

**Aus der Abteilung für Allgemeinmedizin des
Universitätsklinikums der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

Direktor: em. Univ.-Prof. Dr. H.-H. Abholz

**Untersuchung zur Treffsicherheit bei der Diagnosestellung einer
tiefen Bein- und Beckenvenenthrombose in der Hausarztpraxis
– Studie mit 58 Hausärzten und 395 Verdachtsfällen –**

Dissertation

**Zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf**

vorgelegt von

Lobna El Tabei Mosalem

2014

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf Dekan

Referent: Univ.-Prof. Dr. Abholz
Korreferent: Prof. Dr. Grabitz

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Tabei, Lobna El; Holtz, Gernot; Schürer-Maly, Cornelia; Abholz, Heinz-Harald:
Diagnostische Sicherheit bei der tiefen Bein- und Beckenvenenthrombose in der
Hausarztpraxis: Studie mit 58 Hausärzten und 395 Verdachtsfällen,
Dtsch Arztebl Int 2012; 109(45): 761-6; DOI: 10.3238/arztebl.2012.0761

Untersuchung zur Treffsicherheit bei der Diagnosestellung einer tiefen Bein- und Beckenvenenthrombose in der Hausarztpraxis - Studie mit 58 Hausärzten und 395 Verdachtsfällen -

Inhaltsverzeichnis

1. Problemhintergrund und Fragestellung

2. Literaturüberblick

- 2.1. Diagnostische Unsicherheit bei der Diagnose einer tiefen Bein- und Beckenvenenthrombose (TVT) auf Basis von klinischen Befunden
- 2.2. Klinische Algorithmen (Clinical Prediction Rules CPR)
- 2.3. D-Dimer-Test
- 2.4. Die Kombination von klinischen Algorithmen und D-Dimer-Test

3. Eigene Studie

- 3.1. Fragestellung der vorliegenden Arbeit
- 3.2. Methode
 - 3.2.1. Rekrutierung der Praxen und Einführung der Teilnehmer in die Studie
 - 3.2.2. Dokumentation der Fälle
 - 3.2.3. Einschluss- und Ausschlusskriterien
 - 3.2.4. Studienablauf
 - 3.2.5. Untersuchungs-Algorithmus
 - 3.2.6. Maßnahmen gegen die Selektion von Patienten
 - 3.2.7. Kalkulation zum Patientenkollektiv
 - 3.2.8. Statistische Berechnungen
 - 3.2.9. Ethik-Votum und Conflict of Interest
- 3.3. Studienergebnisse
 - 3.3.1. Praxen und Ärzte
 - 3.3.2. Die Patienten
 - 3.3.3. Die Verteilung der TVT-Verdachtsfälle und der Lungenembolien
 - 3.3.4. Charakteristika des Patientenkollektivs der TVT-Verdachtsfälle und der bestätigten Fälle

- 3.3.5. Ergebnisse des Follow-up-Fragebogens nach 6 Wochen
- 3.3.6. Vorstellungssymptomatik und subjektive Einschätzung des Arztes im Hinblick auf das Vorliegen einer TVT
- 3.3.7. Einschluss-Symptomatik bei Verdacht auf Lungenembolie
- 3.3.8. Verteilung der klinischen Merkmale bei den Verdachtsfällen
- 3.3.9. Auswertung des Wells-Score
- 3.3.10. Ergebnisse der D-Dimer-Tests
- 3.3.11. Ergebnisse der Kombination von Wells-Score und D-Dimer-Test (Anwendung des vorgegebenen Algorithmus)
- 3.3.12. Gegenüberstellung der diagnostischen Treffsicherheit mittels unterschiedlichen Zugangs (Klinische Diagnose vs. Algorithmen)

4. Diskussion der eigenen Ergebnisse

- 4.1. Quantifizierung des Vorteils für Patient und Versichertengemeinschaft
- 4.2. Limitationen

5. Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse vor dem Hintergrund der Literatur

6. Dank

7. Anhang

- 7.1. Studienfragebogen für die eingeschlossenen Patienten
- 7.2. Follow-Up-Fragebogen
- 7.3. Patienten-Einverständniserklärung

8. Literatur

1. Problemhintergrund und Fragestellung

Die Inzidenz thromboembolischer Ereignisse beträgt etwa 0,1% in der Gesamtbevölkerung und pro Jahr (White et al, 2003, Spencer et al, 2009). Ein kleiner aber bedeutender Teil der tiefen Beinvenenthrombosen (TVT) hat erhebliche Folgen: Das Risiko einer Lungenembolie mit tödlichem Ausgang wird mit Werten zwischen 2,6% und 9,4% angegeben (Hansson et al, 2000, Silverstein et al, 1998, Cushman et al, 2004). Bei ausgedehnten tiefen Beinvenenthrombosen tritt bei etwa 20% der Patienten ein chronisches Postthrombotisches Syndrom (PTS) mit chronisch-venöser Insuffizienz auf (Prandoni et al, 1996). Die kumulative 5-Jahres-Inzidenz einer rezidivierenden TVT beträgt 21,5% nach der ersten Thrombose und steigt bis auf ca. 28% nach einer zweiten Thrombose (Hansson et al, 2000). In einer neuen Übersichtsarbeit von Kyrle (2010) werden verschiedene Arbeiten (Hansson et al, 2000; Prandoni et al, 2007; Eischer et al, 2009) zum Rezidivrisiko einer TVT zusammengefasst. Sie zeigt, dass das Risiko des Wiederauftretens nach 5 Jahren 20-25% ist; bei Patienten mit spontan aufgetretener TVT liegt das Risiko sogar über 25%. Das Rezidivrisiko ist hauptsächlich von erworbenen oder angeborenen Risikofaktoren abhängig und zeigt deutliche Schwankungen zwischen den Patienten (Kyrle et al, 2010).

Bei der TVT handelt es sich also um ein sehr bedeutsames Gesundheitsproblem, sowohl von der Häufigkeit, aber insbesondere auch vom Schweregrad her geurteilt. Da die Symptomatik einer tiefen Thrombose auch durch andere Erkrankungen zustande kommen kann, die TVT aber potentiell lebensbedrohlich ist, ist eine möglichst treffsichere Diagnostik wünschenswert.

In der Regel werden Patienten mit den Symptomen einer TVT – Beinschmerzen, Schwellung etc. - eine Hausarztpraxis aufsuchen; der Hausarzt ist also hier der, der die entscheidenden diagnostischen Entscheidungen zu treffen hat. Aufgrund der in den letzten Jahren erfolgten Verschiebung auch der Therapie dieses Krankheitsbildes hin in den ambulanten Bereich werden Hausarztpraxen zunehmend mit dieser Problematik konfrontiert (Fischer 2004). Büller spricht in diesem Zusammenhang von mehr als 140.000 Verdachtsfällen pro Jahr in Großbritannien (Büller et al, 2009). Genaue Zahlen sind für Deutschland nicht bekannt, dürften

jedoch aufgrund der hohen Zahl an Arztbesuchen pro Einwohner und der höheren Einwohnerzahl noch deutlich darüber liegen.

Den Verdacht auf tiefe Beinvenenthrombose spricht man anhand klinischer Befunde, Symptome und Anamneseangaben aus. Bei Verdacht auf dieser Basis wird eine Abklärungsdiagnostik mit mehr oder minder beweisendem Charakter initiiert. Das Problem besteht darin, dass die zur Diagnosestellung benutzten Auffälligkeiten jeweils auf zahlreiche andere Erkrankungen genauso gut wie auf eine Thrombose hinweisen können.

Die Einzelbefunde allein genommen können daher nicht Grund genug sein, aufwendige Folgediagnostik in jedem Fall einzuleiten – insbesondere auch, weil die Einzelsymptome einer TVT viele und dabei häufiger vorkommende andere Ursachen haben können. So liegt es nahe, den Grad des Verdachts auf eine TVT von der Kombination mehrerer Einzelbefunde – so wie in der Diagnostik allgemein üblich – abhängig zu machen.

Es hat sich aber in mehreren Studien (s. Literaturüberblick) herausgestellt, dass auch die Kombination der Einzelbefunde sowohl in Form der klinischen Diagnosestellung als auch in Form diagnostischer Scores (wie dem Wells-Score) keine für den klinischen Alltag wirklich ausreichende Sicherheit in Bezug auf den Ausschluss einer TVT-Diagnose erbringt.

Da aber die TVT potentiell lebensgefährlich ist, wird oft bei klinischen Verdachtszeichen eine weiterführende Diagnostik eingeleitet. Der Patient wird also an einen Spezialisten oder ein Krankenhaus überwiesen, wo apparative Diagnosemöglichkeiten wie Doppler- oder Duplex-Sonographie, ggf. auch Phlebographie, aber auch D-Dimer-Tests zur Verfügung stehen. Andererseits zeigen viele Studien (s. Literaturüberblick), dass die Mehrzahl der zur Diagnostik überwiesenen Patienten dann doch keine TVT haben.

Daher wäre es ideal, wenn man bei einem großen Teil der Patienten bereits bei der Erstvorstellung beim Hausarzt zumindest eine TVT sicher ausschließen und damit weiterführende Diagnostik beziehungsweise eine Überweisung vermeiden könnte.

Vor diesem Hintergrund ist die diagnostische Treffsicherheit bei Diagnosestellung bzw. zumindest die Sicherheit eines Diagnoseausschlusses einer TVT in der Hausarztpraxis ein wichtiges Thema der Allgemeinmedizin.

Über diese skizzierte spezielle Problematik hinaus steht das Thema aber auch für ein generelles Problem der Allgemeinmediziner, die im Niedrig-Prävalenz-Bereich arbeiten und daher bei der Diagnostik vieler Krankheitsbilder auf eine geringe Treffsicherheit der eingesetzten Diagnostika stoßen: Die Diagnostik weist hier immer eine andere prädiktive Wahrscheinlichkeit als bei selektierten Patienten – wie in der Klinik oder beim Spezialisten - auf.

Als Reaktion auf diese Situation wird – insbesondere in der Allgemeinmedizin – immer versucht, diagnostische Ablauf-Vorgaben (Algorithmen) zu entwickeln, die die Treffsicherheit der Diagnostik erhöhen. Im Zusammenhang mit der TVT wäre insbesondere die Treffsicherheit in Bezug auf den sicheren Ausschluss einer solchen – weniger in Bezug auf den Beweis – hilfreich.

Dabei stehen für den Hausarztbereich grundsätzlich die folgenden Hilfsmittel – über Anamnese und Untersuchung hinausgehend – zur Verfügung: Klinische Diagnostik-Scores, Sonographie und D-Dimer-Test. Letztgenannter Test ist jedoch in Deutschland bisher nicht zur Abrechnung im ambulanten Bereich zugelassen – und wird daher kaum in der Praxis durchgeführt.

Inhalt der vorliegenden Studie ist die Untersuchung der Wirksamkeit - im Sinne diagnostischer Treffsicherheit - des Wells-Scores in Kombination mit einem D-Dimer-Test zum sicheren Ausschluss einer TVT im Arbeitsbereich des Hausarztes.

2. Literaturüberblick

Die Literatursuche erfolgte in den folgenden medizinischen Datenbanken bzw.

Literatur aufarbeitenden Einrichtungen:

- Medline
- Scopus
- Cochrane Database of Systematic Reviews

Für die vorliegende Übersicht wurde eine Suche für den Zeitraum von Januar 1965 bis Juni 2010 durchgeführt. Für diesen Zeitraum wurde nur nach Arbeiten zur Diagnostik der TVT gesucht. Der Such-Algorithmus lautet: (deep venous thrombosis OR deep vein thrombosis OR thromboembolism) AND (diagnosis) [Title/Abstract] OR diagnostic AND „primary care“ OR “family medicine”.

Eingeschlossen wurden klinische Studien, Leitlinien, Übersichtsarbeiten und Metaanalysen, in denen Angaben zur Symptomevaluation, zum D-Dimer-Test, zu Kompressionsultraschall-/Duplexsonographie sowie zu Diagnose-Algorithmen und zu deren diagnostischen Testcharakteristika (Sensitivität, Spezifität) gemacht wurden. Neben den gefundenen Arbeiten wurden im Sinne der *Handsuche* die Referenzlisten der eingeschlossen Arbeiten auf weitere relevante Arbeiten durchsucht. Es wurden insgesamt so 372 Artikel gefunden. Nach Lesen der Abstracts und ggf. der Texte wurden davon 42 Artikel als wesentlich befunden und im folgenden Literaturteil diskutiert. Der Überblick ist nach inhaltlichen Schwerpunkten gegliedert, daher erscheinen einige der Arbeiten unter unterschiedlichen Schwerpunkten.

2.1 Diagnostikprobleme der tiefen Bein- und Beckenvenenthrombose (TVT)

Eine Thrombose ist oft nicht leicht zu diagnostizieren, da das klinische Spektrum sehr breit ist. Das Spektrum reicht von Phlegmasia coerulea dolens einerseits bis zu leichteren, fast inapparenten oder eher auf andere Krankheiten hinweisende Beschwerden andererseits. Dennoch lässt sich orientierend festhalten: Patienten mit Verdacht auf TVT zeigen meist eines oder mehrere der folgenden Symptome, die jeweils für sich auch andere Diagnosen zulassen: Spannungs- und Schweregefühl

oder ziehende Schmerzen vor allem in Oberschenkel und/oder Kniekehle und Wade, die bei Hochlagerung des Beines abnehmen; Schwellung am Bein einseitig oder beidseitig und/oder mit Rötung am Bein. Die sogenannte klassische Trias der klinischen Symptome, bestehend aus Schwellung, Schmerz und Rötung, kommt eher selten vor. Oft geben die Patienten nur ein Schwere- oder ein Spannungsgefühl an. Auch Missempfindungen wie Druckempfindlichkeit gehören zu den ersten Beschwerden. Die seitenvergleichende Inspektion kann nur manchmal eine glänzende Haut mit evtl. Warnvenen zeigen. Weitere Hinweise geben auch Druck- und Dehnungsschmerzzeichen, z. B. Homans-Zeichen (Schmerzen in der Wade bei Dorsalflexion des Fußes), Payr-Zeichen (Druckschmerz an der medialen Fußzone) und Bisgaard-Zeichen (Kulissendruck-Schmerz) (Hach-Wunderle, 2004).

Knut Haeger (1969) zeigte in einer retrospektiven Studie, durchgeführt in einer Klinik für Angiologie in Schweden, dass unter 512 Patienten mit klinisch angenommener und daher behandelter klinischer Thrombose 46% dieser Fälle keine phlebographisch bestätigte Thrombose aufwiesen. Er kommt zu der Schlussfolgerung, dass eine tiefe Beinvenenthrombose niemals nur durch klinische Untersuchung allein zu diagnostizieren sei. Über die Zahl übersehener Thrombosen kann er nicht Auskunft geben.

Haeger zitiert in der oben genannten Arbeit eine Studie von McLachlin (1962), die zeigte, dass Beinödeme nur bei 17% der TVT-Fälle vorlagen, das Homans-Zeichen wurde bei nur 8% der gesicherten TVT-Fälle beobachtet; zudem war es auch bei 6% falsch-positiv.

In einer Studie aus Göttingen (Fischer et al, 2004) wurden von August 2001 bis April 2003 prospektiv alle vom Hausarzt zum Thromboseausschluss in eine Schwerpunktpraxis für Venenleiden überwiesenen Patienten erfasst und dort einer gefäßchirurgisch-phlebologischen Anamnese sowie einer körperlichen Untersuchung und weiterer Diagnostik standardisiert unterzogen. Es wurden 114 Patienten (Alter 15-91; 72 Frauen) rekrutiert. Bei den Beschwerden standen Schmerzen (88%) und Schwellungen (71%) im Vordergrund; bei der körperlichen Untersuchung Wadendruckschmerzen (40%) und Umfangsdifferenzen der Beine (56%). Alle klinischen Zeichen wiesen keine ausreichende Eignung für eine Thrombosediagnose

auf. In 12 Fällen (10,5%) konnte eine TVT nachgewiesen werden. Häufigste Differenzialdiagnosen waren die Stammvenen-Insuffizienz (33%) sowie (pseudo-) radikuläre Beschwerden (20%). Die Autoren ziehen daraus die Schlussfolgerung, dass der Anteil an Patienten mit nachgewiesener TVT relativ gering ausfiel, also die Spezifität der klinischen Untersuchung zu gering erscheint, wenn rund 90% als krank klassifiziert wurden, ohne dies zu sein. Wahrscheinlich aber sei auch die körperliche Untersuchung zum Ausschluss einer TVT ungeeignet, so dass Hausärzten auf Grund des Gefährdungspotenzials dieser Erkrankung zurzeit keine andere Alternative zur weiteren Abklärung als durch den Spezialisten bliebe.

Zu einem vergleichbaren Schluss kommt auch Goodacre in einem Literaturüberblick zum Thema (2005). Nur 20-30% der Patienten mit typischen TVT-Zeichen haben tatsächlich eine sonographisch/phlebographisch nachweisbare tiefe Venenthrombose. Diese Arbeit wird in Kapitel 2.2 näher dargestellt.

Viel wichtiger und durch die obigen Studien nicht beantwortet aber ist die Frage, wie viele Thrombosen bei der alleinigen Anwendung von körperlicher Untersuchung/Anamnese übersehen werden, also welche Sensitivität diese beiden Zugänge allein genommen haben.

2.2. Klinische Algorithmen (Clinical Prediction Rules CPR)

Die Entwicklung der heute gebräuchlichen klinischen Algorithmen (Regeln der Entscheidungsfindung) begann etwa im Jahr 1995. Die folgende Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über die wesentlichen Regeln. Sie lassen sich in zwei Gruppen einteilen: zum einen jene, die auf den Wells-Score (1995, 1997) zurückzuführen sind, zum anderen die Gruppe der auf Oudega (2005) basierenden Regeln. Hinzu kommen mehrere frühe Regeln, die der Vollständigkeit halber unter den Namen Kahn, St. André und Constans aufgeführt sind, hier aber wegen ihrer geringen Relevanz in der Literatur und der Praxis nicht weiter diskutiert werden sollen. Die letztgenannten Regeln werden von Constans in einer Studie von 2003 entsprechend bewertet.

Kriterium	Wells 1995	Wells 1997	Mod. Wells 2003	Kahn 1999	St. André 2001	Constans 2003	Oudega 2005	Janssen 2011
	Score-Punkte							
Kreislauferkrankung in den verangegangenen 6 Monaten	1	1	1	1	1	1	1	1
Lähmung, Parese oder kürzliche Gipsimmobilisation der unteren Extremität	1	1	1	1	1	1	1	1
Betrübe länger >3 Tage); große OP (vor <12 Wo.)	1	1	1	1	1	1	1	1
Operativer Eingriff im vorangegangenen Monat (Kahn: 6 Monate)	1	1	1	1	1	1	1	1
Schmerz/Verhärtung entlang des tiefen Venensystems	1	1	1	1	1	1	1	1
Schwellung gesamtes Bein bis O-Schenkel	1	1	1	1	1	1	1	1
Eindrückbares Ödem am symptomatischen Bein	1	1	1	1	1	1	1	1
Erweiterte oberflächliche (nicht-variköse) Kollaterale	1	1	1	1	1	1	1	1
Schwellung Unterschenkel > 3cm zur Gegenseite	1	1	1	1	1	1	1	1
Alternative Diagnose	-2	-2	-2	-2	-1	-1	2	2
Familiäre Vorgeschichte								
Kürzliches Trauma (<60Tage)								
Erythema								
Bereits zuvor dokumentierte TVT			1	1	1	1	1	2
Männlich								1
Hormonelle Kontrazeptiva								1
Die Abwesenheit eines Unterschenkeltraumas								1
Positives D-Dimer-Testergebnis (Simplify Clearview)								1
Lange Reise (>4 Stunden Sitzdauer)								6
Lokale Wärme								2
Auswertung: Klinische Wahrscheinlichkeit (KW) für TVT								
Sehr niedrige KW (TVT unwahrscheinlich)								
Niedrige KW	≤ 0	≤ 0	< 2	≤ 0	≤ 0	≤ 0	≤ 3	
Moderate KW	1-2	1-2		1-2	1-2	1-2	4-5	
Hohe KW	≥ 3	≥ 3	≥ 2	≥ 3	≥ 3	≥ 3	7-9	
Kommentar	Wells: Revised Model Oudega: Categorized Wells Rule Oudega: Veränderte Cut-off-Werte	Wells: Revised Model Oudega: Categorized Wells Rule Oudega: Veränderte Cut-off-Werte	Tick: Veränderte Cut-off-Werte	zitiert nach Constans, 2003; "not useful in medical inpatients"	zitiert nach Constans, 2003; "developed for hospitalized patients"			mod. Oudega
Referenz-Nr.	57	55	56	11	11	11	40	27
siehe Literatur-Verzeichnis Kapitel 7								

Tabelle 1: Übersicht über die gebräuchlichsten Clinical Decision Rules (CDR)

Das Ausgangsmodell nach Wells ist in der ersten Spalte (Wells et al, 1995) dargestellt. Die Studie aus dem Jahre 1995 zeigt, dass die Aussagekraft des klinischen Befundes durch die Verknüpfung verschiedener Zeichen und Symptome sowie die Gewichtung derselben erhöht werden kann (Wells et al, 1995). Zur Bewertung der in den Algorithmus des klinischen Modells einfließenden Prädiktoren und deren Wichtung hatte Wells eine Studie mit 529 TVT-Verdachtsfällen durchgeführt, die bereits in die angiologischen Abteilungen von drei Krankenhäusern in Kanada und Italien überwiesen worden waren, wobei eine TVT-Diagnose gegebenenfalls mittels Doppler-Sonographie bestätigt wurde. Es wurden Untersuchungsparameter aus der Literatur sowie aus der klinischen Erfahrung der Untersucher zusammengeführt und in drei Gruppen von Faktoren eingeteilt:

1. Klinische Zeichen und Symptome einer TVT
2. Risikofaktoren für eine TVT
3. Potentielle alternative Diagnose einer TVT

In das klinische Modell gingen schließlich die oben genannten Faktoren (zusammengefasst in Faktorengruppen) gewichtet in Bezug auf ihre isolierte als auch kombinierte Prädiktionskraft für eine TVT ein. Aus der Summe der vergebenen Punkte in zwei Kategorien (‚major points‘ und ‚minor points‘) ergab sich dann eine Unterscheidung bezüglich hoher, mittlerer und niedriger Wahrscheinlichkeit, dass eine TVT vorliegt. Der Score war jedoch nicht perfekt, da in der Niedrig-Risikogruppe immer noch 5% übersehene TVT-Fälle vorkamen, was man bei einer so bedeutsamen Diagnose als zu hoch ansehen muss.

1997 versuchten Wells und seine Kollegen das bereits entwickelte klinische Modell zu vereinfachen, der daraus entstandene Algorithmus ist in der folgenden Spalte dargestellt und wird in der Literatur auch als ‚Revised Model‘ oder ‚Categorized Wells Rule‘ bezeichnet. Drei frühere Kriterien fallen weg, die Patienten werden weiterhin in drei Risiko-Gruppen eingeteilt und die Auswertevorschrift ist leichter zu handhaben. Das vereinfachte Scoring-System mit neun klinischen Untersuchungsvariablen entstand aus einer multiplen Regressionsanalyse (Tabelle 2, siehe auch Wells et al, 1998). Zum Ausschluss einer TVT wird in Abhängigkeit des Risikos ein Ablaufschema bestehend aus Ultraschall-Untersuchung, Follow-up-Sonographie und Venographie durchlaufen. Der Prozentsatz übersehener Thrombosen beträgt in

dieser Studie lediglich 0,6%. Durch die Strategie ließ sich die Notwendigkeit für Ultraschalluntersuchungen verringern.

In einer 1998 veröffentlichten Studie testete Wells (Wells et al, 1998) das ursprüngliche Modell von 1995, um zu demonstrieren, dass ein solches klinisches Modell auch zusammen mit Impedanz-Plethysmographie nützlich ist. Zuerst wurde eine klinische Untersuchung durchgeführt, um die Wahrscheinlichkeit einer TVT (hoch, mittel oder niedrig) festzustellen, dann wurde zur Abklärung des TVT-Verdachts eine Impedanz-Plethysmographie durchgeführt. Die nachträgliche Anwendung des vereinfachten Modells zeigte ähnliche Ergebnisse, wie sie mit dem ursprünglichen Modell erzielt wurden.

Klinisches Merkmal	Score-Punkte
Aktive oder behandelte Krebserkrankung in den letzten 6 Monaten	1
Lähmung, Parese oder kürzliche Gipsimmobilisation der unteren Extremität	1
Bettruhe (länger >3 Tage); große OP (vor <12 Wo.)	1
Schmerz/Verhärtung entlang des tiefen Venensystems	1
Schwellung gesamtes Bein bis O-Schenkel	1
Schwellung Unterschenkel > 3cm zur Gegenseite	1
Eindrückbares Ödem am symptomatischen Bein	1
Erweiterte oberflächliche (nicht-variköse) Kollateralvene	1
Alternative Diagnose ebenso wahrscheinlich wie TVT	-2
Klinische Wahrscheinlichkeit (KW) für TVT	
Niedrige KW	≤ 0
Mittlere KW	1 oder 2
Hohe KW	≥ 3

Tabelle 2: Modifiziertes klinisches Modell zur Vorhersage der Vortest-Wahrscheinlichkeit für TVT.
(Wells et al, 1997 und 1998)

In der Spalte ‚Mod. Wells 2003‘ (Tabelle 1) ist eine weitere Entwicklungsstufe der Wells- Regel dargestellt. Anstatt der dreistufigen Risikoeinschätzung wurde eine zweistufige Graduierung des Thromboserisikos (TVT wahrscheinlich vs. unwahrscheinlich) eingeführt und validiert (Wells et al, 2003). Alle Patienten mit klinischem Verdacht auf TVT und einem Wells-Score >1 wurden als „TVT-

wahrscheinlich“ eingestuft, alle Patienten mit einem Wells-Score ≤ 1 als "TVT-unwahrscheinlich“. Die modifizierte Regel enthielt außerdem ein zusätzliches Merkmal, nämlich eine frühere TVT, und ermöglichte damit, dass dieser modifizierte Wells-Score auch bei Patienten mit einer früheren TVT angewendet werden kann; diese Patientengruppe musste zuvor ausgeschlossen werden.

Klinisches Merkmal	Score-Punkte
Aktive oder behandelte Krebserkrankung in den letzten 6 Monaten	1
Lähmung, Parese oder kürzliche Gipsimmobilisation der unteren Extremität	1
Bettruhe (länger >3 Tage); große OP (vor <12 Wo.)	1
Schmerz/Verhärtung entlang des tiefen Venensystems	1
Schwellung gesamtes Bein bis O-Schenkel	1
Schwellung Unterschenkel > 3cm zur Gegenseite	1
Eindrückbares Ödem am symptomatischen Bein	1
Erweiterte oberflächliche (nicht-variköse) Kollateralvene	1
Bereits zuvor dokumentierte TVT	1
Alternative Diagnose ebenso wahrscheinlich wie TVT	-2
Klinische Wahrscheinlichkeit (KW) für TVT	
Niedrige KW	< 2
Hohe KW	≥ 2

Tabelle 3: Klinisches Modell zur Vorhersage der Vortest-Wahrscheinlichkeit für TVT (Wells et al, 2003)

Tabelle 3 zeigt den uns heute unter diesem Namen bekannten und auch in der vorliegenden Studie benutzten Wells-Score, bei dem es sich um das gebräuchlichste Verfahren zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer TVT handelt (Wells et al, 2003).

Auf die Ergebnisse der gleichen Studie bei Kombination des Wells-Scores mit einem D-Dimer-Test wird an späterer Stelle eingegangen (Kapitel 2.4), da sich dieses Kapitel auf die Darstellung und Entwicklung der klinischen Algorithmen (Wells-Score, Oudega-Score, etc.) beschränkt.

Weitere Autoren arbeiten mit den gleichen Einflussfaktoren und Gewichtungen wie Wells, haben jedoch die Cut-off-Werte leicht modifiziert. So verwendet Tick (2002) den zweistufigen Algorithmus, setzt jedoch den Grenzwert für die Niedrig-Risikogruppe nach Wells auf 1 herab, was zu einer Verkleinerung der Niedrig-Risikogruppe führt und eine Verkleinerung des Anteils übersehener Thrombosen bei alleiniger Anwendung des Wells-Scores erwarten lässt. Die dargestellten Ergebnisse dieser modifizierten Regel in Kombination mit D-Dimer-Test werden wiederum an späterer Stelle diskutiert (Kapitel 2.4).

Die folgenden beiden Spalten in Tabelle 1 stellen Varianten der Oudega-Regel dar. Die Autoren entwickelten, basierend auf dem Score von Wells, einen eigenen Score, in dem neben den Daten der Anamnese und der klinischen Untersuchung auch das Ergebnis eines D-Dimer-Tests (Vidas D-Dimer-Test mit einem cut-off-level von 500 ng/ml und Tinaquant mit einem cut-off-level von 400 ng/ml) zu einem einfach zu nutzenden Vorhersagealgorithmus zum sicheren Ausschluss von TVT verarbeitet wurden (Oudega et al, 2005). Im Gegensatz zu dem in dieser Arbeit verwendeten Ansatz wird das D-Dimer-Testergebnis also bereits bei der Bestimmung der Risikogruppe für jeden einzelnen Patienten benötigt, was insgesamt eine wesentlich höhere Zahl von durchzuführenden D-Dimer-Tests bedeutet.

Im Gegensatz zum ursprünglichen Wells-Score gehen hier neben dem Ergebnis des D-Dimer-Tests auch das männliche Geschlecht, die Nutzung oraler Kontrazeptiva und die Abwesenheit eines Unterschenkeltraumas in die Berechnung des Scores mit ein. Demgegenüber fallen vier klinische Kriterien von Wells weg (Schwellung des gesamten Beines, eindrückbares Ödem am symptomatischen Bein, erweiterte oberflächliche Kollateralvenen, Alternativdiagnose ebenso wahrscheinlich wie TVT). Aufgrund der hohen Wichtung des D-Dimer-Tests mit 6 Punkten und der Berücksichtigung der Wadendifferenz mit 2 Punkten ergibt sich ein Score zwischen 0 und 13. Oudega unterscheidet zwischen vier Wahrscheinlichkeits- oder Risiko-Kategorien (Tabelle 4). Die Kategorisierung aller Patienten mit einem Score zwischen 0 und 3 als „sehr gering wahrscheinlich“ führte in der zitierten Studie zu einer Reduktion der Überweisungen zu weiterführender bildgebender Diagnostik um 23%; als Vergleich dient die gängige Praxis, Diagnostik bei allen klinischen Verdachtsfällen einzuleiten. Dabei würden 0,7% der TVT-Fälle übersehen werden.

Clinical Decision Rule	Score-Punkte
Männlich	1
Hormonelle Kontrazeptiva	1
Krebserkrankung in den verangegangenen 6 Monaten	1
Operativer Eingriff im vorangegangenen Monat	1
Die Abwesenheit eines Unterschenltraumas	1
Gefüllte Oberflächliche (nicht-variköse) Kollateralvene	1
Schwellung Unterschenkel > 3cm zur Gegenseite	2
Positives D-Dimer-Testergebnis (Simplify Clearview)	6
Klinische Wahrscheinlichkeit (KW) für TVT	
Sehr niedrige KW (TVT unwahrscheinlich)	≤3
Niedrige KW	4-5
Moderate KW	7-9
Hohe KW	10-13

Tabelle 4: Bestimmung des Scores des Clinical Decision Rules für die Wahrscheinlichkeit einer TVT.
(Oudega et al, 2005)

Büller et al (2009) untersuchten den von Oudega entwickelten klinischen Vorhersagealgorithmus, jedoch diesmal unter Benutzung des „bed-side“ Clearview-Simplify-D-Dimer-Tests anstatt der aufwändigeren quantitativen ELISA Vidas- und Tinaquant-Tests. Als Grenzwert zur Abgrenzung einer sehr niedrigen klinischen Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer TVT wurde auch hier ein Score-Wert ≤3 verwendet, nur Patienten mit einem höheren Score wurden zur Ultraschalluntersuchung überwiesen. Diese Studie kommt zu dem Ergebnis, dass mit der gewählten Methode bei Verwendung eines Grenzwertes von ≤3 zur Definition der Niedrig-Risikogruppe die Zahl der diagnostisch motivierten Überweisungen um fast 50% im Vergleich zur Volluntersuchung des gesamten Kollektivs reduziert werden kann. Bei Buller zeigten demgegenüber aber 1,4 % in der Gruppe mit niedrigem Risiko eine erst im Verlauf entdeckte thromboembolische Erkrankung.

Eine um zwei Kriterien erweiterte Variante des Oudega-Algorithmus wurde schließlich 2011 von Janssen (2011) vorgestellt. Wie bei Wells wird eine zuvor bereits dokumentierte TVT bei der Berechnung des Scores berücksichtigt, darüber

hinaus geht eine lange Reise mit mehr als vierstündiger Sitzdauer mit jeweils zwei Punkten in den Score ein. Eine Darstellung der Sicherheit beim Ausschluss einer TVT in Abhängigkeit vom Cut-off-Wert des Scores zeigt, dass dieser bei etwa 3 liegen muss, will man einen Prozentsatz übersehener TVT unter 1,5% erreichen. Dies gilt gleichermaßen für den ursprünglichen Algorithmus von Oudega wie auch für dessen modifizierten Ansatz.

Der Vollständigkeit halber sei noch das Wiener Modell erwähnt, bei dem es sich um einen Vorhersagealgorithmus für TVT und Lungenembolie *bei rezidivierendem* Auftreten handelt (Eichinger et al, 2010).

Neben den genannten Verfahren zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer TVT werden in der Literatur auch vergleichbare Verfahren für den Verdacht auf Lungenembolie beschreiben. Diese stellen reproduzierbare klinische Algorithmen für die klinische Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie dar, zum Beispiel The Emparic, Wells, Modified Wells, Charlotte, Geneva und Modified Geneva (Adam et al, 2009) .

Goodacre (2005) hat in einer Meta-Analyse 51 Untersuchungen zusammengefasst, die sich mit der rein klinischen Bewertung im Zusammenhang mit TVT-Verdacht beschäftigen. Bei 22 Studien wird der dreistufige Wells-Score eingesetzt; Studien, die die zweistufige Wells-Regel einsetzen, wurden hier nicht berücksichtigt. Die Auswertung erfasst lediglich die Güte der Vorhersageregeln als solcher, nicht jedoch die Auswertung eines gegebenenfalls zusätzlich eingesetzten D-Dimer-Tests.

Die Autoren kommen zu dem Erkenntnis, dass die Güte des Wells-Scores allein sehr stark variiert und führen dies auf unterschiedliche Settings und Unterschiede in den Populationen (Krankheitsprävalenz und Ausprägung der Krankheit bei Vorstellung beim Arzt) zurück. Weitergehende Analysen geben Hinweise darauf, dass die Aussagefähigkeit der Wells-Regel limitiert ist, sofern Patienten mit früher Phase einer TVT oder TVT in der Anamnese eingeschlossen sind. Ebenso werden Einschränkungen der Zuverlässigkeit bei älteren Patienten nicht ausgeschlossen.

2.3. D-Dimer-Test

Die Entwicklung von Labormethoden zur Erkennung einer Thrombose wurde nicht zuletzt auch dadurch forciert, dass durch die obigen Studie bekannt wurde, wie unsicher die klinischen Zeichen sind – selbst wenn man sie in einen empirisch gewonnenen Algorithmus integriert. Im Folgenden soll nur auf den hier relevanten D-Dimer-Assay eingegangen werden.

D-Dimere sind Fibrin-Abbauprodukte, die entstehen, wenn quervernetztes Fibrin von Plasmin durch drei Enzyme (Thrombin, Faktor XIIIa und Plasmin) proteolysiert wird. D-Dimere im Plasma sind also Marker für eine vermehrte Gerinnungsaktivität und sind nicht spezifisch für venöse Thromboembolien. Als Begleitphänomen nicht-thrombotischer Krankheiten und Zustände wie Operationen, Blutungen, Trauma, Tumoren, Entzündungen und Schwangerschaft werden erhöhte D-Dimer-Konzentrationen nachgewiesen. Daher kann der Nachweis erhöhter D-Dimer-Werte nicht unbedingt immer auf das Vorhandensein einer TVT zurückgeführt werden (Adam et al, 2009).

Trotz der Fähigkeit des D-Dimer-Tests, ein fibrin-spezifisches Produkt von Thrombin, Faktor XIIIa und Plasmin zu messen, haben diese Assays ihre Beschränkungen sowohl im Hinblick auf ihre Spezifität wie auch ihre Sensitivität. Gegenwärtig verfügbare D-Dimer-Tests sind nicht identisch, da das D-Dimer-Antigen auf Abbauprodukten unterschiedlicher Größe angetroffen wird, die monoklonalen Antikörper erkennen unterschiedliche Epitopen, und das Testformat, die Kalibrierungs-Standards und die Instrumentierung unterscheiden sich (Adam et al, 2009).

In der Praxis wird unterschieden zwischen Flüssigphase-Testsystemen, die im Labor eingesetzt werden und Festphase-gebundenen Tests, die auch „bedside-Tests“ genannt werden und ein unmittelbares Ergebnis liefern. Während die erst genannten die Plasmakonzentration der Fibrin-Abbauprodukte kontinuierlich messen, liefern die bedside-Tests nur eine positive oder eine negative Aussage. Zur Interpretation der gemessenen Plasmakonzentration der D-Dimere bei den Labortests bedarf es

sogenannter Cut-off-Werte, oberhalb derer das Testergebnis als positiv gewertet wird. Diese Cut-off-Werte sind test- bzw. herstellerabhängig.

Ein umfassender Vergleich der Leistungsmerkmale verschiedener Tests im klinischen Labor ist 2001 von Dempfle veröffentlicht worden. Die Bemühungen, die Ergebnisse der Tests zu standardisieren, waren bisher nicht erfolgreich, da das D-Dimer-Abbauprodukt nicht bei allen Tests einheitlich ist. Demzufolge gab es Versuche, die Leistung der Assays durch die Umrechnung der Ergebnisse dieser Tests mit Hilfe mathematischer Formeln zu harmonisieren, was jedoch erst noch als universelle Praxis akzeptiert werden muss (Dempfle et al, 2001).

Heute stehen auch schnelle Vollblutassays (SimpliRED, Clearview Simplify D-Dimer) für die ambulante Patientenversorgung zur Verfügung. Diese weisen zwar eine etwas geringere Sensitivität auf als ELISA-Tests, sind aber preiswerter und als schnelle „bedside-test“ direkt am Patienten durchführbar (Wells et al, 1995).

Der in der vorliegenden Studie verwendete Simplify Clearview D-Dimer-Test (CSD) ist ein immunchromatographischer Schnelltest zum Nachweis von D-Dimer im menschlichen Vollblut und Plasma bei der Evaluation von Patienten mit Verdacht auf disseminierte intravasale Gerinnung (DIC), TVT und LE. (Bedienungsanleitung des Herstellers: Rylatt et al, 1983). Das Antikörper-Gold-Konjugat bindet sich spezifisch an die D-Dimer-haltigen Moleküle in der Probe des Patienten und bildet einen Komplex. Der Komplex aus Antikörper, Gold und D-Dimer durchwandert eine Membran in der wässrigen Phase und wird anschließend gebunden und in einer Zone angereichert, in der ein zweiter für D-Dimer spezifischer muriner monoklonaler Antikörper in gebundener Form vorliegt. Bei der Bindung des Komplexes in dieser Zone (Testzone) erscheint ein rosa-/purpurrote Linie auf der Membran als Zeichen für ein positives Testresultat. Wenn die Konzentration von D-Dimer unterhalb der klinisch definierten Nachweisschwelle liegt, erscheint keine sichtbare Linie.

Der Clearview-Simplify-D-Dimer-Test wurde in einigen Studien validiert und auch in einer niederländischen Hausarztstudie verwendet (s.o.: Büller et al, 2009). In einer kleinen prospektiven vom Hersteller zitierten Studie wurde die Leistungsfähigkeit des Tests unter 120 konsekutiv rekrutierten Patienten mit Verdacht auf TVT untersucht.

Der diagnostische Algorithmus von Wells (Wells et al, 2003) wurde angewendet. Das Vorliegen einer TVT wurde mittels Kompressionssonographie bestätigt. Der Test wies eine Sensitivität von 100% (CI 90-100%) und eine Spezifität von 52,9% (CI 41,8%-63,8%), sowie eine negative prädiktive Wahrscheinlichkeit (NPW) von 100% (CI 92,1-100%) auf (Cini et al, 2003).

Eine andere Studie untersuchte, ob der CSD-Test auch mit frischem nicht koaguliertem Kapillarblut durchgeführt werden kann und verglich die Leistungsfähigkeit dieses Tests mit einem bewährten quantitativen Latex-D-Dimer-Test (Van der Velde et al, 2007). Die Studie fand in der Gefäßabteilung des Academic Medical Center in Amsterdam unter 53 Patienten statt. Ein Untersucher entnahm drei Blutproben, zwei konsekutive Kapillarblutproben aus der Fingerbeere (die zweite Probe nach längerem Stauen des Kapillarblutes) und eine dritte Probe aus venösem Blut. Die Studie zeigte, dass der CSD-Test der Kapillarblutprobe eine Sensitivität von 95% (CI 83-99) und eine gute negative prädiktive Wahrscheinlichkeit (NPW) von 97% (CI 88-99) lieferte. Insgesamt waren nur 2 falsch-negative Testergebnisse (1,9%) festzustellen, und zwar bei 2 Patienten, die laut Latex-Aglutinations-Test eine D-Dimer-Konzentration leicht über dem cut-off-Level aufwiesen. Die Ergebnisse der Kapillarblutwerte unterschieden sich nicht von den Ergebnissen des venösen Blutes. Die Ergebnisse des gestauten Kapillarblutes waren etwas schlechter und daher ist dieser Weg nicht empfehlenswert.

2.4. Die Kombination von klinischen Algorithmen und D-Dimer-Test

In diesem Kapitel soll auf Studien eingegangen werden, in denen zusätzlich zur Vortestwahrscheinlichkeit nach Score-Einordnung auch das Ergebnis eines D-Dimer-Tests zur Beurteilung des TVT-Risikos herangezogen wird. Im Gegensatz zu den bereits oben geschilderten Untersuchungen von Oudega und Büller stellt das D-Dimer-Testergebnis bei diesen Studien jedoch keinen festen Bestandteil eines Scores selbst dar, sondern ist ein zusätzliches Instrument zum Ausschluss einer TVT. Insofern beschreibt dieses Kapitel Diagnose-Algorithmen, die primär auf Basis der klinischen Untersuchung und der Risikofaktoren in Form eines Scores arbeiten, und bei denen der D-Dimer-Test nur gezielt in Abhängigkeit vom Ergebnis des Scores eingesetzt werden soll.

Ein Diagnose-Algorithmus stellt also eine Strategie dar, die mit einem standardisierten Schema den sequenziellen Einsatz von verschiedenen diagnostischen Mitteln vorsieht. Die Diagnosestellung der TVT mit der Einbeziehung des Wells-Scores und des D-Dimer-Tests soll einen Thromboseverdacht mit niedrigem Aufwand (d.h. mit so wenigen Überweisungen zu Zusatzdiagnostik wie möglich) und mit zugleich großer Sicherheit abzuklären helfen.

Solche Algorithmen müssen jedoch kritisch angewendet werden, da nicht immer alle Äste innerhalb des Algorithmus durch prospektive Studien validiert wurden. Außerdem müssen natürlich die setting-spezifischen Gegebenheiten für die unterschiedlichen diagnostischen Möglichkeiten berücksichtigt werden, z.B. die Verfügbarkeit der diagnostischen Mittel oder die Erfahrung des Untersuchers in Bezug auf die Beurteilung klinischer Zeichen und Risikofaktoren. Schließlich, und sehr wichtig, muss die im Hintergrund stehende Inzidenz/Prävalenz der Thrombose Berücksichtigung finden. Alle diese Bedingungen sind in der Hausarztpraxis anders als in einem Krankenhaus oder einer Zuweisungs-Ambulanz etc.

Da D-Dimere nicht nur bei TVT, sondern auch bei einer größeren Zahl weiterer Erkrankungen nachgewiesen werden können, eignet sich der D-Dimer-Test allein genommen - wie bereits ausgeführt - nicht für den Nachweis oder den Ausschluss einer TVT.

Daher muss für den diagnostischen Ausschluss einer TVT die Kombination des D-Dimer-Tests mit einem weiteren geeigneten Instrument eingesetzt werden, um so eine hinreichend große Sensitivität zu erzielen.

Die folgende Tabelle 5 zeigt in der oberen Hälfte Studien der letzten zehn Jahre, die im Wesentlichen den Wells-Algorithmus verwendeten. Mit aufgeführt sind auch die zwei bereits oben erwähnten Studien, in denen die Oudega-Regel verwendet wird, bei der das D-Dimer-Testergebnis also bereits zur Ermittlung des Scores benötigt wird. In der unteren Hälfte sind Meta-Analysen dieser Studien aufgeführt. Die Angaben in der linken Hälfte der Tabelle beziehen sich auf das Kollektiv aller erfassten Verdachtsfälle. Insofern beschreibt die hier aufgeführte TVT-Prävalenz den

Anteil der diagnostizierten Thrombosen im gesamten Kollektiv der Verdachtsfälle. In der rechten Hälfte der Tabelle sind, soweit verfügbar, die wesentlichen Kennziffern für die Niedrig-Risikogruppe angegeben. Die Werte wurden den zitierten Arbeiten entnommen, fehlende Angaben wurden, soweit möglich, aus den veröffentlichten Daten selbst berechnet. Die TVT-Prävalenz in dieser Spalte der Tabelle beschreibt also den Anteil der diagnostizierten Thrombosen innerhalb der Niedrig-Risikogruppe. Der Prozentsatz übersehener TVT in der vorletzten Spalte bezieht sich auf die Gruppe der Patienten mit niedriger Vortestwahrscheinlichkeit nach Wells, also Patienten der Niedrig-Risikogruppe, und negativem D-Dimer-Test-Ergebnis und steht somit in direkter Relation zum üblichen NPW-Wert ($1 - \text{NPW}$). Diese Definition für den Prozentsatz übersehener TVT wird auch im Folgenden benutzt, da sie in der Literatur weitgehend üblich ist. Es ist allerdings zu beachten, dass schon allein aufgrund unterschiedlicher Vorhersageregeln und Cut-off-Level für die Niedrig-Risikogruppe die Kennzahlen als unterschiedlich zu erwarten sind.

Des Weiteren ist beim Vergleich der Studien zu beachten, dass diese in verschiedenen Settings durchgeführt wurden. Für die meisten Studien wurden nicht-stationäre Patienten in Notfallambulanzen oder Krankenhäusern angegliederten Einrichtungen rekrutiert. Nur vier der zitierten Veröffentlichungen beziehen sich auf Hausarztpraxen und verwendeten zugleich die Kombination von Wells-Score und D-Dimer.

Autor	Jahr der Veröffentlich.	Setting	Land	TVT-Verdachtsfälle	TVT-Fälle	TVT-Prävalenz %	CDR	D-Dimer Test	Red. der diag.mot. Überweis. %	TVT-Prävalenz (Niedrig-risikogruppe) %	Sensitivität %	Spezifität %	Neg. prädiktive Wahrscheinlichkeit %	Negative Likelihood	Übersehene TVT (D-Dimer neg.) %
Gesamtes Patientenkollektiv															
Studien CDR+D-Dimer															
Aschwanden	1999	Krankenhaus, ambulant und stationär	CH	343			Wells 95	SimpliRED		9,8	89,3	89,5	98,7	0,12	1,3
Anderson	2000	Krankenhaus, ambulant	CAN	214	51	23,8	Wells 97	SimpliRED		14,9	100	85,1	100	0,00	0
Keaton	2001	Krankenhaus, ambulant	CAN	445	64	14,4	Wells 97	SimpliRED	40	2,4	80	87,6	99,4	0,23	0,6
Tick	2002	Krankenhaus, ambulant	NL	811	304	37,5	Wells 97	SimpliRED	14,2						
Kraaijenhagen	2002	Krankenhaus, ambulant	NL	1726	412	23,8	Wells	SimpliRED	33	8,1	85,9	68,1	98,2	0,21	1,8
Cornuz	2002	Krankenhaus, ambulant	CH	278	82	29,5	Wells 97	ELISA	10	12,8	100	80	100	0	0
Shields	2002	Krankenhaus, ambulant	US	102	17	16,7	Wells 97	SimpliRED	31	2,4	100	80	100	0	0
Bucek	2002	Krankenhaus, ambulant	A	176			Wells 97	STA-LIA Tinaquant	50	2	100	52,7	100	0,00	0
Schutgens	2003	Krankenhaus	NL	812	317	39	Wells 97	Tinaquant	22	12,9	96,2	51,4	98,9	0,08	1,2
Wells	2003	Krankenhaus, ambulant		566	87	15,3	Mod. Wells	SimpliRED IL	42	5,0	87,5	72,2	99,1	0,17	0,9
Bates	2003	Krankenhaus, ambulant	CAN	556	56	10,1	Wells 97	ELISA	51	7,2	97,1	62,7	99,6	0,05	0,4
Oudega	2005	Hausarzt-Praxen (110)	NL	1295	289	22,0	Wells 97	Vidas Tinaquant		12,0	97,2	26,4	97,1	0,11	2,9
Aguilar	2006	Krankenhaus, ambulant	ESP	105	47	44,8	Mod. Wells	STA Liatest			100	30,6	100	0,07	0,0
Tagelagi	2007	Hausarzt-Praxen (410)	NZ	327	39	11,9	Wells 97	?							
Büller	2009	Hausarzt-Praxen (300)	NL	1028	134	13,5	Oudega 05	Clearview Simplify	49	9,6	91,5	64	98,6	0,13	1,4
Elf	2009	Krankenhaus	SWE	357	84	23,5	Wells 97	Auto Dimer (92%) u.a.	31	8,2	85,7	74,5	98,2	0,19	1,8
Hung	2011	Krankenhaus	HK	80	25	31,3	Wells 03	ELISA	53	32,1	100	31,9	100	0,00	0
van der Velde	2011	Hausarzt-Praxen (300)	NL	1002	136	13,6	Prim Care R	Clearview Simplify	45				98,4	1,6	
Meta-Analysen und Übersichtsarbeiten															
Kelly	2003	4 Studien (TVT)	--	2244			Wells	SimpliRED Tinaquant MDA	22-51						< 0,6
Tamariz	2004	23 Studien (17 TVT)	CAN, US, EU	7122									99		
Fancher	2004	12 Klinische Studien	--	>5000			Wells 97 & Ferrer	ja			87,5	76,9		0,16	0,4
Goedecre	2005	51 Studien (Wells: 22)	--			24	Wells 97	--			89	47		> 0,2	
ten Cate-Hoek	2005	11 Studien (Krankenh., ambulant)	--	3875			Wells		>30						
Wells	2006	14 Studien (Krankenh., ambulant)		8239	1565	19	Wells	ja		5	88	72	99	0,18	
Geersing (Metaanalyse)	2009	23 Studien (Krankenh., ambulant)	--	13959			--	SimpliRED Clearview Cardiac Triage					98,9		
Büller	2009	16 Studien	--	12797	2388	18,7	versch.	ja	35				98,9		
Wells	1998	Outpatients		529	135	25,5	Wells 95/ Wells 98	Plethysmographie	--						

Tabelle 5: Ausgewählte Studien und Metaanalysen der Jahre 1999-2011 (teilweise eigene Berechnungen aus Daten der Studien)

Einzelstudien

Bereits 1999 führt Aschwanden (1999) eine Studie im ambulanten und stationären Bereich eines Krankenhauses mit 343 Patienten durch, bei der gleichzeitig eine Clinical Decision Rule (CDR) sowie ein D-Dimer-Test zur Anwendung kommen. Bei der CDR handelt es sich um die Wells-Regel von 1995. Die Autoren stellen Sensitivität, Spezifität sowie negative und positive Vorhersagewahrscheinlichkeit jeweils für den D-Dimer-Test und den Wells-Score allein, zusätzlich auch für die Kombination D-Dimer-Test und „hohe Wahrscheinlichkeit nach Wells“ dar. Im Ergebnis kommen die Autoren zu dem Schluss, dass eine zweistufige Vorgehensweise (D-Dimer-Test und CDR) zur Präselektion von TVT-Verdachtsfällen vor weiterführender doppler-sonografischer Abklärung geeignet ist und damit Aufwand und Kosten spart, ohne auf diagnostische Sicherheit zu verzichten. Der im Vergleich mit der vorliegenden Studie interessierende Prozentsatz an übersehenen TVT in der Niedrig-Risikogruppe wurde aus den dargestellten Angaben zurückgerechnet und liegt bei 1,3 Prozent. Diese Daten wurden jedoch in einer Population mit anzunehmender höherer Prävalenz (überwiesene Patienten und Krankenhauspatienten) als in der vorliegenden Studie erhoben.

Eine der ersten Studien, die sich mit der Kombination einer Vorhersageregeln und einem D-Dimer-Test beschäftigte, wurde von Anderson (2000) veröffentlicht. Das Ergebnis des D-Dimer-Tests hat in dieser Studie zwar keinen Einfluss auf die weitere Behandlung des Patienten. Da jedoch 100% der TVT-Verdachtsfälle einem D-Dimer-Test unterzogen wurden, erlaubt die Studie Aussagen zur Zuverlässigkeit des D-Dimer-Tests individuell für jede der drei Wahrscheinlichkeitsgruppen nach Wells. Die Studie zeigt, dass unter den Rahmenbedingungen einer Notaufnahme, also bei überwiesenen Patienten, der D-Dimer-Test als alleiniger Test eine niedrige Sensitivität (82,5%), eine niedrige Spezifität (84,9%) und damit auch hier eine niedrige negative prädiktive Wahrscheinlichkeit (96,9%) aufweist. In der Gruppe der Patienten mit niedriger klinischer Vortestwahrscheinlichkeit nach Wells hingegen erreicht die negative prädiktive Wahrscheinlichkeit 100% und führte damit zur Schlussfolgerung der Autoren, dass der D-Dimer-Test ein potentiell nützliches zusätzliches Kriterium zum Ausschluss einer TVT in diesem Handlungsraum niedriger Wahrscheinlichkeit zum Vorliegen einer TVT sein könnte.

Kearon führte 2001 eine ähnliche Untersuchung in der Notfallambulanz von drei Krankenhäusern in Kanada durch. Alle Verdachtsfälle wurden mit Hilfe des Wells-Scores kategorisiert und erhielten einen D-Dimer-Test. Patienten mit niedriger Vortestwahrscheinlichkeit und negativem D-Dimer-Testergebnis erhielten keine weitere Diagnostik. Für die Gruppe der Patienten in der Niedrigrisikogruppe ergab sich bei diesem Vorgehen eine negative prädiktive Wahrscheinlichkeit von 99,4%, der Prozentsatz übersehener TVT lag also bei 0,6%.

Auch Kraaijenhagen (2002) setzt in seiner Studie die ursprüngliche Wells-Regel (Wells 1995) ein. Seine Untersuchung erfolgte bei niederländischen Patienten, bei denen ein TVT-Verdacht im ambulanten Bereich zu einer Überweisung an die teilnehmenden Untersuchungszentren führte. Dabei ergibt sich in der Niedrig-Risikogruppe und mit negativem D-Dimer-Testergebnis ein Prozentsatz übersehener TVT von 1,1%. Kraaijenhagen kommt damit zu dem Schluss, dass sich mit diesem Verfahren eine ähnliche Sicherheit erreichen lässt, wie wenn man alle Verdachtsfälle generell einer Ultraschalluntersuchung zuführt. Dieses Vorgehen erlaubt, dass sich die Zahl der initialen Ultraschalluntersuchungen um etwa ein Drittel reduzieren lässt.

Ähnliche Werte lassen sich bei Bucek (2002) feststellen, einer Studie mit vergleichbarem Setting und gleicher Vorhersageregeln, lediglich der verwendete D-Dimer-Test war ein anderer (Tinaquant). Die Tatsache, dass es keine übersehenen TVT in der Niedrig-Risikogruppe gab, ist möglicherweise durch die relativ geringe Zahl der Studienteilnehmer zu erklären. Gleiches gilt für die Studie von Shields (2002); im Gegensatz zur vorgenannten Studie kam hier der D-Dimer-Test SimpliRED zum Einsatz. Auch Cornuz (2002) stellte trotz deutlich höherer Zahl der Studienteilnehmer keine übersehenen TVT-Fälle in der Niedrig-Risikogruppe bei gezieltem D-Dimer-Testeinsatz nach Risiko fest; der verwendete D-Dimer-Test war in diesem Fall ELISA.

Auch Schutgens (2002) untersucht die Zuverlässigkeit von D-Dimer-Test bei nicht-hoher klinischer Vortest-Wahrscheinlichkeit unter Patienten mit Verdacht auf TVT, die an Kliniken überwiesen wurden. Wiederum kam die Wells-Regel von 1997 zum Einsatz. Im Gegensatz zu den bereits genannten Studien wird hier jedoch

vorgeschlagen, die Patienten mit niedriger und moderater klinischer Wahrscheinlichkeit zur Gruppe der Patienten nicht-hoher Wahrscheinlichkeit zusammenzufassen und eines D-Dimer-Tests zu unterziehen. Die Auswertung der Ergebnisse von Schutgens für die Niedrig-Risikogruppe allein ergibt eine negative prädiktive Wahrscheinlichkeit von 98,9%, der Anteil übersehener TVT in dieser Gruppe ist 1,2%.

Einen abweichenden Diagnose-Algorithmus findet man bei Tick (2002), der eine Ultraschall-Untersuchung bei allen TVT-Verdachtsfällen durchführt. Hier wird der D-Dimer-Test lediglich bei Patienten mit mittlerer bzw. hoher Wahrscheinlichkeit und unauffälligem Ultraschallergebnis angewendet. Motivation für diese Strategie ist es, die Zahl der Ultraschall-Wiederholungsuntersuchungen zu reduzieren. Vergleichbare Zahlen für die Niedrig-Risikogruppe werden daher nicht angegeben. Es fällt jedoch auf, dass der Prozentsatz übersehener TVT in der Niedrig-Risikogruppe mit 2% relativ hoch ist. Zudem bleibt die Reduktion der Gesamtzahl an Ultraschalluntersuchungen mit 14,2% bei diesem Algorithmus relativ bescheiden.

Eine wiederum andere Strategie wird von Bates (2003) unter ambulanten Patienten mit Vorstellung im Krankenhaus verfolgt. Hier werden alle Patienten mit TVT-Verdacht einem D-Dimer-Test (ELISA) unterzogen, erst danach wird bei jenen Patienten mit negativem Testergebnis zusätzlich eine Bewertung mittels des Wells-Scores durchgeführt. Zum Einsatz kommt die Wells-Regel von 1997, die die Patienten in drei Kategorien einstuft. Alle Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit erhalten daraufhin eine Ultraschalluntersuchung, während diejenigen mit niedriger bzw. moderater Wahrscheinlichkeit keine weitere Behandlung erfahren; es wird nach drei Monaten eine Follow-up-Untersuchung durchgeführt. Der Prozentsatz übersehener TVT liegt mit 0,4% in der gleichen Größenordnung wie bei den meisten anderen Untersuchungen, die Zahl der diagnostisch motivierten Überweisungen ließ sich in der vorgestellten Studie um 51% reduzieren.

Aguilar (2006) verwendet ebenfalls einen Algorithmus bestehend aus Wells-Score und D-Dimer-Test, wobei der D-Dimer-Test bei allen Patienten der Niedrig-Risikogruppe sowie jenen der Hochrisiko-Gruppe mit negativem Ultraschall-Untersuchungsergebnis zum Einsatz kommen. Jedoch wurden in dieser Studie

lediglich Patienten mit TVT-Vorgeschichte aufgenommen. Auch unter diesen Bedingungen erwies sich die Kombination von Wells-Score und D-Dimer-Test als sehr zuverlässig, da keine TVT übersehen wurde.

Der gleiche Algorithmus kommt bei der Studie aus Hongkong (Hung et al, 2011) zur Anwendung. Auch hier werden zusätzlich alle Patienten der Hoch-Risikogruppe, die eine negative Ultraschalluntersuchung zeigten, einem D-Dimer-Test unterzogen. Der Prozentsatz übersehener Thrombosen liegt bei 0%, wobei die sehr geringe Zahl der in die Studie aufgenommenen TVT-Verdachtsfälle zu berücksichtigen ist.

Die überwiegende Zahl der folgenden Studien verwendet im Wesentlichen den gleichen Algorithmus zum Ausschluss einer TVT, wobei der D-Dimer-Test in der Niedrigrisikogruppe als zusätzliches Kriterium zum Ausschluss einer TVT eingesetzt wird. Nach Kategorisierung der Patienten in Hoch- bzw. Niedrigrisikopatienten erfolgt bei Niedrig-Risikopatienten ein D-Dimer-Test, dem nur bei positivem Ergebnis apparative Diagnostik nachgeschaltet wird. Hochrisikopatienten erhalten zwar in einer der folgenden Studien ebenfalls einen D-Dimer-Test, werden aber in allen vier Studien (bei Wells unabhängig vom Ergebnis eines D-Dimer-Tests) immer mittels apparativer Diagnostik weiteruntersucht. Bei Niedrigrisikopatienten ohne D-Dimer-Befund schließlich wird von einem TVT-Ausschluss ausgegangen.

Die erste dieser Studien ist diejenige von Wells, die bereits im Zusammenhang mit der Entwicklung der Wells-Regel in Kapitel 2.2 vorgestellt wurde (Wells et al, 2003). Die Ergebnisse wurden im Umfeld von gefäßchirurgischen Praxen in Kanada gewonnen. Zum Einsatz kam die modifizierte Wells-Regel mit lediglich niedriger oder hoher klinischer Vortestwahrscheinlichkeit und Berücksichtigung einer bereits zuvor diagnostizierten TVT.

Im Gegensatz zu anderen Studien wurden sowohl die Hoch- wie auch die Niedrigrisikogruppe jeweils in eine Test- und eine Kontrollgruppe randomisiert aufgeteilt. Während die Testgruppen entsprechend dem oben dargestellten Vorgehen untersucht wurden, erhielten alle Patienten der beiden Kontrollgruppen Ultraschalluntersuchungen. Die in Tabelle 5 aufgeführten Werte beziehen sich jeweils auf die Testgruppe.

Für die Gruppe der Niedrig-Risiko-Patienten nach Wells-Score mit negativem D-Dimer-Testergebnis liegt der Anteil der übersehenen TVT bei 0,9% (2 von 218). Dem stehen in der Kontrollgruppe 1,4% übersehene TVT gegenüber (4 von 284); diese diagnostiziert ausschließlich mittels Ultraschalluntersuchung. Bei den hier genannten Zahlen handelt es sich z. T. um von der Autorin selbst neu berechnete Werte, die der Vergleichbarkeit innerhalb von Tabelle 5 sowie später mit der eigenen Studie dienen sollen.

Die Autoren kamen zu der Schlussfolgerung, dass durch den Einsatz von D-Dimer-Tests in der Niedrig-Risikogruppe nach Wells 38% der Ultraschalluntersuchungen eingespart wurden.

Für eine Population von Patienten in der Hausarztpraxis, die alle Verdachtsfälle, also nicht nur die an das Krankenhaus überwiesenen, einschloss, gibt es eine Studie aus den Niederlanden (Oudega et al, 2005), an der sich 110 Hausärzte beteiligten, die 1295 Patienten rekrutieren konnten. Auch in dieser Studie kommt der modifizierte Wells-Score von 1997 zum Einsatz. Der Prozentsatz übersehener Thrombosen in der Niedrig-Risikogruppe liegt bei 2,9%

Tabelle 6 zeigt eine Gegenüberstellung dieser niederländischen Studienergebnisse von Oudega mit den Ergebnissen von Wells. Dieser Vergleich ist insofern interessant, als er bei ansonsten weitgehend übereinstimmenden Randbedingungen den Einfluss eines vorselektierten Patientenkollektivs gegenüber einer Patientengruppe, die repräsentativ für Hausarztpraxen ist, aufzeigt. Dargestellt wird für beide Studien jeweils in der Spalte ‚Wells‘ der Prozentsatz übersehener TVT-Fälle in der Niedrig-Risikogruppe, wenn man kein weiteres Diagnostikum zum Ausschluss einer TVT einsetzt. In den Spalten ‚Wells + D-Dimer‘ ist hingegen der Prozentsatz übersehener TVT-Fälle in der Niedrig-Risiko-Gruppe angegeben, wenn man mit Unterstützung durch einen D-Dimer-Test in Ergänzung zum eigentlichen Wells-Score arbeitet.

Test	Oudega-Studie 2005		Wells-Studie 2003	
	Wells	Wells+ D-Dimer	Wells	Wells + D-Dimer
Übersehene TVT in der Niedrig- Risikogruppe	12%	2,9%	5%	0,9%

Tabelle 6: Vergleich der übersehenen TVT bei Oudega und Wells

Die Tabelle zeigt, dass die Zahl der übersehenen TVT-Fälle in der Niedrig-Risikogruppe und bei fehlender D-Dimer-Nutzung bei Oudega (2005) mit 12% fast doppelt so hoch ist wie bei Wells (5%), obwohl die ursprüngliche Wells-Regel mit einem niedrigeren Cut-off-Wert für die Niedrig-Risikogruppe sowie die Rekrutierung der Patienten in Hausarztpraxen stattfand, bei denen nicht von einer Vorselektion auszugehen ist und daher eine niedrigere Prävalenz zu erwarten ist. Dies lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass Spezialisten (in der Studie bei Wells) bei ihrer klinischen Einordnung in den Score treffsicherer sind, wodurch dann faktisch eine klinische Vorselektion an dieser Stelle stattfindet.

Im Gegensatz zu der zuvor genannten Studie von Oudega verwendet Büller die Vorhersageregeln von Oudega, die bereits in Kapitel 2.2 dargestellt wurde. Die Patienten wurden wiederum in Hausarztpraxen in den Niederlanden rekrutiert. Obwohl das D-Dimer-Test-Ergebnis - wie bereits oben beschrieben - direkt in den Score einfließen sollte, unterscheidet Büller in der Auswertung der Ergebnisse verschiedene Szenarien, wobei er von der eingangs definierten CDR, in die das Ergebnis des D-Dimer-Tests einfließen musste, abweicht und das Ergebnis des D-Dimer-Tests bei der Berechnung des Scores nicht berücksichtigt, also gestuft vorgeht. Würde der behandelnde Arzt sich allein auf den so ermittelten Score verlassen, so würden 9,6% der Thrombosen in der Gruppe der Niedrig-Risiko-Patienten nach klinischem Score übersehen. Würde der Arzt allein aufgrund des D-Dimer-Testergebnisses ohne CDR entscheiden, so würden 3,4% in der Niedrig-Risiko-Gruppe übersehen. Ein deutlich besseres Ergebnis liefert die Kombination von D-Dimer-Test und Oudega-Score: Der Prozentsatz übersehener TVT-Fälle in dieser Gruppe beträgt 1,4% (Büller et al, 2009). Bei einem solchen Vorgehen liegt die

Einsparquote in Bezug auf die Notwendigkeit einer weiterführenden Diagnostik bei etwa 50%.

Tagelagi (2007) setzt den D-Dimer-Test bei allen Patienten der Niedrig-Risikogruppe ein, Patienten mit positivem Ergebnis erhalten ebenso wie alle Hoch-Risikopatienten eine Ultraschall-Untersuchung. An dieser Studie aus Neuseeland waren 410 Hausarztpraxen mit 327 eingeschlossenen Verdachtsfällen beteiligt. Die Zahl der Patienten in der Niedrig-Risikogruppe bei gleichzeitig negativem D-Dimer-Testergebnis war mit 4 sehr gering. Die Frage, ob bei diesen eine TVT vorliegt oder nicht, ließ sich nicht entscheiden, war aber wegen der kleinen Zahl auch irrelevant für Berechnungen.

In einer weiteren Studie wurde der Wells-Score zusammen mit dem D-Dimer-Test in der Notaufnahme von Krankenhäusern, also bei vorselektierten Patienten getestet. Die Autoren der schwedischen Studie (Elf et al, 2007) verwenden wiederum den gleichen Algorithmus. Der Prozentsatz übersehener Thrombosen liegt unter 1%.

In einer Studie, die schon vorhandene Daten aus einer TVT-Untersuchung nutzte, diese nur anders auswertete (van der Velde 2011), wird der Wells-Score mit der auf Oudega basierenden 'Primary Care Rule' jeweils in Kombination mit einem D-Dimer-Test verglichen. Dieser Auswertung liegen die Ergebnisse von 1086 unselektierten Patienten mit TVT-Verdacht zugrunde, die in 300 holländischen Allgemeinarzt-Praxen gewonnen wurden. Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit für TVT erhielten direkt eine Ultraschall-Untersuchung, die der Niedrig-Risikogruppe nur dann, wenn das D-Dimer-Ergebnis positiv war. Dies entspricht der Anwendung des Wells-Scores nach dem zuvor beschriebenen Algorithmus. Der Anteil übersehener TVT-Fälle in der Niedrig-Risikogruppe und mit negativem D-Dimer-Testergebnis wird mit 1,6% angegeben und liegt damit höher als bei den zuvor zitierten Studien. Praktisch das gleiche Ergebnis (1,4%) wird mit der 'Primary Care Rule' erzielt. Zu beachten ist jedoch, dass bei letzterer Vorgehensweise 100% der Verdachtsfälle einem D-Dimer-Test unterzogen werden müssen, da das D-Dimer-Testergebnis für die Bewertung des Risikos benötigt wird. Bei Anwendung der 'Primary Care Rule' ist das Einsparungspotenzial bezüglich Ultraschalluntersuchungen mit 49% gegenüber der Vorgehensweise mit Wells-Regel (45%) geringfügig höher.

Die Gegenüberstellung der Ergebnisse der wesentlichen Einzelstudien der letzten 10 Jahre zeigt, dass der Prozentsatz übersehener Thrombosen in der Niedrig-Risikogruppe und zugleich mit negativem D-Dimer-Testergebnis bei allen dargestellten Studien - mit Ausnahme der von Kraaijenhagen - trotz der stark unterschiedlichen Randbedingungen (Setting, Geographie, Prävalenz im Untersuchungskollektiv, Vorhersage-Regel, Algorithmus) unter 3% - meist sogar deutlich niedriger - liegt.

Metaanalysen und Reviews

In einer Meta-Analyse von Tamariz (2004) wurden 17 Studien mit 7122 TVT-Verdachtsfällen zusammengefasst. Dabei zeigte sich, dass der Wells-Score der am häufigsten benutzte klinische Algorithmus für die TVT-Diagnostik ist. Lediglich acht der ausgewerteten Studien beinhalteten allerdings die Kombination eines Vorhersage-Scores mit einem D-Dimer-Test, in sieben Fällen wurde der Wells-Score eingesetzt. Die negative prädiktive Wahrscheinlichkeit (NPW) war insgesamt über alle Studien gemittelt sehr hoch, Patienten in der Niedrig-Risikogruppe nach klinischem Score hatten einen mittleren NPW von 96% (CI: 87% - 100%), was jedoch für einen Einsatz zum Ausschluss einer Erkrankung noch zu niedrig erscheint, da immerhin im Mittel etwa 4% der Patienten mit TVT übersehen werden bzw. ein auch noch möglicher „wahrer Wert“ (siehe CI) sogar 13% übersehen ließe. Für die Studien mit Wells-Score und – nach Algorithmus – gegebenenfalls einzusetzendem D-Dimer-Test ermittelten die Autoren hingegen eine mittlere negative prädiktive Wahrscheinlichkeit von 99%.

Eine weitere Metaanalyse erstellte Fancher (2004), der besonderen Wert auf die Empfindlichkeit des eingesetzten D-Dimer-Tests legte. Mit diesem Schwerpunkt konnten 12 Studien mit 5431 Patienten eingeschlossen werden. In allen Studien wurden die Patienten durch Anwendung des Wells-Scores in Gruppen niedrigen, mittleren und hohen Risikos eingestuft. Studien, die den 2-stufigen Wells-Score einsetzen, konnten nicht berücksichtigt werden, da dieser erst 2003 publiziert wurde. Die Auswertung unterscheidet zwischen Studien, bei denen der weniger sensitive SimpliRED-Test zum Einsatz kam, und solchen, die auf einem hoch-sensitiven D-

Dimer-Test beruhen. Bei Anwendung des weniger sensitiven SimpliRED-Tests betrug der Prozentsatz übersehener TVT-Fälle innerhalb eines dreimonatigen Follow-ups in der Niedrig-Risikogruppe 0,5% (95% CI: 0,07%-1,1%). Die Anwendung des hoch-sensitiven D-Dimer-Tests reduzierte diesen Prozentsatz minimal auf 0,4% (95% CI: 0,04%-1,1%), hier sogar bezogen auf die Niedrig- und Mittelrisikogruppe bei negativem D-Dimer-Test. Die Autoren folgern daraus, dass die Kombination von niedriger klinischer Wahrscheinlichkeit mit einem negativen SimpliRED-D-Dimer-Testergebnis in beiden Risikoklassen eine TVT mit ausreichender Sicherheit ausschließen kann.

Geersing et al (2009) schließlich werten in einer Meta-Analyse die Ergebnisse von 23 Studien aus, die insgesamt 13 959 Patienten umfassen. Sie legten insbesondere auf die negative prädiktive Wahrscheinlichkeit in der Niedrig-Risikogruppe in Abhängigkeit für verschiedene D-Dimer-Tests wert. Dabei handelt es sich um SimpliRED, Clearview, Cardiac und Triage. Die Ergebnisse zur NPW liegen sehr dicht beisammen (98,9% - 99,6%) und kommen zu dem Schluss, dass sich sowohl qualitative wie auch quantitative D-Dimer-Tests zum sicheren Ausschluss einer TVT in der Niedrig-Risikogruppe eignen).

In einer weiteren Metaanalyse von 2006 untersucht Wells die Daten von 14 Studien, die die klinische Vorhersagewahrscheinlichkeit für TVT mittels des Wells-Scores zum Inhalt haben. Elf der eingeschlossenen Studien verwenden zusätzlich den D-Dimer-Test. Bei der Population handelt es sich um ambulante Patienten, die allerdings alle vorselektiert waren, weil die Untersuchungen an Zentren durchgeführt wurden (Outpatients). Die Studie schließt Untersuchungen aus verschiedenen Ländern ein. Damit werden mehr als 8000 Patienten erfasst. Die gepoolten Daten zeigen eine TVT-Prävalenz von 5% in der Niedrig-Risikogruppe. Sensitivität, Spezifität, negative prädiktive Wahrscheinlichkeit für die Niedrigrisikogruppe liegen bei 88%, 72%, 99%. Die Autoren kommen zum Schluss, dass sich die diagnostische Treffsicherheit durch die Kombination des Wells-Scores mit gezielt eingesetztem D-Dimer-Test verbessern lässt. Ist das D-Dimer-Testergebnis dann negativ, kann die Diagnose einer TVT mit ausreichend Sicherheit (1% falsch-negative Befunde) verworfen werden. Ist das D-Dimer-Test-Ergebnis hingegen positiv, wird eine Kompressionsonographie durchgeführt. Bei höherer klinischer Wahrscheinlichkeit (Hochrisikogruppe: Wells-

Score >1) ist hingegen das D-Dimer-Test-Ergebnis überflüssig, da diese Patienten in jedem Falle eine Kompressionssonographie benötigen.

Weiterhin wird abgeleitet: Ist die Sonographie negativ bei positivem D-Dimer-Testergebnis, wird eine Wiederholungssonographie bei Patienten mit hoher klinischer Wahrscheinlichkeit (Wells-Score >3) vorgeschlagen. Bei Patienten mit mittlerer klinischer Wahrscheinlichkeit (Wells-Score 1 oder 2) und positivem D-Dimer-Test muss man keine Wiederholungssonographie aufgrund der niedrigen Fehlerquote der Untersuchung (Wahrscheinlichkeit einer übersehenen Thrombose < 1%) durchführen.

Ten Cate-Hoek (2005) vergleicht im Hinblick auf die Kosteneffektivität in einer zusammenfassenden Studie, basierend auf 11 Veröffentlichungen, herkömmliche krankenhausbasierte Strategien mit einer diagnostischen Strategie mittels einem D-Dimer-Test in Kombination mit einer Clinical Decision. Darüber hinaus kommt der Clearview Simplify D-Dimer-Test zum Einsatz (siehe auch eigene Studie). Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass die angewendete Strategie nicht nur sicher im Hinblick auf den Ausschluss einer TVT, sondern im Vergleich zu krankenhausbasierten Strategien kostengünstiger ist. Als weiterer Vorteil wird der Wegfall der Überweisung zur Ultraschalluntersuchung für einen Großteil der Patienten, die ansonsten einen bekommen hätten, genannt.

Zu einem ähnlichen Ergebnis in Bezug auf die Reduktion von Folgediagnostik kommt auch Büller (2009), der in Analyse mehrerer Einzelstudien eine Reduktion um 35% findet.

Auch die Meta-Analysen zeigen – identisch zu den Einzelstudien – dass sich durch die Kombination von Wells-Score und D-Dimer-Test generell sehr zuverlässige Ergebnisse für den Ausschluss einer TVT bei zudem meist Aufwandsreduzierungen in der Folgediagnostik erzielen lassen.

3. Eigene Studie

3.1. Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Da fast alle der oben dargestellten oder in Metaanalysen aufgenommenen Studien mit vorselektierten Patienten arbeiteten, also Patienten, die an Zentren überwiesen wurden – lediglich die Meta-Analyse von Büller (2009) enthielt auch Untersuchungen unter Einschluss unselektierter Patienten von Hausarztpraxen – und da keine der Studien im deutschen Gesundheitswesen durchgeführt wurde oder deutsche Hausarztpraxen einschloss, ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die deutsche Hausarztpraxis nur sehr bedingt gegeben.

Auf die Unterschiede zwischen Deutschland und anderen Ländern sowie zwischen vorselektierten – also überwiesenen – Patienten einerseits und die unselektierten in der Hausarztpraxis andererseits soll hier kurz eingegangen werden.

Bis zum Beleg des Gegenteils ist zunächst einmal von Unterschieden bei den Prävalenzen und den unterschiedlichen Entwicklungsstadien einer TVT zum Zeitpunkt der Vorstellung beim Arzt in Abhängigkeit vom Untersuchungsort (Krankenhaus, Zentrum, Hausarztpraxis) auszugehen, da sich die Patientenkollektive von überwiesenen und primär nicht-überwiesenen Patienten unterscheiden. Zudem werden die Patienten sich in Abhängigkeit von Überweisung/Nicht-Überweisung in unterschiedlicher Stadienverteilung ihrer Erkrankung befinden. Damit aber werden unterschiedliche klinische Fähigkeiten beim beurteilenden Arzt und Bezug auf die Einordnung anhand des Wells Score notwendig.

Zudem ist zu bedenken, dass auf die Prävalenz und das Krankheits-Stadium zum Zeitpunkt der Vorstellung auch die so genannte Medizinkultur ihren Einfluss haben wird: Wann und mit wie ausgeprägten Beschwerden geht man zu einer ärztlichen Untersuchung?

Länderspezifische Besonderheiten sind anzunehmen: Payer und Lynn (1992) z.B. beschreiben den unterschiedlichen Umgang mit Symptomen in verschiedenen

Ländern. Deutschland hat eine eher sehr niedrige Schwelle, einen Arzt aufzusuchen, England oder die Niederlande eine deutlich höhere. Dies wirkt sich sowohl auf die zu erwartende Prävalenz als auch eine unterschiedliche Verteilung der Entwicklungsstadien gesuchter Erkrankungen aus. Gespiegelt wird der zwischen Ländern (Kulturen) unterschiedliche Krankheitsumgang schon in der Zahl der Arztbesuche pro Jahr: Laut einer Untersuchung für das Jahr 2008 im Barmer/BEK-Arztreport gehen deutsche Patienten im Vergleich zu Patienten aus Großbritannien, Schweden und den Niederlanden drei- bis sechsmal häufiger zum Arzt.

Und in Bezug auf das Instrument des Wells Score ist unklar, ob unterschiedliche Ausbildung, das unterschiedliche Vertrauen auf Nicht-technische, also rein klinische Untersuchungen in unterschiedlichen Ländern auch die Fähigkeit der klinischen Beurteilung beeinflusst – und damit das Ergebnis der Algorithmus-Anwendung.

Es stellt sich also die Frage, ob der D-Dimer-Test in Kombination mit einer klinischen Vorhersageregeln tatsächlich auch in der deutschen Hausarztpraxis von Nutzen ist, um damit Belastungen für Patienten und Ärzte sowie Einsparungen im Gesundheitswesen zu erzielen, ohne das Risiko einer übersehenen TVT zu erhöhen. In anderen Worten geht es darum, den Algorithmus von Wells-Score und D-Dimer-Test-Einsatz im Niedrig-Risikobereich der deutschen hausärztlichen Versorgung zu validieren.

Vor dem hier skizzierten Hintergrund ergaben sich die folgenden Einzelfragen für die *deutsche Hausarztpraxis*:

1. Wie gut ist die diagnostische Treffsicherheit des Wells-Scores kombiniert mit dem D-Dimer-Test in Bezug auf den Ausschluss einer TVT in der deutschen Hausarztpraxis?
2. Ist die Anwendung des Wells-Scores in Verbindung mit dem nach Algorithmus vorgegebenen Einsatz eines D-Dimer-Test der klinischen Einschätzung (subjektives Urteil) deutscher Hausärzte überlegen?

3.2. Methode

3.2.1. Rekrutierung der Praxen und Einführung der Teilnehmer in die Studie

Es handelt sich um eine prospektive Kohortenstudie, in der konsekutiv die Patienten mit klinischer TVT-Symptomatik über 18 Monate rekrutiert wurden. Die Studie begann im September 2007 mit der Rekrutierung der Praxen und der Kurz-Schulung der teilnehmenden Ärzte zur Nutzung des Wells-Scores und des D-Dimer-Tests in der Praxis. Die Erhebung der Daten erfolgte von Dezember 2007 bis April 2010 in zwei Kohorten. In einer ersten Kohorte wurden ausschließlich Lehrpraxen gewonnen. Die zweite Kohorte umfasste ausschließlich Nicht-Lehrpraxen. Jede Praxis erhob die Daten exakt über einen Zeitraum von 18 Monaten. Der Zeitraum ist hinreichend lang, um zusammen mit der Erweiterung um die zweite Kohorte evtl. vorhandene saisonale Unterschiede (zum Beispiel vermehrte Urlaubsflüge im Sommer oder Langstreckenflüge im Winter) im Auftreten von TVT zu erfassen.

Es wurden Arztpraxen im Raum Düsseldorf und im Raum Witten selektiv angesprochen. Bei den ausgewählten Arztpraxen handelte es sich in der ersten Kohorte um Lehrpraxen, die bereits in der Vergangenheit mit dem Universitätsklinikum Düsseldorf zusammengearbeitet haben. Die Ärzte der zweiten Kohorte waren dem Institut zum Teil durch frühere Studien ebenfalls bereits bekannt. Das selektive Ansprechen führt in der Regel zu besonders interessierten Ärzten in der Studiengruppe. Dies hat in Bezug auf das Auftreten der Thrombose im Patientenkollektiv keinen Einfluss, da sich wegen einer einmal in der Zukunft möglichen Thrombose Patienten nicht für den einen oder den anderen Arzt entscheiden, sondern ihren bisherigen Hausarzt aufsuchen. Auf dieser Ebene sind daher alle Hausärzte als „gleich“, also repräsentativ anzusehen.

Diese Selektion hat jedoch wahrscheinlich Einfluss auf die Güte der diagnostischen Versorgung. Damit wurde einkalkuliert, dass immer dann, wenn hohe Qualität der Diagnosetreffsicherheit auf Seiten der Ärzte sich in der Studie zeigen würde, diese möglicherweise nicht über den „durchschnittlichen Hausarzt“ Auskunft geben wird, sondern eher über den besonders inhaltlich engagierten. Ob dies dann auch

unterschiedliche Qualitäten in der klinischen Beurteilung zur Folge hat, ist nicht zu entscheiden.

Zu Beginn der Studie wurde im Rahmen einer Veranstaltung der Abteilung für Allgemeinmedizin der Universität Düsseldorf und in einer weiteren Sitzung der Universität Witten-Herdecke eine *Fortbildung über die Diagnostik von TVT* angeboten. An beiden Veranstaltungen zusammen nahmen 45 Studienärzte teil. Hier wurde der in der Studie eingesetzte Algorithmus vorgestellt.

Darüber hinaus erhielten alle teilnehmenden 58 Praxen - also auch die, die nicht an der Veranstaltung teilgenommen hatten - eine *Kurzschulung zu den Studienmaterialien* und zu den Abläufen der Studie, sowie eine Fortbildung über D-Dimer-Tests und deren Aussagekraft; dies geschah in der Praxis.

Die *schriftlichen Materialien der Studie* wurden während dieser Kurzschulung an die teilnehmenden Ärzte überreicht (Fragebogen, Follow-Up-Fragebogen nach 6 Wochen, Patienten-Einverständniserklärung, siehe Anhang). Der Studienordner enthielt für die Dokumentation insgesamt 10 einzelne nummerierte Bögen für 10 Verdachtsfälle, sowie die entsprechenden D-Dimer-Tests. Weitere Bögen wurden bei Bedarf an die betreffenden Praxen versandt.

Um Rekrutierungs- bzw. Dokumentationslücken zu verhindern, wurden die Praxen alle 2 bis 3 Wochen kontaktiert. Die Teilnahme an der Studie wurde nicht vergütet.

3.2.2. Dokumentation der Fälle

Für jeden Patienten gab es einen eigenen Fragebogen, der vom Arzt ausgefüllt werden musste. Er besteht aus einem längeren Teil, der beim Erstkontakt ausgefüllt wird, und einem kurzen Follow-up-Fragebogen, der 6 Wochen nach dem Erstkontakt ausgefüllt werden musste.

Nach Beendigung der Dokumentation für den jeweiligen Patienten sollten diese umgehend in dem beigelegten adressierten Rückumschlag an die Studienleitung zurückgesendet werden.

Zur Erfassung der TVT-Verdachtsfälle wurden standardisierte Bögen mit mehreren vorgegebenen Antwortmöglichkeiten sowie der Möglichkeit von Freitextantworten vorgehalten. Die standardisierten Bögen sind im Anhang wiedergegeben.

Im ersten Teil des *Erfassungsbogens* werden im Wesentlichen die Symptome und die biometrischen Daten des Patienten erfasst. Eine weitere Frage erfasst Risikofaktoren im Zusammenhang mit TVT.

Weitere Fragen des Erfassungsbogens betreffen das weitere Vorgehen des Arztes, insbesondere die Durchführung und das Ergebnis des D-Dimer-Tests bzw. die Überweisung zur weiterführenden Diagnostik.

Der Fragebogen schließt auch eine subjektive Einschätzung des Arztes zum Grad seiner Sicherheit, dass eine TVT vorliegt, ein; diese Sicherheit musste anhand einer 5er-Likert-Skala für alle Verdachtsfälle als erstes nach Verdacht dokumentiert werden.

Ein *Follow-Up-Fragebogen* zum Verlauf war sechs Wochen nach dem Erstkontakt auszufüllen. Er sollte darüber Auskunft geben, ob bei bisher nicht diagnostizierter TVT nun doch eine solche aufgetreten war. Es wurde – bei allerdings fehlender Studienlage dazu – davon ausgegangen, dass bis zu diesem Zeitpunkt eine solche klinisch manifest geworden wäre. Zumindest wurde davon ausgegangen, dass klinisch relevante TVTs sich bis dahin gezeigt hätten. War der Patient nach 6 bis 8 Wochen nicht vorstellig geworden, so wurde er vom Hausarzt zur Verlaufsbeurteilung angerufen.

3.2.3. Einschluss- und Ausschlusskriterien

Die teilnehmenden Hausärzte erklärten sich bereit, über einen Zeitraum von 18 Monaten eine konsekutive Rekrutierung aller Patienten, die die folgenden Einschlusskriterien erfüllten, vorzunehmen.

Die Einschlusskriterien für die vorliegende Studie wurden *bewusst breit definiert*, um sicher auch alle Niedrig-Risiko-Patienten zu erfassen und um damit das Vorgehen in der Praxis in seiner ganzen Handlungsbreite zu simulieren. Selbst wenn andere Ursachen wahrscheinlicher als eine TVT sind, werden einige Ärzte immer auch solche Patienten einschließen. Dies ist nicht zuletzt auch deswegen sinnvoll, weil z.B. ein lokales Trauma – als Erklärung der Beschwerden – selbst wiederum zum Entstehen einer TVT beitragen kann. Die Hausärzte wurden daher aufgefordert, *„alle Patienten mit Beschwerden am Bein einzuschließen, bei denen sie an die mögliche Diagnose einer tiefen Beinvenenthrombose denken.“*

- So lautete der Text zum Einschluss eines Patienten.

Als Ausschlusskriterien wurden angegeben:

- Behandlung mit Heparin (UFH oder NMH) oder oralen Antikoaganzien (Phenprocoumon) zum Zeitpunkt der Vorstellung beim Hausarzt bzw. während des vorangegangenen Monats. - Der Grund liegt in der unbekanntenen Leistungsfähigkeit des D-Dimer-Tests bei schon mit Heparin oder Cumarine anbehandelten Patienten.
- Patienten mit komorbiden schweren Erkrankungen. - Dies ist damit begründet, dass bei diesen erhöhte D-Dimer-Testwerte auch ohne Vorliegen einer TVT zu erwarten sind.

3.2.4. Studienablauf

Der Studie liegt eine Dreistufigkeit zugrunde:

- I. Einschluss der Patienten unter Beachtung der Ein- und Ausschlusskriterien.
- II. Festlegung des Arztes in Bezug auf den Grad der von ihm gesehenen Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer TVT beim jeweiligen Patienten. Dokumentiert wurde dies auf einer Likert-Skala (5-stufig) und musste vor Anwendung des Wells Score geschehen.
- III. Nutzung des Wells-Scores und des D-Dimer-Tests als Algorithmus in Bezug auf alle in die Studie eingeschlossenen Verdachtsfälle.

Auf Basis des in Bild 1 weiter unten wiedergegeben Algorithmus führt der Hausarzt einen D-Dimer-Test für Patienten mit Wells-Score ≤ 1 (niedrige klinische Wahrscheinlichkeit) durch.

Für die Studie wurde ein schneller Point-of-care D-Dimer-Test verwendet (Clearview Simplify D-Dimer Assay, Inverness Medical, Bedford, United Kingdom), der in mehreren Studien validiert war (siehe Literatur). Es wurde Kapillarblut aus der Fingerbeere mit Hilfe einer mit dem Test gelieferten Kapillarpipette verwendet. Die Blutprobe wurde dann umgehend in die Probenvertiefung der Testvorrichtung gegeben und die Pufferlösung hinzugefügt. Nach 10 Minuten konnte das Resultat abgelesen werden. Ein positives Resultat zeigte sich durch eine zweite rosa/purpurrote Linie in der Testzone. Die Arzthelferinnen erhielten eine separate kurze Bedienungsanleitung zum D-Dimer-Test im Anschluss an die Kurzschulung der Ärzte.

Der im follow-up-Bogen festgehaltene Befund zum Vorliegen bzw. Nicht-Vorliegen einer TVT stellte in der Studie den Goldstandard dar, an dem bestimmt wurde, ob der Algorithmus – oder auch das subjektive Urteil des Hausarztes – richtig in Bezug auf den Ausschluss einer TVT waren.

Bewusst wurde darauf verzichtet, bei allen Patienten eine Kompressionssonographie (KUS) als Goldstandard durchzuführen: Dies hätte die Durchführung einer ambulanten Studie mit Vollerfassung aller Patienten verhindert – und es hätte zudem ein völlig unrealistisches Vorgehen im Praxisbereich untersucht. Hingegen war die

Durchführung dieser Untersuchung bei allen Patienten der Hochrisikogruppe nach Wells-Score vorgeschrieben.

3.2.5. Untersuchungs-Algorithmus

Der Ablauf der Studie ist in Bild 1 dargestellt. Danach sollte der D-Dimer-Test nur bei Patienten mit Wells-Score ≤ 1 angewendet werden. Bei negativem D-Dimer-Testergebnis in dieser Gruppe wurde aufgrund der Literaturerkenntnisse erst einmal von einem negativen Vorhersagewert von 99% ausgegangen, womit das Vorhandensein einer TVT mit 99% Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann. Daher erfolgte keine weitere Diagnostik.

Alle Patienten mit Wells Score >1 hingegen mussten zur Abklärung mittels Kompressions-Phlebasonographie oder Farbduplex-Sonographie ins Krankenhaus bzw. zum Facharzt (Angiologen/ Phlebologen/Gefäßchirurgen) überwiesen werden.

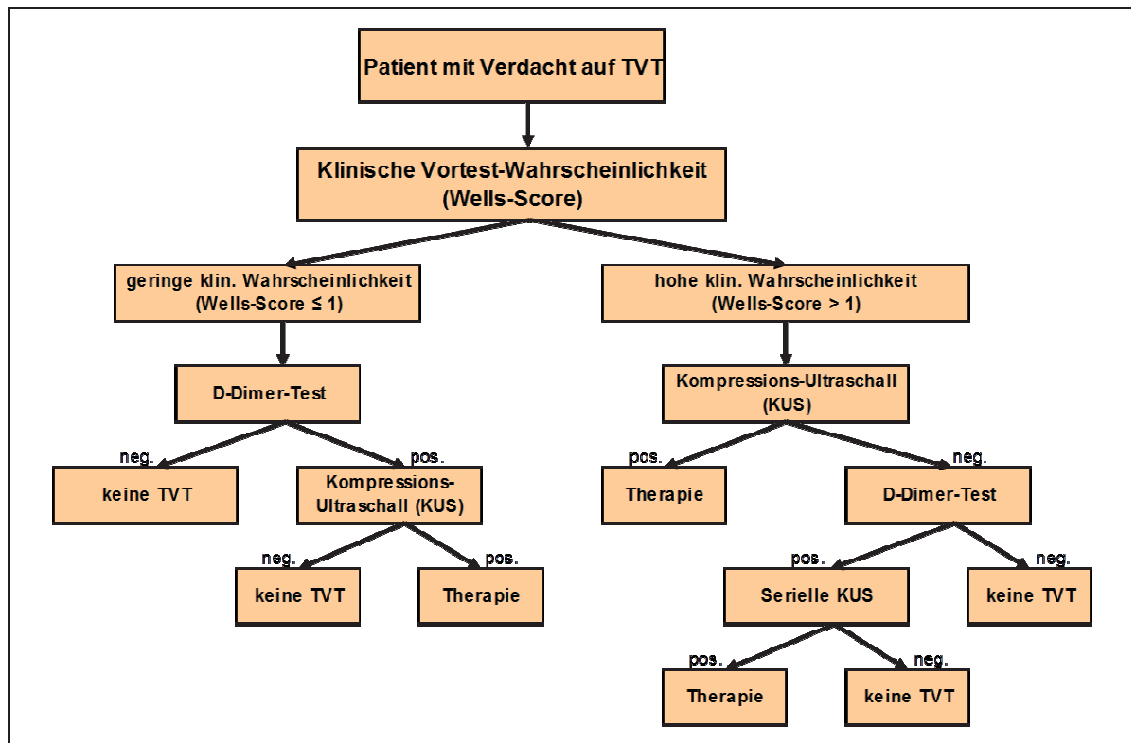


Bild 1: Studien-Diagnose-Algorithmus

3.2.6. Maßnahmen gegen die Selektion von Patienten

Um das Problem zu minimieren, dass Patienten, die eigentlich hätten eingeschleust werden müssen, vom Arzt vergessen oder ausgeschlossen wurden, wurden Reminder-Faxe und Briefe alle 2 bis 3 Wochen an alle Studienteilnehmer gesendet. Diese Schreiben beinhalteten neben der Erinnerung an die Studie die Aufforderung um Nachmeldung möglicherweise „vergessener“ Patienten. Zudem wurden dabei Antworten auf aktuelle Fragen an alle Teilnehmer gegeben, die im Laufe der Studie bei einigen wenigen Ärzten zum Ablauf der Studie entstanden waren.

3.2.7. Statistische Kalkulation zum Patientenkollektiv

Die Kalkulation des notwendigen Patientenkollektives bzw. der notwendigen Zahl von Praxen beruhte auf den folgenden Überlegungen. In der Hausarztpraxis kann man mindestens die gleiche Jahres-Inzidenz der Thromboembolien (0,1%) wie in der Gesamtpopulation erwarten. Tatsächlich dürfte sie hier sogar eher höher liegen, da es in der Praxis aufgrund der Selektion, also einer Konzentration der Kranken in den Praxen im Vergleich zur Gesamtpopulation kommt. Bei im Durchschnitt 2000 Patienten pro Einzelpraxis (nicht Krankenscheine, die pro Quartal abgerechnet werden!) wäre mit mindestens 2 Thrombosefällen pro Praxis und Jahr zu rechnen.

Legt man die Daten aus der niederländischen Studie zugrunde (Oudega et al, 2005), einer Untersuchung im Hausarztbereich, muss man davon ausgehen, dass man mit durchschnittlich 9 bis 10 Patienten mit Thrombose-Verdacht pro Hausarzt und pro Jahr rechnen kann. Dabei ist aber nicht klar, ob diese Relation von Verdachtsfällen zu tatsächlichen TVT-Fällen von den Niederlanden auf Deutschland übertragbar ist. Auf Basis dieser Daten und Überlegungen wurde die Rekrutierung von etwa 50 Hausarztpraxen angestrebt. Damit sollten in den 1,5 Jahren Rekrutierung mindestens 150 TVT-Fälle vorliegen bzw. um die 600 bis 750 Verdachtsfälle gemeldet werden.

3.2.8. Statistische Berechnungen

Es erfolgte die Berechnung der Prävalenz der TVT, Sensitivität und Spezifität des gewählten Algorithmus bzw. der subjektiven ärztlichen Einschätzung (klinische Einschätzung) zum Vorliegen einer TVT, deren negative und positive prädiktive Wahrscheinlichkeit (PPW, NPW (Kirkwood et al, 2003). Die Berechnung der Konfidenzintervalle erfolgte mit Hilfe der Software medcalc (medcalc 2012).

3.2.9. Ethik-Votum und Conflict of Interest

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikums der Universität Düsseldorf am 09.08.2007 genehmigt. Alle Patienten willigten nach Aufklärung schriftlich in die Teilnahme ein (s. Patienteneinverständnis-Erklärung im Anhang).

Die D-Dimer-Test-Assays wurden von der Firma Inverness Medical Innovation zum halben Normal-Preis zur Verfügung gestellt. Die Firma hatte weder auf Planung und Durchführung noch auf die Auswertung der Studie einen Einfluss.

3.3. Studienergebnisse

3.3.1. Praxen und Ärzte

Es wurden insgesamt 135 Praxen im Raum Köln/Düsseldorf und Witten angeschrieben und um Teilnahme gebeten. Dabei handelte es sich um 72 Lehrpraxen und 63 Nicht-Lehrpraxen. Für die Studie konnten 58 Praxen rekrutiert werden, die alle individuell zum Zwecke der Schulung und Einweisung in den Studienablauf vor Beginn der Datenerhebung besucht wurden. 38% der rekrutierten Praxen (22) waren Lehrpraxen, 62% (36) hatten diesen Status nicht.

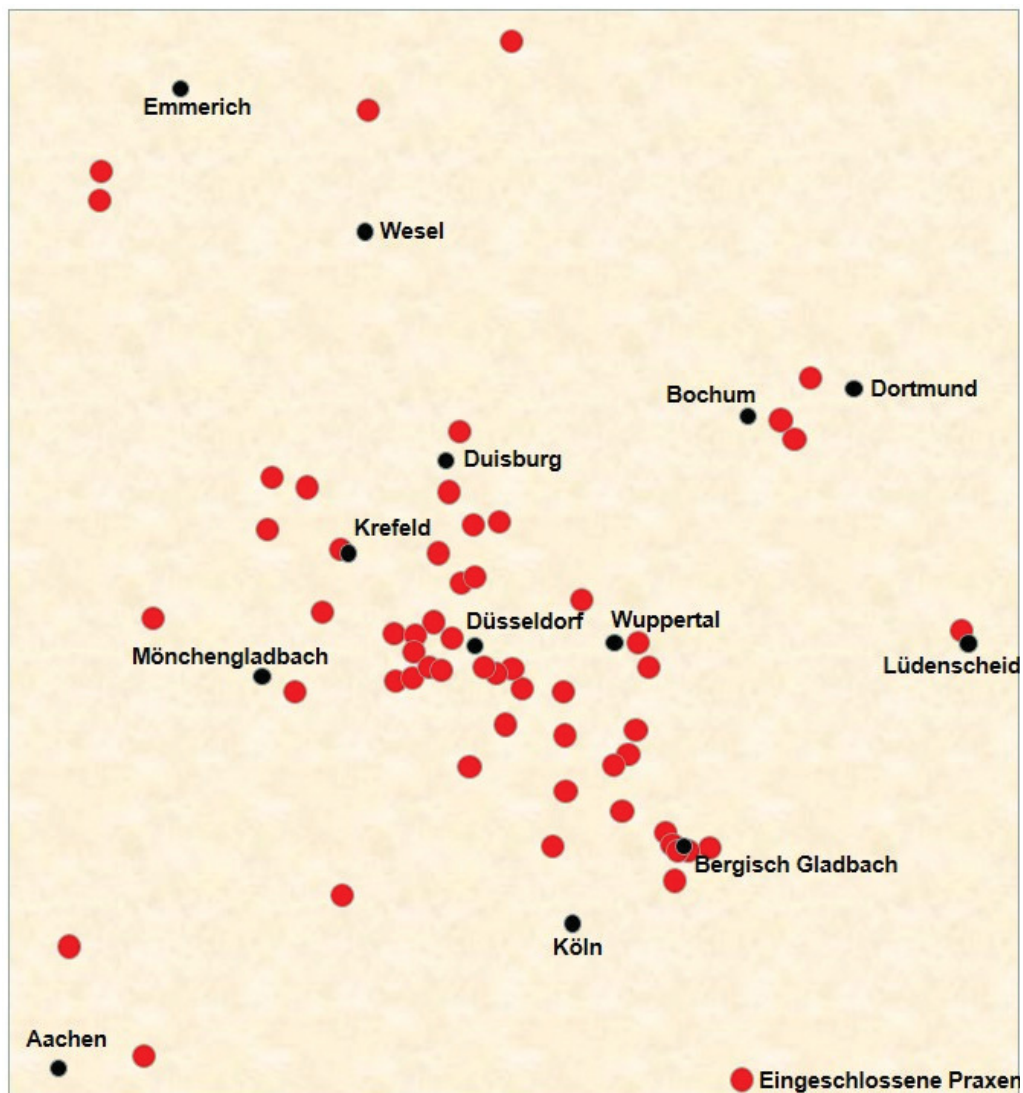


Bild 2: Räumliche Verteilung der rekrutierten Praxen

Mangels Rücklauf von Dokumentations-Bögen von einem Teil der Ärzte, die primär teilnehmen wollten, reduzierte sich die Zahl der Praxen, die schließlich in die Studie integriert werden konnten, auf 38. Damit ergibt sich ein Ausfall von etwa 35%. Das Verhältnis änderte sich dadurch nochmals zugunsten der Lehrpraxen. 18 Lehrpraxen (47%) stehen nun 20 Nicht-Lehrpraxen gegenüber (53%). Die räumliche Verteilung der Arztpraxen geht aus Bild 2 hervor. Es ist zu erkennen, dass städtische und ländliche Gebiete gleichermaßen erfasst wurden, wobei kein Anspruch auf statistische Repräsentation regionaler Unterschiede gestellt wird.

In den an der Studie beteiligten 38 Praxen waren insgesamt 57 Ärzte tätig (die Zahl der primär rekrutierten Ärzte lag damit bei 83). Während in den Lehrpraxen durchschnittlich 1,7 Ärzte praktizierten, lag dieser Wert bei den Nicht-Lehrpraxen bei 1,3. Dadurch erhöht sich der Anteil an Lehr-Ärzten an allen beteiligten Ärzten auf 54%. Die Zusammensetzung der rekrutierten Ärzte ist in Bild 3 grafisch dargestellt.

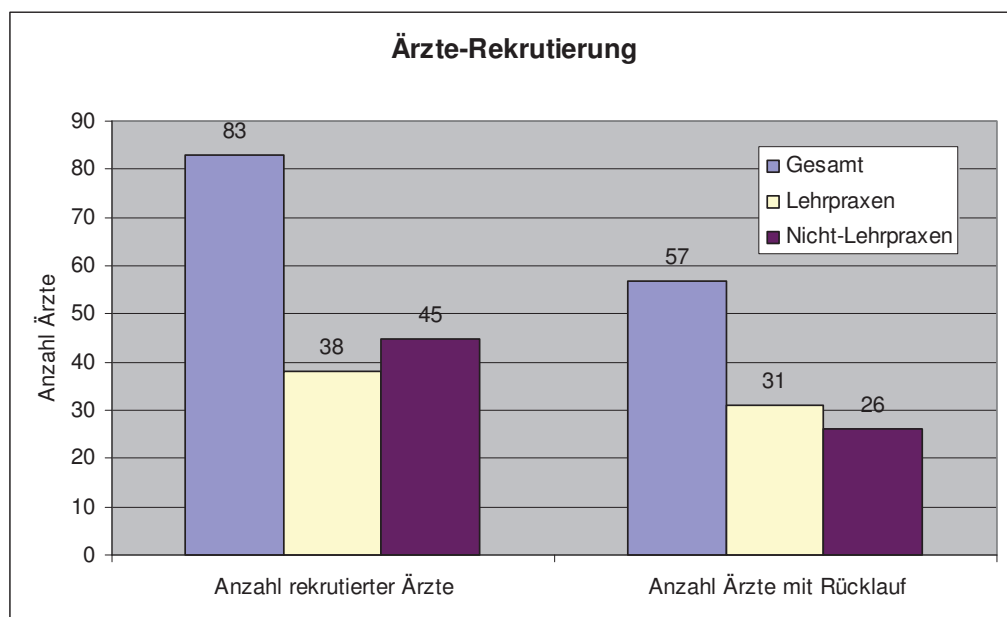


Bild 3: Zusammensetzung der rekrutierten Ärzte

3.3.2. Die Patienten

Bei der Berechnung jeder spezifischen Größen wie zum Beispiel der Inzidenz einer Erkrankung bedarf es einer Bezugsgröße, auf die die Zahl der Fälle bezogen wird. Im Fall der Inzidenz ist dies die Gesamtzahl der durch die in die Untersuchung einbezogenen Ärzte versorgten Population. Da in Deutschland Patienten nicht in Praxen eingeschrieben sind, also kein fester Patientenstamm pro Jahr anzugeben ist, wurde wie folgt vorgegangen: Nach einem Bericht des Ministeriums für Gesundheit, Emanzipation, Pflege und Alter in Nordrhein-Westfalen kann man von einer durchschnittlichen Zahl von etwa 1500 Patienten pro Praxis in der hausärztlichen Versorgung in Nordrhein-Westfalen ausgehen (Ministerium für Gesundheit, Emanzipation, Pflege und Alter NRW, 2009). Obwohl diese Zahl recht niedrig - zumindest im Vergleich zu Zahlen der Kassenärztlichen Vereinigung, die auf Abrechnungsdaten pro Quartal basieren - erscheint, kann man im vorliegenden Fall diese Zahl benutzen, da für das Krankheitsbild TVT Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht als Risiko-Patienten anzusehen sind. So ergibt sich für die 38 Praxen, die in die Studie integriert wurden, eine versorgte Gesamtpopulation von etwa 57000 Patienten. Deutlich aber wird, dass das Problem der Bezugsgröße in Deutschland exakte Berechnungen der Inzidenz oder Prävalenz nicht zulässt, man diese also nur in Annäherung berechnen kann.

TVT-Verdachtsfälle

Die **Gesamtzahl der erfassten TVT-Verdachtsfälle im Rahmen dieser Studie beträgt 395**. Das ergibt eine durchschnittliche Zahl von TVT-Verdachtsfällen von 10,4 pro Praxis beziehungsweise 6,9 pro Arzt – bezogen auf jeweils 18 Monate. Diese Durchschnittswerte sind in gleicher Größenordnung für die Gruppe der Lehrpraxen und Lehrärzte beziehungsweise Nicht-Lehrpraxen und Nicht-Lehrärzte. Die Ergebnisse sind Bild 4 zu entnehmen.

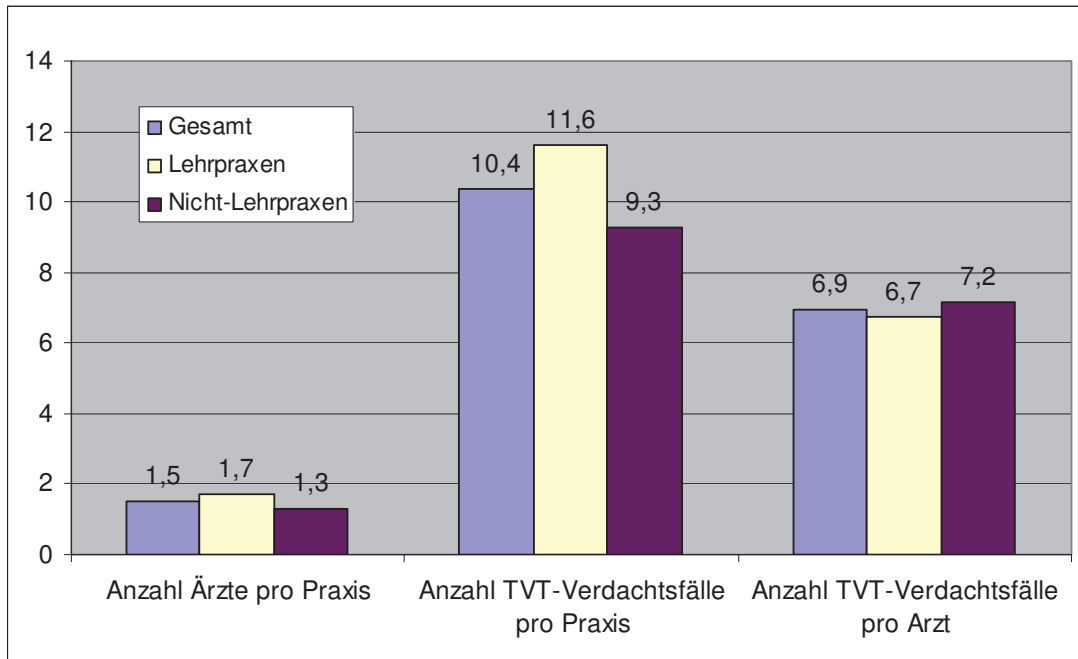


Bild 4: Informationen zu den Ärzten und den TVT-Verdachtsfällen pro Praxis und Arzt – jeweils auf 18 Monate bezogen

Das folgende Diagramm (Bild 5) gibt einen Einblick in den Grad der Bekanntheit zwischen Arzt und Patient. Etwa ein Drittel der Patienten sind dem behandelnden Arzt „sehr gut bekannt“, weitere fast 50% kennt der Arzt immerhin noch „recht gut“, während der Anteil der „unbekannten Patienten“ einschließlich derer ohne Angabe mit rund 20% beträgt. Diese Tatsache ist insofern von Bedeutung, da die Erfahrung zeigt, dass bei unbekanntem Patienten eher mehr an Diagnostik durchgeführt wird, bei bekannten hingegen – aufgrund der erlebten Anamnese und der Vertrautheit mit konsekutiv besserer Interpretationsmöglichkeit bei Beschwerden – eher weniger. Zudem gibt es auf Basis eines „guten Kennens“ des Patienten auch mehr Interpretationsmöglichkeiten in Bezug auf vorgebrachte Symptome des Patienten (Erlebte Anamnese in der Allgemeinmedizin genannt).

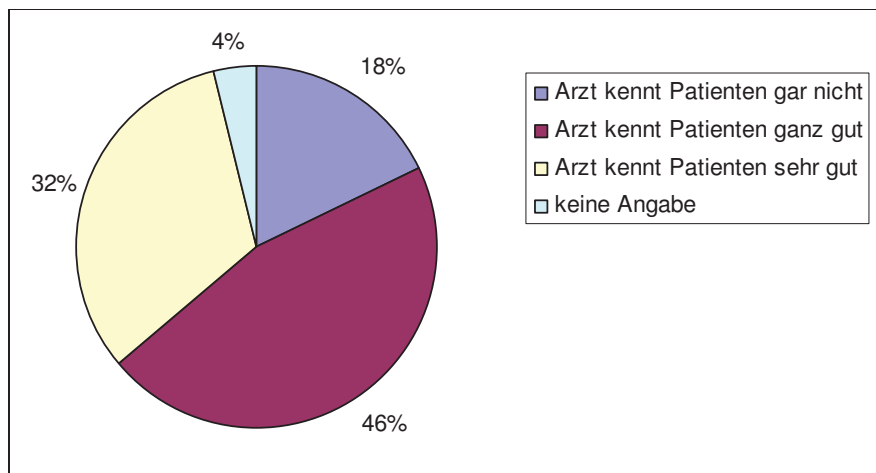


Bild 5: Auswertung des persönlichen Verhältnisses des Arztes zum Patienten für alle TVT-Verdachtsfälle (N=395)

3.3.3. Die Verteilung der TVT-Verdachtsfälle und der Lungenembolien

Bild 6 stellt grafisch die Auswertung der Fragen 13, 14 und 16 des Auswertebogens dar und zeigt die Verteilung der TVT-Verdachtsfälle im Hinblick auf die Diagnose nach Abschluss der Diagnostik.

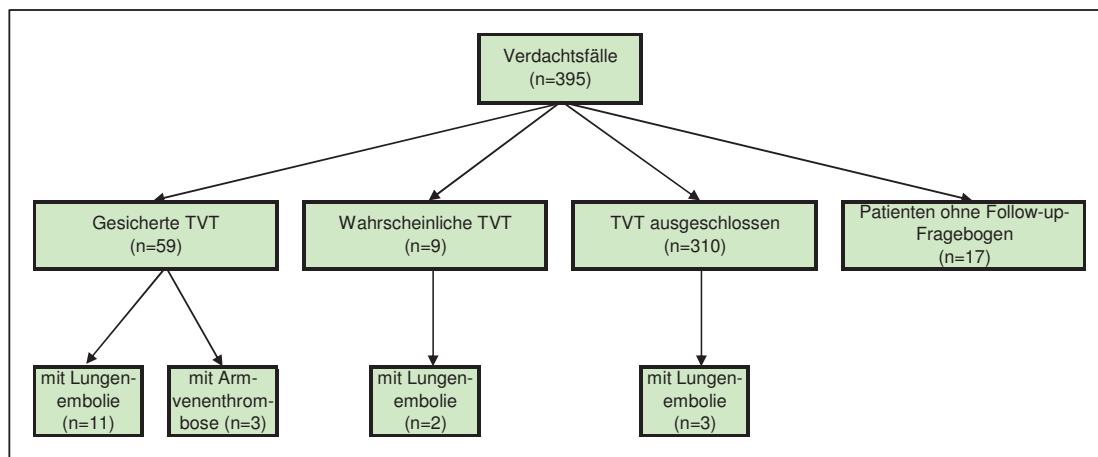


Bild 6: Überblick über die TVT-Verdachtsfälle

Von den bereits berichteten 395 Verdachtsfällen erwiesen sich 59 als **gesicherte TVT**, es kommen 9 wahrscheinliche TVT hinzu. Bei drei Patienten wurde im Verlauf eine Lungenembolie festgestellt, es konnte jedoch keine TVT nachgewiesen werden, diese wurden deshalb der Gruppe ‚TVT ausgeschlossen‘ zugeordnet.

Unter **wahrscheinlichen TVT-Fällen** sind solche zu verstehen, die einen Wells-Score >1 und ein negatives Kompressions-Ultraschall-Untersuchungsergebnis (KUS), aber ein positives D-Dimer-Test-Ergebnis zeigten. Das Ergebnis einer weiteren nach dem Algorithmus eigentlich vorgesehenen KUS-Untersuchung nach einer Woche liegt bei diesen Fällen jedoch nicht vor. Diese Fälle wurden in der Auswertung mit den gesicherten TVT-Fällen nach 6-Wochen-Verlaufsbogen zusammengefasst, da bei diesen Patienten meist eine initiale Thrombosebehandlung zur Abwendung eines Befundprogresses und einer Lungenembolie wie bei einer nachgewiesenen TVT eingeleitet worden war. (siehe auch Follow-Up-Fragebogen; Bild 23 im Anhang)

Damit lagen in der Studie **68 gesicherte bzw. wahrscheinliche TVT-Fälle vor**, wobei der Anteil der wahrscheinlichen TVT relativ gering war.

Bei 18% aller Verdachtsfälle bestätigte sich damit das Vorliegen einer TVT.

Gesicherte TVT wurden entweder durch Kompressions-Ultraschall-Sonographie (KUS), serielle KUS oder Phlebographie nachgewiesen.

Demgegenüber konnte in 310 Fällen eine **TVT ausgeschlossen** werden. Diese Fälle waren dadurch definiert, dass primär der Wells Score ≤ 1 war und der D-Dimer-Test negativ blieb sowie der Hausarzt nach 6 Wochen weder eine solche diagnostiziert noch über eine andere Versorgungsinstitution Mitteilung darüber erhalten hatte. Für 17 der 395 Patienten ist nicht bekannt, ob eine TVT vorgelegen hat oder nicht; diese Verdachtsfälle wurden daher bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Es handelte sich hierbei um Patienten, die im Notdienst behandelt wurden oder um solche, die nicht wieder erschienen beziehungsweise deren Fälle nicht durch Arztbriefe weiterzuverfolgen waren, wodurch der Arzt nicht wusste, was mit ihnen geschehen ist.

Insgesamt wurden 16 Fälle von **Lungenembolie (LE)** berichtet, von denen 13 bei den gesicherten und wahrscheinlichen TVT-Fällen schon erscheinen. Bei den übrigen drei Patienten war zuvor eine TVT bei Vorgehen nach dem Algorithmus als ausgeschlossen angesehen worden.

Des Weiteren wurden drei **Armvenenthrombosen** erfasst, die alle bereits in den 59 gesicherten TVT-Fällen berücksichtigt wurden.

3.3.4. Charakteristika des Patientenkollektivs der TVT-Verdachtsfälle und der bestätigten Fälle

Mit etwa einem Drittel ist der Anteil männlicher Patienten in der Gruppe der TVT-Verdachtsfälle ungefähr halb so hoch wie der der Frauen (134 gegenüber 260, Bild 7). Die Absolutzahlen der gesicherten und wahrscheinlichen TVT-Fälle für Männer und Frauen liegen jedoch dicht beisammen (32 gegenüber 35). Bezogen auf die Gesamtzahl der TVT-Verdachtsfälle ergibt sich also eine näherungsweise gleiche Häufigkeit von 8 bzw. 9% gesicherter bzw. wahrscheinlicher TVT-Fälle. Geht man davon aus, dass die Gesamtheit der Patienten bezüglich des Auftretens von TVT repräsentativ für die Gesamtbevölkerung ist, lässt dies den Schluss zu, dass die TVT-Prävalenz für Männer und Frauen ungefähr gleich ist. Dies entspricht in etwa der bekannten TVT-Geschlechtsverteilung aus der Literatur. Der wesentlich höhere Anteil an Frauen bei den Verdachtsfällen lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass diese eher die Tendenz haben, bei leichteren Beschwerden sich beim Hausarzt vorzustellen als Männer. Denkbar ist auch, dass das Aussprechen eines Verdachts einem „Vorurteil“ der Ärzte folgt, demzufolge Frauen dies häufiger „haben“.

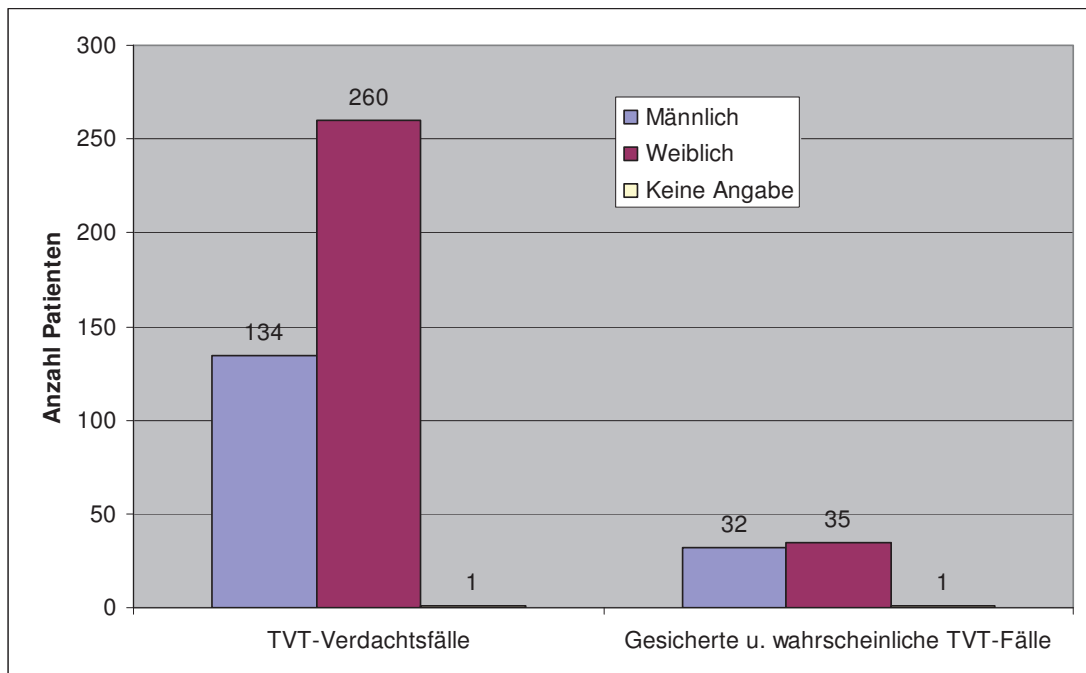


Bild 7: Geschlechtsverteilung bei allen TVT-Verdachtsfällen und Häufigkeit der gesicherten und wahrscheinlichen Fälle getrennt dargestellt für Männer und Frauen (N=395)

3.3.5. Ergebnisse des Follow-up-Fragebogens nach 6 Wochen

Die Auswertung der Frage 13 des Follow-up-Fragebogens gibt Aufschluss darüber, aufgrund welcher Diagnostik eine TVT-Diagnose gestellt wurde bzw. das Vorhandensein einer TVT ausgeschlossen wurde. Die drei linken Balken des folgenden Bildes 8 beschreiben die gesicherten TVT-Fälle. Hier dominiert eindeutig die Diagnostik mithilfe von KUS. Serielle KUS und Phlebographie spielen nur eine untergeordnete Rolle. Die Diagnose einer wahrscheinlichen TVT ergab sich lediglich aus der Kombination 'Wells-Score >1 bei negativer KUS/Phlebographie und gleichzeitigem positivem D-Dimer-Testergebnis' (hellblauer Balken).

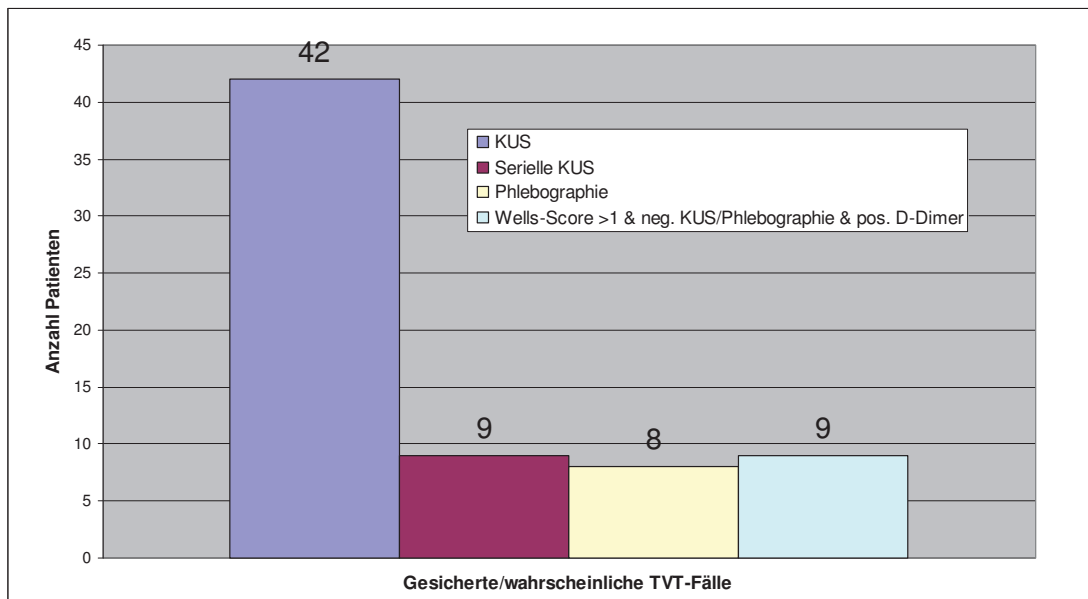


Bild 8: Kriterien für den Nachweis einer gesicherten/wahrscheinlichen TVT, Angabe nach 6 Wochen (N=68)

Die fünf Balken des folgenden Bildes 9 zeigen, dass TVT weitaus am häufigsten ausgeschlossen wurde, wenn der Wells-Score ≤ 1 und das D-Dimer-Testergebnis negativ und keine weitere Diagnostik erfolgt war, und auch im Verlauf sich kein Hinweis auf eine TVT oder Lungenembolie ergab.

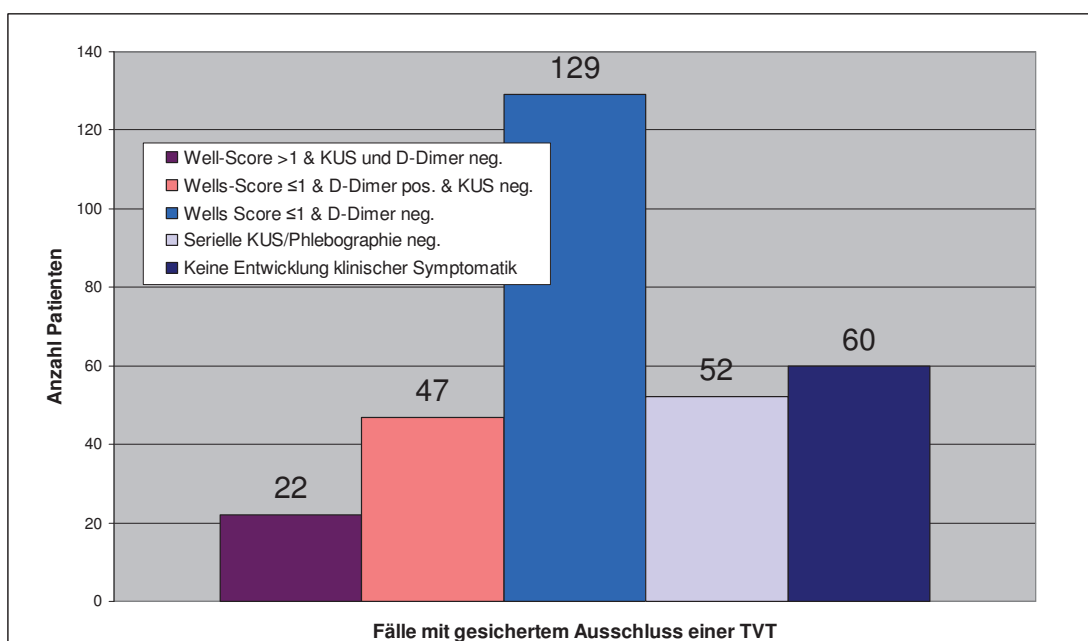


Bild 9: Kriterien für den sicheren Ausschluss einer TVT, Angabe nach 6 Wochen (N=310)

Dem folgenden Bild 10 ist zu entnehmen, durch wen bzw. wo die Diagnose einer TVT gestellt wurde. Aufgrund von Mehrfachnennungen bei einigen Patienten (N=2) und fehlender Angaben (N=7) bei anderen Patienten entspricht die Gesamtzahl nicht der Zahl gesicherter und wahrscheinlicher TVT-Diagnosen. Es ist zu erkennen, dass hier der niedergelassene Angiologe sowie die Ärzte bei stationärer Betreuung die wichtigste Rolle spielen.

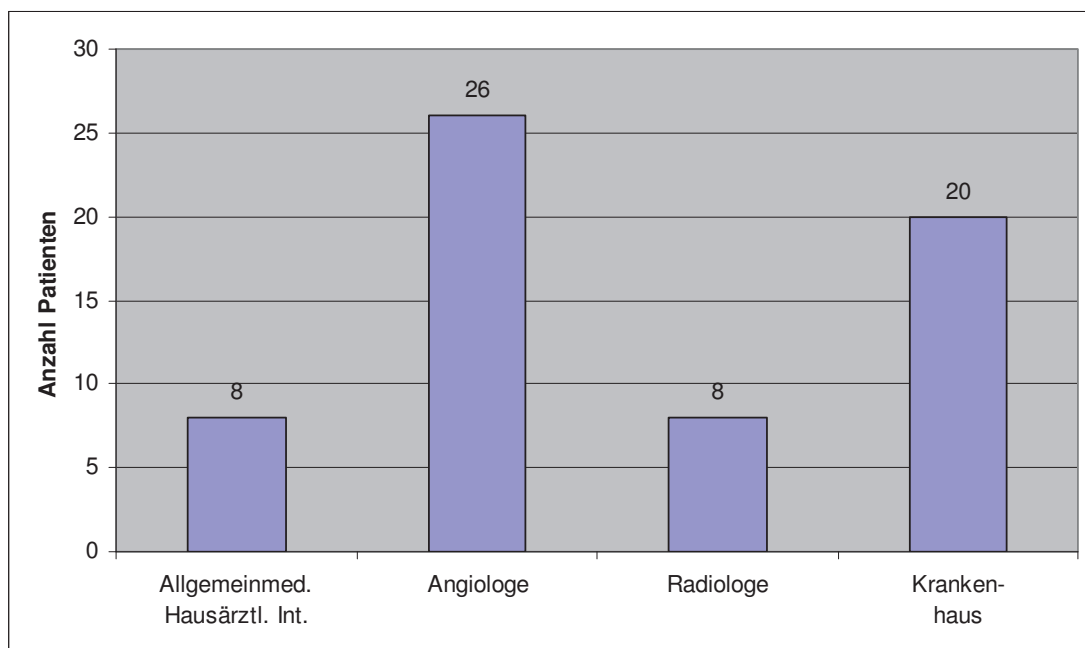


Bild 10: Verteilung der die TVT-Diagnose stellenden Ärzte

3.3.6. Vorstellungssymptomatik und subjektive Einschätzung des Arztes im Hinblick auf das Vorliegen einer TVT

Die wesentlichen Kriterien, die eine TVT vermuten lassen, sind mit Frage 1 zur Vorstellungssymptomatik erfasst. Es wird zwischen sieben verschiedenen Kriterien unterschieden, die im Erfassungsbogen angekreuzt werden können:

- Spannungs- und Schweregefühl
- Ziehende Schmerzen
- Rötung
- Hochlagerung
- Akute Schwellung

- Lungenembolie
- Andere Symptomatik

Bild 11 zeigt die Häufigkeitsverteilung dieser Kriterien. Dargestellt ist der prozentuale Anteil aller Patienten mit TVT-Verdacht, die diese Symptomatik aufwiesen. Da bei dieser Frage selbstverständlich Mehrfachnennungen zugelassen werden müssen, ergibt die Summe der Prozentanteile einen Wert über 100%. Die Häufigkeitsverteilung ist sowohl für die Gesamtheit aller Praxen wie auch separat für Lehr- und Nicht-Lehrpraxen dargestellt. Die Auswertung zeigt jedoch, dass es keine wesentlichen Unterschiede zwischen der Gruppe der Lehrpraxen und der der Nicht-Lehrpraxen gibt.

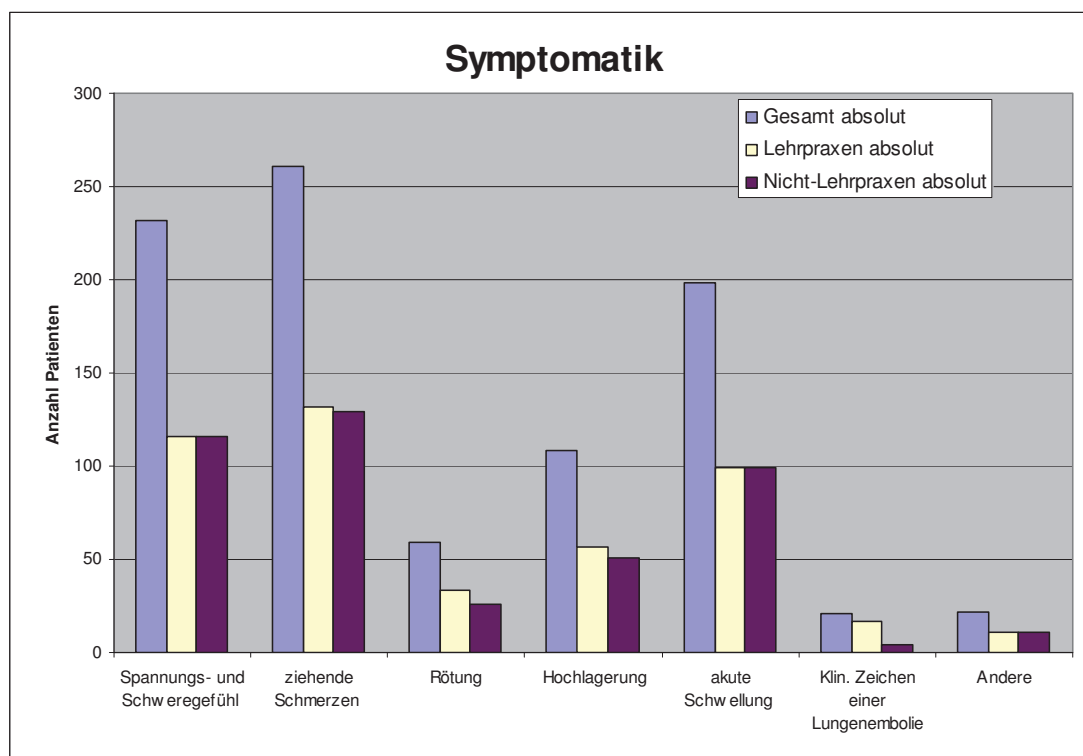


Bild 11: Verteilung der Einschlusssymptomatik bei TVT-Verdacht (N=395)

Mit Abstand am häufigsten klagten die Patienten über Spannungs- und Schweregefühl in den Beinen, ziehende Schmerzen sowie eine akute Schwellung. Diese Symptomatik trat in jeweils über 50% der TVT-Fälle auf. Mit ca. 25% ist auch die Erleichterung bei Hochlagerung ein relativ häufiges Symptom, während Rötung mit 15% eher selten war.

Die mit den vorgenannten ersten sechs Symptomen nicht erfassten Einschlusskriterien sind unter der Kategorie 'Andere' zusammengefasst und stellen mit ca. 6% ebenfalls eine relevante Kategorie dar.

Die Angaben im Klartextfeld 'Andere Symptomatik' sind jedoch sehr unterschiedlich und unterstreichen, dass die Einschlusskriterien ein weites Feld umfassen. Tabelle 7 zeigt die Klartextantworten im Originalwortlaut sowie in einer zweiten Spalte die Kriterien, die bei dem betreffenden Patienten ebenfalls festgestellt wurden. Im oberen Teil der Tabelle sind die Patienten der Lehrpraxen aufgelistet (gelb hinterlegt), im unteren blau gekennzeichneten Bereich die Patienten der Nicht-Lehrpraxen.

Klartextantworten Frage 1	Berichtet im Zusammenhang mit
keine Angabe	LE
33 SSW.	LE
Taubheitsgefühl komplettes Bein re.	ziehende Schmerzen
fehlende Dorsafflexion	Spannungs- und Schweregefühl, LE
progrediente erhebliche Schwellung	LE
post-Op Knie li	Spannungs- und Schweregefühl, ziehende Schmerzen, akute Schwellung
Vorfußschwellung Tumorpatient	--
vermehrte Venenzeichnung	Spannungs- und Schweregefühl, ziehende Schmerzen
bds. Beinschwellung, Niereninsuffizienz, Z.n. Reanimation	Spannungs- und Schweregefühl, ziehende Schmerzen, Hochlagerung
Z.n. Vulva Ca	Spannungs- und Schweregefühl, ziehende Schmerzen, akute Schwellung
Symptomatik im Anschluss an eine Sturzereignis	Spannungs- und Schweregefühl, ziehende Schmerzen, Rötung, akute Schwellung
warm/kaltgefühl li. Bein	--
Immobilisation li. Schulter	Spannungs- und Schweregefühl, ziehende Schmerzen, akute Schwellung
Lumbagoischialgie	Spannungs- und Schweregefühl, ziehende Schmerzen
Fersenschmerz	--
Fersenschmerz li.	--
TVT 1998	Ziehende Schmerzen, Rötung
Z.n. TVT vor Jahren	Spannungs- und Schweregefühl, Hochlagerung
Z.n. Verletzung re Bein	Ziehende Schmerzen, akute Schwellung
Thorakales Druckgefühl	--
posttraumatische Schmerzen im US	--
Schmerzen im Sprunggelenk mit Schwellung	--

Tabelle 7: Klartextantworten zu weiteren Symptomen bei Verdacht auf TVT (LE = Lungenembolie)

Die Klartextantworten lassen sich in drei Gruppen unterteilen (Häufigkeit in Klammern):

- Kriterien im Zusammenhang mit Spannungs- und Schweregefühl und/oder ziehenden Schmerzen (12)
- Kriterien im Zusammenhang mit einer Lungenembolie (4)
- Kriterien ohne Angabe weiterer Einschlusskriterien (7)

Während die ersten beiden Gruppen im Wesentlichen Zusatzinformationen zu den vorformulierten Kriterien darstellen, finden sich in der letztgenannten Gruppe eher

singuläre Informationen wie Fersenschmerz, Schmerzen im Sprunggelenk, Vorfußschwellung und Warm-/Kaltgefühl.

Die Abb. 11 zeigt die Verteilung der subjektiven klinischen Einschätzung des Arztes (blaue Balken). Es wird unterschieden zwischen 5 Kategorien von TVT 'sehr wahrscheinlich' bis 'sehr unwahrscheinlich'. Dieser Verteilung gegenübergestellt ist in gelb, wie viele dieser Fälle in den jeweiligen Kategorien sich später als gesicherte und wahrscheinliche TVT-Fälle herausstellten.

Es ist offensichtlich, dass mit der Abnahme der Wahrscheinlichkeit nach subjektivem klinischem Urteil des Hausarztes auch die Wahrscheinlichkeit später gefundener TVT-Fälle sinkt. Dies spricht zunächst einmal für eine gute subjektive Beurteilung der Ärzte. Gleichzeitig aber ist zu erkennen, dass diese subjektive Einschätzung des Arztes zu einer deutlich höheren Zahl von TVT-Verdachtsfällen führt, als tatsächlich TVT-Fälle vorliegen.

Dennoch befinden sich in den Kategorien 'eher unwahrscheinlich' und 'sehr unwahrscheinlich' immerhin noch 10 der 68 gesicherten oder wahrscheinlichen TVT-Fälle. Dieses Ergebnis bestätigt nochmals, dass eine subjektive Beurteilung, basierend auf klinischen Zeichen und Interpretation des Patienten und seiner Beschwerden allein zum sicheren Ausschluss einer TVT ungeeignet ist.

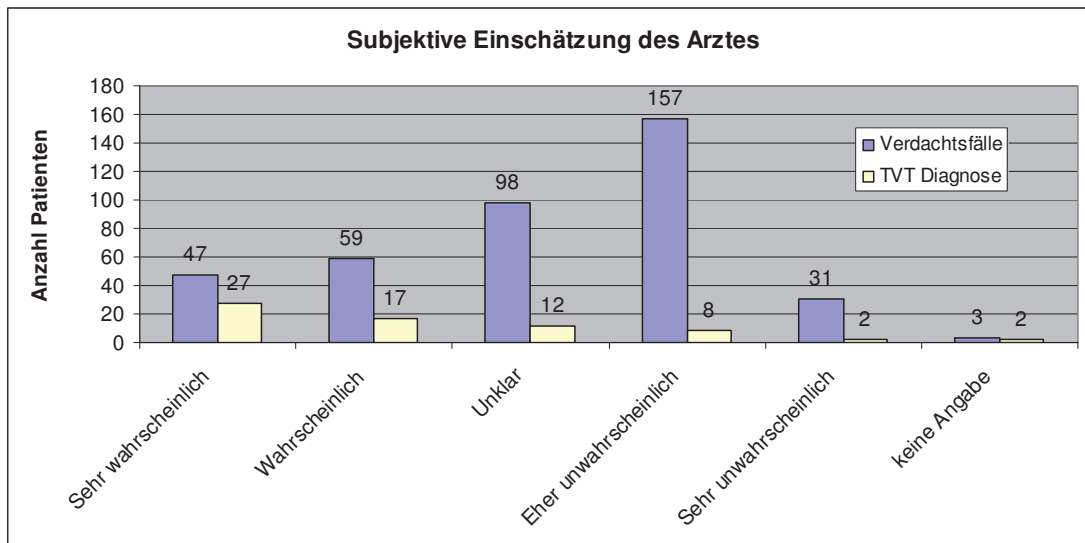


Bild 12: Verteilung der subjektiven Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer TVT durch den behandelnden Arzt: Verdachtsfälle sowie gesicherte/wahrscheinliche TVT-Fälle; N= 393

Berechnung der Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Wertigkeit des subjektiven Arzturteils

Basierend auf den in Bild 12 dargestellten Werten werden im folgenden Sensitivität, Spezifität sowie positive und negative prädiktive Wahrscheinlichkeit der subjektiven klinischen Einschätzung durch den Arzt jeweils zusammen mit den 95%-Konfidenzintervallen errechnet und später diskutiert. Hierzu werden die gesicherten und wahrscheinlichen TVT-Fälle zu einer Gruppe zusammengefasst. Die Kategorien ‚Sehr Wahrscheinlich‘, ‚Wahrscheinlich‘ und ‚Unklar‘ werden hierfür zusammengefasst, weil man bei allen diesen ja im klinischen Alltag eine weitergehende Diagnostik betreiben würde. Die Kategorien ‚Eher unwahrscheinlich‘ und ‚Sehr unwahrscheinlich‘ werden ebenfalls zusammengefasst, weil bei diesem im hausärztlichen Alltag nicht mehr weiter diagnostiziert werden würde.

Dann wurde der konzeptionelle Ansatz gemacht, dass man bei der ersten Gruppe (sehr wahrscheinlich und wahrscheinlich sowie unsicher) in allen Fällen auch aufgrund einer dann angesetzten Folgediagnostik auch alle TVT-Fälle gefunden hätte. In Bezug auf die andere Gruppe (sehr unwahrscheinlich, unwahrscheinlich) wurde unterstellt, dass man hier keine TVT-Fälle mehr erkannt hätte, wären sie vorhanden. Damit ist dem Ansatz eines best-case Szenarios für das subjektive ärztliche Urteil gefolgt worden.

Nicht berücksichtigt wurden, wie bereits weiter oben ausgeführt, die Patienten ohne Follow-up-Ergebnis sowie drei Patienten ohne Angabe der subjektiven Einschätzung des Arztes (N=375).

Subj. Einschätzung d. Arztes		Patienten gesamt	375	
richtig positiv	falsch positiv	Spezifität	56,0%	95%-CI [%]: 50,26 - 61,60
56	136	Sensitivität	84,9%	95%-CI [%]: 73,89 - 92,47
falsch negativ	richtig negativ	pos. prädiktive Wahrscheinlichkeit	29,2%	95%-CI [%]: 22,85 - 36,14
10	173	neg. prädiktive Wahrscheinlichkeit	94,5%	95%-CI [%]: 90,18 - 97,34

Tabelle 8: Diagnostische Treffsicherheit der subjektiven Einschätzung des Arztes basierend auf der klinischen Symptomatik (N=375)

Die negative prädiktive Wahrscheinlichkeit von 94,5% bedeutet, dass immerhin 5,5% der TVT bei alleiniger klinischer Beurteilung übersehen werden – und dies sogar für einen Niedrig-Prävalenzbereich wie dem der Hausarztpraxis (Tabelle 8).

3.3.7. Einschluss­symptomatik im Hinblick auf Lungenembolie

Bild 13 zeigt die Verteilung der Einschluss­symptomatik bezüglich Lungenembolie. Der Auswertebogen sieht fünf vorformulierte Kriterien vor und bietet zusätzlich die Möglichkeit, weitere Symptome im Klartext anzugeben:

- Luftnot
- Thoraxschmerzen
- Tachykardie
- Halsvenenstauung
- Rechtsherzbelastung

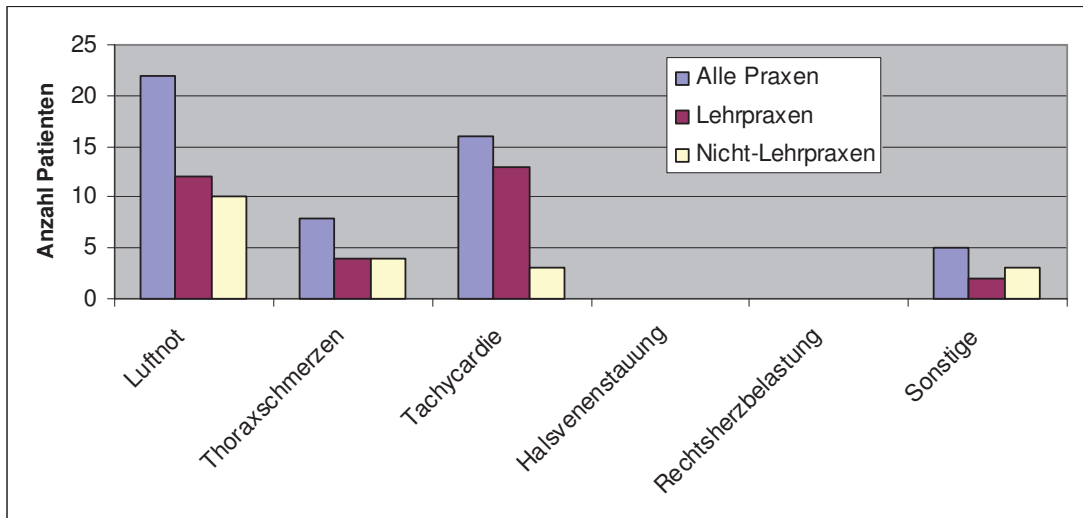


Bild 13: Verteilung der Symptomatik bei LE-Verdacht in absoluten Zahlen (N=395)

In Summe stellen Luftnot (22 Patienten) und Tachykardie (16 Patienten) die Symptomatik-Schwerpunkte der *Lungenembolie-Verdachtsfälle* dar, in geringerem Umfang werden auch Thoraxschmerzen genannt (8 Patienten). Die übrigen beiden Symptome (Halsvenenstauung und Rechtsherzbelastung) wurden bei keinem der LE-Verdachtsfälle berichtet. Im Klartextfeld ‚Andere (bitte angeben)‘ (siehe auch Tabelle 9) werden vier weitere Kriterien aufgeführt (absolute Häufigkeit in Klammern), die nicht als Standardantworten im Fragebogen vorgesehen waren:

- Plötzlich aufgetretener Husten im Zusammenhang mit TVT links (1)
- Dyspnoe (2), in einem Fall progressiv über sechs Wochen
- Zustand nach Lungenembolie (1)
- Thorakales Druckgefühl (1)

Klartextantworten zur Symptomatik bei LE	Berichtet in Zusammenhang mit
plötzl. Aufgetret. Husten im Zusammenhang mit TVT li. prog.Dyspnoe über 6 Wo.	-- mit Tachykardie
Dyspnoe Z.n. LE Thorakales Druckgefühl	-- mit Thoraxschmerzen --

Tabelle 9: Klartextantworten zur Symptomatik der Lungenembolie-Fälle

3.3.8. Verteilung der klinischen Merkmale

Bild 14 gibt einen Überblick über die Verteilung jener klinischen Merkmale, die in die Berechnung des Wells-Scores einfließen. Dargestellt ist die Anzahl der Patienten pro Kategorie. Da auch bei dieser Frage Mehrfachantworten möglich waren, liegt die Summe aller Nennungen (896) weit über der Zahl der Patienten mit TVT-Verdacht.

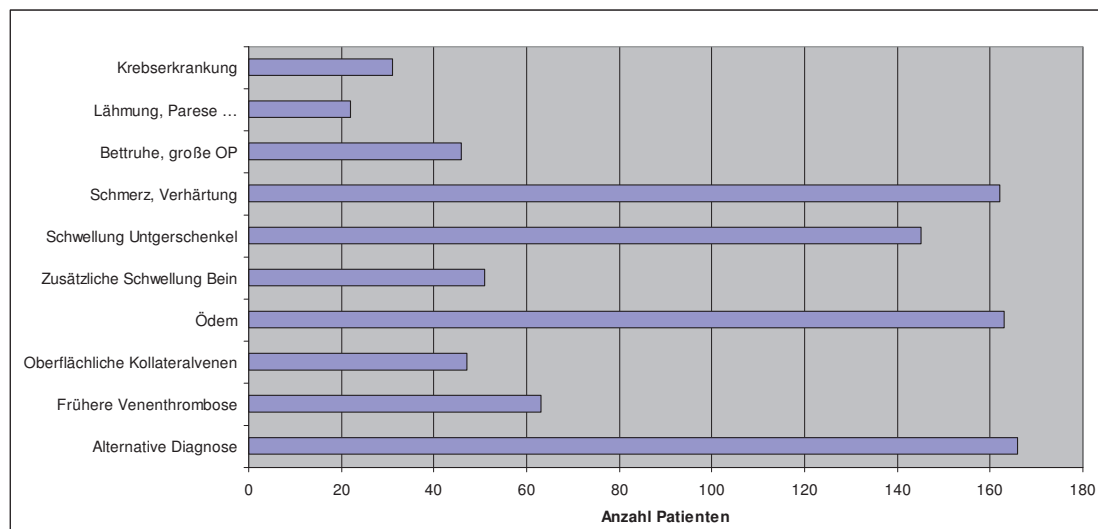


Bild 14: Verteilung der klinischen Merkmale bei allen TVT-Verdachtsfällen (N= 395)

Drei klinische Merkmale treten bezüglich Häufigkeit besonders hervor:

- Schmerz/Verhärtung entlang der Venen (162)
- Schwellung des Unterschenkels > 3cm zur Gegenseite (146)
- Eindrückbares Ödem am symptomatischen Bein (163)

Außerdem fällt eine in der gleichen Größenordnung liegende Zahl an Patienten (166) auf, bei denen eine alternative Diagnose mit gleicher Wahrscheinlichkeit gestellt werden kann. Immerhin war dies damit bei rund 40% der Fälle so.

3.3.9. Auswertung des Wells-Scores

Nach Bearbeitung der für den Wells-Score relevanten klinischen Parameter oblag es dem Arzt, den Wells-Score zu bestimmen. Obgleich für diese Studie nur die Unterscheidung zwischen Wells-Score ≤ 1 und Wells-Score > 1 von Bedeutung ist,

soll im Folgenden die Verteilung des Wells-Score, wie vom Arzt berechnet, dargestellt und erläutert werden.

Bild 15 zeigt die Verteilung: es ergibt sich eine Verteilung mit Schwerpunkt um den Wert 1. Es zeigt sich, dass der Hauptanteil der Verdachtsfälle in den mittleren Risikobereich fällt. Die Werte 0 bis -2 können definitionsgemäß nur auftreten, wenn eine alternative Diagnose ebenso wahrscheinlich ist wie TVT. Überraschend ist dabei die vergleichsweise hohe Anzahl Patienten mit einem Score von -2, da dies bedeutet, dass kein klinisches Symptom festgestellt, aber eine alternative Diagnose mit hoher Wahrscheinlichkeit vermutet wurde. Hier könnte sich die vorgegebene weite Indikationsstellung zum Aufnehmen eines Patienten als Verdachtsfall zeigen.

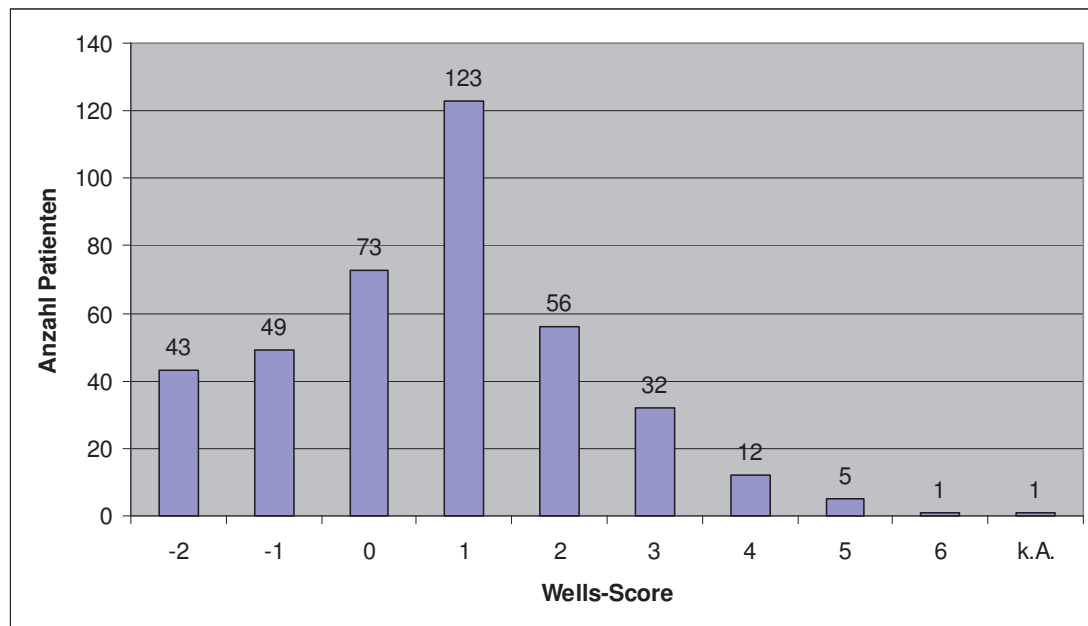


Bild 15: Verteilung des Wells-Score für alle TVT-Verdachtsfälle (N= 395)

Die Verteilung des Wells-Scores aufgeteilt in ≤ 1 und > 1 führt zu folgender Gruppeneinteilung der Verdachtsfälle:

Wells-Score ≤ 1	niedrige TVT-Wahrscheinlichkeit	288 Patienten
Wells-Score > 1	hohe TVT-Wahrscheinlichkeit	107 Patienten

Das folgende Bild 16 zeigt die Auswertung dieser zwei Patientengruppen im Hinblick auf die spätere TVT-Diagnose. Unter den 288 Patienten der Niedrig-Risikogruppe

wurden schließlich 22 gesicherte und 3 wahrscheinliche TVT-Fälle diagnostiziert, in der zahlenmäßig kleineren Hoch-Risikogruppe wurden 37 gesicherte und 6 wahrscheinliche TVT-Fälle registriert.

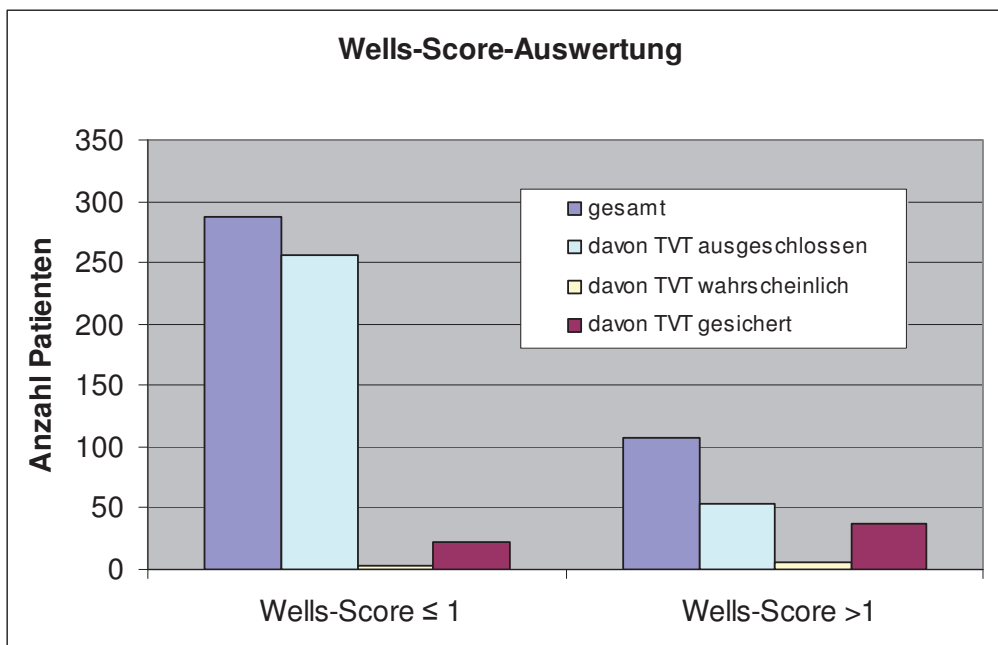


Bild 16: Ergebnis einer späteren TVT-Diagnose für die Gruppen der Hoch- bzw. Niedrigrisiko-Patienten nach Wells (N=378)

Fasst man wie zuvor die gesicherten und die wahrscheinlichen TVT-Fälle zusammen, so ergibt sich die folgende Tabelle 10 hinsichtlich der diagnostischen Treffsicherheit des Wells-Scores zur Erkennung einer TVT:

Wells-Score		Patienten gesamt		378
richtig positiv	falsch positiv	Spezifität	82,6%	95%-CI [%]: 77,89 - 86,63
43	54	Sensitivität	63,2%	95%-CI [%]: 50,67 - 74,61
falsch negativ	richtig negativ	pos. prädiktive Wahrscheinlichkeit	44,3%	95%-CI [%]: 34,24 - 54,77
25	256	neg. prädiktive Wahrscheinlichkeit	91,1%	95%-CI [%]: 87,15 - 94,16

Tabelle 10: Diagnostische Treffsicherheit des Wells-Score

Die negative prädiktive Wahrscheinlichkeit liegt hier bei 91,1%. Dabei ist in Erinnerung zu rufen, dass die subjektive Einschätzung des Arztes eine NPW von 94,5% hatte. Allerdings sind die beiden Kollektive dieser Berechnungen leicht unterschiedlich: von 375 bzw. 378 Patienten sind 370 identisch. Eine Berechnung für

diese identischen 370 Patienten beeinflusst die NPW jedoch nur minimal hinter dem Komma (hier nicht dargestellt).

Damit ist das subjektive Arzturteil sogar leicht besser als der Wells-Score allein – wobei sich die Konfidenzintervalle breit überschneiden, sodass auch noch von einem zufälligen Unterschied ausgegangen werden kann.

3.3.10. Ergebnisse der D-Dimer-Tests

Insgesamt wurden im Rahmen dieser Studie 364 D-Dimer-Tests durchgeführt. Dies sind deutlich mehr, als nach dem Algorithmus zu erwarten war. Erklärt wird dies dadurch, dass die Ärzte den Test auch bei den Patienten der Hochrisiko-Gruppe – wider den Algorithmus – teilweise anwendeten.

Damit wurden mehr als 92% der TVT-Verdachtsfälle erfasst. Die verbleibenden 8% erhielten keinen D-Dimer-Test, da entweder die Einverständniserklärung des Patienten fehlte (0,8%), eine Antikoagulantientherapie bestand (0,5%, siehe auch Ausschlusskriterien in Kapitel 3.2.3) oder weil eine gesicherte TVT-Diagnose keine therapeutischen Konsequenzen gehabt hätte (2,3%). Für die verbleibenden 17 TVT-Fälle (4,3%) ohne D-Dimer-Testergebnis wurde auf einen D-Dimer-Test – dem Algorithmus folgend – verzichtet, da diese Patienten alle der Hochrisikogruppe angehören.

Bild 17 zeigt die Verteilung der Ergebnisse der D-Dimer-Tests. Erwartungsgemäß lieferte der überwiegende Teil ein negatives Ergebnis (63%), während 37% positiv ausfielen. Ein einziges unklares D-Dimer-Ergebnis kann als vernachlässigbar angesehen werden (<1%), dieser Test wird im Folgenden nicht berücksichtigt.

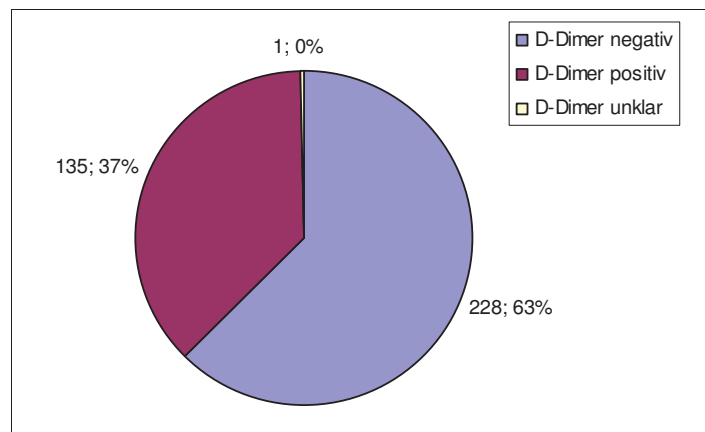


Bild 17: Verteilung der D-Dimer-Test-Ergebnisse (N=364)

Die Kennzahlen zur diagnostischen Treffsicherheit des *D-Dimer-Tests allein* sind in der folgenden Tabelle 11 dargestellt. Ausgewertet wurden hierfür 348 D-Dimer-Tests, da für 15 der 364 getesteten Patienten keine Aussage über die TVT-Diagnose vorlag und 1 Test unklar ausfiel.

D-Dimer		Patienten gesamt	348	
richtig positiv	falsch positiv	Spezifität	72,5%	95%-CI [%]: 66,99 - 77,56
50	80	Sensitivität	87,7%	95%-CI [%]: 76,31 - 94,90
falsch negativ	richtig negativ	pos. prädiktive Wahrscheinlichkeit	38,5%	95%-CI [%]: 30,07 - 47,39
7	211	neg. prädiktive Wahrscheinlichkeit	96,8%	95%-CI [%]: 93,49 - 98,69

Tabelle 11: Diagnostische Treffsicherheit des D-Dimer-Tests (ohne Unterstützung durch klinische Vortest-Wahrscheinlichkeit, N=348)

Wie erwartet ergeben sich relativ schlechte Werte für die Spezifität und die positive prädiktive Wahrscheinlichkeit, da der Test nicht für die Diagnose einer TVT, sondern für deren Ausschluss geeignet ist. Mit einer negativen prädiktiven Wahrscheinlichkeit von 96,8% gelang dieser Ausschluss zwar besser als mittels des subjektiven Arzturteils (94,5%) und mittels des Wells-Scores allein (91,1%), jedoch wurden damit allein angewendet auch noch 3% der TVT-Fälle übersehen. Betrachtet man das Konfidenzintervall, so könnten maximal bis fast 7 von 100 Patienten sogar übersehen werden. Bei der Bewertung der Ergebnisse ist wiederum einschränkend zu berücksichtigen, dass der Berechnung für die diagnostische Treffsicherheit mittels D-Dimer-Test allein ein leicht abweichendes Patientenkollektiv zugrunde liegt.

3.3.11. Ergebnisse der Kombination von Wells-Score und D-Dimer-Test bei Anwendung des vorgegebenen Algorithmus (Primäre Studienfrage)

Die Kernfrage dieser Studie beinhaltete, die diagnostische Treffsicherheit des Wells-Scores in Kombination mit einem D-Dimer-Test unter den Bedingungen hausärztlicher Versorgung in Deutschland zu bestimmen. Dies sollte nach dem vorgegebenen Algorithmus (s. Methodik) geschehen.

Für die Beantwortung dieser Fragestellung ist - dem Algorithmus entsprechend – das Ergebnis des D-Dimer-Tests nur für die Gruppe der Niedrig-Risiko-Patienten (Wells-Score ≤ 1) von Bedeutung. Die Ergebnisse hierzu sollen im Folgenden dargestellt werden. Es ist also ein etwas anderes Ergebnis als das im vorigen Kapitel dargestellte zu erwarten, da dort alle D-Dimer-Testergebnisse als Grundlage zur Beurteilung des Tests ohne Zuhilfenahme weiterer Kriterien angenommen wurden.

Die hingegen jetzt vorgestellte Auswertung entspricht dem gewählten Algorithmus von primär klinischer Risikoabschätzung mittels Wells-Score plus Einsatz des D-Dimer-Tests zum Ausschluss einer TVT nur im so klinisch definierten Niedrigrisiko-Bereich der Patienten. Das Ergebnis ist in Bild 18 dargestellt. Wie zu erwarten, finden sich auch in der Gruppe der Niedrig-Risikopatienten solche mit positivem D-Dimer-Test. Der Anteil D-Dimer-positiver Patienten ist in dieser Gruppe mit 84 von 288 immerhin noch in der Größenordnung von 30%. Darin sind allerdings – wie dann die weitergehende Diagnostik nach vorgegebenem Algorithmus zeigte – 61 falsch positive Testergebnisse enthalten.

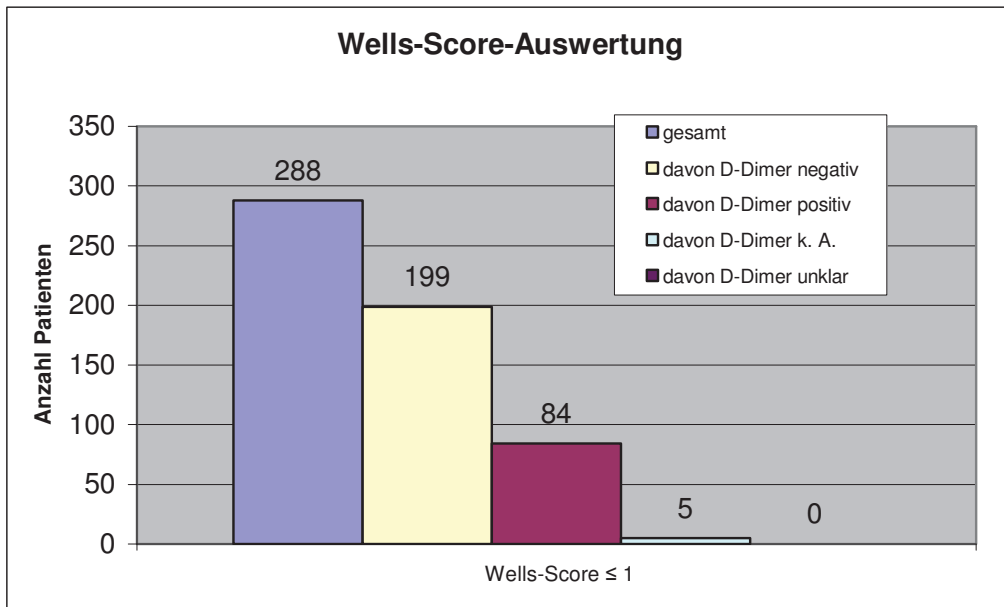


Bild 18: Verteilung des D-Dimer-Testergebnisses für die Gruppe der Niedrigrisiko-Patienten nach Wells (N=288)

Tabelle 12 zeigt für die Niedrig-Risikogruppe die Verteilung des Outcomes aller TVT-Verdachtsfälle (gesichert, wahrscheinlich, ausgeschlossen) unter Berücksichtigung des D-Dimer-Test-Ergebnisses:

Wells Score ≤ 1	TVT gesichert	TVT wahrscheinlich	TVT ausgeschlossen	TVT k. A.
D-Dimer positiv	18	3	61	2
D-Dimer negativ	2	0	192	5
D-Dimer k. A.	2	0	3	0

Tabelle 12: Ergebnisse der D-Dimer-Tests in Abhängigkeit vom Diagnostischen Outcome nach 6 Wochen (N=288)

Die hohe Zahl positiver D-Dimer-Test-Ergebnisse ohne TVT-Befund unterstreicht nochmals deutlich die bereits einleitend dargelegte Erkenntnis, dass sich der D-Dimer-Test allein nicht zur Diagnose einer TVT eignet.

Da der Algorithmus im hausärztlichen Alltag aber auf alle Verdachtsfälle, nicht nur auf die im Niedrig-Risiko-Bereich nach Wells Score anzuwenden ist, muss sich eine adäquate Auswertung mit Bezug zur primären Studienfrage auch auf alle Verdachtsfälle beziehen. Im Folgenden sollen die diagnostischen Kennwerte bei

Anwendung des vorgegebenen Algorithmus für das gesamte auswertbare Patientenkollektiv dargestellt werden.

Von den insgesamt 395 Verdachtsfällen mussten 17 Patienten ausgeschlossen werden, da kein Follow-up-Ergebnis vorlag, des weiteren wurden 5 Patienten der Niedrigrisiko-Gruppe nicht berücksichtigt, da für diese kein D-Dimer-Testergebnis vorlag, ebenso drei weitere Patienten, für die keine subjektive klinische Beurteilung durch den Arzt erfolgte. Es ergibt sich damit ein Patientenkollektiv von 370 Verdachtsfällen.

Das Ergebnis ist in der folgenden Tabelle dargestellt (Tabelle 13):

Studien-Algorithmus ¹⁾		Patienten gesamt		
richtig positiv	falsch positiv	370		
62	115	Spezifität	62,4%	95%-CI [%]: 56,7 - 67,9
falsch negativ	richtig negativ	Sensitivität	96,9%	95%-CI [%]: 89,1 - 99,5
2	191	pos. prädiktive Wahrscheinlichkeit	35,0%	95%-CI [%]: 28,0 - 42,5
		neg. prädiktive Wahrscheinlichkeit	99,0%	95%-CI [%]: 96,3 - 99,8

¹⁾ Studien-Algorithmus: Wells-Score und ggfs. D-Dimer-Test und/oder KUS

Tabelle 13: Diagnostische Treffsicherheit von Wells-Score in Kombination mit D-Dimer-Test (N=370)

Die negative prädiktive Wahrscheinlichkeit beträgt 99%. Damit kann festgehalten werden, dass das hier untersuchte Vorgehen nach Algorithmus nur 1% der TVT übersehen lässt. Bei Berücksichtigung des Konfidenzintervalles wären es maximal 4 von 100 und minimal keiner.

3.3.12. Gegenüberstellung der diagnostischen Treffsicherheit bei den unterschiedlichen zuvor dargestellten Ansätzen (sekundäre Studienfrage)

Die in den vorigen Kapiteln hergeleiteten Kennwerte für die diagnostische Treffsicherheit basieren - wie dargestellt - auf geringfügig unterschiedlichen Patientenkollektiven. Begründet ist dies darin, dass nicht immer zu allen Patienten alle Angaben auch vorlagen. Um aber einen adäquaten Vergleich – die sekundäre Frage der Studie (Überlegenheit des Algorithmus) – zu machen, müssen sich alle Daten auf das identische Kernkollektiv von Patienten beziehen, also auf die

Patienten, für die alle Daten für die Berechnung in den jeweils verglichenen Kollektiven vorhanden waren. Dies war für 370 der 395 Verdachtsfälle der Fall. Auszuschließen waren, wie auch zuvor, 17 Patienten ohne Follow-up, 5 Patienten der Niedrig-Risiko-Gruppe ohne D-Dimer-Testergebnis sowie 3 Patienten ohne subjektive klinische Einschätzung durch den behandelnden Arzt.

Zum Vergleich der Ergebnisse sind im folgenden Bild die Kennwerte für die diagnostische Treffsicherheit für dieses identische Patientenkollektiv dargestellt – dies im Vergleich für a) den untersuchten Algorithmus, b) die subjektive klinische Treffsicherheit durch den Arzt sowie c) das Vorgehen mittels Wells-Score allein. Es zeigt sich (Bild 19) eine Überlegenheit des Algorithmus sowohl im Vergleich zu der alleinigen Anwendung des Wells-Scores als auch der subjektiven klinischen Beurteilung durch die Hausärzte, die ihre Patienten ja mehrheitlich gut kannten, also zusätzlich noch die Interpretation der Wertigkeit von vorgebrachten Symptomen bei der Bildung eines klinischen Urteils zur Verfügung hatten.

Studien-Algorithmus ¹⁾		Patienten gesamt		
richtig positiv	falsch positiv	370	Spezifität	62,4% 95%-CI [%]: 56,7 - 67,9
62	115	Sensitivität	96,9%	95%-CI [%]: 89,1 - 99,5
falsch negativ	richtig negativ	pos. prädiktive Wahrscheinlichkeit	35,0%	95%-CI [%]: 28,0 - 42,5
2	191	neg. prädiktive Wahrscheinlichkeit	99,0%	95%-CI [%]: 96,3 - 99,8

¹⁾ Studien-Algorithmus: Wells-Score und ggfs. D-Dimer-Test und/oder KUS

Subj. Einschätzung d. Arztes		Patienten gesamt		
richtig positiv	falsch positiv	370	Spezifität	55,9% 95%-CI [%]: 50,1 - 61,5
55	135	Sensitivität	85,9%	95%-CI [%]: 75,0 - 93,4
falsch negativ	richtig negativ	pos. prädiktive Wahrscheinlichkeit	29,0%	95%-CI [%]: 22,6 - 36,0
9	171	neg. prädiktive Wahrscheinlichkeit	95,0%	95%-CI [%]: 90,7 - 97,7

Wells-Score		Patienten gesamt		
richtig positiv	falsch positiv	370	Spezifität	82,4% 95%-CI [%]: 77,6 - 86,5
41	54	Sensitivität	64,1%	95%-CI [%]: 51,1 - 75,7
falsch negativ	richtig negativ	pos. prädiktive Wahrscheinlichkeit	43,2%	95%-CI [%]: 33,0 - 53,7
23	252	neg. prädiktive Wahrscheinlichkeit	91,6%	95%-CI [%]: 87,7 - 94,6

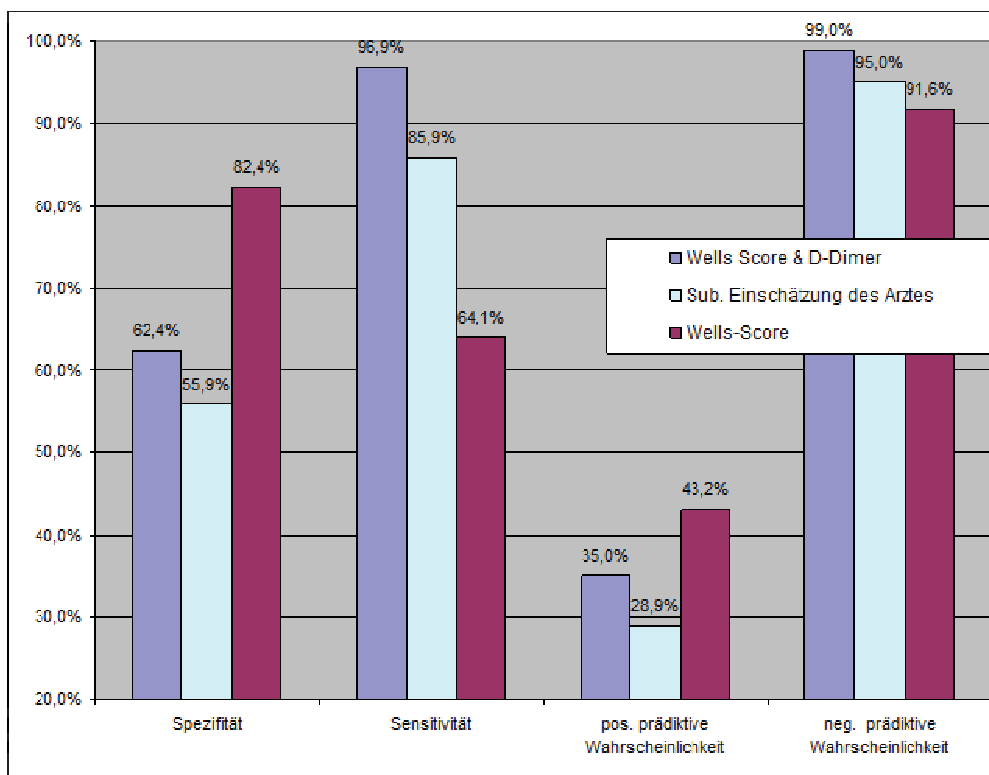


Bild 19: Vergleichende Darstellung der diagnostischen Treffsicherheit zum Ausschluss einer TVT bei verschiedenen Vorgehensweisen („Wells Score & D-Dimer“ entspricht dem vorgegebenen Studien-Algorithmus) (hier immer N=370)

Es ist darauf hinzuweisen, dass sich die Konfidenzintervalle zwischen Algorithmus und subjektivem klinischem Urteil, wenn auch nur gering, überschneiden – und damit der Unterschied in den NPW dem Zufall geschuldet sein kann. Die Unterschiede zwischen „Algorithmus“ und „Wells Score allein“ hingegen überschneiden sich nicht.

3.3.13. Quantifizierung des Vorteils für Patient und Versicherungsgemeinschaft

Aufgrund der Studienergebnisse und bei Kenntnis der anderen Studien mit ähnlichem Ergebnis, selbst wenn diese in anderen Settings angefertigt wurden, muss man davon ausgehen, dass der Ausschluss einer TVT mittels des hier untersuchten Algorithmus erfolgen sollte.

Zusätzlich lässt sich aufgrund der Ergebnisse ein Einsparungspotenzial in Bezug auf den Umfang der erforderlichen weiterführenden Diagnostik durch die Anwendung des vorgeschlagenen Verfahrens von Wells-Score und D-Dimer-Test in der Hausarztpraxis abschätzen.

Es ergeben sich einerseits Vorteile für den einzelnen Patienten, wenn sich durch das vorgeschlagene Verfahren zum Beispiel Ultraschalluntersuchungen vermeiden lassen. Neben dem offensichtlichen Zeitgewinn ist auch die geringere psychische Belastung hervorzuheben.

Zum anderen wird die Gemeinschaft der Versicherten durch die Reduktion der weiterführenden Diagnostik finanziell entlastet. Geht man davon aus, dass im realen Praxisalltag alle Patienten der Niedrig-Risikogruppe einer Ultraschall-Sonographie zugeführt würden, so ergibt sich bei 194 negativen D-Dimer-Test-Ergebnissen eine gleichgroße Zahl eingesparter Untersuchungen, wenn man dem Algorithmus folgt.

Unter der gleichen Annahme sind die 61 falsch positiven D-Dimer-Test-Ergebnisse in dieser Niedrig-Risikogruppe dem nicht gegenzurechnen, da auch diese Patienten ohne Kenntnis des Wells-Scores bzw. des D-Dimer-Test-Ergebnisses, wenn auch faktisch unnötigerweise, zur Ultraschall-Sonographie überwiesen worden wären.

Damit ergibt sich durch Anwendung des Algorithmus bei höherer Ausschluss-Sicherheit ein Einsparungspotenzial von 49% Ultraschall-Untersuchungen. Bei der Bewertung dieses hohen Einsparungspotenzials ist jedoch zu berücksichtigen, dass einerseits die Einschlusskriterien sehr breit gefasst waren (siehe auch Kapitel Limitationen), zum anderen die der Berechnung zugrunde liegende Annahme einer Ultraschall-Untersuchung für alle Niedrig-Risiko-Patienten den Praxisalltag nur näherungsweise beschreibt. Ein Abweichen von dieser Annahme hat jedoch mit großer Wahrscheinlichkeit eine Zunahme der übersehenen TVT zur Folge – würde also die Sicherheit verringern.

Dem Einsparungspotenzial aufgrund vermiedener Ultraschalluntersuchungen steht der erhöhte Aufwand infolge der D-Dimer-Tests entgegen. Da die Kosten für einen D-Dimer-Test jedoch deutlich unter den Kosten einer Ultraschalluntersuchung liegen und aufgrund der schnellen und unkomplizierten Durchführbarkeit auch keine wesentliche Belastung für den Patienten darstellen, bleibt es bei dem deutlichen Vorteil des vorgeschlagene Verfahrens.

4. Diskussion

Im folgenden Kapitel sollen die eigenen Ergebnisse zusammenfassend bewertet und den Ergebnissen der ebenfalls im Hausarzt-Bereich vorgenommenen Studien von Oudega und Büller gegenübergestellt werden. Die wesentlichen Daten sind in Tabelle 17 zusammengefasst. Der Vergleich mit diesen Studien lässt – bei sonst ähnlichem Setting der Studien – vorsichtige Rückschlüsse auf den Einfluss dann doch unterschiedlicher Randbedingungen im Versorgungssystem der Länder zu, in denen diese Studien durchgeführt wurden. Der Vergleich mit der Studie von Büller erlaubt darüber hinaus die Diskussion der zwei wichtigsten CDR bei ansonsten vergleichbaren Settings.

Wie der Tabelle 14 zu entnehmen ist, unterscheiden sich die Studienkollektive in Bezug auf Geschlechts- und Alterszusammensetzung praktisch nicht. Hingegen gab es einige Unterschiede a) in der relativen Größe der Niedrig-Risikogruppe an allen Verdachtsfällen, b) in der Prävalenz der TVT im Kollektiv der Verdachtsfälle sowie c) bei der Zielgröße, nämlich der NPW.

Obwohl bei allen drei Arbeiten unselektionierte Hausarztpatienten Eingang fanden, war der Anteil der Niedrig-Risiko-Gruppe nach klinischem Score bei Oudega bei etwa 50%, bei Büller über 80% und in der vorliegenden Studie bei 73%. Dies wird an den unterschiedlichen Einschlusskriterien der drei Studien liegen: Während Oudega und Büller drei relativ enge und eindeutige Kriterien für den Einschluss in die Studie formulierten (mindestens eines der drei Symptome: Schwellung, Rötung oder Schmerz in den unteren Extremitäten), wurden die Einschlusskriterien für die vorliegende Studie bewusst sehr breit gefasst, was per se zu einem größeren Anteil von Patienten führt, die dann der Niedrigrisiko-Gruppe zugeordnet werden.

Eine Erklärung für die Differenz zwischen den beiden niederländischen Studien hingegen lässt sich nicht finden – zumal es zwei Studien aus einer identischen Bevölkerung – Niederländer – waren.

Die in der vorliegenden Studie bewusst breiter gewählten Einschlusskriterien sind damit gerechtfertigt, dass in der Versorgungswirklichkeit auch nur mit einem so breiten Einsatz zu rechnen ist, also eine Studie nur so abbilden kann, was an Treffsicherheit zum Ausschluss einer TVT in der Versorgungswirklichkeit mit diesem Algorithmus zu erreichen ist.

Die vorliegende Studie ergab eine Prävalenz von 18,0% unter allen TVT-Verdachtsfällen mit Follow-up-Fragebogen (N=378). Demgegenüber liegt die Prävalenz bei Oudega höher (22,0%), bei Büller hingegen darunter (13,5%). Beide Vergleichsstudien wurden in den Niederlanden durchgeführt, demzufolge scheidet ein Unterschied bezüglich der im Hintergrund stehenden „wahren Prävalenz“, also nicht nur der Prävalenz im Untersuchungskollektiv, aus. Vielmehr spiegelt sich hier wahrscheinlich wieder, dass bei Büller eben 80% der Patienten sich nach Algorithmus im Niedrigrisiko-Bereich befanden – bei Oudega waren es nur 50%.

Aus den unterschiedlichen Prävalenzen von TVT in den Untersuchungsgruppen müssen allein schon unterschiedliche Werte für die negative prädiktive Wahrscheinlichkeit (NPW) resultieren – einmal vorausgesetzt alle anderen Bedingungen wären identisch.

Allein diesen Faktor betrachtend würde die negative prädiktive Wahrscheinlichkeit in der Studie von Büller – mit niedrigster Prävalenz (13,5%) – am höchsten zu erwarten sein; gefolgt von der NPW der vorliegenden Studie (Prävalenz 18%), und danach würde die der Studie von Oudega (Prävalenz 22%) stehen. Tabelle 14 ist jedoch die Reihenfolge Düsseldorf – Büller – Oudega zu entnehmen.

Allerdings ist auch festzustellen, dass die Werte für die NPW sehr dicht zusammen liegen, so dass man von einem näherungsweise identischen Ergebnis – trotz unterschiedlicher Prävalenz in den Untersuchungsgruppen – ausgehen kann.

Dennoch lohnt es sich, nach weiteren Erklärungen der Unterschiedlichkeit in den Ergebnissen der NPW zu schauen: Betrachtet man die verwendeten Algorithmen – also das „Messinstrument“ in den drei Studien -, so sieht man, dass bei Oudega und in der vorliegenden Studie der gleiche Score – nämlich der Wells-Score – verwendet

wurde, wenn auch mit leicht unterschiedlichen Cut-off-Werten. In der Studie von Büller hingegen wurde ein anderer Score und damit ein anderer Algorithmus verwendet.

Damit sind am besten vergleichbar die Studie von Oudega und die aus Düsseldorf. Hier wären so betrachtet identische NPW zu erwarten; sie lagen bei Oudega bei 98,6%, in Düsseldorf bei 99,0%; also faktisch identisch. Da jedoch (s. o.) die Prävalenz der TVT in der Untersuchungsgruppe in Düsseldorf höher war als bei Oudega (18% vs. 13,5%), wäre ein eher noch besseres Ergebnis bei der NPW bei Oudega zu erwarten gewesen.

	Oudega Cut-off ≤1	Oudega Cut-off ≤0	Büller	Düsseldorf
Referenz-Nr. im Literatur-Verzeichnis				
Patientenzahl	1295	1295	997	395
Prozentsatz männlich	36%	36%	37%	34%
Durchschnittsalter	60	60	58	61
Standardabweichung	17	17	17	17
TVT-Fälle insgesamt	289	289	134	68
TVT-Prävalenz unter allen Verdachtsfällen	22,0%	22,0%	13,5%	18,0%
Patientenzahl NRG	ca. 668	507	852	288
Anteil der NRG am Gesamtkollektiv	ca. 50%	39%	86%	73%
TVT-Fälle in der NRG	ca. 88	61	82	25
Neg. prädiktive Wahrscheinlichkeit	ca. 87,2%	88,0%	90,4%	91,3%
TVT-Prävalenz in der NRG	ca. 13%	12,0%	9,6%	8,7%
NRG & D-Dimer negativ	Wells ≤1 bzw. ≤0		Oudega ≤3	Wells ≤1
Anzahl der Patienten	274	222	500	194
Anteil dieser Gruppe an der NRG	ca. 41%	43,8%	58,7%	69,1%
davon mit TVT	8	5	7	2
Sensitivität	97,2%	98,3%	91,5%	91,3%
Spezifität	26,4%	21,6%	64,0%	75,9%
neg. prädiktive Wahrscheinlichkeit	97,1%	97,8%	98,6%	99,0%
Negative Likelihood Ratio	0,11	0,08	0,13	0,11
% der übersehenen TVT	2,90%	2,20%	1,40%	1,03%

(NRG: Niedrig-Risiko-Gruppe)

Tabelle 14: Vergleich wesentlicher Parameter und Ergebnisse der Studien von Oudega und Büller mit der vorliegenden Studie

Das letztlich wichtigste Ergebnis der vorliegenden Studie ist, dass die negative prädiktive Wahrscheinlichkeit im Hinblick auf die Vorhersage einer TVT für die Kombination von Wells-Score ≤ 1 und D-Dimer-Test erstens mit 99,0% (95%-KI: 96,3%-99,8%) sehr hoch liegt und zweitens in dem Bereich liegt, der auch in zwei anderen, ausländischen Studien aus dem Hausarztbereich gefunden wurde.

Damit ist die Sicherheit, mit einem solchen Vorgehen keine TVT zu übersehen, sehr hoch: 1 Patient von Hundert bzw. im besten Fall keiner, im schlechtesten Fall 4 würden übersehen.

Dies ist insbesondere auch im Vergleich mit dem subjektiven klinischen Urteil der Hausärzte zu sehen – also dem üblichen Vorgehen. Hier lag der NPW-Wert nur bei 95,0% (95%-KI: 90,7%-97,7%). Hierbei werden also 5 Patienten von 100, im besten Fall 2, im ungünstigsten 9 übersehen.

Es liegt nahe, das Vorgehen nach Algorithmus zukünftig zu wählen, selbst wenn sich die beiden 95%-Konfidenzintervalle leicht überlappen. Hierzu interpretierend ist einzubringen, dass die Ärzte aufgrund der Nutzung des Algorithmus wahrscheinlich zunehmend gelernt hatten, diesen bei ihrem subjektiven klinischen Urteil schon „mitzudenken“. Damit aber wäre das klinische Urteil bei den hier teilnehmenden Ärzten tendenziell besser als bei ungeschulten Ärzten, wodurch sich ein besseres NPW-Ergebnis ergäbe. Es liegt also nahe, dass der Unterschied zwischen Algorithmus-Vorgehen und üblichem klinischem Vorgehen in der Realität größer ist, also der hier untersuchte Algorithmus noch überlegener ist als es die beiden ermittelten NPW-Werte wiedergeben.

Diesen anzunehmenden realen Unterschied zu klären, wäre nur durch eine randomisierte Studie möglich gewesen, in der eine Arztgruppe den Algorithmus zur Verfügung gestellt bekommen hätte, die andere ohne diesen hätte arbeiten müssen. Da dies jedoch ethisch nicht vertretbar war, schied ein solches Studiendesign aus. Zudem ist darauf hinzuweisen, dass das rein klinische Vorgehen deutlich mehr weiterführende Diagnostik zur Folge hat.

Das zweite wichtige Ergebnis ist, dass das untersuchte Vorgehen mittels eines Algorithmus bestehend aus klinischen Kriterien in Kombination mit einem D-Dimer-Test auch in den Studien, die in einem vergleichbaren Setting (Hausarztpraxen in den Niederlanden) durchgeführt wurden, sich jeweils als vergleichbar sicher erwies (s. weiter oben in Diskussion und in Literaturüberblick in Kapitel 2).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zusammen genommen mit denen vergleichbarer Untersuchungen legen sehr nahe, dass ein Algorithmus-gestütztes Vorgehen dem subjektiven klinischen Urteil allein überlegen ist: Nur 1% gegenüber 5% der Patienten mit TVT werden übersehen. Es erscheint daher an der Zeit, den D-

Dimer-Test in der ambulanten Versorgung auch als abrechenbare Leistung zuzulassen.

4.1. Limitationen und Stärken

Die Rekrutierung der Praxen erbrachte am Schluss nur eine Teilnahme von 38 Praxen aus einem Pool von 148 angesprochenen. Damit ist von einer hohen Selektion in der Teilnehmerschaft auszugehen. Dies findet sich aber in sehr vielen Studien, zumindest in jenen, die ambulant durchgeführt werden: Der Aufwand ist nicht niedrig, die Honorierung fehlt ganz oder ist nicht annähernd adäquat zum Aufwand bei wissenschaftlichen Studien. Diese Selektion hätte dann einen Einfluss auf das Ergebnis, wenn man unterstellt, dass die Ärzte, die nicht teilgenommen haben, eine klinische Beurteilung, wie sie für die Anwendung des Wells-Scores notwendig ist, deutlich schlechter vornehmen würden. Allerdings ist dies dann erst recht für die reine Anwendung des subjektiven klinischen Urteils zu unterstellen, so dass die Differenz zwischen Algorithmus-geleitetem Vorgehen und rein klinischem Beurteilen erhalten bliebe, eventuell sogar größer sein könnte.

Auf die bewusst breit gehaltenen Einschlusskriterien ist schon mehrmals eingegangen worden: Dies wird nicht als Limitation, sondern als Stärke der Studie gesehen. Nur so wird abgebildet, wie in der Versorgungswirklichkeit in der Bandbreite von Entscheidungen gehandelt wird. Damit aber wird die Sicherheit des Ausschlusses einer TVT mittels des untersuchten Algorithmus sehr versorgungsnah untersucht und beantwortet.

Auf die Limitation, dass eine randomisierte kontrollierte Studie den Unterschied in den NPW zwischen subjektivem klinischem Urteil und Algorithmus-geleitetem Vorgehen besser hätte untersuchen lassen, ist im Text schon hingewiesen worden. Die ethische Begründung, warum – angesichts zweier positiver Studien aus dem Hausarztbereich – nicht so verfahren werden konnte, ist ebenfalls gegeben worden.

5. Zusammenfassung

Die Verbesserung der diagnostischen Treffsicherheit bei der Erkennung einer tiefen Beinvenenthrombose in der Hausarztpraxis ist ein Thema von besonderem Interesse: Das Problem besteht im Wesentlichen darin, dass inzwischen bekannt ist, dass eine TVT allein auf Basis der klinischen Untersuchung und der Anamnese nicht sicher auszuschließen ist, die TVT aber erhebliche Komplikationen nach Häufigkeit (postthrombotisches Syndrom) oder Folgeschwere (Lungenembolie) aufweisen kann. Die heute auch ambulant als bedside-Test handhabbare Bestimmung des D-Dimer sowie die im Ausland erprobten klinischen Algorithmen sind hier zusätzliche Hilfsmittel, die in dieser Situation weiter zu helfen scheinen. Allerdings lassen sich diagnostische Algorithmen – der Wells Score ist der am besten untersuchte - in ihren Outcome-Ergebnissen nicht unbedingt auf ein anderes Land mit anderer Versorgungsstruktur und anderer Medizinkultur – und damit Selektion der Patienten, die den Arzt aufsuchen – übertragen.

Der Literaturüberblick zu derartigen Algorithmen zeigt, dass es inzwischen zahlreiche Studien für das Klinik-Umfeld gibt, die Erkenntnisse in der hausärztlichen Praxis jedoch eher gering sind (drei vergleichbare Studien).

Die primäre Frage der vorgelegten Studie ist, ob die Kombination des Wells-Scores zusammen mit einem gezielten D-Dimer-Test und gegebenenfalls gezielter KUS (letzteres in der Hoch-Risiko-Gruppe nach Score) unter den Bedingungen deutscher Hausarztpraxen ausreichend sicher TVT-Fälle ausschließen lässt. Zusätzliche Frage war, ob ein solches Vorgehen dem klinisch-subjektiven Urteil überlegen ist.

An der Studie nahmen 38 Praxen mit 58 Ärzten teil, die über 18 Monate konsekutiv alle TVT-Verdachtsfälle einschlossen und über 6 Monate alle Verdachtsfälle beobachteten. Dabei wurden 395 Verdachtsfälle mit schließlich 68 gesicherten oder hoch wahrscheinlichen TVT-Fällen gefunden.

Der Einsatz des Algorithmus (Wells Score und dann gegebenenfalls Durchführung des D-Dimer-Tests in der sogenannten Niedrig-Risikogruppe nach Wells-Score bzw. KUS in der Hoch-Risiko-Gruppe) zeigte eine sehr gute negative prädiktive

Wahrscheinlichkeit von 99,0% (95%-KI(%): 96,3-99,8). Damit würde nur 1% der TVT-Fälle – minimal 0, maximal 4 – übersehen. Diese sehr gut negative prädiktive Wahrscheinlichkeit (NPW) nach Algorithmus-geleitetem Handeln liegt deutlich besser als das klinische Urteil der beteiligten Hausärzte, die nur eine NPW von 95,0% (95%-KI: 90,7-97,7%) erreichte.

6. Dank

Die vorliegende Studie entstand im Rahmen eines internen Projekts der Abteilung für Allgemeinmedizin am Universitätsklinikum der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Heinz-Harald Abholz, dem ich für die ständige Unterstützung und die vielen wertvollen Anregungen danke. Mein besonderer Dank gilt auch meinen Kollegen Dr. med. Cornelia Schürer-Maly und Herrn Gernot Holtz für die sehr gute Zusammenarbeit bei der Durchführung dieser Studie.

7. Anhang

7.1. Studienfragebogen


	Praxis Nr. : Patienten Nr.: Datum:
	
Abteilung für Allgemeinmedizin Moorenstraße 5 D-40225 Düsseldorf	
Studienfragebogen zum Forschungsprojekt „Tiefe Beinvenenthrombose in der Hausarztpraxis“	
Einschlusskriterien in die Studie:	
„Alle Patienten mit <i>Beschwerden am Bein</i> , bei denen Sie an die Diagnose einer tiefen Beinvenenthrombose denken.“	
1. Der Verdacht auf eine tiefe Beinvenenthrombose bei diesem Patient ergibt sich aus folgendem/n Befund/Befunden (mehrfache Angaben möglich):	
<input type="radio"/> Akut aufgetretenes Spannungs- und Schweregefühl	
<input type="radio"/> Akut ziehende Schmerzen vor allem in Wade, Kniekehle und Oberschenkel	
<input type="radio"/> Akute Rötung im Verlauf der tiefen Beinvenen	
<input type="radio"/> Beschwerden, die bei Hochlagerung des Beines abnehmen	
<input type="radio"/> Einseitige akute Schwellung (Umfangvermehrung) des Beines	
<input type="radio"/> Klinische Zeichen einer Lungenembolie	
<input type="radio"/> Andere (bitte angeben):	
2. Falls der Verdacht auf das Vorliegen einer Lungenembolie besteht, worin begründet sich dieser Verdacht:	
<input type="radio"/> akut auftretende Luftnot mit bestehender oder vorübergegangener Tachypnoe	
<input type="radio"/> plötzliche atemabhängige Thoraxschmerzen	
<input type="radio"/> Tachykardie	
<input type="radio"/> Halsvenenstauung	
<input type="radio"/> Rechtsherzbelastung im EKG	
<input type="radio"/> Andere (bitte angeben):	
3. Angaben zum Patienten	
<input type="radio"/> Männlich <input type="radio"/> Weiblich	
4. Alter: _____(Jahre)	
1	

Bild 20: Studienfragebogen Seite 1

Praxis Nr. :
Patienten Nr.:
Datum:

5. Spontane subjektive Einschätzung der Wahrscheinlichkeit einer TVT: „Ich halte die Diagnose TVT für.....“:

- Sehr wahrscheinlich
- Wahrscheinlich
- Unklar
- Eher unwahrscheinlich
- Sehr unwahrscheinlich

6. Ich kenne den Patienten

- Gar nicht
- Ganz gut
- Sehr gut

7. Welche Risikofaktoren liegen vor (mehrfache Angaben möglich)?

- Langstreckenreise in den letzten 2 Wochen
- Frühere TVT
- Trauma des symptomatischen Beines/Beckens in den letzten 2-3 Wochen
- Immobilisation
- Tumorleiden
- Bekannte Hyperkoagulopathie
(Faktor-V-Leiden Mutation, Faktor C oder S Mangel, Anti-Phospholipid-Syndrom etc.)
- Positive Familienanamnese
- Schwangerschaft/kürzliche Entbindung
- Rechtsherzinsuffizienz
- Andere:

8. Raucher (ja/nein)?

- Raucher
- Nichtraucher
- Ex Raucher

9. Bitte bestimmen Sie nun selbst die sog. Vortestwahrscheinlichkeit nach Wells - basierend auf Anamnese und körperlicher Untersuchung:

Klinisches Merkmal	Score-Punkte
<input type="radio"/> Aktive oder behandelte Krebserkrankung in den letzten 6 Monaten	+1
<input type="radio"/> Lähmung, Parese oder kürzliche Gipsimmobilisation der unteren Extremität	+1
<input type="radio"/> Bettruhe (>3 Tage); große OP (in den letzten 12 Wochen)	+1
<input type="radio"/> Schmerz/Verhärtung entlang der Venen	+1
<input type="radio"/> Schwellung Unterschenkel > 3cm zur Gegenseite	+1
<input type="radio"/> Zusätzliche Schwellung des gesamten Beines bis Oberschenkel	+1
<input type="radio"/> Eindrückbares Ödem am symptomatischen Bein	+1
<input type="radio"/> Oberflächliche (nicht-variköse) Kollateralvenen	+1
<input type="radio"/> Frühere, dokumentierte tiefe Venenthrombose	+1
<input type="radio"/> Falls eine alternative Diagnose ebenso wahrscheinlich wie TVT ist, werden vom Score zwei Punkte subtrahiert.	- 2

(mögliche Alternativdiagnosen: Thrombophlebitis, Erysipel, Lymphödem, posttraumatische Schwellung, Muskelfaserriss, Baker-Zyste, Acrodermatitis atrophicans, posttrombotisches Syndrom)

Klinische Wahrscheinlichkeit (KW) für TVT (hier obig addierte Punkte angeben): _____

Bild 21: Studienfragebogen Seite 2

Praxis Nr. :
Patienten Nr.:
Datum:

10. Vorgehensweise in Abhängigkeit vom Ergebnis des Wells Score

- Bei Verdacht auf eine Lungenembolie keine D-Dimer-Bestimmung, sondern klinische Abklärung der Lungenembolie
- Patient mit hoher klinischen Wahrscheinlichkeit für TVT (**Wells Score >1**) erhält weitere apparative Diagnostik
Für diese Patienten endet dieser Fragebogen hier, die Dokumentation geht mit dem Follow-Up Fragebogen nach 6 Wochen (\pm 2 Wo.) weiter.
- Patient mit niedriger klinischen Wahrscheinlichkeit (**Wells Score \leq 1**) erhält einen D-Dimer-Test

11. Wurde ein D-Dimer-Test durchgeführt?

- Ja
- Nein, wegen fehlender Einverständniserklärung
- Nein, wegen bestehender Antikoagulationstherapie
- Nein, weil eine gesicherte Diagnose keine therapeutische Konsequenzen gehabt hätte (z.B. fortgeschrittener konsumierender Erkrankung),
bitte angeben was: _____

12. Ergebnis des D-Dimer-Tests

- D-Dimer-Test positiv
- D-Dimer-Test negativ

Bild 22: Studienfragebogen Seite 3

7.2. Follow-up-Fragebogen

Praxis Nr. :
Patienten Nr.:
Datum:

Follow-up Fragebogen nach 6 Wochen (± 2 Wochen)

Algorithmus zur Primärdiagnostik der TVT

```

graph TD
    Start[Patient mit Verdacht auf TVT] --> Wells[Klin. Vortest-Wahrscheinlichkeit (Wells Score)]
    Wells --> Geringe[geringe klin. Wahrscheinlichkeit (Wells Score <= 1)]
    Wells --> Mittlere[mittlere bis hohe klin. Wahrscheinlichkeit (Wells Score > 1)]
    
    Geringe --> D-Dimer[D-Dimer-Test]
    D-Dimer --> KeineTVT5[keine TVT (5)]
    D-Dimer --> KeineTVT4[keine TVT | keine serielle Ultraschall (KUS) (4)]
    
    Mittlere --> KUS[Ultraschall (KUS)]
    KUS --> Therapie4[Therapie | D-Dimer-Test (4)]
    KUS --> KeineTVT3[keine TVT (3)]
    
    Therapie4 --> KeineTVT2[keine TVT (2)]
    Therapie4 --> KeineTVT7[keine TVT | keine TVT (7)]
    
    KeineTVT7 --> Therapie6[Therapie (6)]
    KeineTVT7 --> KeineTVT7_2[keine TVT (7)]
  
```

13. Ergebnis der Diagnostik nach 6 Wochen

- TVT Diagnose **gesichert** (Nachweis einer TVT durch KUS (1 in obiger Abb.))
- TVT Diagnose **gesichert**, weil eine TVT durch serielle KUS nachgewiesen werden konnte. (6)
- TVT Diagnose **gesichert** durch Phlebographie (nicht im obigen Algorithmus dargestellt)
- TVT Diagnose **wahrscheinlich**, weil Wells Score > 1 bei neg. KUS/Phlebographie aber pos. D-Dimer (serielle KUS indiziert) (2)
- TVT **ausgeschlossen**, weil Wells Score > 1, aber KUS und D-Dimer negativ (3)
- TVT **ausgeschlossen**, weil Wells Score <= 1, D-Dimer positiv, aber KUS negativ (4)
- TVT **ausgeschlossen**, weil Wells Score <= 1 und D-Dimer negativ (5)
- TVT Diagnose **ausgeschlossen**, weil serielle KUS/Phlebographie negativ. (7)
- TVT weiterhin **ausgeschlossen**, weil keine Entwicklung zusätzlicher klinischer Symptomatik bei gleichzeitig niedrigem Wells Score und negativem D-Dimer. (wie nach 6 Wochen). (5)

14. Ist im weiteren Verlauf eine Lungenembolie aufgetreten:

Nein Ja Wenn ja, nach wie vielen Tagen? Tage: _____

15. Durch wen wurde die Diagnose einer TVT mittels technischer Untersuchung gesichert?

- Allgemeinmediziner / hausärztlich tätiger Internist
- Angiologe
- Radiologe
- Sonstige:

16. Ist im weiteren Verlauf doch noch eine TVT aufgetreten?


Nein Ja Wenn ja, nach wie vielen Wochen? Wochen: _____

4

Bild 23: Follow-up-Fragebogen zur klinischen Diagnostik nach sechs Wochen

7.3. Patienten-Einverständniserklärung

Praxis Nr. :
Patienten Nr.:
Datum:


Abteilung für Allgemeinmedizin
Moorenstraße 5
D-40225 Düsseldorf

Forschungsprojekt „Tiefe Beinvenenthrombose in der Hausarztpraxis“

Patient/in: Name:..... Vorname:.....

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Die Abteilung für Allgemeinmedizin der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf führt ein Forschungsprojekt zum Thema „Häufigkeit und diagnostische Treffsicherheit der tiefen Beinvenenthrombose in der Hausarztpraxis“ durch. Wir wollen also herausbekommen, wie häufig dieses Krankheitsbild ist und wie gut es sich diagnostizieren lässt. Die Ergebnisse Studie sollen dazu dienen, die Betreuung von betroffenen Patienten zu verbessern.

Dazu sollen möglichst alle Patienten mit dem Verdacht auf eine tiefe Venenthrombose von ihrem Hausarzt in diese Studie aufgenommen werden. Die Diagnostik und die Behandlung wird – wie sonst auch beim Hausarzt – durchgeführt und dokumentiert. In unserer Studie werden also keine Medikamente oder andere Behandlungen ausprobiert. Ihr Hausarzt wird sie in der gewohnten Art untersuchen und behandeln, hat aber für bestimmte Verdachts-Fälle einen neuen Blutschnelltest zum Ausschluss einer Beinvenenthrombose zur Verfügung, der bisher nur als Test im Krankenhaus angewendet werden konnte.

Alle erhobenen Daten werden streng vertraulich behandelt, d.h. so ausgewertet, dass wir als die Forscher ihren Namen nicht erfahren: Wir bekommen also nicht Ihren Namen von Ihrem Hausarzt, sondern nur eine Patientennummer. Die Ergebnisse des Forschungsprojektes dienen ausschließlich wissenschaftlichen Zwecken.

Einwilligungserklärung zum Datenschutz:

a. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass die erhobenen Daten in Papierform und auf elektronischen Datenträgern dokumentiert werden. Dabei habe ich erfahren, dass für die Forscher mein Name nicht bekannt wird.

b. Ich bin aber darüber aufgeklärt, dass ich jederzeit die Teilnahme an der Untersuchung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten ohne Namensnennung weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies für wissenschaftliche Zwecke erforderlich ist.

c. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie bis zur vollständigen Auswertung aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht.

d. Personenbezogene Daten werden pseudonymisiert, d.h. in Form einer nur meinem Hausarzt bekannten Nummer verschlüsselt und getrennt von meinen Fragebogendaten gespeichert. Die Datei mit den personenbezogenen Daten ist nur von der für die Verarbeitung verantwortlichen Stelle (Abteilung für Allgemeinmedizin) einzusehen und darf nicht an Dritte weitergegeben werden.

Ich habe den vorstehenden Text gelesen und verstanden. Ich erkläre mich mit einer Teilnahme an dem Forschungsprojekt einverstanden.

.....
(Ort) (Datum) (Unterschrift)

5

Bild 24: Patienten-Einverständniserklärung

8. Literatur

1. Adam SS, Key NS, Greenberg CS: D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood* 2009; 113: 2878-2887.
2. Aguilar C, del Villar V: Combined D-Dimer and clinical probability are useful for exclusion of recurrent deep venous thrombosis. *Amer J Hematology* 2007; 82: 41–44.
3. Anderson DR, Wells PS, Stiell I, MacLeod B, Simms M, Gray L, et al.: Management of patients with suspected deep vein thrombosis in the emergency department: Combining use of a clinical diagnosis model with D-Dimer testing. *The Journal of Emergency Medicine* 2000; 19: 225-230.
4. Aschwanden M, Labs, K, Jaennert C, Gehrig A, Jaeger, KA: The value of rapid D-dimer testing combined with structured clinical evaluation for the diagnosis of deep vein thrombosis. *J o Vascular Surgery* 1999; 30: 929-935.
5. Barmer GEK: Arztreport – Auswertung zu Daten bis 2008. Barmer/GEK 2010, Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Bd.1. Asgard Verlag, St. Augustin
6. Bates SM, Kearon C, Crowther M, Linkins L, O'Donnell M, Doukatis J, et al: A diagnostic strategy involving a quantitative latex D-dimer assay reliably excludes deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2003; 138: 787-795.
7. Bucek RA, Koca N, Reiter M, Haumer M, Zontsich Th, Minar E: Algorithms for the diagnosis of deep-vein thrombosis in patients with low clinical pretest probability. *Thrombosis Research* 2002; 105: 43-47
8. Büller HR, ten Cate-Hoek AJ, Hoes AW, Joore MA, Moons KGM, Oudega R, et al.: Safely ruling out deep venous thrombosis in primary care. *Ann Intern Med* 2009; 150: 229-235.
9. Cini M, Legnani C, Cavallaroni K, Bettini F, Palareti G: A new rapid bedside assay for D-dimer measurement (simplify D-Dimer) in the diagnostic work up for deep vein thrombosis [Letter]. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 2681.
10. Cogo A, Lensing AWA, Koopman MMW, Piovella F, Siragusa S, Wells PS, et al.: Compression ultrasonography for diagnostic management with patients with clinically suspected deep vein thrombosis: Prospective cohort study. *BMJ* 1998; 316: 17-20.

11. Constans J, Boutinet C, Salmi LR, Saby JC, Nelzy ML, Baudouin P, et al.: Comparison of four clinical prediction scores for the diagnosis of lower limb deep venous thrombosis in outpatients. *Am J Med* 2003; 115: 436-440.
12. Cornuz J, Ghali WA, Hayoz D, Stoiano R, Depairon M, Yersin B: Clinical prediction of deep venous thrombosis using two risk assessment methods in combination with rapid quantitative D-dimer testing. *Am J Med* 2002; 112: 198–203.
13. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, Folsom AR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: The longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J o Med*, 2004; 117: 19-25
14. Dempfle CE, Zips S, Ergul H, Heene DL: The fibrin assay comparison trial (FACT): evaluation of 23 quantitative D-dimer assays as basis for the development of D-dimer calibrators. FCT study group. *Thromb Haemost* 2001; 85: 671-678.
15. Eichinger S, Heinze G, Jandek LM, Kyrle PA: Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: The Vienna prediction model. *J Am Heart Association* 2010; 121: 1630-1636.
16. Elf JL, Strandberg K, Nilsson C, Svensson PJ: Clinical probability assessment and D-dimer determination in patients with suspected deep vein thrombosis, a prospective multicenter management study. *Thrombosis Research* 2009; 123: 612-616.
17. Fancher TL, White RH, Kravitz RL. *BMJ*: Combined use of rapid d-dimer testing and estimation of clinical probability in the diagnosis of deep vein thrombosis: systematic review. *BMJ* 2004; 329: 821. (doi: 10.1136/bmj.38226.719803.EB; published 21 September 2004)
18. Fischer T: Therapie der tiefen Beinvenenthrombose aus hausärztlicher Sicht. *Z Allg Med* 2004; 80: 1-12.
19. Fischer T, Hähnel A, Schlehahn F, Bauer V, Dresler C: Verdacht auf tiefe Beinvenenthrombose. Diagnostisches Vorgehen an der Schnittstelle zwischen Hausarzt und phlebologischer Schwerpunktpraxis. *Phlebologie* 2004; 2: 23-28.
20. Geersing GJ, Toll DB, Janssen KJM, Oudega R, Blikman MJC, Wijland R, et al.: Diagnostic accuracy and user-friendliness of 5 point-of-care D-dimer tests for the exclusion of deep vein thrombosis. *Clinical Chemistry* 2010; 56: 1758-1766

21. Goodacre S, Sutton AJ, Sampson FC: Meta-analysis: The value of clinical assessment in the diagnosis of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2005; 143: 129-139.
22. Hach-Wunderle: Gefäße --- in: Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J: *Basislehrbuch Innere Medizin*, Urban und Fischer 2004.
23. Haeger K: Problems of acute deep venous thrombosis. The interpretation of signs and symptoms. *Angiology* 1969; 20: 219-23.
24. Hansson PO, Sörbo J, Eriksson H: Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 769-74.
25. Harenberg J: *Tiefe Beinvenenthrombose (TVT)*. Heidelberg 2012.
http://www.umm.uni-heidelberg.de/ag/harenberg/2_patienteninformation/tvt.html
26. Hung KKC, Graham CA, Yim WT, Yam ESF, Cheung NK, Rainer TH: Management of suspected deep venous thrombosis in an emergency medicine ward in Hong Kong. *Hong Kong J Emerg Med* 2011; 18: 13-19.
27. Janssen KJM, van der Velde EF, ten Cate AJ, Prins MH, van Weert HCPM, Stoffers HEJH: Optimisation of the diagnostic strategy for suspected deep-vein thrombosis in primary care. *Thrombosis a Haemostatis* 2011; 105: 154-160.
28. Kearon, C, Ginsberg, JS, Douketis J, Crowther MA, Turpie AG, Bates SM, et al.: A randomized trial of diagnostic strategies after normal proximal vein ultrasonography for suspected deep venous thrombosis: D-dimer testing compared with repeated ultrasonography. *Ann Intern Med.* 2005; 142: 490-496.
29. Kelly J, Hunt BJ: A clinical probability assessment and D-dimer measurement should be the initial step in the investigation of suspected venous thromboembolism. *Chest* 2003; 124: 1116-1119.
30. Kirkwood BR, Sterne JAC: *Essential medical statistics*, Blackwell Science 2003.
31. Kraaijenhagen RA, Piovella F, Bernardi E, Verlato F, Beckers EAM, Koopman MMW, et al.: Simplification of the diagnostic management of suspected deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 907-911.
32. Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *The Lancet* 2010; 376: 2032-39.
33. Lensing AWA, Prandoni P, Brandjes D, Huisman PM, Vigo M, Tomasella G, et al.: Detection of deep vein thrombosis by real-time B-mode ultrasonography. *N Engl J Med* 1989; 320: 342-345.

34. McLachlin J, Richards T, Peterson JC: An evaluation of clinical signs in the diagnosis of deep venous thrombosis. *AMA Arch Surg* 1962; 85: 738-744.
35. Medcalc: Version 12.3.0. Belgien 2012.
http://www.medcalc.org/calc/diagnostic_test.php.
36. Mettler FA: *Klinische Radiologie*. Urban und Fischer 2006.
37. Ministerium für Gesundheit, Emanzipation, Pflege und Alter NRW.
Aktionsprogramm der Landesregierung zur Stärkung der hausärztlichen Medizin und Versorgung in Nordrhein-Westfalen. Düsseldorf 2009;
http://www.mgepa.nrw.de/mediapool/pdf/gesundheits/Aktionsprogramm_Hausaerzte.pdf.
38. N.N. Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie.
Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Angiologie. AMWF online, 2010.
39. Oudega R, Moons KGM, Hoes AW: Limited value of patient history and physical examination in diagnosing deep vein thrombosis in primary care. *Fam Pract* 2005; 22: 86-91.
40. Oudega R, Moons KGM, Hoes AW: Ruling out deep venous thrombosis in primary care. A simple diagnostic algorithm including D-dimer testing. *Thromb Haemost* 2005; 94: 200-5.
41. Payer, L: *Andere Länder, andere Leiden: Ärzte und Patienten in England, Frankreich, den USA und hierzulande*. Campus, Frankfurt/M. 1993.
42. Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al.: The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 1-7.
43. Rylatt DB, Blake AS, Cottis LE, Massingham DA, Fletcher WA, et al.: An immunoassay for human D-Dimer using monoclonal antibodies. *Thromb Res* 1983; 31: 767-778.
44. Schutgens RE, Ackermark P, Haas FJ, Nieuwenhuis HK, Peltenburg HG, Pijlman AH, Pruijm M, Oltmans R, Kelder JC, Biesma DH: Combination of a normal D-dimer concentration and a non-high pretest clinical probability score is a safe strategy to exclude deep venous thrombosis. *J Am Heart Association* 2003; 107: 593-597.
45. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton III LJ: Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585-593.

46. Shields GP, Turnipseed S, Panacek EA, Melnikoff N, Gosselin R, White RH: Validation of the Canadian clinical prediction model for acute venous thrombosis. *Acad Emerg Med* 2002; 9: 561-566.
47. Spencer FA, Emery C, Joffe SW, Pacifico L, Lessard D, Reed g, et al: Incidence rates, clinical profile, and outcomes of patients with venous thromboembolism. The Worcester VTE study. *J Thromb Thrombolysis*. 2009; 28:401-9.
48. Tagelagi M, Elley CR: Accuracy of the Wells rule in diagnosing deep vein thrombosis in primary health care. *New Zealand Med J* 2007; 120: 1-8.
49. Tamariz LJ, Eng J, Segal JB, Krishnan JA, Bolger DT, Streiff MB, et al.: Usefulness of clinical prediction rules for the diagnosis of venous thromboembolism: A systematic review. *Am J Med* 2004; 117: 676-684.
50. Ten Cate-Hoek AJ, Toll DB, Büller HR, Hoes AW, Moons GM, Oudega R, et al.: Cost-effectiveness of ruling out deep venous thrombosis in primary care versus care as usual. *J Thromb and Haemost* 2009; 7: 2042-2049.
51. Tick LW, Ton E, van Voorthuizen T, Hovens MMC, Leeuwenburgh I, Lobatto S, et al.: Practical diagnostic management of patients with clinically suspected deep-vein thrombosis by clinical probability test, compression ultrasonography, and D-dimer test. *Am J Med* 2002; 113: 630-635.
52. De Valois JC, van Schaik CC, Verzijlbergen F, van Ramshorst B, Eikelboom BD, Meuwissen OJAT: Contrast venography: from gold standard to golden backup in clinically suspected deep vein thrombosis. *Eur J Radiol* 1990; 11: 131-7.
53. Van der Velde EF, Toll DB, ten Cate-Hoek AJ, Oudega R, Stoffers HEJH, Bossuyt PM, et al.: Comparing the diagnostic performance of 2 clinical decision rules to rule out deep vein thrombosis in primary care patients. *Ann Fam Med* 2011; 9: 31-36.
54. Van der Velde EF, Wichers IM, Toll DB, van Weert HCPM, Büller HR: Feasibility and accuracy of a rapid point-of-care D-dimer test performed with a capillary blood sample. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1327–30.
55. Wells PS, Anderson PR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al.: Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *The Lancet*. 1997; 350:1795-98.
56. Wells PS, Anderson PR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dryer J, et al.: Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2003; 349:1227-35.

57. Wells PS, Hirsch S, Anderson DR, Lensing AWA, Forster G, Kearon C, et al.: Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345: 1326-30.
58. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AWA, Foster G, Kearon C, et al.: A simple clinical model for the diagnosis of deep vein thrombosis combined with impedance pletysmography: potential for an improvement in the diagnostic process. *J Intern Med* 1998; 243: 15-23.
59. Wells PS, Owen C, Doucette S, Fergusson D, Tran H: Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA* 2006; 295: 199-207.
60. White RH: The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation J Am Heart Association* 2003; 107: I-4 - I-8.