena femoralis superficialis/profunda (50%), Vena poplitea (20%), Vena fibularis und Vena tibialis anterior/posterior (20%)], wobei die häufigste und gefährlichste Lokalisation im Oberschenkel ist (Michels und Schneider 2010, Engelberger et al. 2011). Hier kann aufgrund der Anatomie der Thrombus leichter in die Lunge verschleppt werden und zu einer Lungenembolie führen. Diese Spätkomplikation führt letztendlich zur erhöhten Mortalität und Letalität der TVT innerhalb der Bevölkerung (Jiménez et al. 2010). Dauerschäden, die sich in Form eines sog. "Postthrombotischen Syndroms" äußern, stellen ebenfalls eine große Problematik der Phlebothrombose dar (Mörl und Menges 2000). Die Ätiologie/Pathogenese für die Thrombusbildung liegt in der sog. Virchow`schen Trias (benannt nach Rudolf Ludwig Karl Virchow [1821-1902]), welche durch die drei Hauptkriterien definiert wird:

- 1. Strömungsverlangsamung (Stase),
- 2. Gefäßwandveränderungen und
- 3. Viskositätsveränderungen.

#### 1.2.2 Risikofaktoren der Tiefvenenthrombose

Die Risikofaktoren einer Tiefvenenthrombose sind ursprünglich durch die Virchow´schen Trias bedingt. Eine Stase kann z.B. durch Immobilität (Reise, Bettruhe) oder postoperativ entstehen. Fehlt eine aktive Bewegung der Beine, führt dies zu einer Verlangsamung und Stauung des Blutes. Gefäßwandveränderungen findet man bspw. bei einem postthrombotischem Syndrom, degenerativen Veränderungen oder bei einer chronischen

venösen Insuffizienz. Das Blut kann nicht gleichmäßig fließen, sodass es zu Verwirbelungen kommt, die den Prozess einer Thrombosebildung fördern. Viskositätsveränderngen können durch eine Reihe an Erkrankungen und Ereignissen entstehen (z.B. Malignome, Verbrennungen, Traumen, Schwangerschaft, Thrombophilien), folglich wird die Gerinnungsneigung des Blutes erhöht.

All diese Gegebenheiten erleichtern eine Gerinnselbildung und erhöhen das Thromboserisiko. Im Allgemeinen spricht man von "prädisponierenden Faktoren", die zu einer TVT führen können. Die wichtigsten Risikofaktoren für eine TVT werden in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet (Michels und Schneider 2010, Rabe et al. 2004, Kumar et al. 2007, Lee CH et al. 2011).

Risikofaktoren der tiefen Beinvenenthrombose			
TVT oder LE in der Eigenanamnese	Aktive Malignome		
Schwangerschaft	Frakturen		
Entbindung	Gelenkersatz		
Fehlgeburt	Rauchen		
Immobilisation	Sexualhormone (z.B."Pille")		
Hohes Lebensalter	Varikosis		
Adipositas	Erworbene oder erbliche Thrombophilien		
	(z.B. Faktor-V- oder -II-Mutation,		
	Antithrombin-III-, Protein-S- oder -C-Mangel)		

Tabelle 1-1: Risikofaktoren der tiefen Beinvenenthrombose

Unterschieden wird dabei zwischen angeborenen und erworbenen prädisponierenden Faktoren. Die Kombination von mehreren Risikofaktoren steigert das Risiko für die Entwicklung einer tiefen Beinvenenthrombose erheblich (Gathof et al. 2004).

### Erworbene und erbliche Thrombophilien:

Einige Gendefekte wirken sich auf das Gerinnungssytem aus und sorgen dafür, dass es letztendlich zu einer Verstärkung von Thrombin bzw. zu einer Hemmung von dessen

Neutralisation kommt. Viele Patienten sind an einer oder mehreren Mutationen erkrankt (Tug et al. 2011).

Die Kombination einer Faktor-V-Leiden-Mutation mit einer Faktor-II-Mutation (Prothrombin-Mutation) ist z.B. mit einem deutlich höheren Risiko für eine venöse thromboembolische Erkrankung verbunden, als die jeweiligen Einzelmutationen (Alhenc-Gelas et al. 1999).

### 1) Faktor-V-Leiden-Mutation (APC-Resistenz):

Die Faktor-V-Leiden-Mutation gehört zu den häufigsten angeborenen Thrombophiliearten. Sie hat je nach Region in der deutschen Normalbevölkerung eine Prävalenz von ca. 4 bis 10% (Bruhn et al. 2008) und besitzt ein Vorkommen unter Thrombosepatienten von bis zu ca. 30% (Koster et al. 1993, Tug et al. 2011). Es besteht eine Mutation durch eine Aminosäurensubstitution im Faktor-V-Gen (Faktor-V-G1691A-Mutation) (Tug et al. 2011).

### 2) <u>Faktor-II-Mutation</u> (<u>Prothrombin-Mutation</u>):

Der Prothrombin Gendefekt ist der zweithäufigste angeborene Thrombophiliefaktor und prädisponierend für venöse Thromboembolien (Bruhn et al. 2008). Die Prävalenz liegt in der kaukasischen Bevölkerung bei ca. 2% (Rosendaal et al. 1998, Fritsch 2004). Unter allen Thrombosepatienten besteht dieser Gendefekt bei ca. 6 % (Poort et al. 1996, Ho Wk 2010).

### 3) Protein-C-, Protein-S-Mangel:

Es gibt eine Vielzahl an Mutationen, die zu einem Mangel dieser beiden Proteine führen können (Reitsma et al. 1993, Schmidel et al. 1991). Diese Gendefekte treten hingegen äußerst selten in der Normalbevölkerung auf (Fritsch 2004) und sorgen für eine Aktivitätsminderung bis zu 50% (Greiling und Gressner 1995).

#### 4) Hyperhomocysteinämie:

Eine Hyperhomocysteinämie kann durch Malnutrition und/oder genetische Polymorphismen verursacht werden. Ein relativ häufiger Gendefekt in der europäischen Normalbevölkerung (5 bis 15%) ist eine Punktmutation der Methylentetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR-Mutation), die zu einer milden Ausbildung der Hyperhomocysteinämie führt (Fritsch 2004). Eine Hyperhomocysteinämie ist ein Risikofaktor für eine tiefe Beinvenenthrombose.

### 5) Antithrombin-III-Mangel (AT-III-Mangel):

Der durch ein Gendefekt verursachte AT-III-Mangel ist eine sehr seltene Störung und "wird in der Gesamtbevölkerung mit 1:2000 bis 1:5000 angegeben" (Bruhn et al. 2008, S.482). Heterozygote Erbträger haben ein bis zu 50-prozentiges Risiko für thromboembolische Ereignisse und zwar schon vor dem 40. Lebensjahr (Fritsch 2004, Bruhn et al. 2008). Liegt ein Mangel an Antithrombin III vor, der ebenfalls erworben sein kann, kommt es durch einen verzögerten Abbau zur längeren Aktivität von Thrombin.

### 1.2.3 Klinik, Komplikationen und Differentialdiagnosen der Tiefvenenthrombose

#### Klinik der TVT:

Die Symptomatik der Tiefvenenthrombose kann sehr variieren und trifft nicht auf jeden Patienten gleich zu. In seltenen Fällen kann eine klinische Symptomatik gänzlich fehlen, sodass die Diagnosestellung erschwert wird (Wells et al. 2006). Beim symptomatischen Verlauf können akute Schmerzen in der Muskulatur (entlang der tiefen Beinvenen), welche sich meist nach kranial bis in die Leistenbeuge fortsetzen, die ersten Zeichen einer Phlebothrombose sein (Mörl und Menges 2000). Das klinische Bild ist oft durch eine Schwellung und Ödembildung im Bereich der Thrombose gekennzeichnet, die durch Umfangsdifferenz und Konsistenzunterschied ersichtlich werden kann. Das venöse Ödem ist meistens einseitig und nimmt tagsüber zu, wohingegen es in der Nacht abschwillt. Im Bereich der Thrombose kann es ebenfalls zu einer Überwärmung und zu einem Schwere-/Spannungsgefühl in der Region kommen. Patienten klagen oft über "Muskelkater" oder nächtliche Wadenkrämpfe. Eine verstärkte Venenzeichnung besonders an der Schienenbeinvorderkante (Pratt-Warnvenen) sowie eine lokale Zyanose, die insbesondere im Stehen erkennbar ist, sind weitere Symptome einer akuten Phlebothrombose (Mörl und Menges 2000). Zu den typischen Kennzeichen gehören ebenfalls allgemeine Symptome wie Fieber, Tachykardie und Blutbildveränderungen mit einer Leukozytose und einer Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) (Mörl und Menges 2000). Eine proximale Tiefvenenthrombose ist häufig mit Schwellung und Ödembildung des betoffenen Beines assoziiert, wobei distale Thrombosen eher durch wenig spezifische bzw. asymptomatische Verläufe gekennzeichnet sind (Fodor et al. 2010).

### Komplikationen der TVT:

Die Phlebothrombose ist eine gefährliche Erkrankung, die zu verschiedenen akuten und chronischen Komplikationen führen kann, welche sogar lebensbedrohlich sein können:

- 1) Lungenembolie (LE): Ca. 95% aller Lungenembolien sind Akutkomplikationen tiefer Beinvenenthrombosen im Bereich des Beckens und Oberschenkels, wobei Beckenvenenthrombosen das größere Embolierisiko mit sich bringen (Kumar et al. 2007). Durch ein verschlepptes Blutgerinnsel kommt es zur Verlegung eines bzw. mehrerer Lungenarterien (Diermann et al. 2011). In der akuten Phase der Phlebothrombose kann sich der Thrombus ablösen und im Blutstrom über das Herz in die Lunge als Embolus gelangen und dort zur lebensbedrohlichen Lungenembolie führen. Je nach Lage des Embolus kann die Symptomatik stumm oder akut schwer bis tödlich verlaufen (Michels und Schneider 2010). Patienten mit einer Lungenembolie besitzen in ca. 50% der Fälle gleichzeitig eine Tiefvenenthrombose (Jiménez et al. 2010, Kumar et al. 2007). Die Mortalität der Lungenembolie ist trotz der fortgeschrittenen Therapie der Phlebothrombose und der Thromboseprophylaxe noch sehr hoch (Hirsh und Bates 1999, Prandoni et al. 1998, Fedullo et al. 2001). Ca. 10,9% der Lungenembolie-Patienten versterben in den ersten drei Monaten nach Diagnosestellung (Jiménez et al. 2010).
- 2) Postthrombotisches Syndrom (PTS): In der Spätphase der Phlebothrombose können Folgeschäden entstehen, die man unter dem Symptomkomplex des PTS zusammenfasst. Bis über die Hälfte aller TVT-Patienten entwickeln ein Postthrombotisches Syndrom (Ziegler et al. 2001, Prandoni et al. 1996, Brandjes et al. 1997). Bei Patienten mit ausgedehnter Thrombose ist der Langzeitverlauf im Allgemeinen schlechter (Kahn et al. 2008). Beim PTS kommt es durch den, nicht vollständig entfernten Thrombus zu einer bindegewebigen Organisation innerhalb der Venenwand. Diese führt zur Veränderung bzw. Zerstörung der Venenklappen und zur Bildung neuer Kollateralkreisläufe. Über die Perforansvenen wird das Blut nun zurück zu den oberflächlichen Venen geführt, welche sich auf Grund des nun herrschenden hohen Drucks erweitern und insuffizient werden. Das nun entstandene Krankheitsbild nennt sich "sekundäre Varikosis". Kennzeichnend hierfür sind oberflächlich sichtbare, knotige und geschlungene Venen (Diermann et al. 2011). Zudem kommt es durch das tiefe Hindernis zu Abflussstörungen im Bereich des tiefen Venensystems mit konsekutiver venöser Hypertonie und Ödemneigung. Gefahr hierbei ist die Entstehung typischer Hautveränderungen, die von Staungsekzemen über

Atrophie blanche und Dermatolipofasziosklerose bis hin zum Ulcus cruris venosum führen können (Cushman et al. 2010, Meyer et al. 2011).

Dieser Symptomenkomplex aus vaskulären und Hautveränderungen wird als chronische venöse Insuffizienz (CVI) bezeichnet (Mörl und Menges 2000, Meyer et al. 2011). Patienten mit proximalen Thrombosen, Rezidivthrombosen, Adipositas oder Varizen haben ein größeres Risiko, an einem PTS zu erkranken (Saedon und Stansby 2010). Im Allgemeinen kann das Postthrombotische Syndrom durch Kompressionstherapie verbessert werden (Brandjes et al. 1997).

### <u>Differentialdiagnosen der akuten Tiefvenenthrombose (Diehm et al. 1997)</u>:

- Primäres und sekundäres Lymphödem
- Erysipel
- Angioödem, kardiale Ödeme, Ödem unklarer Ursache
- Posttraumatische Schwellungen
- Akute Arthritis/Hämarthrose der Knie
- Kompression von außen (Baker-Zyste, Muskelhämatom, Aneurysma, Tumor u.s.w.)
- Paresen mit Einschränkung der Muskelpumpe.

#### 1.3 Diagnostik der Tiefvenenthrombose

#### 1.3.1 Anamnese und klinische Zeichen

Die Anamnese ist ein wichtiger Bestandteil der Diagnostik und sollte bei Verdacht auf eine Tiefvenenthrombose als erstes erhoben werden. Es muss geklärt werden, welche Risikofaktoren vorliegen und wie lange sie bestehen.

Die körperliche Untersuchung des Patienten zeigt nicht immer die klinisch klassischen Untersuchungszeichen einer TVT auf. Diese sind, insbesondere beim bettlägrigen Patienten, sehr heterogen und zum Teil auch unzuverlässig (Mörl und Menges 2000). Einige klinische Untersuchungszeichen sind:

 Homans-Zeichen: Der Patient empfindet Schmerzen in der Wade bei einer schnellen Dorsalflexion des Fußes (bei gestrecktem Knie).

- Payr-Zeichen: Der Patient empfindet einen Druckschmerz in der Plantarmuskulatur bei einem Handkantenschlag auf der Fußsohle.
- Meyer-Druckpunkte: Der Patient klagt über einen Druckschmerz medial der Tibiakante und des Adduktorenkanals bei Palpation der V. saphena magna (in Rückenlage).
- Lowenberg-Test: Der Patient empfindet einen Wadendruckschmerz bei einer
   Kompression mit der Blutdruckmanschette (Lokalisation: Oberhalb der Wade mit ca.
   50-70mmHg, gesundes Bein höhere Toleranz).

#### 1.3.2 Bestimmung der klinischen Wahrscheinlichkeit (Wells-Score)

Die klinische Wahrscheinlichkeitsberechnung wurde nach dem Arzt Philip S. Wells benannt und erstmals 1988 veröffentlicht (Fodor et al. 2010). Bei dem Verdacht einer Tiefvenenthrombose kann mit Hilfe des so genannten "Wells-Scores" die klinische Wahrscheinlichkeit einer TVT bestimmt werden. Dieses Modell hilft dem Untersucher, das Vorliegen einer möglichen Thrombose im Sinne einer Vortestwahrscheinlichkeit abzuschätzen, bevor weitere Diagnostikverfahren veranlasst werden. Dieser Score beinhaltet klinische und anamnestische Parameter, mit denen berechnet werden kann, wie hoch die Wahrscheinlichkeit einer Tiefvenenthrombose ist (Wells et al. 2003, 2006).

Die Punktwerte aller zutreffenden Charakteristika werden addiert und bei eventuell vorhandener alternativer Diagnose der Summe nochmals 2 Score-Punkte abgezogen. Die Endsumme gibt in einem semiquantitativen Ansatz Auskunft über die Wahrscheinlichkeit einer TVT. Bei einem Score ≥2 liegt eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine TVT vor und bei einem Score ≤1 eine niedrige Wahrscheinlichkeit (Wells et al. 2003, Wells 2007). Eine alternative Unterteilung besteht für den erhobenen Wells-Score in drei Kategorien (Wells et al. 2006, Wells 2007):

- Niedrige TVT-Wahrscheinlichkeit: <1 Score-Punkte</li>
- Mittlere TVT-Wahrscheinlichkeit: 1-2 Score-Punkte
- Hohe TVT-Wahrscheinlichkeit: >2 Score-Punkte.

Klinische Charakteristik		
Aktive Krebserkrankung		
Lähmung oder kürzliche Immobilisation der Beine		
Bettruhe (>3 Tage); große Chirurgie (<12 Wochen)		
Schmerz /Verhärtung entlang der tiefen Venen		
Schwellung des ganzen Beines		
US-Schwellung >3cm gegenüber der Gegenseite		
Eindrückbares Ödem am symptomatischen Bein		
Kollateralvenen		
Frühere, dokumentierte TVT		
Alternative Diagnose mindestens ebenso wahrscheinlich wie tiefe Venenthrombose		

**Tabelle 1-2:** Klinische Wahrscheinlichkeitsberechnung (Wells-Score) (modifiziert nach Wells et al. 2003, S.1228)

Die Einteilung des Wells-Scores in zwei Kategorien senkt die Anzahl von notwendigen Sonographien in der Gruppe der niedrigen Wahrscheinlichkeiten, ohne dabei die Anzahl an falsch-negativen Fällen von TVT zu steigern (Oudega et al. 2005a). Im Vergleich zu der Wells-Score-Einteilung in drei Kategorien, ist die zweiteilige-Kategorie besonders bei Tumor-Patienten klinisch nützlicher, da die Spezifität und der negative Vorhersagewert erhöht werden (Carrier et al. 2008a).

Patienten mit einer hohen TVT-Wahrscheinlichkeit haben in ca. 30% der Fälle tatsächlich eine Tiefvenenthrombose. Dagegen liegt bei ca. 6% aller Patienten trotz einer niedrigen Wahrscheinlichkeit eine TVT vor (Wells et al. 2003). Die Score-Wahrscheinlichkeit ist somit kein Modell, womit eindeutig eine Diagnose gestellt werden kann, sondern ein Verfahren, das das weitere Vorgehen des Untersuchers beeinflusst und unterstützt. Folglich ist die Berechnung des klinischen Wells-Scores beim Verdacht einer TVT vor allen anderen diagnostischen Verfahren durchzuführen.

#### 1.3.3 Laborbestimmung: D-Dimer-Test

Die D-Dimere lassen sich im Blut nachweisen und deuten auf einen vermehrten Abbau von quervernetztem Fibrin hin (Righini et al. 2008). Diese Spaltprodukte sind im Körper nachweisbar (sobald ein Thrombus lysiert wird) und stehen indirekt für eine erhöhte Gerinnungsaktivität. Die D-Dimer-Bestimmung ist seit über 20 Jahren eine

Diagnostikmethode, die zunehmend an klinischer Bedeutung gewinnt (Righini et al. 2008). Bei einer normalen Nierenfunktion werden D-Dimere mit einer Halbwertzeit von ca. 6 bis 8 Stunden abgebaut (Hager and Platt 1995, Righini et al. 2008, Lippi et al. 2008). Sie sind "der" wichtigste Gerinnungsmarker, welcher eine akute venöse Thromboembolie ausschließen kann (Righini et al. 2008, Lippi et al. 2010). Diese Laboruntersuchung ist demnach neben der Anamnese, der körperlichen Untersuchung inklusive der Erhebung des Wells-Scores, einer der ersten durchzuführenden diagnostischen Maßnahmen. Die Konzentration der D-Dimere wird aus dem Patientenblut bestimmt. In niedriger Konzentration sind D-Dimere auch bei gesunden Personen physiologisch messbar (Righini et al. 2008). Die Referenzbereiche der D-Dimere sind testabhängig, wobei der höchste Grenzwert bei 0,50 mg/l liegt. Nach verschiedenen Studien kann bei einer Konzentration von <0,50 mg/l eine Tiefvenenthrombose und Lungenembolie (Thromboembolie) mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden (hoher negativer prädiktiver Wert) (Bounameaux et al. 1994, Cornuz et al. 2002, Schutgens et al. 2003, Van der Graaf et al. 2000). Liegt eine geringe klinische Wahrscheinlichkeit und ein negativer D-Dimer-Wert vor (Wells 2007, Adam et al. 2009), der mit einem weniger sensitiven, dafür aber hoch-spezifischen Test (z.B. "SimpliRED assay") bestimmt wurde (Fancher et al. 2004), so ist das Vorliegen einer TVT mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen. Bei diesen Patienten ist kein weiteres Diagnostikverfahren notwendig (Wells et al. 2003, 2006). Die D-Dimer-Bestimmung verringert somit die Notwendigkeit weiterführender Untersuchungen, insbesondere die Anzahl notwendiger Ultraschalluntersuchungen (Wells et al. 2003). Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Ausschlussdiagnostik bei Patienten mit Begleiterkrankungen oder unter gerinnungshemmender Therapie in den letzten 24 Stunden nicht geeignet ist, da es bei ihnen zu einem unspezifisch erhöhten D-Dimer-Antigenspiegel kommt (Dempfle 2005, Lippi et al. 2010). Ebenfalls ist der Zeitpunkt der D-Dimer-Bestimmung sehr wichtig, da sich die Konzentration dieser Spaltprodukte mit Symptombeginn verändert. Die Zeitspanne zwischen dem Auftreten der ersten Symptome bis zum 6. Tag danach ist von entscheidender Bedeutung. Die Wahrscheinlichkeit für erhöhte D-Dimer-Werte ist in dieser Zeitspanne am größten. Ab dem 6. Tag können trotz einer bestehenden TVT bereits schon negative D-Dimer-Tests vorliegen (Goldin et al. 2011).

Liegt dagegen eine hohe klinische Wahrscheinlichkeit und ein negativer D-Dimer-Test vor, so ist eine weitere diagnostische Abklärung erforderlich. Denn auch in solchen Fällen werden vereinzelnd Tiefvenenthrombosen erkannt (Adam et al. 2009, Jennersjö et al. 2005). Der Nachweis von erhöhten D-Dimeren (d.h. über dem Grenzwert) hat keinerlei spezifische diagnostische Aussagekraft (Wells et al. 2006, Wells 2007). Er beweist nicht das Vorhandensein einer venösen Thromboembolie, da eine D-Dimer-Antigenerhöhung auch andere Ursachen haben kann (Adam et al. 2009, Knowlson et al. 2010).

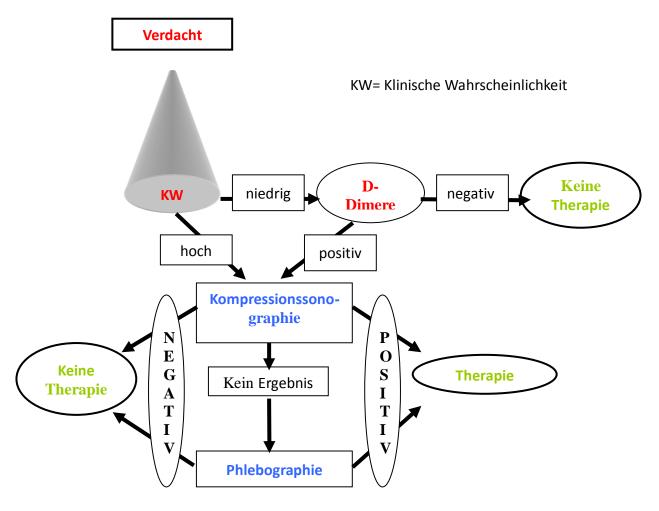
Deutlich erhöhte D-Dimer-Werte finden sich z.B. regelmäßig postoperativ, während der Schwangerschaft oder bei Erkrankungen mit erhöhter Gerinnungsaktivität wie Malignomen, Infektionen, Herzerkrankungen oder einer disseminierten intravasalen Koagulopathie (DIC) (Kelly et al. 2002, Dempfle 2005). Mit zunehmendem Alter nimmt die physiologische D-Dimer-Konzentration ebenfalls zu. Besonders im Alter zwischen 60 und 79 Jahren ist eine deutliche Zunahme der D-Dimere im Blut zu erkennen. Der Medianwert der D-Dimer-Konzentration ist im Alter von 60 bis 64 (0,58 mg/l) und 75 bis 79 Jahren (1,11 mg/l) im Vergleich zu allen anderen Altersgruppen um 91% erhöht (Rumley et al. 2006). Sehr hohe Konzentrationen sind mit einer reduzierten Überlebenszeit verbunden, besonders Konzentrationen von >8,00 mg/l sind mit einer erhöhten Inzidenz von Malignomen assoziiert (Knowlson et al. 2010). Bei der genannten Vielzahl beeinflussender Faktoren ist die Spezifität bei pathologisch erhöhten D-Dimer-Werten sehr gering, sodass keine genaue Aussage über das Bestehen einer venösen Thromboembolie gemacht werden kann. Aufgrund der sehr hohen Sensitivität ist der D-Dimer-Test jedoch in der Lage, eine sichere Ausschlussdiagnostik bei normalen Werten zu gewährleisten.

Vereinzelt wurde über falsch negative TVT-Ereignisse bei negativem D-Dimer-Wert und hoher klinischen Wahrscheinlichkeit berichtet (Adam et al. 2009). Desgleichen wurden negative D-Dimer-Werte bei Patienten mit distalen Beinvenenthrombosen beschrieben (Jennersjö et al. 2005, Soto et al. 2011). In einigen Studien wurde bei distalen Tiefvenenthrombosen von einer geringeren Sensitivität unterschiedlichster D-Dimer-Tests berichtet (70-86%). Eine viel höhere Sensitivität besteht bei proximalen Phlebothrombosen (93-99%) (Leroyer et al. 1997, Wells et al. 1995, Lindahl et al. 1998). Die etablierten Testmethoden unterscheiden sich z.T. deutlich in ihrer Sensitivität (z.B. ELISA, Latex-D-Dimer-Test)(Lippi et al. 2010). Eine sehr hohe Sensitivität wurde Testverfahren wie ELFA (Enzyme Linked Fluoreszenzimmunoassay) [96%],

ELISA (Enzyme Linked Immunosorbentassay) [94%] und dem quantitativen Latex-Tests [93%] attestiert (Di Nisio et al. 2007). Das letztgenannte Testverfahren wurde in dieser Arbeit verwendet und wird im Kapitel 2.2.1 näher erläutert.

### 1.3.4 Bildgebende Diagnostik

Die Bildgebende Diagnostik steht an letzter Stelle des Algorithmus bei Verdacht einer tiefen Venenthrombose und ist das entscheidende Verfahren, welches die Diagnosestellung sichert. Um einen Überblick über die Vorgehensweise bei der gesamten Diagnostik zu erhalten, dient nachfolgendes Schaubild (Blättler et al. 2003).



**Abbildung 1-3:** Diagnostischer Algorithmus beim Verdacht auf eine TVT (modifiziert nach Blättler et al. 2003, S.159)

Es gibt für die morphologische und funktionelle Beurteilung von Venen verschiedene apparative Untersuchungsmethoden. In der Diagnostik der Tiefvenenthrombose ist die Kompressions-Duplex-Sonographie die Methode der 1. Wahl (Schellong 2004). Die Phlebographie kommt heutzutage nur in Ausnahmefällen zum Einsatz.

#### 1) Kompressions-Duplex-Sonographie:

Die Morphologie und die Funktion der oberflächlichen als auch der tiefen Beinvenen können mit der Duplex-Sonographie beurteilt werden. Obstruktion oder Reflux der zu untersuchenden Gefäßabschnitte sind hiermit zu bewerten. Das Prinzip des Duplex-Ultraschalls liegt in einer Kombination aus Dopplereffekt und Ultraschall-Bilddarstellung (B-Scan) (Loewenhardt 2006). Bei farbkodierten Geräten erhält die Duplex-Sonographie eine bildhafte Darstellung der Strömungsrichtung. Diese Sonographieart nennt sich Farbduplex-Sonographie und kann durch Kompressionstechniken zur so genannten Kompressionssonographie ergänzt werden (Robert und Novelline 2001). Die Kompressionssonographie ist somit beim symptomatischen Verdacht auf eine Beinvenenthrombose die Methode der 1. Wahl (Schellong 2004, Bernardi et al. 2008). Durch die Kompression der Venen lässt sich der Nachweis oder Ausschluss einer Phlebothrombose klären, da bei einer Thrombosierung eine eingeschränkte bzw. fehlende Komprimierbarkeit des Venenlumens typisch ist (Krünes und Holzapfel 1998, Robert und Novelline 2001). Die Kompressions-Duplex-Sonographie ist das Standardverfahren der Thrombosediagnostik und hat die Phlebographie zunehmend abgelöst (Dauzat et al. 1997). Letztere wird nur in Ausnahmefällen wie eingeschränkter Beurteilung des Venensystems oder bei keinem sicheren Ausschluss einer Tiefvenenthrombose mittels Sonographie durchgeführt. Die Diagnostik mit der Kompressionssonographie ist von dem Erfahrungsgrad des Untersuchers sowie von der technischen Rechnerleistung des Gerätes abhängig (Kaufmann et al. 2006, Bernardi et al. 2008). Daneben können schwierige Untersuchungsverhältnisse ebenfalls die Beurteilung und somit das Endergebnis beeinflussen.

Untersuchungsbedingungen wie Hämatome, Ödeme, Wunden, Schmerzen sowie adipöse, immobile oder nicht kooperationsfähige Patienten können zu eingeschränkten Sonographiebefunden führen, so dass eine weitergehende Abklärung mit anderen Untersuchungsmethoden notwendig wird.

Bei der Kompressions-Duplex-Sonographie werden die tiefen Beinvenen beginnend in der Leiste über die Oberschenkel- und Poplitearegion bis zum distalen Unterschenkel geprüft (Schellong 2004). Die Kompressionssonographie ist im Gegensatz zur Phlebographie eine nicht-invasive apparative Diagnostikmethode (Ho Wk 2010). Sie besitzt keine Strahlenbelastung und ist eine jederzeit wiederholbare Untersuchungsmethode (z.B. zur Verlaufskontrolle) (Kaufmann et al. 2006). Eine Thrombose innerhalb der Oberschenkel- und Poplitearegion lässt sich mit einer hohen Sicherheit nachweisen (Segal et al. 2007). Im proximalen Stromgebiet (Ileofemorale und popliteale Venen) besitzt sie eine Sensitivität von ca. 96%. Dagegen werden im distalen Bereich (Unterschenkelvenen) niedrigere Werte beschrieben (Sensitivität ca. 71-75%). Die Spezifität der Duplex-Sonographie beträgt ca. 94% (Goodacre et al. 2005). Eine höhere Spezifität wird mit der Kompressions-Sonographie erreicht (98%). Folglich ist die zusätzliche Kompression während der duplexsonographischen Diagnostik der Venen eine gute Methode zum Auffinden von Thrombosen. Die komplette Untersuchung des Beines bedarf bei negativem Ergebnis keiner weiteren Kontrolluntersuchung. Nach unauffälliger Kompressionssonographie ist das Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse im weiteren Verlauf sehr gering (Johnson et al. 2010). Die Kompressionssonographie ist nach der Bestimmung der klinischen Wahrscheinlichkeit mit Hilfe des Wells-Scores und der D-Dimer-Bestimmung, die wichtigste apparative Untersuchung. Der genaue Untersuchungsablauf einer Kompressionssonographie wird im Kapitel 2.2.2.1 beschrieben.

### 2) Phlebographie:

Die Phlebographie ist eine invasive Diagnostikmethode, bei der ein Röntgenkontrastmittel in das venöse Gefäßsystem appliziert wird. In der Regel wird für die Darstellung des venösen Gefäßsystems der Beine eine Fußrückenvene punktiert. Das Prinzip dieses Verfahrens beruht auf dem Nachweis von Kontrastmittelfüllungsdefekten und sollte nur bei sonographisch unklaren Fällen durchgeführt werden. Kollateralkreisläufe können in ihrer Gesamtheit abgebildet werden, sodass kleinste Gerinnsel erkennbar sind (Kaufmann et al. 2006). Mit der Phlebographie können Art, Ausdehnung und Wachstumsrichtung des Thrombus bestimmt werden und mit hoher Sicherheit eine Venenthrombose nachgewiesen oder ausgeschlossen werden (Hach und Hach-Wunderle 1998, Hach et al. 2002, Hull et al. 1981). Die Phlebographie besitzt neben der guten Dokumentation und der Möglichkeit eines sicheren

Thromboseausschlusses auch einige Nachteile. Sie ist ein sehr aufwendiges und invasives Verfahren, welches mit einer Strahlenexposition verbunden ist (Kaufmann et al. 2006). Zudem können mögliche allergische Reaktionen auf das Kontrastmittel und Komplikationen durch die venöse Punktion auftreten (z.B. Nekrosen, Entzündungen, Thrombosen) (Kaufmann et al. 2006). Aus diesen Gründen ist die Phlebographie kein Verfahren, welches als Methode der ersten Wahl zur TVT-Diagnostik durchgeführt wird (Kaufmann et al. 2006).

### 3) Magnetresonanz (MR)-und Computertomographie (CT)-Phlebographie:

Beide Methoden sind hochmoderne Verfahren, die eine zweifellose Abbildung der Vena cava inferior und der Tiefvenen im Beckenbereich ermöglichen. Sie erlauben eine hohe Treffsicherheit einer Tiefenvenenthrombose im ilio-femoro-poplitealen Bereich (Sampson et al. 2007, Thomas et al. 2008). Zudem wird die Abschätzung zwischen alten und frischen Thromben und die Abgrenzung zum umliegenden Gewebe ermöglicht. Trotz ihrer Treffsicherheit gehören beide Verfahren nicht zum allgemeinen diagnostischen Algorithmus, da sie teuer und aufwendig sind (Loewenhardt 2006).

### 1.4 Therapie der Tiefvenenthrombose

Patienten mit einer Tiefvenenthrombose können heutzutage in den meisten Fällen ambulant behandelt werden. Durch die zahlreichen sensitiven und spezifischen Diagnostikverfahren und durch die Zulassung niedermolekularer Heparine konnte die ambulante Therapie ermöglicht werden.

Die Therapie der Tiefvenenthrombose verfolgt 3 wichtige Ziele:

- ✓ Vermeidung der Ausbreitung der Thrombose
- ✓ Verhinderung einer Lungenembolie
- ✓ Rekanalisierung des thrombosierten Gefäßes und Verhinderung des postthrombotischen Syndroms.

### 1) Initiale Antikoagulation:

Die Antikoagulation ist einer der wichtigsten Therapiemaßnahmen der akuten venösen Thromboembolien und kann die Morbidität und Mortalität reduzieren (Wells et al. 2003). Folglich sind Antikoagulanzien (Gerinnungshemmer) zur Behandlung von akuten

Beinvenenthrombosen und zur Prävention von Lungenembolien Mittel der ersten Wahl (Fareed et al. 2011).

Bei einer gesicherten TVT ist die sofortige Antikoagulation durch Heparine indiziert (Hach-Wunderle et al. 2008). Liegt eine hohe klinische Wahrscheinlichkeit vor, sollte ebenfalls sofort behandelt werden und nicht auf das Vorliegen der diagnostischen Ergebnisse gewartet werden (Kearon et al. 2008). Zur Therapie der TVT können verschiedene Antikoagulanzien verwendet werden. Es erfolgt eine ausreichende intensive Heparingabe in den ersten 5 Tagen und eine überlappende Umstellung auf orale Antikoagulanzien ab dem 1. bis 2. Tag der Heparin-Therapie (Hach-Wunderle et al. 2008). Die Heparintherapie wird beendet, wenn der INR-Wert an 2 aufeinander folgenden Tagen über 2,0 ist. Der INR-Wert gibt dabei Auskunft über den Grad der Gerinnungshemmung von Vitamin-K-abhängigen Gerrinnungsfaktoren und hat sich als international vergleichbarer Standard gegenüber dem früheren Quick-Wert durchgesetzt. Beide Parameter verhalten sich gegenläufig, d.h. sinkt der Quick-Wert, steigt der INR-Wert und umgekehrt. Der therapeutische Bereich für eine standardisierte Antikoagulation liegt zwischen 2,0 bis 3,0 INR (Fritsch 2004, Hach-Wunderle et al. 2008). Eine Antikoagulationstherapie sollte nach einer TVT für mindestens 3 Monate durchgeführt werden (Kearon et al. 2008, Hach-Wunderle et al. 2008)

Gegenwärtig sind unfraktionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (NMH) oder Faktor-Xa-Hemmer wie das "Fondaparinux" für die Behandlung einer Tiefvenenthrombose von Bedeutung, wobei die niedermolekularen Heparine im Vordergrund stehen, da sie im Vergleich zu unfraktionierten Heparinen viele Vorteile besitzen (Fareed et al. 2011).

### Niedermolekulare Heparine (NMH):

Gegenüber dem nicht-fraktionierten Heparin lassen sich die niedermolekularen Heparine leichter applizieren (s.c. statt i.v.), besitzen eine längere Halbwertzeit (gewichtsadaptiert 1-2 Injektionen/d) und benötigen i.d.R. keine Laborkontrollen (Bueller et al. 2004, Van den Belt et al. 2000, Kearon et al. 2008). Bei Adipositas, Niereninsuffizienz und Schwangerschaft werden Laborkontrollen mittels Anti-Xa-Test durchgeführt (Hach-Wunderle et al. 2008). Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sind niedermolekulare Heparine (NMH) durch unfraktionierte Heparine (UFH) zu ersetzen (Hach-Wunderle et al. 2008). Im Allgemeinen weisen NMH weniger Nebenwirkungen auf. Sie führen beispielsweise seltener zu Blutungen oder zu einer heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT) als die unfraktionierten Heparine

(Fareed et al. 2011). Ein typischer Vertreter der NMH ist der Wirkstoff Enoxaparin (Clexane®), welcher zur Prophylaxe und zur Therapie einer venösen Thromboembolie im klinischen Alltag häufig eingesetzt wird (Fareed et al. 2011).

### Fondaparinux (Faktor-Xa-Hemmer):

Fondaparinux ist ein Heparinanalogon (Pentasaccharid) (Fareed et al. 2011) und interagiert nur gering mit dem Plättchenfaktor 4 der Thrombozyten (Greinacher et al. 2006). Es eignet sich daher gut bei Patienten mit einer Kontraindikation gegen Heparin, z.B. bei heparininduzierter Thrombozytopenie vom Typ II (HIT II) in der Vorgeschichte (Efird und Kockler 2006). Fondaparinux beeinflusst die Gerinnung, indem es den Faktor Xa hemmt. Es besitzt eine lange Halbwertszeit und wird daher nur 1x/d subkutan verabreicht (Bueller et al. 2004. Hach-Wunderle et. al 2008). Fondaparinux wird sowohl bei therapeutischer Indikation (z.B. gesicherte TVT) als auch bei prohylaktischer Indikation gegeben (Fareed et al. 2011) und erzielt ebenfalls wie Enoxaparin eine gute Wirksamkeit (Bueller et al. 2004).

### <u>Unfraktionierte Heparine (UFH):</u>

Das unfraktionierte Heparin ist ein schnellwirksames Heparin und wird kontinuierlich gewichtsadaptiert i.v. oder s.c. gegeben (Hach-Wunderle et al. 2008). Es hat eine kurze Wirkungsdauer von ca. 4 bis 6 Stunden (Fritsch 2004). Die Therapie richtet sich nach dem aPTT-Wert, welcher unter UFH-Gabe verlängert wird. Das unfraktionierte Heparin ist in der Therapie und in der Prophylaxe der TVT weitestgehend durch das niedermolekulare Heparin abgelöst worden (Fareed et al 2011).

#### <u>Cumarintherapie/Vitamin-K-Antagonisten-Therapie:</u>

Vitamin-K-Antagonisten dienen der Sekundärprophylaxe und sind orale Antikoagulanzien, die in der Leber die Bildung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X und Protein C und S hemmen (Klinke et al. 2009). Sie sorgen für die körpereigene Thrombolyse, d.h. sie fördern die Rekanalisation und schützen vor Thromboembolierezidiven. Cumarine sind das Mittel der Wahl für eine Langzeitbehandlung einer TVT. Der Wirkeintritt erfolgt erst nach 2 bis 3 Tagen und sollte initial durch die Heparintherapie begleitet werden, bis der INR-Wert im therapeutischen Bereich liegt (Hach-Wunderle et al. 2008). Die Dosierung muss individuell eingestellt und an die Blutgerinnung angepasst werden. Die Therapieüberwachung erfolgt durch die Bestimmung der Thromboplastinzeit (Quick-Wert) bzw. des INR-Wertes. Die

Behandlungsdauer beträgt mindestens 3 Monate, ist von der Genese (Thromboseereignisse, Risikofaktoren u.s.w.) abhängig und muss folglich individuell festgelegt werden (Kearon et al. 2008, Hach-Wunderle et al. 2008). Ein klassischer Vertreter der Vitamin-K-Antagonisten ist das Marcumar® (Wirkstoff: Phenprocoumon).

### 2) Allgemeinmaßnahmen:

#### Medizinische Kompressionstherapie:

Die medizinische Kompressionstherapie ist eine weitere Therapieform zur Behandlung akuter Symptome einer TVT, aber auch anderer Venenerkrankungen (Mörl und Menges 2000). Durch lokalen Druck von Bandagen oder Kompressionsstrümpfen auf das venöse Beingefäßsystem kommt es zu einer Steigerung der Fließgeschwindigkeit des Blutes. Sie reduziert die Häufigkeit und Schwere eines postthrombotischen Syndroms und sollte frühzeitig begonnen werden (Brandjes et al. 1997). Bei einer langfristigen Kompressionstherapie wird die Inzidenz des postthrombotischen Syndroms um die Hälfte reduziert (Brandjes et al. 1997, Prandoni et al. 2004, Heit 2005). Die Therapiedauer beträgt mindestens ein halbes Jahr und richtet sich nach den Kontrollbefunden des Patienten.

#### Mobilisation:

Heutzutage ist die Mobilisation eine wichtige Therapiemaßnahme der Tiefvenenthrombose. Unabhängig von der Morphologie des Thrombus und dessen Lokalisation ist keine Immobilisation notwendig (Blättler and Partsch 2003). Nur in Ausnahmefällen wie starken Schmerzen oder schweren begleitenden Erkrankungen kann eine Immobilisation vorübergehend indiziert sein. Bei adäquater Antikoagulation, Kompression der Venen und Mobilisation sind der Schweregrad und die Frequenz einer Lungenembolie nicht erhöht (Trujillo-Santos et al. 2005).

### 3) Rekanalisationstherapie:

Die operative Rekanalisationstherapie ist eine weitere Möglichkeit in der Therapie einer Tiefvenenthrombose und wird nur in Ausnahmefällen durchgeführt. Sie gehört nicht zum standardisierten Therapieverfahren (Hach-Wunderle et al. 2008) und wird aus diesem Grund nicht näher erläutert.

Die Intensität und die Dauer der Behandlung sind entscheidend für den weiteren Verlauf einer Tiefvenenthrombose. Ca. 50% der unbehandelten Patienten mit symptomatischer proximaler Phlebothrombose entwickeln innerhalb der nächsten 3 Monaten symptomatische Lungenembolien (Ho Wk 2010). Die Rezidivrate der Thrombosen liegt üblicherweise innerhalb von 10 Jahren nach dem erstem venösen thromboembolischen Ereignis (VTE) bei etwa 30-40% (Prandoni et al. 2011), wobei die höchste Rate in den ersten 6-12 Monaten besteht (Heit 2006).

Es ist zu berücksichtigen, dass eine nicht erforderliche Therapie mit Antikoagulanzien unnötigerweise mit einem erhöhten Risiko für Blutungen verbunden ist und das Leben des Patienten ebenso bedrohen kann. Infolgedessen ist eine sorgfältige Diagnostik für die Indikationsstellung einer Antikoagulationstherapie notwendig.

### 1.5 Fragestellung/Studienziel

Die tiefe Beinvenenthrombose ist eine schwerwiegende Erkrankung, die zu verschiedenen akuten, chronischen und letal verlaufenden Komplikationen führen kann. Aus diesem Grund sind schnelle und gezielte Diagnostikmethoden zur Erkennung einer TVT erforderlich. In den vergangenen Jahren hat zunehmend ein Wandel in der TVT-Diagnostik stattgefunden. Nicht-invasive Methoden wie die Erhebung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer TVT (Wells-Score), die Ermittlung von D-Dimeren im peripheren Blut und die Kompressionssonographie sind immer mehr in den Vordergrund getreten und haben die Phlebographie zunehmend abgelöst. Gemäß den aktuellen Empfehlungen der AWMF-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Venenthrombose (www.awmf.org), sind in einem internistischen ambulanten Patientengut die Bestimmung des Wells-Scores und des D-Dimer-Wertes geeignet, die Anzahl von zeit- und personalintensiven Kompressionssonographien stark zu reduzieren, da bei Normalwerten eine Tiefvenenthrombose bereits sicher ausgeschlossen werden kann (Wells 2007, Adam et al. 2009). Demzufolge sind bei negativem Wells-Score und normalen D-Dimer-Werten keine weiteren diagnostischen Maßnahmen wie die Kompressionssonographie notwendig (Wells et al. 2003, 2006).

Im Rahmen der vorliegenden klinischen Studie wurden gemäß der AWMF-Leitlinie zur Diagnostik der Venenthrombose der Wells-Score und die D-Dimere bei allen dermatologischen Studienpatienten mit dem Verdacht einer Tiefvenenthrombose bestimmt. Abschließend erfolgte für jeden Patienten eine Untersuchung der tiefen Beinvenen mittels Kompressionssonographie, um eine sichere Aussage über das Vorliegen einer aktuellen Tiefvenenthrombose treffen zu können.

Bei Patienten mit dermatologischen Erkrankungen und einer Indikation zur stationären Behandlung (z.B. Erysipel, metastasiertes Melanom) bestehen häufig Symptome wie Schwellungen, Rötungen und Schmerzen der unteren Extremitäten. Die klinischen Untersuchungsbefunde können somit den Verdacht auf das Vorliegen einer Tiefvenenthrombose lenken. Der Wells-Score trägt alternativen Ursachen für eine TVT-Symptomatik Rechnung, indem bei solchen Patienten zwei Punkte vom Gesamtscore abgezogen werden müssen. Darüberhinaus wird die Aussagekraft der D-Dimer-Untersuchung

in solchen Situationen durch eine unspezifische Steigerung der D-Dimere bei ausgedehnten Entzündungen, Infektionen oder Malignomen gemindert.

Die konsequente Anwendung des diagnostischen Algorithmus bei Verdacht auf eine Tiefvenenthrombose führt in einem schwer erkrankten dermatologischen Patientengut daher vermutlich zu falsch niedrigen Wells-Score-Werten und zu unspezifisch erhöhten (falsch positiven) D-Dimer-Werten, so dass in nur wenigen Fällen eine zeit- und personalaufwendige Kompressionssonographie vermieden werden kann.

In der vorliegenden Arbeit wurden bei schwer erkrankenten dermatologischen Patienten mit klinischen Zeichen einer TVT alle bekannten Faktoren mit Einfluss auf Wells-Score und D-Dimer-Werten erfasst (z.B. Alter, dermatologische Hauptdiagnose, Thromboserisikofaktoren, Vorliegen einer aktuellen TVT). Über statistische Analysen sollte es möglich sein, Parameter mit einem signifikanten Einfluss auf Wells-Score und D-Dimer-Werte zu erfassen und zu bewerten.

Das Ziel dieser Arbeit ist die Analyse der diagnostischen Wertigkeit von Wells-Score und D-Dimer-Test bei stationären Patienten mit dermatologischen Krankheitsbildern zum Ausschluss oder zur Bestätigung einer Tiefvenenthrombose.

### 2. Patienten und Methoden

### 2.1 Auswahl und Rekrutierung der Patienten

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden Daten von insgesamt 102 Patienten erfasst, die in der Zeit von 2005 bis 2010 in der Abteilung für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) stationär behandelt wurden. Im Laufe des stationären Aufenthaltes ergab sich bei allen Patienten mit dermatologischen Hauptdiagnosen der klinische Verdacht auf eine tiefe Beinvenenthrombose. Bei einigen Patienten ergab sich in der Zeit mehrfach der Verdacht einer TVT, so dass die Gesamtzahl der Untersuchungen 109 betrug.

Bei allen Patienten mit dem klinischen Verdacht auf eine TVT wurde ein standardisierter diagnostischer Algorithmus durchgeführt. Neben der Erhebung eines klinischen Wahrscheinlichkeits-Scores nach Wells, der sowohl klinische Symptome als auch anamnestische Angaben vereint, wurde serologisch der D-Dimer-Wert bestimmt. Bei allen Patienten wurde anschließend eine Kompressionsduplexsonographie durchgeführt. Hierfür lagen standardisierte Erfassungsbögen vor. Diese umfassten folgende Angaben (siehe 6.1 Erfassungsbogen als Anhang):

- 1. Patientenangaben (Name, Alter, Wohnort)
- 2. Anamnese (Wells-Score)

Aktives Malignom, Lähmung/kürzliche Immobilisation durch Gelenkfixation (Gips,...), kürzliche Bettlägerigkeit (>3 Tage) oder große Operation, Schwellung des ganzen Beines, Differenz der Unterschenkeldurchmesser von >3cm, eindrückbares Ödem (mehr im symptomatischen Bein), sichtbare oberflächliche nicht-variköse Kollateralvenen Alternative Diagnose wahrscheinlicher als TVT (z.B. Erysipel)

- 3. Thrombosewahrscheinlichkeit (gering, mittel, hoch)
- 4. D-Dimer-Wert in mg/l mit Uhrzeit und Datum
- 5. Befund der Kompressionsduplexsonographie
- 6. Empfehlung (z.B. Thrombosetherapie, Phlebographie)
- 7. Untersuchungsdatum.

# Patienten und Methoden

Die Ermittlung und Vervollständigung dieser und weiterer Angaben erfolgte anhand der Patientenakten im Archiv des Klinikums. Dabei waren Daten wie Hauptdiagnose, Erstuntersuchung, Wells-Score, erneute kompressionssonographische Diagnostik bei unklarer Diagnose und Risikofaktoren (siehe folgende Aufzählung) von tragender Bedeutung. Folgende Risikofaktoren wurden aufgrund ihrer Bedeutung für die Entwicklung einer TVT dokumentiert:

Frühere Thrombose/Lungenembolie

Varikosis

Rauchen

Pille

Gelenkersatz

Frakturen der betroffenen Extremität

Schwangerschaft

Fehlgeburt

Adipositas

Mutationen (Faktor-V-,-II-, AT3-Mangel, Protein-C- und -S-Mangel und andere Thrombophiliefaktoren).

Zusammen mit den Daten des Erfassungsbogens wurden alle Daten der Patienten digital in einer Microsoft Access Datenbank (Version 6.0.6002) erfasst und anschließend statistisch ausgewertet.

### 2.2 Die Untersuchung der Patienten

#### 2.2.1 D-Dimer-Test

Für die D-Dimer-Analyse wurde den Patienten venöses Vollblut in einem 1,2ml
Citratröhrchen abgenommen und anschließend im Zentrallabor der Universitätsmedizin
Göttingen (UMG) für die Bestimmung der Gerinnungsparameter zentrifugiert.

Zur quantitativen Bestimmung der Serum D-Dimere wurde der Tina-quant\* D-Dimer Gen.2
(D-DI2) der Firma Roche verwendet. Es handelt sich um einen immunologischen
Trübungstest, der automatisiert mit Geräten von Roche/Hitachi (902/912/917 MODULAR P\*)
analysiert wurde. Diese sind klinisch-chemische Analyseautomaten, die die Konzentration
der Fibrinspaltprodukte in vitro bestimmen. Das Testprinzip beruht auf Latex-beschichteten
monoklonalen Antikörpern gegen humane D-Dimere, die mit der D-Dimer-haltigen Blutprobe
versetzt wurden. Es kommt zur Antigen-Antikörper-Komplexbildung, die zur verstärkten
Trübung des Testansatzes führte. Die Stärke der Trübung war von der D-Dimer-Konzentration
der Blutprobe abhängig und wurde turbodimetrisch gemessen. Die unterste Nachweisgrenze
lag bei 0,15 mg/l.

Ein normales D-Dimer-Testergebnis lag bei Werten <0,50 mg/l vor (negativer D-Dimer-Test).

Alle Werte ≥0,50 mg/l wurde nach den Empfehlungen des Herstellers als pathologisch erhöht gewertet (positiver D-Dimer-Test).

#### 2.2.2 Kompressionsduplexsonographie



Abbildung 2-1: Duplex-Sonographie-Gerät (SONOACE 8000 EX Prime®)

Die Untersuchung der subfaszialen, interfaszialen und epifaszialen Beinvenen erfolgte mit einem farbkodierten Duplex-Sonographie-Gerät (SONOACE 8000 EX Prime®) der Firma SONOACE GmbH.

Die Untersuchungen wurden von insgesamt 3 DEGUMzertifizierten Untersuchern durchgeführt. Die zeitliche Dauer dieser Untersuchung umfasste durchschnittlich ca. 20 Minuten/Patient. Dabei waren je nach Patient auch deutliche Abweichungen von der durchschnittlichen Untersuchungsdauer möglich (z.B. durch erschwerte Untersuchungsbedingungen wie ausgeprägte Ödeme, Adipositas). Die zeitliche Dauer der

# Patienten und Methoden

Untersuchung wurde im Rahmen dieser Doktorarbeit nicht detailliert erfasst.

Abhängig von der zu untersuchenden Region wurden unterschiedliche Schallköpfe verwendet. War eine große Eindringtiefe des Ultraschalls erforderlich, so musste ein niedrigfrequenter Schallkopf verwendet werden. Bei geringen Eindringtiefen kam dementsprechend ein höher-frequenter Schallkopf zum Einsatz.

Im Beckenbereich, Oberschenkel und bei adipösen Patienten wurde im Rahmen der Untersuchungen für die vorliegende Arbeit ein 4,5 MHz-Schallkopf verwendet, im Poplitea- und Unterschenkel-Bereich kam ein 7,5 MHz-Schallkopf zum Einsatz.

Bei bestimmten sonographischen Kriterien konnte die Verdachtsdiagnose "TVT" bestätigt werden. Häufig wurde eine tiefe Beinvenenthrombose bei Inkompressibilität und fehlendem Blutfluss diagnostiziert, wie folgende Tabelle näher darstellt:

	Morphologische Kriterien	Hämodynamische Kriterien
Indirektes Zeichen	<ul><li>Fixierte Venenklappen</li><li>Gefäßlumen nicht atemabhängig</li></ul>	<ul><li>Fehlender Blutfluss</li><li>Randfluss</li></ul>
	<ul><li>Venendurchmesser vergrößert</li><li>Inkompressibilität</li></ul>	Inhomogener Blutfluss
Direktes Zeichen	Lumenstarke Kollateralvenen	Erhöhter Kollateralfluss

**Tabelle 2-1**: Sonographische Kriterien bei venösen Thrombosen (modifiziert nach Diehm et al. 1997, S. 305)

Das Prinzip der Duplex-Sonographie liegt in einer Kombination aus Dopplereffekt mit einer Ultraschall-Bilddarstellung (B- Scan) (Loewenhardt 2006). Bei der, in dieser Arbeit vorliegenden farbkodierten Duplextechnik, wurden die Dopplersignale in Farbsignale umkodiert.

Mit dem Dopplereffekt können Blutströmungen gemessen werden (Kaufmann et al. 2006). Mittels einer Sonde (Piezokristalle) werden Ultraschallwellen emittiert, welche über die Haut zu den Gefäßen gelangen. Hier reflektieren die Erythrozyten den Schall und senden diesen mit einer Frequenzänderung zurück zur Sonde (Loewenhardt 2006). Diese Änderung gibt

Auskunft über die Blutströmungsgeschwindigkeit, die akustisch hörbar gemacht werden kann. Beim Vorliegen einer Thrombose konnte folglich ein fehlender Blutfluss ermittelt werden, der ebenso mittels fehlender Farbkodierung ersichtlich wurde.

Das "B" des B-Scans steht für Brightness (=Bildhelligkeit), welches sich auf die Darstellung von hellen und dunklen Kontrasten bezieht (Kaufmann et al. 2006). Mit Hilfe des Ultraschallkopfes (Piezokristalle) werden elektrische Signale in Schallwellen umgewandelt, die das zu untersuchende Gewebe durchdringen. Je nach Gewebeart werden die Schallwellen unterschiedlich reflektiert und gestreut. Diese entstandenen "Echos" werden über den Empfänger (Schallkopf) zum Rechner geleitet, der folgende Information auswertet und als Graubild abbildet (Loewenhardt 2006). Im Falle einer Tiefvenenthrombose konnte in der Untersuchung der vorliegenden Arbeit der Thrombus durch eine einheitlich graue, begrenzte Raumforderung innerhalb einer Vene aufgefunden werden.

### 2.2.2.1 Untersuchungsablauf/Patientenlagerung

### Untersuchungsablauf:

Alle Patienten mit einem Verdacht auf eine tiefe Beinvenenthrombose wurden standardisiert untersucht. Sie wurden zunächst im Liegen untersucht. Die Untersuchung wurde im Beckenvenenbereich auf der nicht betroffenen Seite durchgeführt. Anschließend wurde das betroffene Bein von der Beckenvene über die Vena femoralis communis, die Vena femoralis superficialis und profunda, die Vena poplitea und die Unterschenkelvenenpaare (Venae tibiales anteriores, Vena tibiales posteriores, Venae fibulares) untersucht. Ab der Poplitearegion bis zum Fuß wurde der Patient in sitzender Position mit entspanntherunterhängenden Beinen untersucht. Neben den tiefen Venen wurden ebenfalls die parallel verlaufenden interfaszialen Venen (Vena saphena magna und parva, Muskelvenen im Unterschenkel), sowie epifasziale Venen erfasst. Der Schallkopf wurde entlang der anatomischen Lage der Venen geführt und durch Druck in regelmäßigen Abständen von 2 bis 3 cm die Venen komprimiert. Dabei wurde jeweils der Querschnitt des Gefäßes bildlich dargestellt. Die Verwendung des Farbdopplers konnte in bestimmten Fällen die anatomische Orientierung erleichtern. Die Kompression von außen auf die Venen erfolgte mit dem Schallkopf im Venenquerschnitt. Es wurde somit die gleichmäßige Druckausübung auf die zu untersuchende Vene gewährleistet. War eine Vene frei von thrombotischem Material, ließ sie sich problemlos komprimieren. Bei vorhandener Thrombose war die Kompression nicht

vollständig möglich und im farbkodierten Duplex-Modus ließ sich im verbleibenden, vom Thrombus gefüllten Lumen, kein Flußsignal feststellen.

War durch die alleinige Kompressionsduplexsonographie kein eindeutiger Befund zu erheben, so konnten einige Manöver zur besseren Detektierbarkeit eines Thrombus beitragen:

### Valsalva Manöver (Pressdruckversuch):

Der Patient wurde gebeten tief einzuatmen und anschließend bei angehaltener Atmung über die Anspannung der Thorax- und Bauchmuskulatur zu pressen. Durch dieses sogenannte "Valsalva Manöver" kam es zu einer intrathorakalen und intraabdominalen Druckerhöhung und dadurch zu einer fast vollständigen Aufhebung des venösen Blutflusses in den unteren Extremitäten sowie zur Querschnittzunahme der gesunden Vene. Die fehlende Aufweitung der Vene wies auf einen thrombotischen Verschluss hin.

### Forcierte Atmung:

Der Patient wurde gebeten tief einzuatmen, um spätinspiratorisch ebenfalls eine fast vollständige Aufhebung des venösen Blutflusses in den unteren Extremitäten bzw. exspiratorisch einen verstärkten Fluss zum Herzen zu erzielen. Im Falle einer Venenthrombose war trotz forcierter Atmung ein Fluss distal des Verschlusses ohne Atmungsabhängigkeit zu erkennen.

Konnte trotz dieser Manöver kein klarer Kompressionssonographiebefund erhoben werden, musste der Patient zur erneuten Sonographie einbestellt oder zur Phlebographie überwiesen werden. Hierbei wurden Anamnese und bestimmte Gegebenheiten wie starke Schwellung oder Schmerzen am Tag der Untersuchung berücksichtigt, um ein gezieltes Diagnostikverfahren festzulegen.

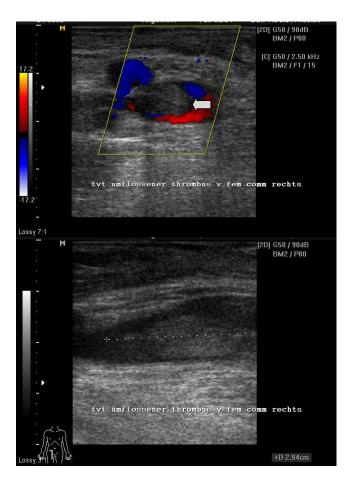
#### 2.2.2.2 Dokumentationen

#### Sonographischer Befund bei einer TVT:

Während der Untersuchung der Beinvenen erfolgte die Bilddarstellung auf dem Ultraschallmonitor. Mit Hilfe der sonographischen Kriterien konnte die Einschätzung der

Venen erfolgen. In Abhängigkeit der Flußrichtung des Blutes in Relation zum Schallkopf (auf den Schallkopf zu, vom Schallkopf weg), stellten sich Blutgefäße farbkodiert rot oder blau dar. Bei Vorliegen eines Thrombus innerhalb einer Vene zeigte sich durch Blutverwirbelungen in der Umgebung des Thrombus häufig eine gemischte Farbkodierung (rot und blau, Abb. 2-3).

Die Abbildung 2-3 zeigt einen thrombotischen Verschluss innerhalb der Vena femoralis



**Abbildung 2-2:** Proximale TVT rechtes Bein (V. femoralis communis)

communis des rechten Beines. Im oberen Teil der Abbildung (Querschnitt, farbkodierter Duplex) ist die Farbkodierung des Venenlumens teils aufgehoben. Das Restlumen ist mit roter und blauer Farbe kodiert. Diese Farbkodierung gibt Hinweise auf die Verwirbelungen im Blutfluss in der direkten Umgebung des Thrombus. Zentral liegt der Thrombus als begrenzte, graue Raumforderung in der V. femoralis communis (Pfeil). Die Vene ist somit nicht frei durchgängig. Die untere schwarz-weiß Abbildung zeigt ebenfalls die thrombosierte Vena femoralis communis (Längsschnitt, B-Mode Scan ohne farbkodierten Duplex). Auch hier ist zentral der Thrombus dargestellt. Die gepunktete

Linie gibt Aufschluss über die Größe des thrombotischen Materials innerhalb der Vene. Die dunklere Farbkodierung um den Thrombus zeigt das geringe Restlumen der Vena femoralis communis.

### 2.3 Verwendete Programme/Datenanalyse

Für die statistische Erfassung der Patientendaten wurde das Programm Microsoft Access (Version 6.0.6002) für Windows verwendet. Es wurde eine Datenbank mit einer

Eingabemaske erstellt, in der die unter 2.1 angegebenen Informationen erfasst und später statistisch ausgewertet wurden. Für die Auswertung der erhobenen Daten wurde eine SAS-Software (Version 9.1.3, SAS Institute Inc., Cary, NS®) verwendet.

Für die Erstellung der Graphiken wurde Microsoft Excel 2003 (Version 6.0.6002) genutzt.

### 2.4 Statistische Testverfahren

Unter Berücksichtigung von statistischen Tests und Modellen, wurden die ermittelten Daten beider Patientengruppen (TVT-Erkrankte vs. Nicht-TVT-Erkrankte) im Hinblick auf Geschlecht, Alter, Hauptdiagnosen, Risikofaktoren und Diagnostik (Wells-Score und D-Dimere) näher untersucht und verglichen. Zur Prüfung der Signifikanz wurden Odds Ratios (OR), Konfidenzintervalle (CI) und p-Werte ermittelt. Eine statistische Signifikanz lag vor, wenn p<0,05 ergab.

- ➤ Spearmans Rangkorrelationskoeffizient (Spearmans Rho): Ist ein nichtparametrischer Koeffizient, welcher die Abhängigkeit zweier Messgrößen beschreibt. Der Koeffizient basiert auf den Rängen von Messwerten und ist somit skaleninvariant. Mit diesem Testverfahren wurde die Korrelation zwischen Wells-Score und D-Dimer-Werten überprüft.
- ➤ Wilcoxon-Rangsummentest: Ist ein parameterfreier Rangsummentest, welcher die Homogenität der Verteilung zweier Messgrößen (in 2 Stichproben) auf Signifikanz überprüft. Mit diesem Test wurde die Verteilung des D-Dimer-Wertes innerhalb der Patientengruppen (Nicht-TVT-Patienten vs. TVT-Patienten) betrachtet und miteinander verglichen.
- Cochran-Armitage-Trend-Test: Ist ein Testverfahren, mit dem ein Trend in der Abhängigkeit zweier ordinal skalierten Messgrößen überprüft werden kann. Hiermit konnte beispielsweise die Verteilung des Wells-Scores innerhalb der Patientengruppen (Nicht-TVT-Patienten vs. TVT-Patienten) bestimmt und miteinander verglichen werden.
- Exakter Fisher-Test: Dieser Test überprüft die stochastische Unabhängigkeit zweier nicht-metrischen Messgrößen, ohne das die Voraussetzungen eines Trends gegeben ist. Mit diesem Testverfahren wurden Wells-Score und Hauptdiagnosen der Patientengruppen (TVT-Patienten vs. Nicht-TVT-Patienten) ermittelt und verglichen. Unterschiede der Gruppen konnten somit klar definiert werden.

- ➤ Kolmogorov-Smirnov-Test: Mit diesem Test wird überprüft, ob Stichproben normalverteilt sind. Hiermit wurde die Verteilung der Residuen betrachtet, um eine Kontrolle der Modelannahmen durchzuführen. Es konnte somit die Korrelation von Residuen und Vorhersagewerten (D-Dimer, Wells-Score) überprüft werden.
- Odds Ratio (Quotenverhältnis): Beschreibt die Stärke einer Korrelation zweier Merkmale in Form einer statistischen Maßzahl.

OR<1: In der ersten Gruppe ist die Chance für ein bestimmtes Merkmal kleiner.

OR>1: In der ersten Gruppe ist die Chance für ein bestimmtes Merkmal größer.

OR=1: Es gibt keinen Unterschied in beiden Gruppen (gleiches Quotenverhältnis).

Mit der Bestimmung der Odds Ratio (Quotenverhältnis) konnten Aussagen im
Hinblick auf Geschlecht, Alter, Hauptdiagnosen, Risikofaktoren und Diagnostik (WellsScore und D-Dimere) getroffen werden. Es wurden Korrelationen bezüglich WellsScore und D-Dimer-Werten, Hauptdiagnosen und TVT-Status sowie zwischen DDimer-Werten und Hauptdiagnosen überprüft.

### ANOM-Analyse (ANOM =analysis of means):

Bei dieser Analyse werden Mittelwerte verwendet, um signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen zu ermitteln.

Es wurden p-Werte nach der Methode von Nelson (ANOM =**an**alysis **o**f **m**eans) für multiple Tests adjustiert, um Assoziationen zwischen Hauptdiagnosen und TVT-Status zu erkennen.

### ➤ **ANOVA-Varianzanalyse** (ANOVA= **an**alysis **o**f **va**rianc):

Die Abweichung einer Zufallsvariable zur Erwartungsvariablen nennt man Varianz. Es wird analysiert, wie sich die Varianz zwischen zwei Gruppen oder innerhalb dieser Gruppen verhält. Mit Hilfe dieser Methode lässt sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bestimmen.

Mittels ANOM/ANOVA–Varianzanalyse wurden D-Dimer-Werte zum Mittelwert adjustiert und im Hinblick auf Alter und Geschlecht untersucht.

# **Statistische Modelle:**

AUC (area under the curve): Ist die Fläche unter der Kurve.

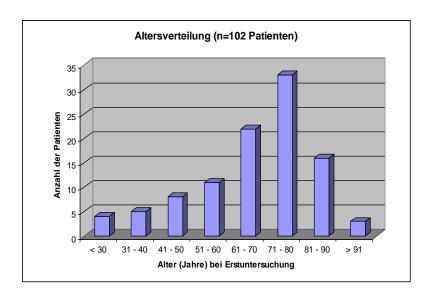
**ROC** (receiver operating characteristic): Es wird graphisch die Sensitivität und Spezifität für verschiedene Messparameter dargestellt.

Somer's D: Ist ein Maß für die Stärke der Korrelation zwischen ordinalskalierten Merkmalen.

**AIC** (Akaike information criterion): Ist ein Informationskriterium zur Modellauswahl und eignet sich für das Treffen von Vorhersagen.

### 3.1 Altersverteilung

In den Jahren 2005 bis 2010 wurden Daten von insgesamt 102 Patienten retrospektiv erfasst. Die Abbildung 3-1 stellt die Altersverteilung der Studienpatienten dar. Das Durchschnittsalter betrug 67,5 Jahre (Median: 72 Jahre). Am häufigsten wurden Patienten im Alter von 71-80

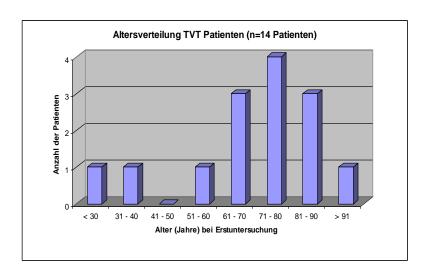


**Abbildung 3-1:** Altersverteilung der untersuchten Studienpatienten (n=102)

Jahren (32,4%) auf Grund
eines TVT-Verdachtes
untersucht. Dagegen
bestand bei Patienten im
Alter von <30 und >91
Jahren nur selten ein
Verdacht für das Vorliegen
einer tiefen
Beinvenenthrombose. Es
wird ersichtlich, dass mit
zunehmendem Alter die
Anzahl der

Erstuntersuchungen zunächst anstieg und ab einem Alter von 80 Jahren wieder absank.

Von 102 untersuchten Patienten konnte bei insgesamt 14 Patienten eine TVT nachgewiesen



**Abbildung 3-2:** Altersverteilung der Patienten mit TVT (n=14)

werden (Abbildung 3-2).

Dabei waren die meisten

Patienten (n=10) im Alter

von 61-90 Jahren. In den

Altersklassen <30 Jahren, 3140 Jahren, 51-60 Jahren und

>91 Jahren hatte jeweils nur
ein Patient eine TVT.

Im Alter von 40-51 Jahren war kein Patient von einer tiefen Beinvenenthrombose betroffen.

### 3.2 Geschlechterverteilung

Die Geschlechterverteilung der gesamten Patienten wird in der folgenden Abbildung 3-3

Geschlechtsverteilung (n=102 Patienten)

38%

Mann
Frau

veranschaulicht.

Die weiblichen Patienten machten mit 62% den größeren Anteil der Studienpatienten aus.

Abbildung 3-3: Geschlechterverteilung der gesamten Patienten (n=102)

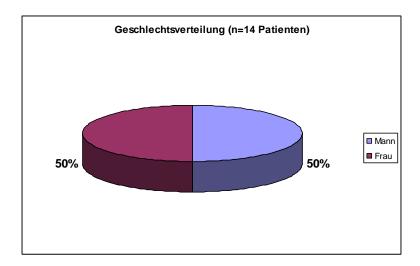


Abbildung 3-4: Geschlechterverteilung bei TVT-Patienten (n=14)

Eine neu diagnostizierte TVT trat hingegen bei männlichen und weiblichen Patienten mit gleicher Häufigkeit auf (Abbildung 3-4).

### 3.3 Dermatologische Hauptdiagnosen der Studienpatienten

Alle 102 Studienpatienten wurden auf Grund einer dermatologischen Hauptdiagnose in der Abteilung für Dermatologie, Venerologie und Allergologie stationär behandelt. Bei ihnen wurden viele unterschiedliche dermatologische Krankheitsbilder beobachtet, wobei die folgenden drei erstgenannten Hauptdiagnosen am Häufigsten vertreten waren:

- Erysipel
- Ulcus cruris venosum
- Stauungsdermatitis
- Lokales Malignom (kutane Primärmelanome, Basalzellkarzinome oder Plattenepithelkarzinome)
- Malignom (metastasiert/Lymphom)
- Kutan-bullöse Autoimmundermatosen
- Generalisierte entzündliche Dermatosen (Atopisches Ekzem, Arzneimittel-/Virusexanthem, Erythrodermie, Psoriasis und andere Ekzeme)
- Vaskulitis/Pyoderma gangraenosum.
- Erythema nodosum
- Hämatom
- Herpes zoster
- Myelodysplastisches Syndrom
- Insektenstich.

Der Großteil unserer Studienpatienten zeigte Symptome wie Schwellung, Schmerz und Ödembildung eines Beines insbesondere des Unterschenkels. Bei Patienten mit Schwellungen oder Schmerzen in den Beinen muss differentialdiagnostisch eine TVT in Betracht gezogen werden (Wells et al. 2006). Studienpatienten mit Hauptdiagnosen wie Erysipel oder Ulcus cruris venosum zeigen häufig die oben benannten Symptome.

Die Abbildung 3-5 zeigt jeweils einen Studienpatienten mit den Krankheitsbildern Ulcus cruris venosum, Erysipel und Tiefvenenthrombose. Zum klinischen Vergleich werden die zwei häufigsten vorliegenden Hauptdiagnosen (Ulcus cruris venosum, Erysipel) der Verdachtsdiagnose "Tiefvenenthrombose" gegenübergestellt.







Abbildung 3-5: Krankheitsbilder (Ulcus cruris venosum, Erysipel vs. TVT)

Alle Krankheitsbilder fallen durch die eindrucksvolle Schwellung und Rötung des Unterschenkels auf. Das Ulcus cruris venosum ist besonders, wie bereits namentlich zu erkennen durch Ulzerationen der Waden-und Außenknöchelregion (insbesondere des medialen Knöchels) gekennzeichnet (Meyer et al. 2011). Es kann ebenso die Folge einer TVT sein und sich als postthrombotisches Syndrom manifestieren. Die Tiefvenenthrombose ähnelt sehr dem Erysipel und kann durch die klassischen Entzündungszeichen auffallen. Die Abbildung 3-5 zeigt die typische Symptomatik einer TVT, welche jedoch auch völlig entfallen kann. Die Abgrenzung zwischen Ulcus cruris, Erysipel und der Tiefvenenthrombose ist nicht

immer eindeutig und musste in der vorliegenden Studie mittels Diagnostikverfahren (Wells-Score, D-Dimere, Kompressionssonographie) unterschieden werden.

### 3.4 Hauptdiagnosen bei der Erstuntersuchung

Alle stationären Studienpatienten erhielten eine komplette Erstuntersuchung zur Diagnosestellung. Bei einigen Patienten ergab sich in der Zeit von 2005 bis 2010 mehrfach der Verdacht einer Tiefvenenthrombose, so dass die Gesamtzahl der Untersuchungen 109 betrug.

Die 109 erfassten Hauptdiagnosen ließen sich als 14 Krankheitsbilder zusammenfassen (Tabelle 3-1). So wurden z.B. unter dem Krankheitsbild "Malignom lokal" sowohl kutane Primärmelanome, Basalzellkarzinome oder Plattenepithelkarzinome zusammengefasst. Des Weiteren wurden alle kutan-bullösen Autoimmundermatosen zusammengefasst. Alle generalisierten entzündlichen Dermatosen (Atopisches Ekzem, Arzneimittel-/Virusexanthem, Erythrodermie, Psoriasis und andere Ekzeme) wurden ebenso zusammengelegt wie die Vaskulitis mit dem Pyoderma gangraenosum.

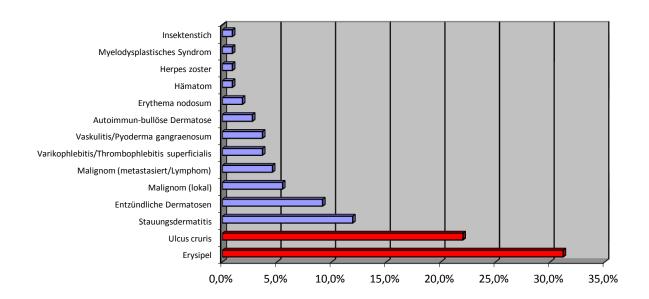
Die übrigen Krankheitsbilder wurden ohne eine zusammenfassende Gruppierung gelistet, darunter Erysipel, Ulcus cruris, Malignome (metastasiert/ Lymphom), Erythema nodosum, Hämatom, Herpes zoster, Myelodysplastisches Syndrom und Insektenstich (Tabelle 3-1).

Hauptdiagnose	Absolute Anzahl	Prozent
Erysipel	34	31,2%
Ulcus cruris	24	22,0%
Stauungsdermatitis	13	11,9%
Entzündliche Dermatosen	10	9,2%
Malignom (lokal)	6	5,5%
Malignom (metastasiert/Lymphom)	5	4,6%
Varikophlebitis/Thrombophlebitis superficialis	4	3,7%
Vaskulitis/Pyoderma gangraenosum	4	3,7%
Autoimmun-bullöse Dermatose	3	2,8%
Erythema nodosum	2	1,8%
Hämatom	1	0,9%
Herpes zoster	1	0,9%
Myelodysplastisches Syndrom	1	0,9%
Insektenstich	1	0,9%
SUMME	109	100,0%

**Tabelle 3-1:** Hauptdiagnosen der Patienten bei Erstuntersuchung (n=102)

Das Erysipel war mit 31,2% die häufigste Hauptdiagnose, die zu einem Verdacht einer TVT führte. Mit 22,0% aller durchgeführten Untersuchungen folgte das Ulcus cruris venosum. Die venöse Stauungsdermatitis war die dritthäufigste Erkrankung der dermatologischen Patienten (Hauptdiagnose bei 11,9% der Untersuchungen). Eine untergeordnete Rolle spielten Erkrankungen wie der Insektenstich, das Myelodysplastisches Syndrom, der Herpes zoster und das Hämatom. Von diesen Krankheitsbildern war jeweils nur ein Patient betroffen. Die Abbildung 3-6 zeigt graphisch die prozentuale Verteilung der Hauptdiagnosen unter den gesamten Patienten bei 109 Untersuchungen. Die zwei Hauptdiagnosen "Erysipel und Ulcus cruris venosum" führten am häufigsten zum Verdacht einer Tiefvenenthrombose und sind in Abb. 3-6 wegen der größten prozentualen Häufigkeit rot unterlegt.

### Hauptdiagnosen (n=109 Untersuchungen)



### **Prozentuale Häufigkeit**

Abbildung 3-6: Prozentuale Verteilung der Hauptdiagnosen (n=102 Patienten) bei 109 Untersuchungen

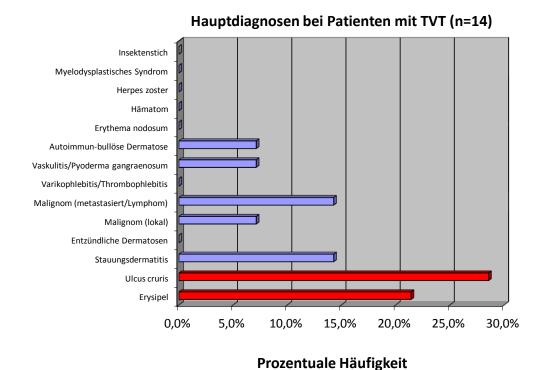
### 3.4.1 Hauptdiagnosen bei TVT-Patienten

Bei den 14 Patienten mit sicher nachgewiesener TVT war das Ulcus cruris die häufigste Hauptdiagnose (28,6%) (Tabelle 3-2). Das Erysipel und die Stauungsdermatitis folgten mit 21,4% und 14,3% aller Hauptdiagnosen.

Hauptdiagnose	Absolute Anzahl	Prozent
Erysipel	3	21,4%
Ulcus cruris	4	28,6%
Stauungsdermatitis	2	14,3%
Entzündliche Dermatosen	0	0,0%
Malignom (lokal)	1	7,1%
Malignom (metastasiert/Lymphom)	2	14,3%
Varikophlebitis/Thrombophlebitis superficialis	0	0,0%
Vaskulitis/Pyoderma gangraenosum	1	7,1%
Autoimmun-bullöse Dermatose	1	7,1%
Erythema nodosum	0	0,0%
Hämatom	0	0,0%
Herpes zoster	0	0,0%
Myelodysplastisches Syndrom	0	0,0%
Insektenstich	0	0,0%

**Tabelle 3-2:** Hauptdiagnosen bei Patienten mit TVT (n=14)

Die Abbildung 3-7 zeigt graphisch die prozentuale Verteilung der Hauptdiagnosen unter den 14 Patienten mit nachgewiesener TVT. Statt des Erysipels spielte bei den TVT-Erkrankten das Ulcus cruris venosum die größere Rolle. Beide Krankheitsbilder wurden in der Graphik rot hervorgehoben (Abbildung 3-7). Die Stauungsdermatitis und das Malignom (metastasiert/Lymphom) waren gemeinsam mit jeweils 14,3% die dritthäufigsten Erkrankungen unter den TVT-Patienten.



**8** - 1

Abbildung 3-7: Hauptdiagnosen bei Patienten mit TVT (n=14)

### 3.4.2 Hauptdiagnosen bei Nicht-TVT-Patienten

Die Abbildung 3-8 zeigt die Verteilung der Hauptdiagnosen unter den Nicht-TVT-Patienten.

### Insektenstich Myelodysplastisches Syndrom Herpes zoster Hämatom Erythema nodosum Autoimmun-bullöse Dermatose Vaskulitis/Pyoderma gangraenosum Varikophlebitis/Thrombophlebitis Malignom (metastasiert/Lymphom) Malignom (lokal) Entzündliche Dermatosen Stauungsdermatitis Ulcus cruris Erysipel 0,0% 10,0% 20,0% 30,0% 40,0%

# Hauptdiagnosen bei Untersuchungen ohne TVT-Nachweis (n=95)

Abbildung 3-8: Hauptdiagnosen bei Nicht-TVT-Patienten

Prozentuale Häufigkeit

Das Erysipel stellte mit 32,6% die häufigste Hauptdiagnose unter den Nicht-TVT-Patienten dar, darauf folgte das Ulcus cruris venosum mit 21,1% und die venöse Stauungsdermatitis mit 11,6%.

### 3.4.3 Statistische Korrelation von Hauptdiagnosen und Tiefvenenthrombose

Um einen signifikanten Zusammenhang zwischen den untersuchten Hauptdiagnosen und dem Vorliegen einer tiefen Beinvenenthrombose nachzuweisen, wurden statistische Testverfahren durchgeführt.

Mit Hilfe der Methode von NELSON (ANOM-Analyse) konnte die prozentuale Verteilung der einzelnen Krankheitsbilder sowohl für TVT-Patienten, als auch für Patienten ohne TVT-Nachweis auf signifikante Unterschiede überprüft werden.

Die erhobenen Ergebnisse zeigten, dass das Erysipel zwar vermehrt zu Untersuchungen der Studienpatienten führte (31,2%) bei TVT-Patienten jedoch nicht signifikant häufiger zu finden war, als bei Patienten ohne TVT-Nachweis (21,4% vs. 32,6%) (ANOM-Analyse, p=0,9811). Die Hauptdiagnose "Entzündliche Dermatosen" lag bei Patienten ohne TVT deutlich häufiger vor (an vierter Stelle der häufigsten Diagnosen) als bei den TVT-Patienten (10,5% vs. 0,0%). Die prozentuale Differenz erwies sich bei der statistischen Auswertung jedoch als nicht signifikant (ANOM-Analyse, p=0,9785).

Analog dazu zeigte die Hauptdiagnose "Malignom (metastasiert/Lymphom)" zwar deutliche unterschiedliche Häufigkeiten zwischen Nicht-TVT-Patienten und TVT-Patienten (3,2% vs. 14,3%), erzielte allerdings bei der statistischen Auswertung ebenfalls kein Signifikanzniveau (ANOM-Analyse, p=0,9529).

Folglich unterschied sich die prozentuale Verteilung der Hauptdiagnosen bei TVT-Patienten nicht signifikant von Nicht-TVT-Patienten (z.B. Diagnose "Ulcus cruris" 21,1% bei Nicht-TVT-und 28,6 % bei TVT-Patienten, ANOM-Analyse, p=0,9718).

Dementsprechend belegten die erhobenen Daten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den betrachteten Hauptdiagnosen und dem Vorliegen einer TVT.

#### 3.5 Thrombose-Risikofaktoren

#### 3.5.1 Erworbene Risikomerkmale

Bestimmte Risikofaktoren erhöhen die Wahrscheinlichkeit an einer Thrombose zu erkranken. Es gibt zahlreiche bekannte Einflüsse, die in der Anamnese erfragt wurden und Bestandteil des Wells-Scores sind (Tabelle 3-3). Viele Patienten besaßen mehr als nur einen Risikofaktor, sodass in den 109 Untersuchungen mehrere Nennungen möglich waren (n=196). Zwölf Risikomerkmale wurden in unserem Patientengut durch die ausführliche systematische Anamnese erfasst. Am häufigsten traten dabei die Faktoren Varikosis, frühere Thrombosen, Adipositas, Bettruhe/große Chirurgie und Rauchen auf. Die größtenteils angeborenen Thrombophilien werden als weiterer Risikofaktor in Kapitel 3.5.2 genauer erläutert und wurden in den folgenden 4 Abbildungen nicht berücksichtigt.

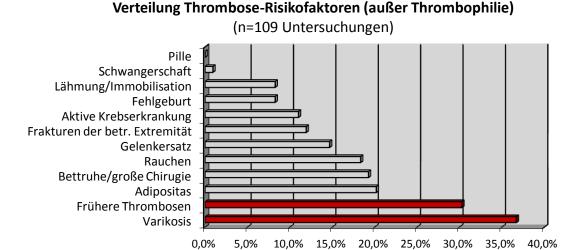
Die Tabelle 3-3 zeigt, dass die Varikosis mit 36,7% der häufigste Thrombose-Risikofaktor der Patienten war. Bei 30,3% der Patienten war eine frühere Thrombose bekannt und 20,2% litten an einer Adipositas.

Risikomerkmal	Absolut	Prozent
Varikosis	40	36,7%
Frühere Thrombosen	33	30,3%
Adipositas	22	20,2%
Bettruhe/große Chirurgie	21	19,3%
Rauchen	20	18,4%
Gelenkersatz	16	14,7%
Frakturen der betroffenen Extremität	13	11,9%
Aktive Krebserkrankung	12	11,0%
Fehlgeburt	9	8,3%
Lähmung/Immobilisation	9	8,3%
Schwangerschaft	1	0,9%
Pille	0	0,0%
Summe Nennungen	196	

Tabelle 3-3: Thrombose-Risikofaktoren der gesamten Patienten in 109 Untersuchungen

Die Thrombose-Risikomerkmale "Bettruhe/große Chirurgie" sowie "Rauchen" waren ebenfalls oft vertreten. Im Vergleich dazu war eine Schwangerschaft bei nur einer Patientin bekannt und die Einnahme von Kontrazeptiva (Pille) wurde von keiner der weiblichen Patientinnen berichtet.

Die Abbildung 3-9 verdeutlicht die prozentuale Häufigkeit der Thrombose-Risikofaktoren in graphischer Form. Die zwei meistvertretenen Risikomerkmale (Varikosis, frühere Thrombosen) sind als rote Balken gekennzeichnet.



Häufigkeit in Prozent (Mehrfachnennungen möglich)

Abbildung 3-9: Prozentuale Verteilung der Thrombose-Risikofaktoren

In den Tabellen 3-4 und 3-5 sind die erhobenen Risikomerkmale bei Patienten mit und ohne TVT-Nachweis gegenübergestellt. Die fünf häufigsten Risikofaktoren sind in beiden Gruppen vertreten, sie unterscheiden sich jedoch in der prozentualen Verteilung.

Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose				
Risikomerkmal	Prozent			
Varikosis	5	35,7%		
Frühere Thrombosen	2	14,3%		
Adipositas	3	21,4%		
Bettruhe/große Chirurgie	1	7,1%		
Rauchen	3	21,4%		
Gelenkersatz	3	21,4%		
Frakturen der betroffenen Extremität	2	14,3%		
Aktive Krebserkrankung	2	14,3%		
Fehlgeburt	1	7,1%		
Lähmung/Immobilisation	1	7,1%		
Schwangerschaft	0	0,0%		
Pille	0	0,0%		
Summe Nennungen	23			

**Tabelle 3-4:** Risikomerkmale bei Patienten mit TVT

Patienten ohne tiefe Beinvenenthrombose					
Risikomerkmal Absolut Prozent					
Varikosis	35	36,8%			
Frühere Thrombosen	31	32,6%			
Adipositas	19	20,0%			
Bettruhe/große Chirurgie	20	21,1%			
Rauchen	17	17,9%			
Gelenkersatz	13	13,7%			
Frakturen der betroffenen Extremität	11	11,6%			
Aktive Krebserkrankung	10	10,5%			
Fehlgeburt	8	8,4%			
Lähmung/Immobilisation	8	8,4%			
Schwangerschaft	1	1,1%			
Pille	0	0,0%			
Summe Nennungen	173				

Tabelle 3-5: Risikomerkmale bei Patienten ohne TVT

Das Merkmal "Frühere Thrombosen" trat bei Patienten ohne TVT häufiger auf als bei Patienten mit einem TVT-Nachweis (32,6% vs. 14,3%). Kaum Unterschiede waren dagegen bei Faktoren wie "Rauchen" und "Adipositas" zu erkennen. Der Einfluss "Bettruhe/ große Chirurgie" fiel mit 7,1% bei allen Patienten mit gesicherter TVT in der Studie gegenüber 21,1% bei Patienten ohne TVT-Nachweis stark zurück. Für das TVT-Risikomerkmal "Gelenkersatz" zeigte sich ebenfalls eine deutliche Differenz zwischen beiden Patientengruppen (21,4% in der TVT-Gruppe vs. 13,7% bei Patienten ohne TVT). Für die übrigen erfassten Risikomerkmale ergaben sich nur geringfügige prozentuale Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen.

### 3.5.2 Thrombophilien

Thrombophilien gehören zu den Risikofaktoren einer Tiefvenenthrombose und sind größtenteils angeboren. Eine prospektive, systematische laborchemische Erhebung von Thrombophilien wurde in der hier vorgestellten Arbeit nicht vorgesehen. Von insgesamt 102 untersuchten Patienten lagen für eine Subgruppe von 30 Patienten detailierte Informationen über angeborene Thrombophilien vor , sodass für diese Patienten (29,4% aller 102 Patienten) das Ergebnis eines Thrombophilie-Screenings in die Analysen mit einbezogen werden konnte. Bei 16 Patienten waren eine oder mehrere Thrombophilien vorhanden (53,3% aller 30 untersuchten Patienten). Bei den restlichen 14 Patienten wurde zwar ein Thrombophiliescreening durchgeführt aber keine angeborene Thrombophilie festgestellt. Die Tabelle 3-6 zeigt die über das durchgeführte Thrombophiliescreening bestimmten Thrombophiliearten und deren Verteilung auf die 30 Patienten.

Patienten				
30				
Thrombophiliefaktor	Absolute Häufigkeit	Prozent		
MTHFR heterozygot	9	30,0%		
Faktor-V-Mutation	6	20,0%		
Hyperhomocysteinämie	6	20,0%		
MTHFR homozygot	2	6,7%		
Protein-S- Mangel	1	3,3%		
Faktor-II-Mutation	0	0,0%		
AT3-Mangel	0	0,0%		
Protein-C-Mangel	0	0,0%		
Keine Thrombophilie	14	46,7%		

Tabelle 3-6: Thrombophiliefaktoren einzelner Patienten (n=30)

Unter den Patienten mit einem positiven Thrombophiliescreening war eine starke Häufung der heterozygoten MTHFR-Mutation ersichtlich (30,0%). Eine Faktor-V-Mutation oder eine Hyperhomocysteinämie besaßen jeweils sechs Patienten. Einen Protein-C-Mangel, Antithrombin-Mangel (AT<sub>3</sub>-Mangel) oder eine Faktor-II-Mutation wurde bei keinem der untersuchten Patienten festgestellt. Bei 14 von 30 untersuchten Patienten bestand kein Hinweis für eine angeborene Thrombophilie im Test.

Unter den Patienten mit bekannter angeborener Thrombophilie hatten vier Patienten eine diagnostizierte TVT.

Die Tabelle 3-7 zeigt die Verteilung der Thrombophiliefaktoren unter den 14 TVT-Patienten. Für neun der 14 TVT-Patienten lag das Ergebnis eines Thrombophiliescreenings vor. Bei 4 der getesteten Patienten ergab sich ein positives Thrombophiliescreening. Die absoluten Häufigkeiten in Tabelle 3-7 zeigen, dass einige Patienten mehr als einen Thrombophiliefaktor besaßen. Bei drei der vier Patienten konnten multiple Thrombophiliefaktoren nachgewiesen werden.

TVT-Patienten		
14		
Thrombophiliefaktor	Absolute Häuf	Prozent
MTHFR heterozygot	1	7,1%
Faktor-V-Mutation	1	7,1%
MTHFR homozygot	2	14,3%
Protein-S-Mangel	0	0,0%
Hyperhomocysteinämie	3	21,4%
Faktor-II-Mutation	0	0,0%
AT3-Mangel	0	0,0%
Protein-C-Mangel	0	0,0%
Keine Thrombophilie		
bekannt	10	71,4%

**Tabelle 3-7:** Thrombophiliefaktoren der TVT-Patienten (n=14)

Die Kategorie "Keine Thrombophilie bekannt" umfasst fünf Patienten mit nachgewiesener TVT für die ein negatives Testergebnis vorlag und fünf Patienten, bei denen keine Testung durchgeführt wurde.

# 3.6 D-Dimer-Test und Wells-Score 3.6.1 D-Dimer-Testverfahren

Bei 108 von 109 Untersuchungen wurde eine D-Dimer-Bestimmung durchgeführt. Die Tabelle 3-8 veranschaulicht die Anzahl an

D-Dimer-Wert	Absolut	Prozent
<0,50 mg/l	16	14,7%
≥0,50 mg/l	92	84,4%
n.d.	1	0,9%

n.d. = nicht durchgeführt

negativen und positiven Tests. Bei 16 von 109 (14,7%) Tests ergab

**Tabelle 3-8:** Ergebnisse der D-Dimer-Testung (n=109 Untersuchungen)

sich ein Wert unterhalb des Grenzbereichs von 0,50 mg/l, und somit ein Normalbefund. Bei 92 (84,4%) der 109 Untersuchungen wurden pathologisch erhöhte D-Dimer-Werte festgestellt. Bei einer Untersuchung wurde keine D-Dimer-Bestimmung durchgeführt (n.d.). Die Abbildung 3-10 verdeutlicht nochmals die hohe Anzahl von positiven D-Dimer-Tests in unserem dermatologischen Patientengut.

# Ergebnisse der D-Dimer-Testungen bei 109 Untersuchungen

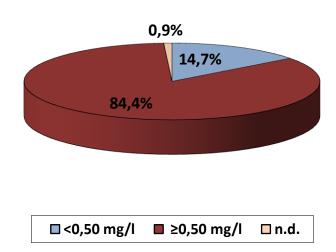


Abbildung 3-10: Ergebnisse der D-Dimer-Testungen (Normalwert <0,50 mg/l)

In der Tabelle 3-9 sind die D-Dimer-Testergebnisse in Korrelation mit den Befunden der Kompressionssonographie aufgelistet. Die Sensitivität des D-Dimer-Tests in unserem Patientengut lag bei 100%, d.h. jeder Patient mit Nachweis einer TVT in der Kompressionssonographie zeigte auch einen pathologisch erhöhten D-Dimer-Wert. Die Spezifität des D-Dimer-Tests lag dagegen nur bei 17,0%, d.h. Patienten ohne Nachweis einer

TVT in der Kompressionssonographie zeigten nur in 17,0% der Fälle auch einen negativen D-Dimer-Test.

Die Tabelle 3-9 zeigt zudem, dass alle 16 Patienten mit negativem bzw. normalem D-Dimer-Wert keine TVT in der Kompressionssonographie aufwiesen. Der negative prädiktive Wertdes

	D-Dimer normal	TVT im Sono	keine TVT im Sono
Absolut	16	0	16
Prozent	100,0%	0,0%	100,0%

	D-Dimer pathologisch	TVT im Sono	keine TVT im Sono
Absolut	92	14	78
Prozent	100,0%	15,2%	84,8%

**Tabelle 3-9:** D-Dimer-Werte in Korrelation mit dem Ergebnis der Kompressionssonographie

D-Dimer-Tests lag somit bei 100%, d.h. ein negativer D-Dimer-Test konnte in der Studie mit einer Wahrscheinlichkeit von 100% eine TVT ausschließen.

Dagegen hatten von den 92 Patienten mit einem pathologischen D-Dimer-Wert nur 14
Personen tatsächlich eine TVT in der Kompressionssonographie. Somit war bei 84,8% aller
Patienten mit einem positiven D-Dimer-Test kein Thrombosebefund in der
Kompressionssonographie vorhanden. Der positive prädiktive Wert des D-Dimer-Tests lag
daher nur bei 15,2%. Der letztgenannte Prozentsatz beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass
bei einem pathologischen D-Dimer-Test auch tatsächlich eine TVT vorliegt. In den beiden
folgenden Textkästen wird die Berechnung des negativen und positiven Vorhersagewertes für
den D-Dimer-Test wiedergegeben.

### **Negativer Vorhersagewert des D-Dimer-Tests:**

Der D-Dimer-Test fällt unauffällig aus, wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient wirklich keine TVT hat?

richtig negativ

richtig negativ+ falsch negativ

= 16:(16+0)=16:16=1

100%

### **Positiver Vorhersagewert des D-Dimer-Tests:**

Der D-Dimer-Test ist pathologisch, wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer TVT?

richtig positiv

richtig positiv+ falsch positiv

= 14:(14+78)=14:92=0,152

15,2%

# 3.6.2 Wells-Score-Bestimmung

Die Einschätzung der klinischen

Wahrscheinlichkeit einer TVT wird mit dem Wells-Score beschrieben. In unserem Patientengut wurde dieser bei 101 von insgesamt 109

Untersuchungen mit Hilfe eines	
standardisierten	

Score	Absolut	Prozent	TVT	TVT %
≤1	71	65,1%	8	11,3%
≥2	30	27,5%	3	10,0%
n.d.	8	7,3%	3	37,5%
Insgesamt:	109		14	

Tabelle 3-10: Ergebnisse der Wells-Score-Bestimmung

Untersuchungsbogens bestimmt. Die Tabelle 3-10 zeigt die genaue Aufteilung der klinischen Bewertung bei den Untersuchungen. Eine geringe Wahrscheinlichkeit mit einem Score von ≤1 wurde in 71 von 109 Untersuchungen bestimmt. Mehr als die Hälfte der Untersuchungen nämlich 65,1% zeigten somit einen geringen klinischen Verdacht einer TVT.

Darunter befanden sich acht Patienten, bei denen trotz eines niedrigen Scores eine TVT in der Kompressionssonographie gesichert werden konnte. Im Vergleich dazu wurde in 30 Untersuchungen (27,5%) eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer TVT mit einem Score von ≥2 berechnet.

Davon wurde bei drei Patienten eine tatsächliche Phlebothrombose diagnostiziert. Bei drei weiteren Patienten mit gesicherter TVT wurde kein Wells-Score bestimmt.

Um die Korrelation zwischen Wells-Score und TVT-Status zu überprüfen, wurde eine Regressionsmodellierung durchgeführt.

Bei Betrachtung der Tabelle 3-10 fallen Patienten mit nachgewiesener TVT bezüglich ihrer Wells-Score-Einschätzung besonders auf. Sie besaßen geringfügig vermehrt niedrige Vortest-Wahrscheinlichkeiten (11,3%). Die ermittelten Odds-Ratios (OR) und Konfidenzintervalle (CI) hingegen zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen dem TVT-Status und der Wells-Score-Einschätzung (Exakter Fisher-Test, p=0,7387).

Die Abbildung 3-12 verdeutlicht nochmals die Verteilung der Wells-Score-Bestimmungen im untersuchten Gesamtkollektiv. Die hohe Anzahl an Fällen mit geringem klinischem TVT-Verdacht wird durch den großen dunkelroten Bereich (■) gekennzeichnet.

## Wells-Score bei 109 Untersuchungen

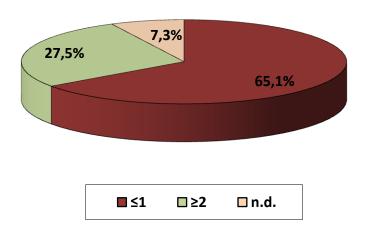


Abbildung 3-12: Prozentuale Verteilung der Ergebnisse des Wells-Scores

In unserer Studie betrug die Sensitivität des Wells-Scores 25,0% und die der Spezifität 69,7% (Score Bewertungen: ≤1=negativ und ≥2=positiv).

Erwies sich der Wells-Score als positiv, konnte mit einer 10-prozentigen Wahrscheinlichkeit vorhergesagt werden, dass eine TVT vorlag (positiver prädiktiver Wert). War dagegen der Score unauffällig, konnte mit einer 87,3-prozentigen Wahrscheinlichkeit vermutet werden, dass keine TVT vorlag (negativer prädiktiver Wert).

In der vorliegenden Studie konnte ein negativer Wells-Score somit eine TVT relativ sicher ausschließen. Bei Patienten mit einem positiven Score war dagegen keine sichere Vorhersage möglich (Wahrscheinlichkeit für eine TVT mit 10% gering).

#### 3.6.3 Zusammenhang zwischen Wells-Score und D-Dimer-Wert

In der aktuellen Leitlinie zur TVT-Diagnostik wird die Erhebung von dem Wells-Score und dem D-Dimer-Wert empfohlen. In der Zusammenschau der beiden Testergebnisse soll sodann die Entscheidung über das weitere Vorgehen gefällt werden. Auch in unserer Studie zeigten der Wells-Score und der D-Dimer-Wert wichtige Zusammenhänge. Waren beide Werte unauffällig, so konnte mit einer 100-prozentigen Wahrscheinlichkeit eine TVT

ausgeschlossen werden. Fielen dagegen beide Variablen pathologisch aus, so konnte nur mit einer Wahrscheinlichkeit von 11,5% vermutet werden, dass tatsächlich eine TVT vorlag. Für 100 Untersuchungen lagen sowohl Wells-Score-Bestimmungen, als auch D-Dimer-Werte vor. In Tabelle 3-11 wird der Wells-Score in Korrelation des dazu aufgetretenen D-Dimer-Wertes dargestellt.

In der Patientengruppe mit einem Wells-Score Ergebnis von ≤1 wurden D-Dimer-Werte im Bereich von 0,09 bis 11,51 mg/l gemessen (Median: 0,95 mg/l). Bei einem Wells-Score von ≥2 hatten die Patienten D-Dimer-Antigenspiegel im Bereich von 0,16 bis 2,71 mg/l (Median: 1,19 mg/l).

Bei allen Studienpatienten ergab sich mit zunehmendem klinischem Verdacht einer TVT ein sehr geringfügiger Anstieg des D-Dimer-Medianwertes ersichtlich (Tabelle 3-11).

Wells-Score	D-Dimer- Bereich (mg/l)	Mittelwert (mg/l)	Medianwert (mg/l)
≤1	0,09 bis 11,51	1,72	0,95
≥2	0,16 bis 2,71	1,61	1,19

**Tabelle 3-11:** Wells-Score in Korrelation zu den gemessenen D-Dimer-Werten

Inwieweit der Wells-Score und der D-Dimer-Wert korrelieren, wurde mittels statistischer Methoden überprüft.

Dabei ergaben Odds-Ratios und Konfidenzintervalle keine signifikanten Korrelationen zwischen D-Dimer-Wert und Wells-Score-Einschätzung (Spearmans Rangkorrelationskoeffizient, p=0,261). Es konnten jedoch mittels der Berechnung des Spearmans Rangkorrelationskoeffizients, welcher die Abhängigkeit zweier Messgrößen beschreibt, auffallend geringe, aber nicht signifikante Unterschiede in der kleinen Untergruppe der Patienten mit gesicherter TVT-Erkrankung beobachtet werden (n=14, Spearmans Rangkorrelationskoeffizient, p=0,1779).

Bei Betrachtung der einzelnen Variablen konnte in der Verteilung der D-Dimer-Werte (Wilcoxon-Rangsummentest, p=0,0022) zwischen Patienten mit und ohne TVT-Nachweis signifikante Unterschiede ermittelt werden. Patienten mit keiner neu diagnostizierten TVT zeigten im Durchschnitt niedrigere D-Dimer-Antigen-Spiegel als Patienten mit TVT-Nachweis.

Den Cochran-Armitage-Trend-Test, welcher einen Trend in Abhängigkeit zweier ordinal skalierten Messgrößen kontrolliert, verwendeten wir bei der Überprüfung des Wells-Scores. In der vorliegenden Arbeit ergab sich in der Verteilung des Wells-Scores (Cochran-Armitage-Trend-Test, p=0,2822) innerhalb der Patientengruppen (Nicht-TVT-Patienten vs. TVT-Patienten) keine signifikanten Unterschiede.

# 3.6.4 Positiver und negativer Vorhersagewert von Wells-Score in Kombination mit D-Dimer-Bestimmung

Die folgenden Textkästen geben die Berechnungen des positiven und negativen Vorhersagewertes für die Bestimmungen von Wells-Score und D-Dimeren wieder.

Positiver Vorhersagewert des Wells-Scores in Kombination mit dem D-Dimer-Test: Der Wells-Score und der D-Dimer-Test sind pathologisch, wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer TVT?

richtig positiv

richtig positiv+ falsch positiv

= 3:(3+23)=3:26=0,115

11,5%

Negativer Vorhersagewert des Wells-Scores in Kombination mit dem D-Dimer-Test:
Der Wells-Score und der D-Dimer-Test sind unauffällig, wie hoch ist die
Wahrscheinlichkeit, dass der Patient wirklich keine TVT hat?

richtig negativ

richtig negativ+ falsch negativ

= 11:(11+0)=11:11=1

100%

**Abbildung 3-13:** Textkästen zur Berechnung des negativen bzw. positiven Vorhersagewertes für die Kombination von Wells-Score und D-Dimer-Test

### 3.7 D-Dimer-Wert im Zusammenhang mit Hauptdiagnosen

In Tabelle 3-12 sind alle Hauptdiagnosen der Patienten im Zusammenhang mit den dazugehörigen D-Dimer-Werten (Mittelwert, Medianwert, Standardabweichung (STABW)) tabellarisch aufgelistet.

Hauptdiagnose	D-Dimer-Mittelwert (mg/l)	Medianwert (mg/l)	STABW (mg/l)
Varikophlebitis/Thrombophlebitis (n=4)	0,97	0,59	1,18
Erysipel (n=34)	1,19	0,91	0,95
Malignom lokal (n=6)	1,31	0,79	1,08
Vaskulitis/Pyoderma (n=4)	1,31	0,98	0,97
Ulcus cruris (n=24)	1,33	0,88	1,32
Andere (n=9)	1,59	1,19	2,18
Entzündliche Dermatosen (n=10)	2,63	2,22	1,66
Stauungsdermatitis (n=13)	2,66	1,24	3,3
Malignom metastasiert/Lymphom (n=5)	3,04	2,56	2,03
Gesicherte TVT (n=14)	3,11	1,96	2,97

Tabelle 3-12: D-Dimer-Werte im Zusammenhang mit Hauptdiagnosen

Für alle aufgelisteten Hauptdiagnosen konnten in der Studie erhöhte D-Dimer-Mittelwerte und Medianwerte oberhalb des D-Dimer-Normbereichs von <0,50 mg/l festgestellt werden. Für die Patientengruppe mit der Hauptdiagnose "Varikophlebitis/Thrombophlebitis" (n=4) wurde der niedrigste Mittelwert mit 0,97 mg/l gemessen. Die höchsten D-Dimer-Mittelwerte ergaben sich für Patienten mit den Hauptdiagnosen "Malignom (metastasiert/Lymphom)" mit 3,04 mg/l, Stauungsdermatitis (2,66 mg/l) und entzündlichen Dermatosen (2,63 mg/l). D-Dimer-Mittelwerte im Bereich von 1,19 - 1,59 mg/l wurden bei Patienten mit Diagnosen wie Erysipel, lokales Malignom, Vaskulititis/Pyoderma, Ulcus cruris und anderen (Autoimmunbullöse Dermatosen, Insektenstich, Hämatom, Herpes zoster, Myelodysplatisches Syndrom, Erythema nodosum) beobachtet.

In der Gruppe der Patienten mit einer Ultraschall-gesicherten TVT-Erkrankung betrug der Mittelwert für die D-Dimer-Messung 3,11 mg/l.

Um den Einfluß der Hauptdiagnosen auf die Höhe der jeweiligen D-Dimer-Werte statistisch zu untersuchen, wurde eine multivariate Regressionsanalyse durchgeführt. Die ermittelten Odds Ratios (OR) und Konfidenzintervalle (CI) ergaben dabei signifikante Korrelationen zwischen Hauptdiagnosen und D-Dimer-Werten (ANOVA-Analyse, p=0,0084).

Insbesondere Erkrankungen wie entzündliche Dermatosen und das Ulcus cruris venosum erreichten eine signifikante Datenlage. Dabei ergab sich für Patienten mit entzündlichen Dermatosen ein signifikanten Anstieg der D-Dimere (ANOM-Analyse, p=0,0362). Im Gegensatz dazu verursachte das Ulcus cruris venosum, im Vergleich zu allen anderen untersuchten Hauptdiagnosen, signifikant niedrigere D-Dimer-Werte (ANOM-Analyse, p=0,0267), welche aber noch immer oberhalb des Grenzbereichs von 0,50 mg/l lagen. Die Analyse von Alter und Geschlecht der Patienten in Bezug auf deren Einfluss auf die Höhe der D-Dimer-Antigenspiegel erfolgte ebenfalls über die Varianzanalyse ANOVA. Ein signifikanter Einfluss des Alters auf die Höhe der gemessenen D-Dimer-Werte wurde in der Gruppe der Nicht-TVT-Patienten festgestellt. Die D-Dimer-Werte stiegen mit zunehmendem Lebensalter signifikant an (ANOVA-Analyse, p=0,0009):

- Im Alter von 40 Jahren: 0,52 mg/l
- Im Alter von 60 Jahren: 0,79 mg/l
- Im Alter von 80 Jahren: 1,21 mg/l.

Geschlechtsspezifische Unterschiede konnten nicht beobachtet werden (ANOVA-Analyse, p=0,9568).

In Abbildung 3-14 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der D-Dimere nochmals graphisch nach Hauptdiagnosen sortiert (n=109).

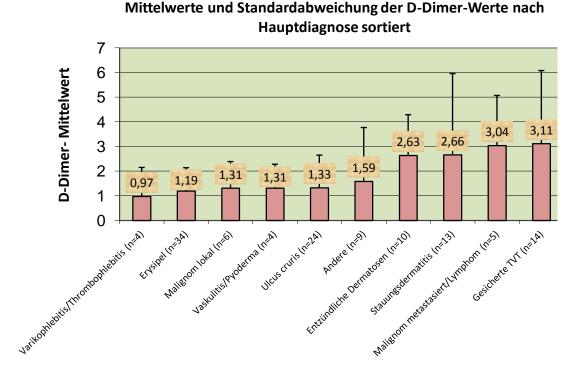


Abbildung 3-14: Mittelwerte und Standardabweichung der D-Dimere nach Hauptdiagnosen sortiert

Es ist zu erkennen, dass sehr hohe Standardabweichungen für die D-Dimer-Messungen bei Patienten mit der Hauptdiagnose einer Stauungsdermatitis und für die Patienten mit einer gesicherten TVT vorlagen. Hierbei sei noch erwähnt, dass 14 TVT-Diagnosen durch die Kompressionssonographie gesichert werden konnten. In den Abbildungen 3-14 und 3-15 wurden die Hauptdiagnosen "Insektenstich, Herpes Zoster Ophthalmicus, Bullöses Pemphigoid, Pemphigus vulgaris, Hämatom, Myelodysplastisches Syndrom, Pemphigoid gestationis, Erythema nodosum" zu "Andere" zusammengefasst, um eine bessere Übersichtlichkeit der graphischen Darstellung zu gewährleisten.

Die Abbildung 3-15 präsentiert für alle Hauptdiagnosen jeden D-Dimer-Einzelwert als Punkt in der Graphik. Der Median ist als schwebender Balken dargestellt. Hierbei ist zu erkennen, dass eine kleine Anzahl an Ausreißern in den Gruppen "entzündliche Dermatosen", "Stauungsdermatitis", "Malignomen (metastasierend/Lymphom)" und "gesicherte TVT" bestand. Der höchste gemessene D-Dimer-Wert kam bei einem Patienten mit einer Stauungsdermatitis (11,5 mg/l) vor, der zugleich eine gesicherte TVT aufwies.

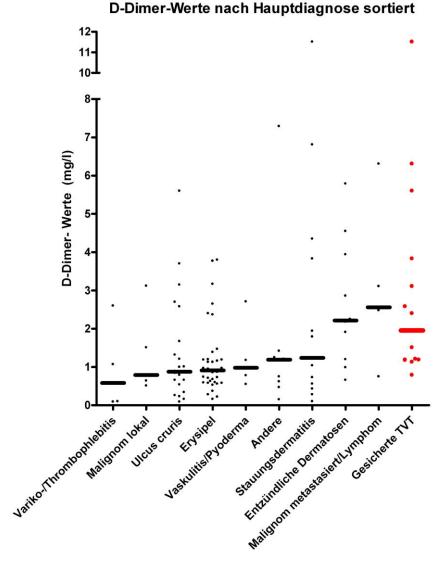


Abbildung 3-15: Median-und Einzelwerte der D-Dimer-Bestimmungen nach Hauptdiagnosen sortiert

Die Mehrzahl der Patienten mit einem Erysipel oder einem Ulcus cruris zeigten Einzelwerte in enger Gruppierung um den medianen D-Dimer-Wert. Beim Erysipel lag der mediane D-Dimer-Wert bei 0,91 mg/l und beim Ulcus cruris bei 0,88 mg/l.

### 3.8 TVT-Lokalisationen

Bei 102 Patienten wurden insgesamt 109 Untersuchungen durchgeführt. Bei 14 Patienten (12,8%) wurde eine TVT durch eine Kompressionssonographie gesichert (Abbildung 3-16). Die Lokalisation der TVT wurde entweder der Unterschenkeletage, der Poplitearegion, der Oberschenkeletage, der Beckenetage oder mehreren Etagen (Mehretagen-TVT) zugeordnet. Die Tabelle 3-13 zeigt die Häufigkeit gesicherter TVTs in den genannten Lokalisationen.

# Ergebnisse der Kompressionssonographie/Phlebographie bei 109 Untersuchungen

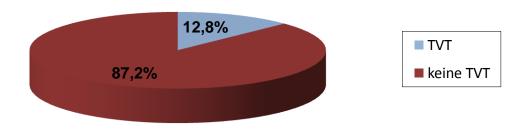


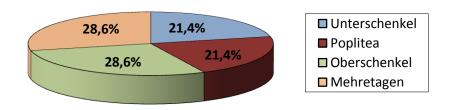
Abbildung 3-16: Ergebnisse aus 109 Untersuchungen

TVT-Lokalisation	Anzahl	Prozent
Unterschenkel	3	21,4%
Poplitea	3	21,4%
Oberschenkel	4	28,6%
Mehretagen	4	28,6%

**Tabelle 3-13:** TVT-Lokalisationen bei TVT-Patienten (n=14)

Wie die folgende Abbildung 3-17 graphisch verdeutlicht, ergab sich eine weitgehend gleichmäßige Verteilung der festgestellten tiefen Beinvenenthrombosen auf vier Lokalisationen. Eine TVT der Beckenetage wurde im Rahmen der Studie nicht festgestellt.

# Etage der nachgewiesenen TVTs (n=14)



**Abbildung 3-17:** TVT-Lokalisationen (n=14 Patienten)

### 3.9 Untersuchungsmöglichkeiten

Bei allen 109 Untersuchungen wurde der initiale Verdacht einer Tiefvenenthrombose mittels Kompressionssonographie ausgeschlossen oder bestätigt. Die Methode der Kompressionssonographie der gesamten Extremität einschließlich epifaszialer Venen, Perforansvenen und Muskelvenen diente in der vorgestellten Studie als Referenzmethode. Bei 11 Untersuchungen konnte im Rahmen der ersten Kompressionssonographie eine TVT weder klar belegt noch sicher ausgeschlossen werden. In fünf von diesen Fällen konnte durch eine erneute Kompressionssonographie am folgenden Tag (z.B. nach lokaler Abschwellung durch konsequente Hochlagerung und/oder Anlegen von Kompressionsverbänden) eine eindeutige Diagnose gestellt werden. In zwei von diesen fünf Fällen konnte eine TVT im Bereich des Unterschenkels und der Poplitea gesichert werden, während in drei Fällen ein sicherer Ausschluss einer TVT gelang. Bei den übrigen sechs Untersuchungen wurde anstelle einer zweiten Kompressionssonographie eine Phlebographie durchgeführt. Im Rahmen dieser Phlebographien konnte in allen Fällen eine TVT sicher ausgeschlossen werden.

Weitere Diagnostikverfahren wurden in unserem Krankengut nicht durchgeführt. Die Tabelle 3-14 zeigt die bei uns angeordneten Maßnahmen bei unklarem Befund der ersten Kompressionssonographie.

Unklarer Befund (n=11):	Anzahl	TVT ja	TVT nein
2.Kompressionssonographie	5	2	3
Phlebographie	6	0	6
Andere Diagnostik	0	0	0

**Tabelle 3-14:** Nachuntersuchung bei unklarem Befund der ersten Kompressionssonographie (n=11)

### 4. Diskussion

Die venöse Thromboembolie (VTE) kann sich als tiefe Beinvenenthrombose (TVT) und Lungenembolie (LE) manifestieren und ist eine schwerwiegende Erkrankung mit einer Mortalitätsrate von ca. 6% (Gathof et al. 2004). Infolgedessen ist eine zielgerechte frühe Diagnostik von Nöten. Aufgrund der nicht immer eindeutigen Symptomatik ist die Diagnosestellung oftmals erschwert und verlangt im klinischen Alltag schnelle und gezielte diagnostische Methoden. Die klinische Wahrscheinlichkeitsberechnung nach Wells und die Ermittlung von D-Dimeren, stellen wichtige Pfeiler in der Diagnostik von venösen Thromboembolien dar. Bei etwa zwei Drittel der Patienten manifestiert sich eine VTE mit ausschließlich tiefen Venenthrombosen, bei einem Drittel mit zusätzlichen Lungenembolien (Gathof et al. 2004). Das Risiko für die Entwicklung einer TVT wird durch viele Faktoren, mitunter durch das Geschlecht und das Alter, beeinflusst.

Das in der vorliegenden Arbeit untersuchte Patientenkollektiv setzte sich aus 63 Frauen und 39 Männern im Alter von 20 bis 94 Jahren zusammen, wobei das mittlere Alter 67,5 Jahre betrug. Dieses hohe mittlere Alter bei Patienten mit klinischen Hinweisen auf eine Tiefvenenthrombose stimmt mit zahlreichen früheren Studien zur TVT-Diagnostik überein, deren Patientenkollektive ein mittleres Alter von 63 ± 5 Jahren aufwiesen (Wells et al. 2003, Mazzolai et al. 2002, Jennersjö et al. 2005, Goldin et al. 2011, Lee CH et al. 2011). Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko für thromboembolische Erkrankungen (Oger 2000, Lee CH et al. 2011). Dies führt zwangsläufig zu einer höheren Anzahl an älteren Patienten, bei denen sich Symptome einer Tiefvenenthrombose entwickeln.

Wie bereits erwähnt, ist die venöse Thrombembolie eine multifaktorielle Erkrankung, die durch Gen-Umwelt-Interaktionen beeinflusst wird (Heit 2006). Die untersuchten Patienten besaßen insbesondere Risikofaktoren wie eine bestehende Varikosis, eine frühere Thrombose oder eine Adipositas. Insgesamt 21 Patienten berichteten über eine verordnete Bettruhe und/oder einen größeren chirugischen Eingriff im Vorfeld der TVT-Symptomatik.

Das häufigste Risikomerkmal aller Patienten war mit 36,7% die Varikosis. Diese Häufigkeit ist möglicherweise auf das hohe Alter der Studienpatienten zurückzuführen. Es ist bekannt, dass

# Diskussion

ein hohes Alter einen möglichen Risikofaktor für die Entstehung einer Varikosis der epifaszialen Beinvenen darstellt (Jones und Carek 2008). Die Varikosis ist jedoch nur in bestimmten Altersgruppen für die Entstehung thromboembolischer Ereignisse verantwortlich. Das Risiko für eine VTE ist bei jüngeren Varikosis-Patienten am höchsten und sinkt mit zunehmendem Alter (Heit et al. 2000). In Anbetracht des höheren Durchschnittsalters in unserer Studie bedeutet dies, dass das Risiko für eine TVT in unserem Patientenkollektiv vermutlich nur im geringeren Maße durch eine bestehende Varikosis gesteigert wurde. Vergleicht man die prozentuale Häufigkeit einer Varikosis bei Patienten, die im Rahmen der Studie eine TVT entwickelten (TVT-Patienten), mit der Häufigkeit bei Patienten, die keine Thrombose aufwiesen (Nicht-TVT-Patienten), konnte kein signifikanter Unterschied (35,7% vs. 36,8%) festgestellt werden. In unserem Patientengut (Durchschnittsalter: 67,5 Jahre) ist somit die Varikosis kein deutlicher Risikofaktor, der häufiger zur Tiefvenenthrombose führte. Diese Feststellung bestätigen andere Studien, in denen die Varikosis im Vergleich zu anderen Risikofaktoren eher weniger von Bedeutung war (Heit et al. 2000, Lee CH et al. 2011).

Der Risikofaktor "frühere Thrombose" wurde über anamnestische Angaben der Patienten und aus der Dokumentation der Krankenakte erfasst. Im untersuchten Patientengut war dieser Risikofaktor mit 30,3% am Zweithäufigsten vertreten. Beim Vergleich der Häufigkeit von früheren Thrombosen zwischen TVT-und Nicht-TVT-Patienten ergab sich ein zwar deutlicher, aber statistisch nicht signifikanter Unterschied (14,3% vs. 32,6%). Diese auffallende Differenz ist möglicherweise auf die begrenzte Fallzahl von TVT-Patienten zurückzuführen. In Übereinstimmung mit unseren Daten besitzen in der Arbeit von Engelberger et al. (2011) neu diagnostizierte TVT-Patienten eher keine früheren venösen thromboembolischen Ereignisse in der Anamnese als Patienten ohne TVT-Nachweis (21% vs. 36%).

Analog dazu berichten Lee CH et al. (2011) von nur ca. 14,9% der Studienpatienten mit einer aktuellen Tiefvenenthrombose und einer früheren TVT-Anamnese. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass es sich in den erwähnten Arbeiten (Lee CH et al. 2011, Engelberger et al. 2011) um relativ große Gesamtkollektive handelte (bis zu 2530 Patienten). Dagegen beziehen sich die Aussagen in unserer Studie auf nur 14 Patienten mit gesicherter TVT.

# Diskussion

Der anamnestisch erhobene Risikofaktor "Bettruhe/große Chirurgie" in den Wochen vor Auftreten von Thrombose-Symptomen war zwischen Patienten mit oder ohne Tiefvenenthrombose nicht signifikant unterschiedlich verteilt (7,1% vs. 21,1%). Dieser, trotz fehlender Signifikanz, deutliche Unterschied kann nur durch die begrenzte Fallzahl von TVT-Patienten begründet werden. Es wird routinemäßig eine postoperative Antikoagulationstherapie durchgeführt, um ein erhöhtes Thromboserisiko zu senken. Durch frühere Studien wird gut belegt, dass der Risikofaktor "Bettruhe/große Chirurgie" mit hoher Häufigkeit (32,6%) unter TVT-Patienten beschrieben wird (Subramaniam et al. 2006). Das Risiko für die Entwicklung von VTE`s wird durch Bettruhe und große Chirurgie um das Zweiundzwanzigfache erhöht (Heit et al. 2000). Eben aus diesem Grund wurde dieser Risikofaktor in die Berechnung der klinischen Wahrscheinlichkeit für Tiefvenenthrombosen aufgenommen (Wells et al. 2006).

Die Risikofaktoren "Rauchen und Adipositas" waren gehäuft bei den Studienpatienten anzutreffen, unterschieden sich jedoch kaum und nicht signifikant zwischen TVT-Patienten und Nicht-TVT-Patienten. Beide Einflussgrößen werden in früheren Studien unterschiedlich gedeutet. Einige Autoren wie Heit et al. (2000) und Binder et al. (2009) bezeichneten das "Rauchen" und den "Body Mass Index (BMI)"-als Maß der Adipositas-als keine signifikanten Risikofaktoren für das Entstehen von thomboembolischen Ereignissen, andere Studien bestätigten eher eine bedeutende Rolle in der Entstehung von Thrombosen (Cogo et al. 1994, Goldhaber et al. 1997).

Das Erfassen der Risikofaktoren "Schwangerschaft und Kontrazeptiva" ergab in unserem Patientengut keine weiteren Erkenntnisse, da diese aufgrund des höheren Alters der meisten Patienten nicht nennenswert vertreten waren.

Aussagen über Thrombophilien als Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse lassen sich aus den Daten unserer Studie nicht ableiten. Eine prospektive, systematische laborchemische Erhebung von Thrombophilien war in der hier vorgestellten Arbeit nicht vorgesehen, und die Anzahl an durchgeführten Thrombophilie-Testungen war mit n=30 zu gering. Trotzdem lassen sich Vergleiche zu anderen Studien ziehen, in denen beispielsweise

# Diskussion

wie in unserer Studie, die Faktor-V-Leiden- und -MTHFR-Mutation unter TVT-Patienten gehäuft auftraten (Tug et al. 2011).

Patienten mit einer Tiefvenenthrombose haben unspezifische Symptome und Befunde, die zugleich bei einer Vielzahl anderer nicht-thrombotischer Erkrankungen zu finden sind (Wells et al. 2006, Kamusella et al. 2008). Aus diesem Grund werden viele Patienten fälschlicherweise auf das Vorliegen tiefer Beinvenenthrombosen untersucht (Wells et al. 2006). In 70-80% der Fälle kann der Verdacht einer TVT bei Patienten mit entsprechenden Symptomen nicht bestätigt werden (Wells et al. 2003, Cornuz et al. 2002, Oudega et al. 2006). Der Großteil unserer Studienpatienten fiel durch Schwellung, Schmerz und Ödembildung eines Beines, insbesondere des Unterschenkels auf. Bei Patienten mit Schwellungen und/oder Schmerzen in den Beinen muss differentialdiagnostisch eine TVT in Betracht gezogen werden (Wells et al. 2006). Studienpatienten mit Hauptdiagnosen wie Erysipel oder Ulcus cruris venosum wurden sehr häufig mit den vorgenannten Symptomen beobachtet. Das Krankheitsbild "Erysipel" führte am Häufigsten zum Verdacht einer TVT (31,2%). Unter einem Ulcus cruris venosum litten 22,0% aller untersuchten Patienten mit Symptomen einer TVT. Beide dermatologischen Erkrankungen sind durch Entzündungszeichen gekennzeichnet (Mazzolai et al. 2002, Collins und Seraj 2010). Bei Patienten mit Erysipel der unteren Extremität wird häufig die Verdachtsdiagnose "TVT" gestellt, aber nicht bestätigt (Mazzollai et al. 2002). In einigen früheren Studien lag die Inzidenz einer TVT in dieser Patientengruppe nur zwischen 2-15% (Mahé et al. 1992, Perrot et al. 2001, Mazzolai et al. 2002, Zaghdoudi et al. 2008). Diese Feststellung deckt sich mit den Ergebnissen unserer Studie. Das Erysipel war nicht signifikant häufiger unter TVT-Patienten im Vergleich zur übrigen Studienpopulation zu finden.

Das Ulcus cruris venosum ist eine häufiger bei älteren Patienten zu findende venöse Erkrankung (Collins und Seraj 2010, Meyer et al. 2011). Im untersuchten Patientengut ist sie daher ein recht häufiges Krankheitsbild gewesen. Unter den neu diagnostizierten TVT-Patienten (n=14) war das Ulcus cruris die häufigste Hauptdiagnose (28,6%). Das Krankheitsbild beruht meist auf einer chronischen venösen Insuffizienz (CVI), manifestiert sich mitunter als Varikosis und bildet folglich einen Risikofaktor für die Entstehung tiefer Beinvenenthrombosen (Jones und Carek 2008, Meyer et al. 2011). Dennoch konnte in unserer Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Diagnose "Ulcus cruris" und

dem Vorliegen einer tiefen Beinvenenthrombose nachgewiesen werden. Die fehlende Signifikanz mag eventuell auf die konservative Behandlung des Ulcus cruris venosum mittels Kompressionsverfahren zurückzuführen sein, da diese erwiesenermaßen zur verbesserten Venenfunktion (Meyer et al. 2011) und somit vermutlich zu einer Absenkung des TVT-Risikos führen kann. Diese nicht-postthrombotischen venösen Ulzera sind jedoch mit einer mäßig erhöhten Prävalenz der Faktor-V-Leiden-Mutation assoziiert (Hafner et al. 2001). Diese Feststellung lässt vermuten, dass die Hauptdiagnose "Ulcus cruris" das Risiko für das Auftreten einer tiefen Beinvenenthrombose dennoch erhöhen kann. Bekanntermaßen ist eine Faktor-V-Leiden-Mutation mit einem erhöhten Risiko für thromboembolische Erkrankungen verbunden (Rosendaal et al. 1995).

Für das Krankheitsbild "Malignom (metastasiert/Lymphom)" ergaben sich zwar deutliche Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens bei TVT-Patienten und Nicht-TVT-Patienten (14,3% vs. 3,2%), es bestand dabei jedoch keine statistische Signifikanz. Diese Beobachtung steht im Gegensatz zur der Erkenntnis, dass Thrombosen häufig Komplikationen maligner Erkrankungen sind (Donati 1994). Lymphom-Patienten, insbesondere Non-Hodgkin-Lymphom-Erkrankte, besitzen ein erhöhtes Risiko für venöse thrombotische Komplikationen (Caruso et al. 2010). Einige Studien beweisen, dass die Inzidenz von Beinvenenthrombosen bei Tumor-Patienten höher ist als bei anderen Erkrankten (Prandoni et al. 1999, Heit et al. 2000, Taute et al. 2010). Die Prävalenz einer TVT ist bei Tumor-Patienten ungefähr 2- bis 4-fach höher als bei Patienten ohne Krebsleiden (Heit et al. 2000, Carrier et al. 2008a). Bei über 50% aller Tumor-Patienten ist post-mortem eine Tiefvenenthrombose nachweisbar (Prandoni et al. 1999, Korte 2008).

Zusammenfassend gilt, dass weder für die häufigen (Erysipel, Ulcus cruris, Stauungsdermatitis), noch für die seltenen Hauptdiagnosen unserer Studienpatienten (entzündliche Dermatosen, Malignome, Varikophlebitis/Thrombophlebitis superficialis, Vaskulitis/Pyoderma gangraenosum, Autoimmun-bullöse Dermatose, Erythema nodosum, Hämatom, Herpes zoster, Myelodysplastisches Syndrom, Insektenstich) eine signifikante Assoziation zum Auftreten tiefer Venenthrombosen vorlag. Dieser Umstand ist in erster Linie auf die kleine Anzahl von TVT-Patienten (n=14) zurückzuführen. Insbesondere Krankheitsbilder wie Ulcus cruris venosum und Malignome sind an der Pathogenese der

Tiefvenenthrombose beteiligt. Ebenfalls wird in einer Studie von Marzano et al. (2011) dargelegt, dass ein möglicher Zusammenhang zwischen entzündlichen Dermatosen und Thrombosen besteht. Es werden Gerinnungskaskaden in der Haut aktiviert, die zu Entzündungen und Gewebeschäden beitragen können.

Andererseits, obwohl nur eine kleine Fallzahl in der vorliegenden Studie besteht, wird die fehlende Signifikanz bezüglich des Vorliegens tiefer Beinvenenthrombosen bei Erysipel-Patienten in den Arbeiten von Perrot et al. (2001) und Mazzolai et al. (2002) bestätigt. Die Autoren beschreiben ein sehr geringes TVT-Risiko für Patienten mit Erysipel.

Um das Vorliegen tiefer Beinvenenthrombosen zu bestätigen, sind besondere Diagnostikmethoden notwendig. Das untersuchte Gesamtkollektiv fiel durch pathologische Werte in der klinischen Vortest-Wahrscheinlichkeit (Wells-Score) oder der D-Dimere auf. Alle Studienpatienten wurden mittels Kompressionssonographie auf das Vorliegen tiefer Venenthrombosen untersucht.

Die klinische Wahrscheinlichkeit für eine TVT wurde in 101 von 109 Untersuchungen anhand des Wells-Scores bestimmt. Die Mehrheit der untersuchten Patienten (71 von 109 Untersuchungen) zeigte einen niedrigen Wells-Score (≤1). Der Wells-Score bezieht sich auf anamnestische und klinische Parameter. Im untersuchten Gesamtkollektiv führten insbesondere drei Symptome des Score-Systems häufig zu weiterführenden Untersuchungen:

- 1. Die Schwellung des Beines,
- 2. die Umfangsvermehrung des Unterschenkels (>3cm) gegenüber der Gegenseite und
- 3. das eindrückbare Ödem am symptomatischen Bein.

Diese Krankheitszeichen sind neben der Tiefvenenthrombose ebenfalls typische Symptome von dermatologischen Erkrankungen wie Ulcus cruris venosum, Erysipel und Stauungsdermatitis. Die Addition der Punktwerte dieser Merkmale macht eine TVT bei diesen Patienten wahrscheinlich (d.h. Wells-Score ≥2). Das klinische Charakteristikum "Alternative Diagnose mindestens ebenso wahrscheinlich wie TVT", welches letztgenannte Erkrankungen somit einschließt, führte dazu, dass dem Gesamtwert nochmals 2 Punkte abgezogen werden. Folglich lag bei diesen Patienten der Wells-Score wieder bei ≤1. Aus diesem Grund besaß die Mehrheit aller untersuchten Patienten eine niedrige Vortest-

Wahrscheinlichkeit, da Krankheitsbilder wie Erysipel und Ulcus cruris venosum am Häufigsten vorlagen.

Unter den Patienten mit einer geringen Wahrscheinlichkeit für eine Tiefvenenthrombose, wiesen 8 Studienpatienten eine tatsächliche TVT auf. Im Vergleich dazu, waren nur 3 Patienten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit von einer Tiefvenenthrombose betroffen. In vielen Studien geben Wells et al. (2003, 2006) den Wells-Score als gutes Diagnosekriterium für ambulante internistische Patienten bekannt. Der Wells-Score ist der häufigst verwendete Score unter allen bekannten klinischen Untersuchungstests zur Abschätzung einer TVT-Wahrscheinlichkeit (Ljungqvist et al. 2008). In der Arbeit von Wells et al. (2003) lag die Prävalenz einer TVT bei Patienten mit niedrigem Wells-Score bei ca. 5%. Ähnliche Ergebnisse erzielten Blättler et al. (2004), welche die Prävalenz mit ca. 4% angaben. Im Vergleich dazu, war die Prävalenz für eine Beinvenenthrombose unserer Studienpatienten trotz niedrigem Wells-Score mit 11,3% deutlich höher. Folglich konnte in der vorliegenden Studie eine niedrige Risikoeinschätzung durch den Wells-Score das Vorliegen einer TVT mit 87,3% relativ sicher ausschließen (negativer prädiktiver Wert).

Einige Studien beziehen sich auf die frühere Einteilung des Wells-Scores in 3 Kategorien (hoch, mittel und niedrig), sodass der direkte Vergleich mit unseren erhobenen Daten nicht immer möglich war (Segal et al. 2007, Fodor 2010). Dennoch konnten ähnliche Ergebnisse abgeschätzt werden. Hierbei sollte nochmals daraufhin gewiesen werden, dass beide Wells-Score-Einteilungsmöglichkeiten (hoch, mittel und niedrig vs. niedrig und hoch) geeignet sind die klinische Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer TVT abzuschätzen. Im hektischen klinischen Alltag erwies sich die einfachere 2-stufige Einteilung jedoch als brauchbarer (Carrier et al. 2008b). In der Arbeit von Kamusella et al. (2008) wird die Score-Einteilung einzeln aufgelistet, wodurch sich eine Prävalenz von unter 2% für Patienten mit einer niedrigen Risikoeinschätzung (≤1) errechnete. Zahlreiche Studien beweisen, dass eine niedrige Vortest-Wahrscheinlichkeit mit normalem D-Dimer-Antigenspiegel, eine TVT sicher ausschließen kann (Fancher et al. 2004, Wells 2007, Adam et al. 2009).

In einigen Studien besaßen Patienten mit hohem Wells-Score in ca. 20-50% der Fälle auch eine tatsächliche Tiefvenenthrombose (Wells et al. 2003, Blättler et al. 2004, Elf et al. 2009). Vereinzelt wird eine noch höhere Prävalenz von ca. 82% beschrieben (Kamusella et al. 2008). Im Vergleich dazu, lag die Prävalenz einer TVT in unserer Studie für Patienten mit hohem Wells-Score bei nur 10%.

Fodor et al. (2010) berichteten von einem signifikanten Zusammenhang zwischen Wells-Score-Einteilung und TVT-Status. Mit zunehmender Vortest-Wahrscheinlichkeit einer TVT steigt die Prävalenz (Fodor et al. 2010). Unsere Daten zeigten keinen relevanten Unterschied in der TVT-Prävalenz zwischen Patienten mit niedrigem und hohem Wells-Score (≤ 1= 11,3% vs. ≥2=10,0%, Unterschied statistisch nicht signifikant). Mit einem größeren Gesamtkollektiv könnte womöglich eine statistische Signifikanz bestätigt werden. Der Wells-Score wurde in unserem Patientenkollektiv vermutlich erheblich durch die Begleitdermatosen beeinflusst. Eine Bestimmung der klinische Wahrscheinlichkeit für eine TVT mittels Wells-Score sollte immer im Zusammenhang mit der Laboranalyse von D-Dimeren erfolgen (Wells et al. 2003).

In der vorliegenden Studie wurden stationäre Patienten einer dermatologischen
Universitätsklinik mit Symptomen einer TVT untersucht, und bei der Mehrzahl der Patienten konnten niedrige Wells-Score-Einschätzungen bei gleichzeitig hohen D-Dimer-Werten festgestellt werden. Diese Konstellation sollte gemäß den aktuellen Leitlinien der TVT-Diagnostik immer zur Kompressionssonographie der tiefen Beinvenen führen. Die Erhebung der Anamnese und die klinische Untersuchung des Patienten ist Bestandteil der Wells-Score-Berechnung und im Allgemeinen eine ärztlichen Aufgabe. Die Untersuchung ist für den Patienten schmerzlos, nicht zeitaufwendig und mit keinen hohen Kosten verbunden. Aus diesem Grund ist bei Verdacht auf eine Tiefvenenthrombose, die Wells-Score-Einschätzung ein wichtiger Bestandteil des diagnostischen Algorithmus. Der Wells-Score liefert wie bereits erwähnt, lediglich eine Einschätzung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Tiefvenenthrombose und begründet selbst bei hoher Wahrscheinlichkeit nicht immer einen sicheren TVT-Nachweis.

Bei Patienten mit dermatologischen Erkrankungen kommt bei einer einseitigen
Beinschwellung häufig neben einer TVT eine alternative Ursache (z.B. Erysipel, Ulcus cruris venosum) in Betracht. In der Arbeit von Blättler et al. (2004) wiesen ebenfalls die Mehrheit aller Verdachtsfälle für eine TVT, alternative Diagnosen auf. Mitunter wurde das Krankheitsbild "Hämatom" beschrieben, wobei alle Patienten mit diesem Krankheitsbild niedrige Vortest-Wahrscheinlichkeiten bei gleichzeitig hohen D-Dimer-Werten aufwiesen und in weiteren Untersuchungen keine TVT gesichert werden konnte. Cornuz et al. (2002) berichteten ebenfalls von 61% aller Verdachtsfälle mit alternativer Diagnose. Insgesamt

waren 20% aller Patienten von einer Dermatitis/Cellulitis und 15% von einer oberflächlichen Thrombophlebitis betroffen. Es gibt zahlreiche Studien, in denen insbesondere Beinschwellungen und Ödeme zum klinischen Thromboseverdacht führten, jedoch nach ausgiebiger Untersuchung nicht die Diagnose einer Tiefvenenthrombose sondern überwiegend alternative Diagnosen wie oberflächliche Thrombophlebitis, Erysipel, Hämatome letztendlich gestellt wurden (Taute et al. 2010).

Unsere Studienpatienten mit Erkrankungen wie Malignomen, Exanthemen oder Psoriasis wiesen besonders häufig hohe Wells-Score-Einschätzungen (≥2) auf, da das bestehende Krankheitsbild, im Gegensatz zu Patienten mit Erysipel oder Ulcus cruris, von den untersuchenden Ärzten nicht als Alternativdiagnose zur TVT wahrgenommen wurde. Somit wurde für die Wells-Score-Berechnung kein entsprechender Punktwert für eine ebenso wahrscheinliche Alternativdiagnose für eine TVT-Symptomatik subtrahiert, was wiederum zu einem hohen Wells-Sore (≥2) führte. Diese Tatsache wird ebenfalls in anderen Studien bestätigt, in denen besonders Tumor-Patienten einen erhöhten Wells-Score aufwiesen (Carrier et al. 2008a).

Aus diesem Grund könnte eventuell eine veränderte Score-Einteilung, in der die Alternativdiagnose anders bewertet wird, helfen den unnötigen Einsatz von D-Dimer-Tests zu reduzieren. Dermatologische Patienten hätten somit häufiger höhere Vortest-Wahrscheinlichkeiten für tiefe Beinvenenthrombosen und müssten sich keiner D-Dimer-Testung unterziehen, da eine Kompressionssonographie nach aktuellen wissenschaftlichen Studien ohnehin unumgänglich ist. Diese Überlegung könnte in größeren, klinischen Studien genauer untersucht werden. In dieser Hinsicht besteht möglicherweise noch weiterer Klärungsbedarf.

Eine weitere Diagnostikmethode neben der Bestimmung der klinischen Wahrscheinlichkeit, ist die Ermittlung von D-Dimeren im peripheren Blut. D-Dimere sind Abbauprodukte des quervernetzten Fibrins und deuten bei erhöhten Serum- oder Plasmaspiegeln auf eine erhöhte Gerinnungsaktivität und kompensatorische Fibrinolyse im Körper hin. Bei Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose sind regelmäßig erhöhte D-Dimer-Werte im peripheren Blut nachweisbar (Wells et al. 2000, 2003). Die D-Dimer-Bestimmung eignet sich daher zur Diagnostik von gefäßassoziierten Erkrankungen insbesondere thrombotischen

Gefäßveränderungen. D-Dimere sind hoch sensitive, aber nur wenig spezifische Marker in der TVT-Diagnostik (Wells et al. 2000, Righini et al. 2008, Tripodi 2011).

In der vorliegenden Studie überwog der Anteil von untersuchten Patienten mit pathologisch erhöhten D-Dimer-Werten (84,4%). Dabei wurde jedoch nur bei einer geringen Anzahl von Patienten eine tatsächliche Tiefvenenthrombose diagnostiziert. Der positive prädiktive Wert lag im untersuchten Patientengut daher bei nur 15,2%. Der negative prädiktive Wert dagegen war mit 100% auffallend hoch und bedeutete, dass alle untersuchten Patienten mit normalen D-Dimer-Werten in der Kompressionssonographie keine TVT aufwiesen. Im untersuchten Patientenkollektiv wurde ein normaler D-Dimer-Wert jedoch nur bei 16 Patienten festgestellt. In Übereinstimmung mit unseren Daten wurde in einigen früheren Studien der negative prädiktive Wert mit ca. 99% (Wells et al. 2003, Qasim et al. 2009) und der positive prädiktive Wert mit 14,1% beschrieben (Wells et al. 2003). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie lassen sich einerseits durch die hohe Sensitivität des Testverfahrens und andererseits durch die Besonderheiten des dermatologischen Patientenkollektivs begründen.

Allgemein gilt: Der negative prädiktive Wert des D-Dimer-Tests ist in einer Studie von der Sensitivität des Tests und der Prävalenz der tiefen Beinvenenthrombose in der Studienpopulation abhängig (Wells et al. 2000). Das in der vorliegenden Arbeit verwendete Testverfahren bestand aus einem Latex-beschichteten Antikörper-Test (quantitativer Latex-D-Dimer-Test, Tina-quant® D-Dimer Gen2, Roche Diagnostics). Das Testverfahren ist wie in den Arbeiten von Di Nisio et al. (2007) und Wells et al. (2003) bereits darlegt, ein hoch sensitives und sicheres Verfahren neben dem ELISA-Testprinzip. Die Sensitivität des D-Dimer-Tests in unserem Patientengut lag bei 100%, d.h. alle 14 Patienten mit kompressionssonographisch gesicherter TVT zeigten auch einen erhöhten D-Dimer-Wert. Im Vergleich zu der Sensitivität in unserer Studie ermittelten Oudega et al. (2005a, 2005b) und Schutgens et al. (2003) anhand deutlich größerer Patientenkollektive eine Sensitivität von 91 bis 98%. Ein quantitativer Latex-D-Dimer-Test ist im Vergleich zu einem ELISA-Testverfahren schneller durchführbar und kostengünstiger. Der quantitative Latex-D-Dimer-Test ist das häufigst verwendete Testverfahren unter allen bekannten D-Dimer-Nachweismethoden (Elms et al. 1986, Tripodi 2011). Semiquantitative D-Dimer-Tests und Blutagglutinationstests sind weniger sensitive Verfahren (Hunt 2007, Righini et al. 2008).

Die Spezifität des D-Dimer-Tests in der vorliegenden Arbeit fiel mit 17,0% im Verhältnis zu anderen Studien geringer aus. Eine höhere Spezifität ermittelten Oudega et al. (2005a, 2005b) und Schutgens et al. (2003) mit 44 bis 51%.

Festzuhalten gilt: Besitzen Patienten zahlreiche Erkrankungen mit einer Gerinnungsaktivierung durch anderer Ursachen als einer TVT, sinkt die diagnostische Spezifität des D-Dimer-Tests für die TVT-Erkennung (Brotman et al. 2003). Eine Hyperkoagulabilität ist demzufolge mit erhöhten D-Dimer-Antigenspiegeln assoziiert. Sind Patienten andererseits gesund und besitzen nur klinische Symptome einer TVT, ist die Spezifität deutlich höher (Dempfle 2005).

Die geringe Spezifität des D-Dimer-Tests für die Diagnose einer TVT in unserer Studie deutet auf die vielen weiteren Faktoren oder Erkrankungen hin, die ebenfalls eine D-Dimer-Erhöhung verursachen können.

In der vorgestellten Studie ist die geringe Spezifität des D-Dimer-Tests durch das untersuchte Patientenkollektiv zu erklären, welches neben den Symptomen einer tiefen Beinvenenthrombose häufig entzündliche oder maligne dermatologische Erkrankungen aufwies. Unter den häufigsten dermatologischen Hauptdiagnosen der hospitalisierten Patienten waren Ulcus cruris venosum, Erysipel, Stauungsdermatitis, Malignom oder ausgedehnte entzündliche Dermatosen wie Psoriasis vulgaris oder atopische Dermatitis vertreten, die alle ebenfalls erhöhte D-Dimer-Konzentration im Blut verursachen können. Zahlreiche Studien bestätigten die Annahme, dass eine erhöhte D-Dimer-Konzentration allein nicht geeignet ist, das Vorhandensein einer Thrombose zu diagnostizieren. Bereits in den Arbeiten von Diehm et al. (1997) und Dempfle (2005) wurden bei bestimmten Erkrankungen wie Traumata, Erysipel, disseminierten Malignomen, Aortenaneurysma, Sepsis, Pneumonie, Leberzirrhose sowie bei postoperativen Patienten, Schwangeren oder Patienten mit gerinnungshemmender Therapie, keine D-Dimer-Bestimmung empfohlen. Neben den bereits genannten Einflussgrößen beeinträchtigen weitere Faktoren wie das Patientenalter (≥60 Jahre), Nierenfunktion oder z.B. Erkrankungen mit auffälligen Thorax-Röntgenbefunden (z.B. Pleuraerguss) signifikant die D-Dimer-Konzentration im Blut (D-Dimer-Medianwerte respektive: 0,75 mg/l, 0,52 mg/l, 0,92 mg/l) (Qasim et al. 2009, Rumley et al. 2006, Pottier et al. 2009, Tripodi 2011). Infolgedessen empfahlen die Autoren Qasim et al. (2009) keine D-Dimer-Bestimmung zur Diagnostik von thrombembolischen Ereignissen bei Vorliegen der oben genannten "Störquellen". Der diagnostische Nutzen der D-Dimer-Ermittlung für das

Vorliegen venöser thromboembolischer Ereignisse wäre bei einer zu erwartenden unspezifischen pathologischen Erhöhung der Antigenspiegel zu gering. In 96% der Fälle besaßen diese Patienten falsch-positive D-Dimer-Werte (Qasim et al. 2009). Dieser hohe Prozentsatz falsch positiver D-Dimer-Werte konnte auch in unserer Studie mit 84,8% gefunden werden. Diese Feststellung führte zu der Schlussfolgerung, dass die erhöhten D-Dimer-Werte in der vorliegenden Arbeit insbesondere durch die bestehenden dermatologischen Krankheitsbilder verursacht wurden.

Das Erysipel war neben dem chronischen venösen Ulkus in unserem Patientengut ein sehr häufiges Krankheitsbild. Es ist durch eine scharf begrenzte flammende Rötung mit deutlicher Überwärmung gekennzeichnet und kann i.d.R. mit einer Erhöhung von Entzündungsparametern einhergehen (Zaghdoudi et al. 2008).

Das Krankheitsbild "Erysipel" weist somit die klassischen Entzündungsmerkmale auf, welche auch zu einer Erhöhung der D-Dimere im peripheren Blut führen können. An dieser Erkrankung sind Akute-Phase-Reaktionen beteiligt, die durch Konzentrationssteigerungen bestimmter Proteine wie dem Fibrinogen gekennzeichnet sind (Reich-Schupke et al. 2009). Bei dem anschließenden Heilungsprozess können durch die Spaltung von Fibrinogen D-Dimere entstehen, die sich dann laborchemisch in erhöhter Konzentration bei Patienten mit Erysipel bestimmen lassen. In der vorliegenden Studie war ein nennenswerter Anstieg der D-Dimere bei Erysipel-Erkrankten zu erkennen (medianer D-Dimer-Wert: 0,91 mg/l). Die gemachten Aussagen wurden durch die Arbeit von Dempfle (2005), in der keine D-Dimer-Bestimmung bei Erysipel-Patienten befürwortet wurde, eindrucksvoll bestätigt. Bereits Brotman et al. (2003) rieten von einer D-Dimer-Bestimmung bei Patienten mit erhöhten Werten des C-reaktiven Proteins (CRP) dringend ab, welches üblicherweise als weiteres Akut-Phase-Protein bei Entzündungsreaktionen entsteht. Analog dazu ermittelten Li et al. (2010) ebenfalls eine positive Korrelation zwischen beiden Variablen bei Patienten mit systematischen Lupus erythematodes. Dirix et al. (2002) zeigten in ihrer Arbeit bei onkologischen Patienten eine signifikante Korrelation zwischen Fibrinogen und D-Dimeren. Ebenso ermittelten Pottier et al. (2009) bei stationären internistischen Patienten eine signifikante Erhöhung der D-Dimere (Medianwert: 1,17 mg/l) bei einem CRP-Grenzwert von ≥10,00 mg/l. Interessanterweise resultierte bei Anstieg beider Parameter ein unzuverlässiger negative prädiktiver Wert der D-Dimere (Brotman et al. 2003).

Folglich kann, wie auch unsere erhobenen Daten zeigten, ein Erysipel auch ohne das Vorliegen einer TVT mit erhöhten D-Dimer-Werten einhergehen. In unserer Untersuchung konnte für die Hauptdiagnose "Erysipel" im Vergleich zu den anderen Hauptdiagnosen jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied in der Höhe der D-Dimere dokumentiert werden. Diese fehlende Signifikanz lässt sich durch die begrenzte Fallzahl und die bei den übrigen Hauptdiagnosen ebenfalls erhöhten D-Dimer-Werten begründen. Autoren wie Mazzolai et al. (2002) und Zaghdoudi et al. (2008) zeigen in ihren relativ kleinen Gesamtkollektiven an Erysipel-Patienten (bis zu 30 Probanden) ähnlich auffällige D-Dimer-Erhöhungen (≥0,50 mg/l), wobei die D-Dimer-Antigenspiegel bei erstgenannten Autoren nicht auf eine statistische Signifikanz untersucht wurden. Dagegen konnte in der Arbeit von Zaghdoudi et al. (2008) gezeigt werden, dass Patienten mit Erysipel unabhängig vom TVT-Status, erhöhte D-Dimere aufwiesen. In Betracht dieser Feststellung kann davon ausgegangen werden, dass eine D-Dimer-Bestimmung zur TVT-Diagnostik in dieser Patientengruppe nicht hilfreich ist. Diese Annahme wird in der vorliegenden Arbeit ebenfalls bestätigt. Darüber hinaus konnte festgestellt werden, dass ein Erysipel zwar öfters zu Untersuchungen führte, jedoch bei TVT-Patienten nicht signifikant häufiger zu finden war als bei Patienten ohne TVT-Nachweis.

Die Inzidenz der Tiefvenenthrombose lag in der Arbeit von Zaghdoudi et al. (2008) bei 10%. Alle 3 Erysipel-Patienten mit einer nachgewiesenen TVT besaßen eine hohe Vortest-Wahrscheinlichkeit (Wells-Score ≥3). Dagegen besaßen unsere Studienpatienten mit der Hauptdiagnose "Erysipel" in nur 8,8% der Fälle eine tatsächliche TVT. In unserer Studie wiesen im Vergleich zu den Studienpatienten von Zaghdoudi et al. (2008) rund 85% der Erysipel-Patienten geringe Vortest-Wahrscheinlichkeiten (Wells-Score ≤1) auf. Festzuhalten gilt, dass die Diagnose "Erysipel" bei TVT-Patienten nicht signifikant häufiger zu finden war, als bei Patienten ohne einen TVT-Nachweis. Dennoch empfehlen Zaghdoudi et al. (2008) bei Erysipel-Patienten mit hoher Wells-Score-Einschätzung, eine zeitgleich aufgetretene tiefe Beinvenenthrombose in Betracht zu ziehen. Ferner sollte bei Patienten mit Erysipel auf eine D-Dimer-Bestimmung verzichtet werden (Zaghdoudi et al. 2008). Die alleinige Kombination von klinischer Wahrscheinlichkeit und Kompressionssonographie verbessert die TVT-Diagnostik (Zaghdoudi et al. 2008). Dieser Ansicht sind ebenso Mazzolai et al. (2002), bei denen alle Studienpatienten mit Erysipel eine geringe bis mittlere Vortest-Wahrscheinlichkeit und erhöhte D-Dimer-und CRP-Werte aufwiesen. Die Autoren empfehlen nach der klinischen Wahr-

scheinlichkeitsberechnung direkt eine Kompressionssonographie der betroffenen Patienten ohne vorherige "unnötige" D-Dimer-Bestimmung. Diese Feststellungen stützen unsere Einschätzung, dass besonders in dieser Patientengruppe eine D-Dimer-Bestimmung für die Diagnostik der TVT zusätzliche Kosten verursacht, aber keinen weiteren Nutzen erbringt. Einige frühere Studien bestärken mehrfach mit ihrer Inzidenz der tiefen Beinvenenthrombose bei Erysipel-Patienten unsere Einschätzung.

Einen genauen Überblick darüber zeigt die Tabelle 4-1.

Studie:	Patienten mit Erysipel	TVT-Nachweis mittels Kompressionssonographie
Mahé et al. 1992	40	6 (15%)
Perrot et al. 2001	155	4 (2,6%)
Mazzolai et al. 2002	27	1 (3,7%)
Zaghdoudi et al. 2008	30	3 (10%)
Vorliegende Studie	34	3 (8,8%)

Tabelle 4-1: Inzidenz der TVT bei Erysipel-Patienten

Die Tabelle 4-1 verdeutlicht, dass die Häufigkeit von TVT-Nachweisen unter Patienten mit dem Krankheitsbild "Erysipel" gering war. Besonders die Arbeit von Perrot et al. (2001) kann durch das große Gesamtkollektive die niedrige Inzidenz der TVT bei Erysipel-Patienten bestätigen. Es wurden 155 Erysipel-Patienten auf das Vorliegen einer tiefen Beinvenenthrombose untersucht. Bei nur 2,6% konnte dieser Verdacht tatsächlich bestätigt werden. Aus diesem Grund empfehlen die Autoren bei bettlägerigen Erysipel-Patienten ohne weitere Risikofaktoren, keine vorbeugende Antikoagulationstherapie. Das Risiko für das Auftreten einer TVT ist bei Erysipel-Patienten zu gering (Perrot et al. 2001).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Patienten mit einem Erysipel, trotz der geringen Inzidenz einer TVT, häufig hohe D-Dimer-Werte aufzeigen. In dieser Hinsicht wird, wie bereits Mazzolai et al. (2002) und Zaghdoudi et al. (2008) empfehlen, die Hypothese bekräftigt, eine D-Dimer-Bestimmung bei Patienten mit Erysipel zu unterlassen.

Neben dem Erysipel verursachen auch Erkrankungen wie ein Ulcus cruris venosum, eine ausgedehnte Psoriasis vulgaris oder atopische Dermatitis, eine Stauungsdermatitis, eine Varikophlebitis oder eine kutane Vaskulitis Entzündungsprozesse im Körper, die ebenfalls häufig mit einer CRP-Erhöhung einhergehen. Folglich kann angenommen werden, dass diese genannten dermatologischen Erkrankungen ebenfalls einen CRP- und D-Dimer-Anstieg verursachen.

Aufgrund dieser Feststellungen und in Übereinstimmung mit Brotman et al. (2003) lässt sich anhand der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit eine D-Dimer-Bestimmung bei erhöhten Entzündungswerten nicht empfehlen. Für alle erfassten Hauptdiagnosen konnten in unserer Studie erhöhte Mittel- und Medianwerte oberhalb des D-Dimer-Normbereichs von <0,50 mg/l festgestellt werden. Auffällig hohe mediane D-Dimer-Werte wurden bei Patienten mit ausgedehnten entzündlichen Dermatosen wie atopisches Ekzem, Arzneimittel-/Virusexanthem, Erythrodermie, Psoriasis und anderen Ekzemen ermittelt (2,22 mg/l). Hierbei ließ sich auch ein statistisch signifikanter Einfluss der Hautdiagnose auf die Höhe der D-Dimer-Blutspiegel nachweisen.

Marzano et al. (2011) untersuchten eine ähnliche Patientengruppe mit chronischer Urtikaria, atopischer Dermatitis, Arzneimittelexanthemen, bullöses Pemphigoid und konnten in Übereinstimmung mit unseren Daten ebenfalls erhöhten D-Dimer-Werte für diese Dermatosen feststellen. Bereits 2009 zeigten Marzano et al. (2009) einen signifikanten Anstieg der D-Dimere bei Patienten mit aktiven bullöses Pemphigoid  $(0.65 \pm 0.17 \text{ mg/l})$ . Einen Rückgang der erhöhten D-Dimer-Werte wurden bei klinischer Remission der Erkrankung beobachtet (0,07 ± 0,01 mg/l). Analog zu diesen Ergebnissen ermittelten Nastalek et al. (2010) und Asero et al. (2008) signifikant hohe D-Dimer-Freisetzungen bei Patienten mit atopischer Dermatitis (4,05 ± 0,57 mg/l) und chronischer Urtikaria (0,16 - 2,47 mg/l). Bei beiden Patientengruppen mit schwerem Verlauf insbesondere mit Exazerbationen wurden signifikant höherer D-Dimer-Werte als bei Patienten mit leichter Erkrankung ermittelt. Desweiteren korrelierten die D-Dimer-Werte mit der Aktivität einer chronischen Urtikaria (Takahagi et. al. 2010). In der Arbeit von Marongiu et al. (1994) fielen Psoriasis-Patienten durch Abnormalitäten in der Gerinnung und Fibrinolyse auf. Dabei ließen sich in Übereinstimmung mit den Daten unserer Studie, signifikant erhöhte D-Dimer-Werte bei der Hauptdiagnose "Psoriasis vulgaris" feststellen.

Desweiteren wies die Hauptdiagnose "Ulcus cruris venosum" in der vorliegenden Arbeit signifikant erhöhte D-Dimer-Konzentrationen im Blut auf (medianer-D-Dimer-Wert: 0,88 mg/l). Das Krankheitsbild ist durch viele Entstehungsschritte (CVI, Varikosis, Stauungsdermatitis, Atrophie blanche, Dermato(lipo-)sklerose) gekennzeichnet, sodass die Maximalausprägung durch das chronische venöse Ulkus dargestellt wird (Meyer et al. 2011). Vor dem Hintergrund der Pathogenese wurden in der vorliegenden Studie zwar deutlich über die Norm erhöhte D-Dimer-Werte gefunden, diese zeigten jedoch im Vergleich zu allen anderen untersuchten Hauptdiagnosen (für die ebenfalls erhöhte D-Dimer-Werte bestanden), keinen statistisch signifikanten Unterschied. Es werden bei dem Krankheitsbild Entzündungsreaktionen im Körper aktiviert, die normalerweise mit einer CRP-Erhöhung einhergehen (Reich-Schupke et al. 2009). Aussagen über die Korrelation von CRP-und D-Dimer-Konzentrationen bei Patienten mit chronischen venösen Ulzera konnten aus den vorliegenden Ergebnissen nicht abgeleitet werden, da eine systematische laborchemische Erhebung von CRP-Werten in der hier vorgestellten Arbeit nicht vorgesehen war. Es handelt sich bei dem Krankheitsbild Ulcus cruris venosum im Vergleich zu anderen Hauptdiagnosen um einen chronischen und lokal begrenzten Entzündungsprozess, der durch erhöhte Zytokine gekennzeichnet ist (Trebing and Göring 2004). Auf der Grundlage des chronischen Wundheilungsprozesses mit Fibrinogenaktivierungssystemen lässt sich möglicherweise eine stetig gleichbleibende (leicht-) erhöhte D-Dimer-Konzentration im Blut ableiten. Die Ergebnisse legen nahe, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Krankheitsbild Ulcus cruris venosum und dem Nachweis von D-Dimeren im Blut besteht. Bekräftigt wird diese Hypothese durch die Ergebnisse von Cushman et. al (2010), in denen eine wichtige Assoziation zwischen erhöhten D-Dimeren und peripheren venösen Erkrankungen (ohne bisherigen thrombotischen Vorfall) beschrieben wurde. Die erhöhten D-Dimere korrelierten mit der Schwere des venösen Ulkus (Patienten mit leichter Erkrankung: D-Dimer-Median 0,21 mg/l vs. Patienten mit schwerer Erkrankung: D-Dimer-Median 0,34 mg/l)(Cushman et al. 2010).

Insgesamt erlauben die Ergebnisse der vorliegenden sowie der zitierten Arbeiten die Schlussfolgerung, dass bei Patienten mit entzündlichen Dermatosen keine D-Dimer-Bestimmungen durchgeführt werden sollten, da aufgrund der zu erwartenden erhöhten Werte keine diagnostischen Schlussfolgerungen gezogen werden können. Es sollten daher, bei entsprechen-

dem Verdacht auf eine Tiefvenenthrombose durch eine hinweisende Anamnese und Klinik, direkt bildgebende Verfahren (z.B. Kompressionssonographie) in Betracht gezogen werden. Ebenso lässt sich die oben genannte Empfehlung zum D-Dimer-Verzicht in Übereinstimmung mit vielen anderen früheren Studien auf Patienten mit malignen Grunderkrankungen übertragen.

Patienten mit lokalisierten (z.B. primäres Plattenepithelkarzinom oder Melanom) oder generalisierten (metastasierten) Malignomen zeigten in der hier vorgestellten Studie zwar eine Erhöhung der medianen D-Dimer-Werte, allerdings ohne Nachweis eines statistisch signifikanten Unterschiedes im Vergleich zu den übrigen Hauptdiagnosen. Dieses Ergebnis unserer Studie wird durch die Arbeiten anderer Autoren bestätigt, die ebenfalls feststellten, dass Patienten mit Neoplasien erhöhte D-Dimer-Konzentrationen im Blut aufweisen (Donati 1994, Heit 2006, Carrier et al. 2008a, Caruso et al. 2010, Tripodi 2011). In einigen früheren Studien war die Höhe des D-Dimer-Antigenspiegels insbesondere von der Tumorart und dem Tumorstadium abhängig (Donati 1994, Heit 2006, Caruso et al. 2010). Der D-Dimer-Wert korrelierte mit dem klinischen Stadium eines soliden Tumors (Dirix et al. 2002, Suega and Bakta 2011). Das führte zur Annahme, dass Patienten mit generalisierten Tumoren im Vergleich zu lokalisierten Neoplasien, sehr hohe D-Dimer-Werte aufweisen könnten. Diese Vermutung konnte mit unseren erhobenen Daten bestätigt werden, auch wenn aufgrund der niedrigen Fallzahlen kein Signifikanzniveau erreicht wurde. So war zwischen Patienten mit generalisierten und Patienten mit lokalisierten Malignomen ein deutlicher Unterschied des D-Dimer-Medianwertes zu erkennen, wobei Patienten mit generalisierten Malignomen erwartungsgemäß die höheren D-Dimer-Werte zeigten (2,56 mg/l vs. 0,79 mg/l). Die untersuchten Patienten mit lokalisierten Neoplasien litten größtenteils unter kutanen Primärmelanomen, Basalzellkarzinomen oder Plattenepithelkarzinomen. Bereits 1996 konnte in der Arbeit von Bottasso et al. (1996) belegt werden, dass generalisierte im Vergleich zu lokalisierte Malignomen höhere D-Dimer-Werte verursachen. Die Autoren untersuchten Patienten mit Melanomen hinsichtlich des Auftretens von bestimmten Gerinnungsparametern. Patienten mit metastasierenden Melanomen besaßen im Vergleich zu lokalisierten Melanomen signifikant höhere D-Dimere-Werte (0,09 - 0,22 vs. 0,04 - 0,06 mg/l). Ähnliches beschrieben auch Dirix et al. (2002), bei denen eine 89-prozentige

Steigerung der D-Dimere bei bereits metastasierendem Mammakarzinom beobachtet werden konnte.

Darüber hinaus ist die Tumorart für die signifikante Erhöhung von D-Dimeren ebenso entscheidend. Suega and Bakta (2011) beobachteten beim Lungenkarzinom die höchsten D-Dimer-Mittelwerte (2,16 mg/l) und beim Mammakarzinom die pathologisch niedrigsten Werte (0,96 mg/l). Tumore im Gehirn, Pankreas, Lunge und Ovar zeigten in früheren Studien die höchste Inzidenz für Thrombosen (Lee and Levine 2003, Boccaccio and Comoglio 2005). In Anbetracht der häufig unspezifisch erhöhten D-Dimer-Werte bei Tumor-Patienten, empfahlen viele Autoren keine D-Dimer-Bestimmung bei Neoplasien (Tripodi 2011, Suega and Bakta 2011). Es sollten in Übereinstimmung mit unserer Empfehlung, andere diagnostische Strategien (z.B. Kompressionssonographie) in Betracht gezogen werden, um Hinweise zum TVT-Status zu erhalten (Carrier et al. 2008a).

Desweiteren konnte in unserer Studie für die Gruppe der TVT-Erkrankten erwartungsgemäß erhöhte D-Dimer-Werte ermittelt werden. Alle 14 Patienten wiesen hohe D-Dimer-Konzentrationen im Blut auf (Sensitivität=100%). Der mediane D-Dimer-Wert lag für Patienten mit nachgewiesener TVT bei 1,96 mg/l und war somit deutlich erhöht. Zahlreiche Studien berichteten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen venöser Thromboembolien und erhöhten D-Dimer-Werten (Qasim et al. 2009, Li et al. 2010, Ho 2011, Soto et al. 2011). In der vorliegenden Studie konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen D-Dimer-Antigenspiegel und TVT-Status beobachtet werden.

Die nachfolgende Tabelle 4-2 soll einen besseren Überblick über bestimmte Krankheitsbilder mit den dazugehörigen D-Dimer-Antigenspiegeln verschaffen. Alle Studien beschreiben Patienten mit pathologisch erhöhten D-Dimer-Werten. Die Studienpatienten der zitierten Veröffentlichungen wiesen hauptsächlich dermatologische Erkrankungen auf, die für die auffällig hohe D-Dimer-Freisetzung im Blut verantwortlich waren. Neben den vorgestellten Ergebnissen unserer Studie belegen auch die zitierten Arbeiten, dass bei den genannten Erkrankungen eine D-Dimer-Bestimmung keinen zusätzlichen Nutzen für die TVT-Diagnostik erbringt.

Studie:	Krankheitsbild:	D-Dimer-Bereich
		mg/l
Bottasso et al 1996	Melanom(lokalisiert)	0,04 - 0,06
	Melanom(metastasiert)	0,09 - 0,22
Dirix et al. 2002	Lokales Malignom	0,44 ± 0,33
	Metast. Malignom  (bspw.: Mammakarzinom)	2,57 ± 3,98
Asero et al. 2008	Chronische Urtikaria	0,16 - 2,47
Marzano et al. 2009	Bullöses Pemphigoid	0,65 ± 0,17
Nastalek et al. 2010	Atopische Dermatitis	4,05 ± 0,57
Cushman et al. 2010	Ulcus cruris venosum	0,14 - 1,05
Vorliegende Studie	Entzündliche Dermatosen	0,66 - 5,79
	Ulcus cruris venosum	0,09 - 5,69
	Tiefe Beinvenenthrombose	0,79 - 11,51

Tabelle 4-2: D-Dimer-Antigenspiegel bei bestimmten Krankheitsbildern

Ein weiterer wichtiger, und bereits bekannter Einflussfaktor auf die D-Dimer-Konzentration im Blut ist das Patientenalter. Auch in der vorliegenden Arbeit wurde daher das Patientenalter in Hinblick auf die gefundenen D-Dimer-Werte sorgfältig analysiert.

Das Durchschnittsalter der untersuchten Patienten in der vorliegenden Studie lag bei 67,5 Jahren, welches gemäß früheren Studien bereits mit einer erhöhten D-Dimer-Konzentration im Blut assoziiert war. Zahlreiche Studien konnten belegen, dass mit zunehmendem Lebensalter der D-Dimer-Antigenspiegel im Blut ansteigt (Brotman et al. 2003, Rumley et al. 2006, Qasim et al. 2009, Tripodi 2011). In einer weiteren Studie wurde empfohlen, bereits bei Patienten mit einem Alter größer als 60 Jahren oder bei einem Krankenhausaufenthalt länger als drei Tage von einer D-Dimer-Testung abzusehen (Brotman et al. 2003, Qasim et al. 2009). Die Anzahl an negativen D-Dimer-Tests war in früheren Studien bei stationären Patienten gering (Taute et al. 2010, Pottier et al. 2009), so dass ein diagnostischer Nutzen bezweifelt wurde. Carrier et al. (2008b) bestätigten in ihrer Arbeit einen signifikanten D-Dimer-Unterschied zwischen jüngeren (<60 Jahre) und älteren Patienten(≥60 Jahre), wobei bei erstgenannter Patientengruppe eine signifikant hohe Anzahl an negativen D-Dimer-

Werten ermittelt wurde. Die erhobenen Ergebnisse unserer Studie zeigten für das Merkmal "Alter" in einer für das Geschlecht und den TVT-Status adjustierten Berechnung signifikant unterschiedliche D-Dimer-Werte, wobei der mittlere D-Dimer-Wert mit zunehmendem Alter kontinuierlich anstieg.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in der vorliegenden Arbeit der D-Dimer-Antigenspiegel mit den Hauptdiagnosen, dem Patientenalter und dem TVT-Status korrelierte. Für Patienten mit metastasierenden Malignomen/Lymphomen (medianer D-Dimer-Wert: 2,56 mg/l) und entzündlichen Dermatosen (medianer D-Dimer-Wert: 2,22 mg/l) lagen die höchsten D-Dimer-Werte vor. Patienten mit der Hauptdiagnose "Ulcus cruris venosum" wiesen die niedrigsten D-Dimer-Werte (medianer D-Dimer-Wert: 0,88 mg/l) auf. Für Patienten mit nachgewiesener TVT lag der mediane D-Dimer-Wert bei 1,96 mg/l und somit noch unterhalb des Wertes für Patienten mit entzündlichen Dermatosen oder metastasierten Malignomen.

Bei Betrachtung der Kombination von Wells-Score und D-Dimeren ließen sich auffallende Daten in der vorgestellten und in früheren Studien dokumentieren. Bei allen in unserer Arbeit untersuchten Studienpatienten war mit zunehmendem klinischem Verdacht einer TVT (repräsentiert durch die Höhe des Wells-Scores), ein geringfügiger Anstieg des medianen D-Dimer-Wertes erkennbar. Diese Beobachtung ließ sich jedoch nicht durch eine statistische Signifikanz bestätigen. Wells-Score und D-Dimere waren in der untersuchten gesamten Stichprobe nicht signifikant miteinander korreliert. Die Mehrheit der Studienpatienten besaß eine niedrige Wells-Score-Einschätzung und erhöhte D-Dimer-Werte. Im Vergleich dazu konnte in der Arbeit von Elf et al. (2009) bei 110/357 ambulanten internistischen Patienten mit TVT-Verdacht niedrige Vortest-Wahrscheinlichkeiten mit normalen D-Dimer-Antigen-Spiegel gezeigt werden, wobei nur bei einem Patienten eine Tiefvenenthrombose tatsächlich bestätigt werden konnte. Analog zu diesem Ergebnis ermittelten Mazzolai et al. (2002) bei Erysipel-Erkrankten niedrige bis mittlere Vortest-Wahrscheinlichkeiten mit erhöhten D-Dimeren. Der Vergleich dieser beiden Studien belegt eindruckvoll den Einfluss von Begleiterkrankungen auf den aktuell in Leitlinien empfohlenen Algorithmus bestehend aus Wells-Score und D-Dimer-Test. Beide Diagnostikparameter sind in Kombination zu bewerten und können zusammen nur bei unauffälligem Befund ein thrombembolisches Ereignis ohne

weitere Untersuchung sicher ausschließen (Fancher et al. 2004, Wells 2007, Adam et al. 2009, Tripodi 2011). Bei Patienten mit schweren dermatologischen Krankheitsbildern tritt ein solches Untersuchungsergebnis mit niedrigem Wells-Score und negativen D-Dimeren jedoch so selten auf (in unserer Studie bei 11 von 109 Untersuchungen), dass die Anwendbarkeit und der diagnostische Nutzen des diagnostischen Algorithmus für die hier untersuchte Patientenpopulation in Frage zustellen ist.

Für die wenigen Patienten mit einem unauffälligen Untersuchungsergebnis für Wells-Score und D-Dimer-Test in unserer Studie, lag der negative Vorhersagewert allerdings bei 100%. Ähnliche Werte beschrieben Carrier et al. (2008b) und Elf et al. (2009) mit 98-99%. Waren dagegen in unserer Studie beide Variablen erhöht, konnte mit nur einer Wahrscheinlichkeit von 11,5% behauptet werden, dass tatsächlich eine TVT vorlag. Folglich ergab die Kombination aus Wells-Score und D-Dimer-Test eine Falsch-Positive-Rate von 88,5%. Im Vergleich dazu, ergab die Kombination aus beiden Variablen in der Arbeit von Qasim et al. (2009) bei VTE-symptomatischen Patienten eine Falsch-Positive-Rate von nur 41%. Die Kombination aus beiden Diagnostikparametern erlaubte in unserem Patientengut keine Schlussfolgerung auf das Vorliegen von einer tiefen Beinvenenthrombose.

Grundsätzlich geben beide Variablen wichtige Hinweise auf den TVT-Status (Wells et al. 2003, Ljungqvist et al. 2008) und sind daher in den diagnostischen Algorithmus der TVT-Diagnostik integriert.

Die erhobenen Daten erlauben die Schlussfolgerung, dass schwerwiegende dermatologische Krankheitsbilder, welche zu einer Hospitalisierung der Patienten führen, ebenfalls zu einer D-Dimer-Erhöhung beitragen können. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten des Weiteren, dass es ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen der D-Dimer-Konzentration im Blut und bestimmten Gegebenheiten wie dem Alter und dem TVT-Status bestand. Die ermittelten Daten legen nahe, dass im Hinblick auf den diagnostischen Nutzen, eine D-Dimer-Bestimmung bei hospitalisierten Patienten mit schweren dermatologischen Erkrankungen, insbesondere malignen oder entzündlichen Hauterkrankungen, verzichtbar ist. Die Wahrscheinlichkeit bei diesen Patienten mit einem negativen D-Dimer-Test (und einer niedrigen Wahrscheinlichkeit) eine TVT ohne weitere Maßnahmen ausschließen zu können, ist sehr gering. Ein weiteres Argument für den Verzicht der D-Dimer-Ermittlung in einer schwer erkrankten dermatologischen Patientenpopulation ist der Kostenfaktor. Eine D-

Dimer-Bestimmung kostet mit dem Tina-quant® D-Dimer Gen.2-Test (D-DI2®) im Vergütungssystem nach dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) 15,30€ und nach der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) 20,98€. Zudem würde bei Verzicht der D-Dimer-Bestimmung die Blutentnahme entfallen unter der Bedingung, dass keine weiteren Laborergebnisse notwendig sind. Der Entfall der Blutabnahme würde der Patientenzufriedenheit dienen und Material-und Arbeitskosten einsparen. In Anbetracht der vergleichsweise hohen Kosten für die D-Dimer-Testungen, welche bei mindestens 84,8% der in unserer Studie untersuchten Patienten zu keinem diagnostisch verwertbaren Ergebnis führten, sollte die Indikation für eine D-Dimer-Testung individuell erwogen werden. Patienten mit entzündlichen oder malignen dermatologischen Erkrankungen müssen sich aufgrund der zu erwartenden hohen D-Dimer-Werten ohnehin einer Kompressionssonographie unterziehen, um einen definitiven TVT-Status zu erhalten. Laut einiger früheren Studien sollte die Kombination aus der Ermittlung des Wells-Scores und der D-Dimere weitere Untersuchungen, wie die der Kompressionssonographie einsparen (Wells et al. 2003, 2006). Hingegen wäre die potenzielle Einsparung der Kompressionssonographie in unserem Patientengut sehr gering gewesen (11%), da nur 11 Patienten einen negativen D-Dimer-Test und zugleich einen niedrigen Wells-Score besaßen. Bei allen anderen Studienpatienten hätte trotz D-Dimer-Ermittlung eine kompressionssonographische Diagnostik durchgeführt werden müssen. Die Kompressionssonographie der tiefen Beinvenen ist eine nicht-invasive apparative Diagnostikmethode. Sie kann ein zeit- und arbeitsaufwendiges Verfahren sein, welches jedoch von dem Erfahrungsgrad des Untersuchers bestimmt wird.

Eine weitere Überlegung für eine verbesserte Eignung des D-Dimer-Tests in der Anwendung bei Patienten mit entzündlichen oder malignen Begleiterkrankungen könnte eine Cut-off-Verschiebung des D-Dimer-Grenzwertes sein. Eine Cut-off-Verschiebung ≥0,50 mg/l bei dermatologischen Patienten könnte möglicherweise die Spezifität und den positiven Vorhersagewert steigern. Somit würde die Anzahl an Patienten mit einem pathologischerhöhtem D-Dimer-Test gesenkt werden, ohne zwangsläufig eine Verminderung der Sensitivität zu verursachen. Die Festlegung neuer Grenzwerte der D-Dimer-Bestimmung in Abhängigkeit von Begleiterkrankungen war allerdings in der hier vorgestellten Arbeit nicht vorgesehen, sodass in dieser Hinsicht eventuell noch weiterer Klärungsbedarf durch zukünftige klinische Studien bestehen könnte.

Viele Autoren sind sich bereits einig, dass bei Patienten während der Schwangerschaft, mit Neoplasien, mit Erysipel, mit hohem Wells-Score, >60 Jahren oder bei einem Krankenhausaufenthalt >3Tage (Mazzolai et al. 2002, Brotman et al. 2003, Carrier et al. 2008b, Zaghdoudi et al. 2008, Jaeschke et al. 2009, Qasim et al. 2009, Tripodi 2011, Suega and Bakta 2011, Tripodi 2011), eine D-Dimer-Bestimmung nicht kosteneffektiv ist und daher unterlassen werden sollte. Andere gezielte Diagnostikmethoden wie die Kompressionssonographie sollten in diesen Fällen frühzeitig eingesetzt werden, um so den TVT-Status zu ermitteln.

## Zusammenfassung

### 5. Zusammenfassung

Die Diagnostik der tiefen Beinvenenthrombose (TVT) setzt sich aus der Bestimmung der klinischen Wahrscheinlichkeit (Wells-Score) und der Messung der D-Dimere aus dem peripheren Blut zusammen. Beide Diagnostikparameter entscheiden über das weitere Vorgehen. Sind beide Variablen unauffällig, kann eine TVT ohne weitere Maßnahmen sicher ausgeschlossen werden. Sollte einer der beiden Parameter auffällig sein, ist eine weiterführende Diagnostik mittels Kompressionssonographie notwendig. Diese ermöglicht i.d.R. eine definitive Aussage über das Vorliegen einer tiefen Beinvenenthrombose. Frühere Studien identifizierten eine hohe Sensitivität und einen hohen negativen Vorhersagewert für die kombinierte Anwendung von Wells-Score und D-Dimer-Test bei ambulanten Patienten mit TVT-Symptomen. Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit der Frage, inwieweit der Wells-Score und der D-Dimer-Test auf ein stationäres dermatologisches Patientengut zur TVT-Diagnostik angewendet werden können.

Der überwiegende Anteil der Patienten mit schweren dermatologischen Erkrankungen aus 109 Untersuchungen besaß geringe Vortest-Wahrscheinlichkeiten (Wells-Score, 65,1%) und erhöhte D-Dimer-Werte (84,4%). In der Gruppe mit einer niedrigen Vortest-Wahrscheinlichkeit wurde eine TVT häufiger diagnostiziert, als in der Gruppe mit einer hohen Vortest-Wahrscheinlichkeit. Diese Feststellung, sowie eine niedrige Sensitivität des Wells-Scores, legte in der vorliegenden Arbeit die Schlussfolgerung nahe, dass der Wells-Score keine hilfreichen Informationen für die TVT-Diagnostik liefert. Im Rahmen der Arbeit konnte belegt werden, dass Patienten mit schweren Hauterkrankungen wie Erysipel oder Ulcus cruris venosum häufiger niedrige Vortest-Wahrscheinlichkeiten aufwiesen. Grund dafür war die Score-Berechnung, welche einen Punkteabzug bei einer ebenso wahrscheinlichen "Alternativdiagnose" forderte. Bei den meisten Patienten kam die vorliegende dermatologische Erkrankung als mögliche Ursache von TVT-Symptomen in Betracht und führte so zu einem Punkteabzug und einem niedrigen Wells-Score. Einige frühere Studien belegten, dass der Wells-Score mit dem TVT-Status korreliert. In der vorgestellten Arbeit konnte hingegen keine Korrelation bestätigt werden. Der Wells-Score zeigte zudem in unserem Patientengut eine sehr niedrige Sensitivität und somit insgesamt keinen diagnostischen Wert. Eine veränderte Score-Berechnung bezüglich der Alternativdiagnose könnte dazu beitragen, dass dermatologische Patienten häufiger hohe Vortest-

## Zusammenfassung

Wahrscheinlichkeiten aufzeigen und gemäß der aktuellen Leitlinie ohne weitere D-Dimer-Bestimmung mit der Kompressionssonographie untersucht werden könnten.

Ein weiterer Teil dieser Arbeit untersuchte im genannten Patientenkollektiv den diagnostischen Wert der D-Dimer-Bestimmung. D-Dimere sind Fibrinspaltprodukte und bei Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose in erhöhter Konzentration im peripheren Blut nachweisbar (Wells et al. 2000, 2003). Dennoch hat der Nachweis von erhöhten D-Dimeren (d.h. ≥0,50 mg/l) keinerlei spezifische diagnostische Aussagekraft (Wells et al. 2006, Wells 2007). Die Erhöhung der Fibrinspaltprodukte kann neben einer tiefen Beinvenenthrombose viele andere Ursachen haben. Besonders bei entzündlichen Erkrankungen ist eine gesteigerte Gerinnungsaktivität feststellbar, welche unspezifisch erhöhte D-Dimer-Konzentrationen im Blut bei Hauterkrankungen wie dem Erysipel, Ulcus cruris venosum, Stauungsdermatitis oder anderen entzündliche Dermatosen erklärt. Die Häufigkeit einer tiefen Beinvenenthrombose war mit 12,8% im untersuchten Gesamtkollektiv gering. Im Vergleich zu anderen Studien zeigte sich in der vorliegenden Arbeit mit stationären Patienten und schweren dermatologischen Begleiterkrankungen ein hoher Anteil an positiven D-Dimer-Tests (84,4%) bei gleichzeitig hohem Anteil an sicheren TVT-Ausschlüssen mittels Kompressionssonographie oder Phlebographie (87,2%).

Die vorliegende Studie belegt eindrucksvoll signifikante Korrelationen zwischen der Höhe der D-Dimer-Konzentration im peripheren Blut und Gegebenheiten wie dem Alter, TVT-Status und dermatologischer Erkrankung. Die höchsten D-Dimer-Werte wiesen Patienten mit malignen oder entzündlichen Hauterkrankungen auf. Obwohl ein unauffälliger D-Dimer-Test auch in unserer Arbeit geeignet war eine TVT mit 100%iger Sicherheit auszuschließen, trat dieses Ereignis aufgrund der unspezifisch-erhöhten Blutspiegel (hohes Patientenalter, Begleiterkrankungen) so selten ein, dass der diagnostische Nutzen als marginal bezeichnet werden muss.

Wir empfehlen anhand unserer Daten und der zitierten Literatur, bei stationären Patienten mit schweren dermatologischen Erkrankungen (insbesondere ausgeprägten malignen und entzündlichen Hauterkrankungen), keine D-Dimer-Bestimmungen zur TVT-Diagnostik durchzuführen. Die erheblichen Kosten für die laborchemische D-Dimer-Testung sollten hierbei ebenfalls mitberücksichtigt werden. Vielmehr sollte die Kompressionssonographie

# Zusammenfassung

direkt nach Erhebung der klinischen TVT-Wahrscheinlichkeit erfolgen. Eine Bestätigung unserer Ergebnisse und Empfehlungen wird aktuell im Rahmen einer größeren prospektiven Studie untersucht.

# 6. Anhang

## 6.1 Erfassungsbogen

	universitätsmedizin <b>EUMG</b>
Universitärsmedizin Göttingen, 37.099 Göttingen Dermatologie und Venerologie, von-Siebold-Str. 3, 37.075 Göttingen	Abteilung Dermatologie und Venerologie Direktor: Prof. Dr. med. Michael P. Schön Doppler- / Duplexsonografie
Patientenaufkleber	
oder	Station:
Name:	Arzt:
Geburtsdatum:	Diagnose:
Patientennummer:	
Kompressionsduplexsonografie - Thrombose	ausschluss
Trainipressionisaupiexeening rune runeningee	
Anamnese:	
☐ Aktives Malignom	

Anamnes	se:	
	Aktives Malignom	
0	Lähmung/ kürzliche Immobilisation durch Gelenkfixation (Gips,	)
Ö	kürzliche Bettlägrigkeit (>3 Tage) oder große Operation	
0	Schwellung des ganzen Beines	
٥	Differenz der Unterschenkeldurchmesser von >3 cm	
	Eindrückbares Ödem (Mehr in symptomatischen Bein)	
	Sichtbare oberflächliche nicht-variköse Kollateralvenen	je 1 Punkt
۵	Alternative Diagnose wahrscheinlicher als TVT (z.B. Erysipel)	-2 Punkte
→ Thron	nbosewahrscheinlichkeit:	
٥	gering (0-1 Punkt)	
٥	mittel (1-2)	
۵	hoch (>2)	
D-Dimer	e: (Datum/ Uhrzeit	)
Befund:		
		M Y
		\
		\ 36.7 \ \ 11.7
		1-11-1
		(1/1 (1/1)
		\ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \
Empfehl	ung:   Thrombosetherapie	77 77
	<ul> <li>Phlebographie</li> </ul>	00 413
	Datum:	Unterschrift:

Befund\_Thromboseausschluss id V05/08 sta mz

# Anhang

6.2 Abbildungsverzeichnis	
Abb. 1-1: Das tiefe Beinvenensystem	2
Abb. 1-2: Sekundäre Gerinnungskaskade & Fibrinolyse	4
Abb. 1-3: Diagnostischer Algorithmus beim Verdacht auf eine TVT	16
Abb. 2-1: Duplex-Sonographie-Gerät (SONOACE 8000 EX Prime®)	28
Abb. 2-2: Proximale TVT rechtes Bein (V. femoralis communis)	32
Abb. 3-1: Altersverteilung der untersuchten Studienpatienten (n=102)	36
Abb. 3-2: Altersverteilung der Patienten mit TVT (n=14)	36
Abb. 3-3: Geschlechterverteilung der gesamten Patienten (n=102)	37
Abb. 3-4: Geschlechterverteilung bei TVT-Patienten (n=14)	37
Abb. 3-5: Krankheitsbilder (Ulcus cruris venosum, Erysipel vs. TVT)	39
Abb. 3-6: Prozentuale Verteilung der Hauptdiagnosen (n=102 Patienten) bei 109	
Untersuchungen	41
Abb. 3-7: Hauptdiagnosen bei Patienten mit TVT (n=14)	43
Abb. 3-8: Hauptdiagnosen bei Nicht-TVT-Patienten	43
Abb. 3-9: Prozentuale Verteilung der Thrombose-Risikofaktoren	46
Abb. 3-10: Ergebnisse der D-Dimer-Testungen (Normalwert <0,50 mg/l)	49
Abb. 3-11: Textkästen zur Berechnung des negativen bzw. positiven Vorhersagewertes für den D-Dimer-Test	50
Abb. 3-12: Prozentuale Verteilung der Ergebnisse des Wells-Scores	52
Abb. 3-13: Textkästen zur Berechnung des negativen bzw. positiven Vorhersagewertes für die Kombination von Wells-Score und D-Dimer-Test	54
Abb. 3-14: Mittelwerte und Standardabweichung der D-Dimere nach Hauptdiagnosen sortiert	57
Abb. 3-15: Median-und Einzelwerte der D-Dimer-Bestimmungen nach Hauptdiagnosen sortiert	58

# Anhang

Abb. 3-16: Ergebnisse aus 109 Untersuchungen	59
Abb. 3-17: TVT-Lokalisationen (n=14 Patienten)	60
6.3 Tabellenverzeichnis	
Tab. 1-1: Risikofaktoren der tiefen Beinvenenthrombose	7
Tab. 1-2: Klinische Wahrscheinlichkeitsberechnung (Wells-Score)	13
Tab. 2-1: Sonographische Kriterien bei venösen Thrombosen	29
Tab. 3-1: Hauptdiagnosen der Patienten bei Erstuntersuchung (n=102)	40
Tab. 3-2: Hauptdiagnosen bei Patienten mit TVT (n=14)	42
Tab. 3-3: Thrombose-Risikofaktoren der gesamten Patienten in 109 Untersuchungen	45
Tab. 3-4: Risikomerkmale bei Patienten mit TVT	46
Tab. 3-5: Risikomerkmale bei Patienten ohne TVT	46
Tab. 3-6: Thrombophiliefaktoren einzelner Patienten (n=30)	47
Tab. 3-7: Thrombophiliefaktoren der TVT-Patienten (n=14)	48
Tab. 3-8: Ergebnisse der D-Dimer-Testung (n=109 Untersuchungen)	49
Tab. 3-9: D-Dimer-Werte in Korrelation mit dem Ergebnis der	
Kompressionssonographie	50
Tab. 3-10: Ergebnisse der Wells-Score-Bestimmung	51
Tab. 3-11: Wells-Score in Korrelation zu den gemessenen D-Dimer-Werten	53
Tab. 3-12: D-Dimer-Werte im Zusammenhang mit Hauptdiagnosen	55
Tab. 3-13: TVT-Lokalisationen bei TVT-Patienten (n=14)	59
Tab. 3-14: Nachuntersuchung bei unklarem Befund der ersten	
Kompressionssonographie (n=11)	61
Tab. 4-1: Inzidenz der TVT bei Erysipel-Patienten	75
Tab. 4-2: D-Dimer-Antigenspiegel bei bestimmten Krankheitsbildern	80

#### 7. Literaturverzeichnis

Adam SS, Key NS, Greenberg CS (2009):

D-dimer antigen: current concepts and future prospects. Blood; 113(13):2878-87

Alhenc-Gelas M, Arnaud E, Nicaud V, Aubry ML, Fiessinger JN, Aiach M, Emmerich J (1999): Venous thromboembolic disease and the prothrombin, methylene tetrahydrofolate reductase and factor V genes. Thromb Haemost; 81(4):506-10

Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, Griffini S, Bonanni E, Cugno M (2008): Severe chronic urticaria is associated with elevated plasma levels of D-dimer. Allergy; 63(2):176-80

Bernardi E, Camporese G, Büller HR, Siragusa S, Imberti D, Berchio A, Ghirarduzzi A, Verlato F, Anastasio R, Prati C 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. JAMA; 300(14):1653-9

Binder B, Lackner HK, Salmhofer W, Kroemer S, Custovic J, Hofmann-Wellenhof R (2009): Association between superficial vein thrombosis and deep vein thrombosis of the lower extremities. Arch Dermatol; <u>145</u>(7):753-7

Blättler W, Partsch H (2003):

Leg compression and ambulation is better than bed rest for the treatment of acute deep venous thrombosis. Int Angiol; <u>22(4)</u>:393-400

Blättler W, Gerlach HE, Partsch H, Marshall M, Hertel T (2003):

Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der tiefen Bein- und Beckenvenenthrombose.

Phlebologie; <u>32</u>:157-63

Blättler W, Martinez I, Blättler IK (2004):

Diagnosis of deep venous thrombosis and alternative diseases in symptomatic outpatients.

Eur J Intern Med; <u>15</u>(5):305-11

Boccaccio C, Comoglio PM (2005):

A functional role for hemostasis in early cancer development. Cancer Res; 65(19):8579-82

Bottasso B, Mari D, Coppola R, Santoro N, Vaglini M, Mannucci PM (1996):

Hypercoagulability and hyperfibrinolysis in patients with melanoma. Thromb Res; <u>81(3):345-</u>

Bounameaux H, de Moerloose P, Perrier A, Reber G (1994):

Plasma measurement of D-dimer as diagnostic aid in suspected venous thromboembolism: an overview. Thromb Haemost; 71(1):1-6

Brandjes DP, Büller HR, Heijboer H, Huisman MV, de Rijk M, Jagt H, ten Cate JW (1997): Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. Lancet; 349(9054):759-62

Brotman DJ, Segal JB, Jani JT, Petty BG, Kickler T (2003):

Limitations of D-dimer testing in unselected inpatients with suspected venous thromboembolism. Am J Med; <u>114(4)</u>: 276–82

Bruhn HD, Fölsch UR, Schäfer H:

LaborMedizin; Indikation, Methodik und Laborwerte, Pathophysiologie und Klinik, 2. Auflage; Schattauer Verlag, Stuttgart 2008

Bueller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, Prins MH, Raskob G, Segers AE, Cariou R et al. (2004):

Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. Ann Intern Med; <u>140</u>: 867-73

Carrier M, Lee AY, Bates SM, Anderson DR, Wells PS (2008a):

Accuracy and usefulness of a clinical prediction rule and D-dimer testing in excluding deep vein thrombosis in cancer patients. Thromb Res; <u>123(1)</u>:177-83

Carrier M, Le Gal G, Bates SM, Anderson DR, Wells PS (2008b):

D-dimer testing is useful to exclude deep vein thrombosis in elderly outpatients. J Thromb Haemost;  $\underline{6}(7)$ :1072-6

Caruso V, Di Castelnuovo A, Meschengieser S, Lazzari MA, de Gaetano G, Storti S, Iacoviello L, Donati MB (2010):

Thrombotic complications in adult patients with lymphoma: a meta-analysis of 29 independent cohorts including 18 018 patients and 1149 events. Blood; 115(26):5322-8

Cogo A, Bernardi E, Prandoni P, Girolami B, Noventa F, Simioni P, Girolami A (1994):

Acquired risk factors for deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. Arch Intern Med;

154(2):164-8

Collins L, Seraj S (2010):

Diagnosis and treatment of venous ulcers. Am Fam Physician; 81(8):989-96

Cornuz J, Ghali WA, Hayoz D, Stoianov R, Depairon M, Yersin B (2002):

Clinical prediction of deep venous thrombosis using two risk assessment methods in combination with rapid quantitative D-dimer testing. Am J Med; <u>112(3):198-203</u>

Cushman M, Callas PW, Denenberg JO, Bovill EG, Criqui MH (2010):

Risk factors for peripheral venous disease resemble those for venous thrombosis: the San Diego Population Study. J Thromb Haemost; 8(8):1730-5

Dauzat M, Laroche JP, Deklunder G, Ayoub J, Quére I, Lopez FM, Janbon C (1997): Diagnosis of acute lower limb deep venous thrombosis with ultrasound: trends and controversies. J Clin Ultrasound; <u>25</u>(7):343-58

Dempfle CE (2005):

Bestimmung des D-Dimer-Antigens in der klinischen Routine, Dtsch Arztebl; 102(7): A 428-32

Diehm C, Stammler F, Amendt K (1997):

Die tiefe Venenthrombose. Dtsch Ärztebl; 94 (6): A301-11

Diermann J, Wedi B, Braun V, Leiber C, Wetterauer U, von Knobelsdorff G, Lotz H, Mletzko RU, Moecke H, Diehm C et al.:

Pschyrembel Klinisches Wörterbuch, 262. Auflage; de Gruyter Verlag, Berlin 2011

Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Büller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM (2007): Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. J Thromb Haemost; 5(2):296-304

Dirix LY, Salgado R, Weytjens R, Colpaert C, Benoy I, Huget P, van Dam P, Prové A, Lemmens J, Vermeulen P (2002):

Plasma fibrin D-dimer levels correlate with tumour volume, progression rate and survival in patients with metastatic breast cancer. Br J Cancer; <u>86(3)</u>:389-95

Donati MB (1994):

Cancer and thrombosis. Haemostasis; <u>24(2):128-31</u>

Efird LE, Kockler DR (2006):

Fondaparinux for thromboembolic treatment and prophylaxis of heparin-induced thrombocytopenia. Ann Pharmacother; <u>40</u>(7-8):1383-7

Elf JL, Strandberg K, Nilsson C, Svensson PJ (2009):

Clinical probability assessment and D-dimer determination in patients with suspected deep vein thrombosis, a prospective multicenter management study. Thromb Res; <u>123(4)</u>:612-6

Elms MJ, Bunce IH, Bundesen PG, Rylatt DB, Webber AJ, Masci PP, Whitaker AN (1986): Rapid detection of cross-linked fibrin degradation products in plasma using monoclonal antibody-coated latex particles. Am J Clin Pathol; <u>85(3)</u>:360-4

Engelberger RP, Aujesky D, Calanca L, Staeger P, Hugli O, Mazzolai L (2011):

Comparison of the diagnostic performance of the original and modified Wells score in inpatients and outpatients with suspected deep vein thrombosis. Thromb Res; <u>127(6)</u>:535-9

Fancher TL, White RH, Kravitz RL (2004):

Combined use of rapid D-dimer testing and estimation of clinical probability in the diagnosis of deep vein thrombosis: Systematic review. BMJ; 329(7470):821-4

Fareed J, Adiguzel C, Thethi I (2011):

Differentiation of parenteral anticoagulants in the prevention and treatment of venous thromboembolism. Thromb J; 9(1):5

Fedullo PF, Auger WR, Channick RN, Kerr KM, Rubin LJ (2001):

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Clin Chest Med; 22(3):561-81

Fodor D, Hoboleanu C, Suciu O (2010):

Correlations between clinical probability and Doppler ultrasound results in the assessment of deep venous thrombosis. Med Ultrason; <u>12(1)</u>:17-21

Fritsch P:

Dermatologie Venerologie, 2. Auflage; Springer Verlag, Berlin 2004

Gathof BS, Picker SM, Rojo J (2004):

Epidemiology, etiology and diagnosis of venous thrombosis. Eur J Med Res; 9(3):95-103

Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Hennekens CH (1997):

A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. JAMA; 277(8):642-5

Goldin Y, Pasvolsky O, Rogowski O, Shapira I, Steinvil A, Halpern P, Serov J, Deutsch V, Aviram G, Berliner S (2011):

The diagnostic yield of D-Dimer in relation to time from symptom onset in patients evaluated for venous thromboembolism in the emergency medicine department. J Thromb Thrombolysis; 31(1):1-5

Goodacre S, Sampson F, Thomas S, van Beek E, Sutton A (2005):

Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. BMC Med Imaging; <u>5</u>:6

Greiling H, Gressner AM:

Lehrbuch der klinischen Chemie und Pathobiochemie, 3.Auflage; Schattauer Verlag, Stuttgart 1994

Greinacher A, Gopinadhan M, Günther JU, Omer-Adam MA, Strobel U, Warkentin TE, Papastavrou G, Weitschies W, Helm CA (2006):

Close approximation of two platelet factor 4 tetramers by charge neutralization forms the antigens recognized by HIT antibodies. Arterioscler Thromb Vasc Biol; 26(10):2386-93

Hach W, Hach-Wunderle V (1998):

Der Stellenwert von Phlebographie und Duplex-Sonographie für die Diagnostik der tiefen Bein- und Beckenvenenthrombose. Gefäßchirurgie; 3:235-41

Hach W, Präve F, Hach-Wunderle V (2002):

Die phlebographische Untersuchung der Soleus- und Gastrocnemiusvenen. Gefäßchirurgie; 7:31-8

Hach-Wunderle V, Düx M, Zegelman M, Hoffmann A, Präve F, Hach W (2008):

The treatment of deep vein thrombosis in the pelvis and leg. Dtsch Arztebl Int;  $\underline{105}(1-2):25$ -

33

Hafner J, Kühne A, Schär B, Bombeli T, Hauser M, Lüthi R, Hänseler E (2001): Factor V Leiden mutation in postthrombotic and non-postthrombotic venous ulcers. Arch

Dermatol; <u>137</u>(5):599-603

Hager K, Platt D (1995):

Fibrin degeneration product concentrations (D-dimers) in the course of ageing. Gerontology;

<u>41</u>(3):159-65

Heit JA (2005):

Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. J Thromb Haemost;

<u>3</u>(8):1611-7

Heit JA (2006):

The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. J Thromb Thrombolysis; 21(1):23-9

Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-

Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd (2000):

control study. Arch Intern Med; <u>160(6)</u>:809-15

Hirsh J, Bates SM (1999):

Prognosis in acute pulmonary embolism. Lancet; 353(9162):1375-6

Ho CH (2011):

Can very high level of D-dimer exclusively predict the presence of thromboembolic diseases?

J Chin Med Assoc; 74(4):151-4

Ho WK (2010):

Deep vein thrombosis--risks and diagnosis. Aust Fam Physician; 39(6):468-74

Hull R, Hirsh J, Sackett DL, Taylor DW, Carter C, Turpie AG, Powers P, Gent M (1981): Clinical validity of a negative venogram in patients with clinically suspected venous thrombosis. Circulation; <u>64</u>(3):622-5

Hunt D (2007):

Determining the clinical probability of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. South Med J;  $\underline{100}(10):1015-21$ 

Jaeschke R, Gajewski P, Bates SM, Douketis J, Solnica B, Crowther M, Leœniak W, Brozek JL, Schünemann HJ, Zawilska K et al. (2009):

2009 evidence-based clinical practice guidelines for diagnosing a first episode of lower extremities deep vein thrombosis in ambulatory outpatients. Pol Arch Med Wewn; 119(9):541-9

Jennersjö CM, Fagerberg IH, Karlander SG, Lindahl TL (2005):

Normal D-dimer concentration is a common finding in symptomatic outpatients with distal deep vein thrombosis. Blood Coagul Fibrinolysis; 16(7):517-23

Jiménez D, Aujesky D, Díaz G, Monreal M, Otero R, Martí D, Marín E, Aracil E, Sueiro A, Yusen RD et al. (2010):

Prognostic significance of deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med; <u>181(9)</u>:983-91

Johnson SA, Stevens SM, Woller SC, Lake E, Donadini M, Cheng J, Labarère J, Douketis JD (2010):

Risk of deep vein thrombosis following a single negative whole-leg compression ultrasound: a systematic review and meta-analysis. JAMA; 303(5):438-45

Jones RH, Carek PJ (2008):

Management of varicose veins. Am Fam Physician; 78(11):1289-94

Kahn SR, Shrier I, Julian JA, Ducruet T, Arsenault L, Miron MJ, Roussin A, Desmarais S, Joyal F, Kassis J et al. (2008):

Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med; <u>149</u>(10):698-707

Kamusella P, Wissgott C, Boyé A, Müller S, Richter A, Schink T, Klein-Weigel P, Steinkamp H (2008):

Can the frequency of color-coded duplex sonography in urgent examination of deep vein thrombosis be reduced by application of a clinical probability assessment? Rofo; 180(12):1110-6

Kaufmann GW, Moser E, Sauer R:

Radiologie, 3. Auflage; Elsevier Urban und Fischer, München 2006

Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ; American College of Chest Physicians (2008):

Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest; <u>133</u>(6 Suppl):454S-5S

Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ (2002):

Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. Arch Intern Med; <u>162(7)</u>:747-56

Klinke R, Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S:

Physiologie, 6. überarbeitete Auflage; Thieme Verlag, Stuttgart 2009

Knowlson L, Bacchu S, Paneesha S, McManus A, Randall K, Rose P (2010):

Elevated D-dimers are also a marker of underlying malignancy and increased mortality in the absence of venous thromboembolism. J Clin Pathol; 63(9):818-22

Korte W (2008):

Cancer and thrombosis: an increasingly important association. Support Care Cancer; <u>16(3):223-8</u>

Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, Briët E, Vandenbroucke JP, Bertina RM (1993):

Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden

Thrombophilia Study. Lancet; <u>342</u>(8886-7): 1503-6

Krünes U, Holzapfel R (1998):

Diagnostik der Unterschenkelvenenthrombose mit der Kompressionssonographie.

Phlebologie; 27: 39-42

Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN:

Robbins Basic Pathology 8th Edition, SAUNDERS Elsevier, Philadelphia 2007

Lee AY, Levine MN (2003):

Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. Circulation; <u>107(</u>23 Suppl 1):I17-21

Lee CH, Cheng CL, Lin LJ, Tsai LM, Yang YH (2011):

Epidemiology and predictors of short-term mortality in symptomatic venous thromboembolism. Circ J; 75(8):1998-2004

Leroyer C, Escoffre M, Le Moigne E, Grimaux M, Cagnioncle O, Oger E, Bressollette L, Abgrall JF, Amiral J, Mottier D (1997):

Diagnostic value of a new sensitive membrane based technique for instantaneous D-dimer evaluation in patients with clinically suspected deep venous thrombosis. Thromb Haemost; 77(4):637-40

Li C, Mu R, Ren LM, Fan WQ, Ren CJ, Li ZG (2010):

The clinical significance of D-dimer in systemic lupus erythematosus. Zhonghua Nei Ke Za Zhi; 49(12):1039-42

Lindahl TL, Lundahl TH, Ranby M, Fransson SG (1998):

Clinical evaluation of a diagnostic strategy for deep venous thrombosis with exclusion by low plasma levels of fibrin degradation product D-dimer. Scand J Clin Lab Invest; <u>58</u> (4):307-16

Lippi G, Franchini M, Giuidi GC (2007):

Diagnostic approach to inherited bleeding disorders. Clin Chem Lab Med; 45(1):2-12

Lippi G, Franchini M, Targher G, Favaloro EJ (2008):

Help me, Doctor! My D-dimer is raised. Ann Med; 40(8):594-605

Lippi G, G Cervellin, Franchini M, Favaloro EJ (2010):

Biochemical markers for the diagnosis of venous thromboembolism: the past, present and future. J Thromb Thrombolysis; 30(4):459-71

Ljungqvist M, Söderberg M, Moritz P, Ahlgren A, Lärfars G (2008):

Evaluation of Wells score and repeated D-dimer in diagnosing venous thromboembolism. Eur J Intern Med; 19(4):285-8

#### Loewenhardt B:

Bildgebende Diagnostik, 3. neubearbeitete Auflage; Wissenschaftlicher Selbstverlag, Fulda 2006

Mahé A, Destelle JM, Bruet A, Mathé C, Tuot D, Taveau JF, Quevauvilliers J, Fendler JP (1992): Deep venous thromboses in erysipelas of the leg. A prospective study of 40 cases. Presse Med; 21(22):1022-4

Marongiu F, Sorano GG, Bibbò C, Pistis MP, Conti M, Mulas P, Balestrieri A, Biggio P (1994):

Abnormalities of blood coagulation and fibrinolysis in psoriasis. Dermatology; 189(1):32-7

Marshall M, Loew D:

Venenerkrankungen Grundlagen und Therapie, Springer Verlag, Berlin 2003

Marzano AV, Tedeschi A, Spinelli D, Fanoni D, Crosti C, Cugno M (2009):

Coagulation activation in autoimmune bullous diseases. Clin Exp Immunol; 158(1):31-6

Marzano AV, Tedeschi A, Berti E, Fanoni D, Crosti C, Cugno M (2011):

Activation of coagulation in bullous pemphigoid and other eosinophil-related inflammatory skin diseases. Clin Exp Immunol; <u>165(1)</u>:44-50

Mazzolai L, Haesler E, Milesi I, Hayoz D (2002):

D-dimers testing is not recommended for the exclusion of deep vein thrombosis in outpatients with lower limb erysipelas. Thromb Haemost; <u>88(5)</u>:880

Meyer V, Kerk N, Meyer S, Goerge T (2011):

Differential diagnosis and therapy of leg ulcers. J Dtsch Dermatol Ges; 9(12):1035-51

Michels G, Schneider T:

Klinikmanual Innere Medizin, Springer Verlag, Berlin 2010

Mörl H; Menges HW:

Gefäßkrankheiten in der Praxis, 7. völlig neu bearbeitetete Auflage; Thieme Verlag, Stuttgart 2000

Nastalek M, Wojas-Pelc A, Undas A (2010):

Plasma fibrin clot properties in atopic dermatitis: links between thrombosis and atopy. J Thromb Thrombolysis; 30(2):121-6

Noppeney T, Nüllen H:

Varikosis; Diagnostik, Therapie, Begutachtung, Springer Verlag, Heidelberg 2010

Oger E (2000):

Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. Thromb Haemost; 83(5):657-60

Oudega R, Hoes AW, Moons KG (2005a):

The Wells rule does not adequately rule out deep venous thrombosis in primary care patients. Ann Intern Med; <u>143(2):100-7</u>

Oudega R, Moons KG, Hoes AW (2005b):

Ruling out deep venous thrombosis in primary care. A simple diagnostic algorithm including D-dimer testing. Thromb Haemost; <u>94(1)</u>: 200–5

Oudega R, Hoes AW, Toll DB, Moons KG (2006):

The value of clinical findings and D-dimer tests in diagnosing deep vein thrombosis in primary care. Semin Thromb Hemost; 32(7):673-7

Perrot JL, Perrot S, Laporte Simitsidis S (2001):

Is anticoagulant therapy useful when treating erysipelas? Ann Dermatol Venereol; <u>128(</u>3 Pt 2):352-7

Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM (1996):

A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. Blood; 88(10):3698-703

Pottier P, Fouassier M, Hardouin JB, Volteau C, Planchon B (2009):

D-dimers, thrombin-antithrombin complexes, and risk factors for thromboembolism in hospitalized patient. Clin Appl Thromb Hemost; <u>15(6)</u>:666-75

Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, Cattelan AM, Polistena P, Bernardi E, Prins MH (1996):

The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med; 125(1):1-7

Prandoni P, Lensing AW, Prins MR (1998):

Long-term outcomes after deep venous thrombosis of the lower extremities. Vasc Med;  $\underline{3}(1)$ :57-60

Prandoni P, Piccioli A, Girolami A (1999):

Cancer and venous thromboembolism: an overview. Haematologica; 84(5):437-45

Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Frulla M, Marchiori A, Bernardi E, Tormene D, Mosena L, Pagnan A, Girolami A (2004):

Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med; <u>141(4)</u>:249-56

Prandoni P, Piovella C, Spiezia L, Valle FD, Pesavento R (2011):

Optimal duration of anticoagulation in patients with venous thromboembolism. Indian J Med Res; <u>134(1):15-21</u>

Qasim A, Duggan M, O'Connell N, O'Driscoll A (2009):

Clinical conditions and patient factors significantly influence diagnostic utility of D-dimer in venous thromboembolism. Blood Coagul Fibrinolysis; 20(4):244-7

Rabe E (Hrsg.), Caggiati A, Gallenkemper G, Gerlach H.E, Gisel A, Haas S, Hach W, Hach-Wunderle V, Herouy Y, Hübner K et al.:

Grundlagen der Phlebologie, 3. Auflage; Viavital Verlag, Köln 2004

Reich-Schupke S, Kreuter A, Altmeyer P, Stücker M (2009):

Haemostasis. Thromb Haemost; 69(1):77-84

Wrong diagnosis erysipelas: hypodermitis - case series and review of literature. J Dtsch Dermatol Ges; 7(3):222-5

Reitsma PH, Poort SR, Bernardi F, Gandrille S, Long GL, Sala N, Cooper DN (1993):

Protein C deficiency: a database of mutations. For the Protein C & S Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and

Righini M, Perrier A, De Moerloose P, Bounameaux H (2008):

D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. J Thromb Haemost;

<u>6</u>(7):1059-71

Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH (1995):

High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). Blood; <u>85(6)</u>:1504-8

Robert A, Novelline MD:

Sqiuire's Radiologie; Grundlagen der klinischen Diagnostik für Studium und Praxis, 2. überarbeitete und erweiterte Auflage; Schattauer Verlag, Stuttgart 2001

Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, Arruda VR, Aiach M, Siscovick DS, Hillarp A, Watzke HH, Bernardi F, Cumming AM et al.(1998):

Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. Thromb Haemost; 79(4):706-8

Rumley A, Emberson JR, Wannamethee SG, Lennon L, Whincup PH, Lowe GD (2006): Effects of older age on fibrin D-dimer, C-reactive protein, and other hemostatic and inflammatory variables in men aged 60-79 years, J Thromb Haemost; 4(5):982-7

Saedon M, Stansby G (2010):

Post-thrombotic syndrome: prevention is better than cure. Phlebology; 25(1):14-9

Sampson FC, Goodacre SW, Thomas SM, van Beek EJ (2007):

The accuracy of MRI in diagnosis of suspected deep vein thrombosis: systematic review and meta-analysis. Eur Radiol; 17(1):175-81

Schellong SM (2004):

Complete compression ultrasound for the diagnosis of venous thromboembolism. Curr Opin Pulm Med; <u>10(5)</u>:350-5

Schmidel DK, Nelson RM, Broxson EH Jr, Comp PC, Marlar RA, Long GL (1991):

A 5.3-kb deletion including exon XIII of the protein S alpha gene occurs in two protein S-deficient families. Blood; 77(3):551-9

Schutgens RE, Ackermark P, Haas FJ, Nieuwenhuis HK, Peltenburg HG, Pijlman AH, Pruijm M, Oltmans R, Kelder JC, Biesma DH (2003):

Combination of a normal D-dimer concentration and a non-high pretest clinical probability score is a safe strategy to exclude deep venous thrombosis. Circulation; <u>107</u>(4):593-7

Segal JB, Eng J, Tamariz LJ, Bass EB (2007):

Review of the evidence on diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism.

Ann Fam Med; 5(1):63-73

Silbernagl S, Despopoulos A:

Taschenatlas Physiologie, 7. Auflage; Thieme Verlag, Stuttgart 2007

Soto MJ, Grau E, Gadelha T, Palareti G, Bounameaux H, Villalta J, Monreal M; RIETE Investigators (2011):

Clinical significance of a negative D-dimer level in patients with confirmed venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. J Thromb Haemost; 9(2):407-10

Spencer FA, Emery C, Lessard D, Anderson F, Emani S, Aragam J, Becker RC, Goldberg RJ (2006):

The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. J Gen Intern Med; <u>21</u>(7):722-7

Subramaniam RM, Chou T, Heath R, Allen R (2006):

Importance of pretest probability score and D-dimer assay before sonography for lower limb deep venous thrombosis. AJR Am J Roentgenol; <u>186(1)</u>:206-12

Suega K, Bakta IM (2011):

Correlation between clinical stage of solid tumor and D dimer as a marker of coagulation activation. Acta Med Indones; 43(3):162-7

Takahagi S, Mihara S, Iwamoto K, Morioke S, Okabe T, Kameyoshi Y, Hide M (2010): Coagulation/fibrinolysis and inflammation markers are associated with disease activity in patients with chronic urticaria. Allergy; <u>65(5)</u>: 649–56

Taute BM, Melnyk H, Podhaisky H (2010):

Alternative sonographic diagnoses in patients with clinical suspicion of deep vein thrombosis. Med Klin (Munich); 105(9):619-26

Thomas SM, Goodacre SW, Sampson FC, van Beek EJ (2008):

Diagnostic value of CT for deep vein thrombosis: results of a systematic review and metaanalysis. Clin Radiol; <u>63(3)</u>:299-304

Trebing D, Göring HD (2004):

Wound healing of chronic leg ulcers under the influence of erysipelas. Eur J Dermatol;  $\underline{14}(1):56-7$ 

Tripodi A (2011):

D-dimer testing in laboratory practice. Clin Chem; <u>57(9):1256-62</u>

Trujillo-Santos J, Perea-Milla E, Jiménez-Puente A, Sánchez-Cantalejo E, del Toro J, Grau E, Monreal M; RIETE Investigators (2005):

Bed rest or ambulation in the initial treatment of patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism: findings from the RIETE registry. Chest; <u>127</u>(5):1631-6

Tug E, Aydin H, Kaplan E, Dogruer D (2011):

Frequency of genetic mutations associated with thromboembolism in the Western Black Sea Region. Intern Med; 50(1):17-21

van Den Belt AG, Prins MH, Lensing AW, Castro AA, Clark OA, Atallah AN, Burihan E (2000): Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. Cochrane Database Syst Rev;(2):CD001100

van der Graaf F, van den Borne H, van der Kolk M, de Wild PJ, Janssen GW, van Uum SH (2000):

Exclusion of deep venous thrombosis with D-dimer testing--comparison of 13 D-dimer methods in 99 outpatients suspected of deep venous thrombosis using venography as reference standard. Thromb Haemost; 83(2):191-8

Wada H, Sakuragawa N (2008):

Are fibrin-related markers useful for the diagnosis of thrombosis? Semin Thromb Hemost; 34(1):33-8

Wells PS (2007):

Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism. J Thromb Haemost;  $\underline{5}(1)$ :41-50

Wells PS, Brill-Edwards P, Stevens P, Panju A, Patel A, Douketis J, Massicotte MP, Hirsh J, Weitz JI, Kearon C et al. (1995):

A novel and rapid whole-blood assay for D-dimer in patients with clinically suspected deep vein thrombosis. Circulation; <u>91(8)</u>:2184-7

Wells PS, Anderson DR, Ginsberg J (2000):

Assessment of deep vein thrombosis or pulmonary embolism by the combined use of clinical model and noninvasive diagnostic tests. Semin Thromb Hemost; <u>26(6)</u>:643-56

Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, Kovacs G, Mitchell M, Lewandowski B, Kovacs MJ (2003):

Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. N Engl J Med; 349(13):1227-35

Wells PS, Owen C, Doucette S, Fergusson D, Tran H (2006):

Does this patient have deep vein thrombosis? JAMA; 295(2):199-207

Zaghdoudi I, Rezgui M, Zouaoui W, Marhbene T, Jendoubi A, El Fatimi R, Borsali-Falfoul N, Daghfous MH, Jerbi Z (2008):

Incidence of deep venous thrombosis in patients with erysipelas of the leg: prospective study of 30 cases in an emergency department. Pathophysiol Haemost Thromb; <u>36(5):271-4</u>

Ziegler S, Schillinger M, Maca TH, Minar E (2001):

Post-thrombotic syndrome after primary event of deep venous thrombosis 10 to 20 years ago. Thromb Res; <u>101(2):23-33</u>

### **Danksagung**

Mein Dank gilt in erster Linie Herrn PD Dr. med. H. Hänßle, der sich als überaus geduldiger, hilfsbereiter und kompetenter Ratgeber erwiesen hat. Ich möchte mich recht herzlich für die Überlassung der Fragestellung zur Bearbeitung im Rahmen dieser Arbeit sowie für seine vielen Ideen und Verbesserungsvorschläge bedanken.

Herrn PD. Dr. med. M. Zutt danke ich ganz besonders für die Anfangszeit, in der er mich durch seine gute Betreuung und Diskussionsfreudigeit, welche ganz maßgeblich zur Entstehung der vorliegenden Arbeit beigetragen hat, unterstützt hat.

Ein besonders herzlicher Dank gilt Dr. med. T. Buhl und Herrn A. Rosenberger für ihre tolle Hilfe bei der Konstruktion der Datenbank und der statistischen Auswertung.

Abschließend bedanke ich mich bei dem Personal des Archivs des Universitätsklinikums für das Bereitstellen der Patientenakten, was das Zustandekommen der Ergebnisse erst ermöglicht hat.