

## Tiefe Beinvenenthrombose – Diagnostik

R. Fries  
M. Böhm

### Deep venous thrombosis – diagnostic

#### Epidemiologie und Risikofaktoren

Eine tiefe Beinvenenthrombose (TVT) wird im unselektionierten Obduktionsgut in etwa 17% der Fälle gefunden (2). Die jährliche Inzidenz in Deutschland wird auf 1–3 Neuerkrankungen pro 1000 Einwohner geschätzt. Es handelt sich also um eine relativ häufige Erkrankung.

Die Entstehung einer TVT wird durch Risikofaktoren begünstigt, die unter die klassische **Virchow-Trias** subsumiert werden können. Es handelt sich hierbei um pathologische Veränderungen der Gefäßwand, der Zusammensetzung des Blutes selbst bzw. um einen pathologisch verlangsamten Blutfluss. TVT-begünstigende **Gefäßwandveränderungen** können bedingt sein durch Trauma, Infektion (Phlebitis), toxisch (Infusion), degenerativ (Alter) oder auch durch Überanstrengung („Thrombose par effort“). Ein **pathologisch verlangsamter venöser Blutfluss** entsteht häufig im Zusammenhang mit einer vorbestehenden Varikose und wird insbesondere durch Immobilisation (Reise oder Krankheit) aber auch eine Rechtsherzinsuffizienz oder lokale Kompression begünstigt. Letztere kann z. B. auftreten im Zuge einer Tumorerkrankung, bei Gravidität, Adipositas, einem Gipsverband oder bei Ausbildung eines so genannten Venensporn (eine flussbehindernde Intimahyperplasie in der Vena iliaca communis sinistra, die durch mechanischen Druck in dem Bereich entstehen kann, in dem die Vene von der Arteria iliaca communis dextra überkreuzt wird).

**Pathologische Veränderungen der Blutzusammensetzung**, die eine Hyperkoagulabilität verursachen, werden als Thrombophilie bezeichnet. Hierbei sind hereditäre von erworbenen Störungen zu unterscheiden. Zu den wichtigsten **hereditären Thrombophilien** zählen die Resistenz gegen aktiviertes Protein C

durch Mutation des Faktor V Leiden, die Prothrombin Mutation (Faktor II), der Protein C- und Protein S-Mangel sowie der Antithrombin (AT) III-Mangel. Wie in **Tab.1** dargestellt gehen die häufiger vorkommenden hereditären Thrombophilien mit einer nur moderaten Erhöhung des relativen Thromboserisikos einher, während die Thrombophilien mit erheblicher Steigerung des Thromboserisikos sehr selten sind (1, 15, 18). Bei der Interpretation der angegebenen relativen Risikowerte ist zu bedenken, dass das absolute jährliche TVT-Risiko, wie oben erwähnt, nur im Promillebereich liegt.

**Thrombophilien** können auf verschiedene Weise auch *erworben* werden. Beim Auftreten von Lupus-Antikoagulans oder Anti-Cardiolipin-Antikörpern und venösen und/oder arteriellen Thrombosen spricht man vom Antiphospholipid-Antikörpersyndrom. Aber auch im Zuge von operativen Eingriffen oder Traumata kann ein thrombophiles Milieu entstehen. Weitere prokoagulatorische Risikofaktoren sind die Gravidität, eine Hormonersatztherapie (insbesondere in Verbindung mit Nikotinabusus) und das Vorliegen einer aktiven malignen Erkrankung. Bei Auftreten einer TVT ohne erkennbare Risikofaktoren kann in etwa 10% der Fälle ein bis dahin nicht bekanntes Malignom diagnostiziert werden (11).

Weitere, weniger gut untersuchte hämostaseologische Konstellationen, die mit einem erhöhten TVT-Risiko einherzugehen scheinen, sind die Erhöhung von Faktor VIII, IX und XI und Fibrinogen sowie eine Hyperhomocysteinämie (erworben oder hereditär).

#### Institut

Medizinische Klinik und Poliklinik, Innere Medizin III (Kardiologie/Angiologie), Universitätskliniken des Saarlandes, Homburg/Saar

#### Korrespondenz

Priv.-Doz. Dr. med. R. Fries · Medizinische Klinik, Innere Medizin III, Universitätskliniken des Saarlandes · 66421 Homburg · Tel.: 06841/162 3016 · Fax: 06841/162 3369 · E-Mail: fries@med-in.uni-saarland.de

eingereicht: 28.2.2003 · akzeptiert: 11.4.2003

#### Bibliografie

Dtsch Med Wochenschr 2003; 128:994–998 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

**kurzgefasst:** Das Auftreten einer tiefen Beinvenenthrombose wird durch Risikofaktoren begünstigt. Dies sind Faktoren, die mit einer pathologischen Veränderung der Gefäßwand (Endothel), des Blutes (hereditäre oder erworbene Thrombophilie) oder einer verlangsamten venösen Flussgeschwindigkeit einhergehen (Virchow-Trias).

## Symptomatik und klinische Befunde

Die akute oder subakute TVT ist im typischen Fall durch eine Zunahme des Beinumfangs mit eindrückbarem Ödem im Bereich des Unterschenkels (Tibiakante) und Knöchels gekennzeichnet. Die betroffene Extremität ist vor allem distal livide verfärbt und es können sich oberflächliche Venen abzeichnen, die als Umgehungskreislauf der tiefen Leitvenen fungieren. Die Patienten berichten über ein Spannungsgefühl und Druckschmerzen im betroffenen Bein. Die Vorstellung bei einem Arzt erfolgt oft erst bei bereits länger bestehender und damit ausgedehnter Thrombose, da geringere Schwellungsbeschwerden insbesondere von älteren Patienten häufig zunächst toleriert und abwartend zur Kenntnis genommen werden.

### Klinische Testverfahren

Verschiedene klinische Zeichen können bei Vorliegen einer TVT positiv sein. Dies gilt für die manuelle Druckschmerzhaftigkeit des Adduktorenkanals und medial der Tibiakante (*Meyer-Druckpunkte*), den Wadendruckschmerz (*Lowenberg-Test*), den Klopf-schmerz der Fußsohle (*Payr-Zeichen*) und den Schmerz bei Dorsalflexion des Fußes (*Hohman-Zeichen*). Die Sensitivität und Spezifität dieser Untersuchungen ist jedoch gering, so dass sie im klinischen Alltag zur Diagnosefindung nur wenig hilfreich sind.

Nach Wells (17) kann durch Ermittlung eines Punktescores die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer TVT abgeschätzt werden (**Tab.2**). Unter Berücksichtigung potenzieller Alternativdiagnosen kann demnach eine Zuordnung der Patienten in Gruppen mit hoher (ca. 80%), mittlerer (ca. 30%) und niedriger (ca. 5%) Wahrscheinlichkeit für die Bestätigung der Verdachtsdiagnose TVT vorgenommen werden. Der klinische Nutzen dieses Systems ist jedoch, abgesehen von dem komplizierten und unübersichtlichen Aufbau, dadurch limitiert, dass sich in der klinischen Praxis nur eine Minderheit der Patienten in der Gruppe mit hoher Diagnosewahrscheinlichkeit befindet (in der zitierten Studie 16%).

## Apparative Diagnostik

### D-Dimere

Ein weiteres Hilfsmittel bei einem Verdacht auf TVT ist die Bestimmung der D-Dimere. D-Dimere sind Spaltprodukte von quervernetztem Fibrin. Sie sind in frischen und im Abbau befindlichen Blutgerinnseln nachweisbar. Ein erhöhter D-Dimer-Spiegel im Plasma findet sich bei Vorliegen einer TVT nahezu regelmäßig. Die Sensitivität der ELISA-Tests (die auch als Schnell-

Tab.1 Prävalenz und relatives Thromboserisiko bei hereditärer Thrombophilie.  
(APC = Aktiviertes Protein C, AT III = Antithrombin III)

Hereditäre Thrombophilien	Prävalenz Normalbevölkerung	Relatives TVT-Risiko
APC-Resistenz (heterozygot)	3–7%	x 3–8
Prothrombin Mutation (Faktor II)	1,2–2,7%	x 2–3
Hyperhomocysteinämie	-	x 2–3
Protein C-Mangel (heterozygot)	0,2%	x 3–5
Protein S-Mangel (heterozygot)	-	x 3–9
AT III-Mangel (heterozygot)	0,02%	50% TVT vor 25. Lebensjahr
AT III-Mangel (homozygot)		schwerste thrombotische Komplikationen im Säuglingsalter
APC-Resistenz (homozygot)	0,02%	x 80

Tab.2 Checkliste zur Abschätzung der Thrombosewahrscheinlichkeit nach Wells (17).

### Hauptkriterien

- Aktive Tumorerkrankung
- Vorausgehende Immobilisation der Beine
- Bettlägerigkeit >3d, OP ≤ 4 Wochen
- Schmerzen im Verlauf der tiefen Venen
- Schwellung des gesamten Beines
- Umfangsdifferenz >3 cm auf Wadenhöhe
- Familiäre Disposition (≥ 2 Verwandte ersten Grades)

### Nebenkriterien

- Verletzung (≤ 2 Monate)
- Seitendifferentes eindrückbares Ödem
- Dilatierte oberflächliche Venen (keine Varizen)
- Krankenhausaufenthalt (≤ 6 Monate)
- Erythem

### Diagnosewahrscheinlichkeit

- **Hoch** (ca. 80%)  
unwahrscheinliche Alternativdiagnose und ≥ 3 Hauptkriterien  
oder  
≥ 2 Haupt- und ≥ 2 Nebenkriterien
- **Mittel** (ca. 30%)  
bei möglicher Alternativdiagnose:  
1 Hauptkriterium und ≥ 2 Nebenkriterien  
oder  
kein Hauptkriterium und ≥ 3 Nebenkriterien  
bei unwahrscheinlicher Alternativdiagnose:  
1 Haupt- und Nebenkriterium  
oder  
kein Hauptkriterium und ≥ 2 Nebenkriterien
- **Niedrig** (ca. 5%)  
Alle übrigen Kombinationen

tests angeboten werden) liegt demnach bei 97–98% (10). Ältere Vollblut-Tests und der klassische Latex-Test erreichen hingegen nur eine Sensitivität von 80–85% und sollten daher nicht mehr angewendet werden (**Tab.3**).

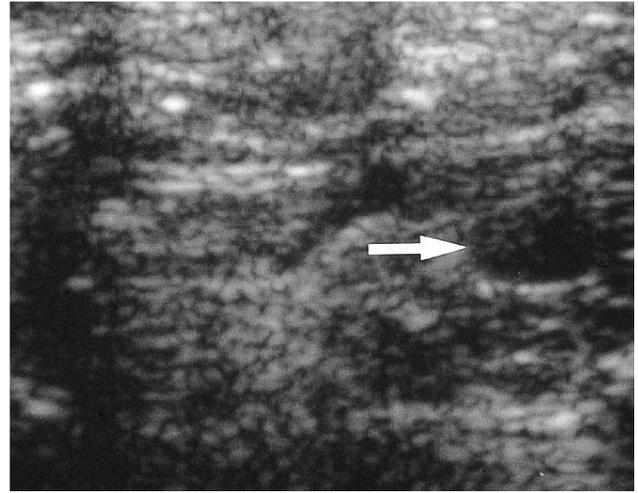
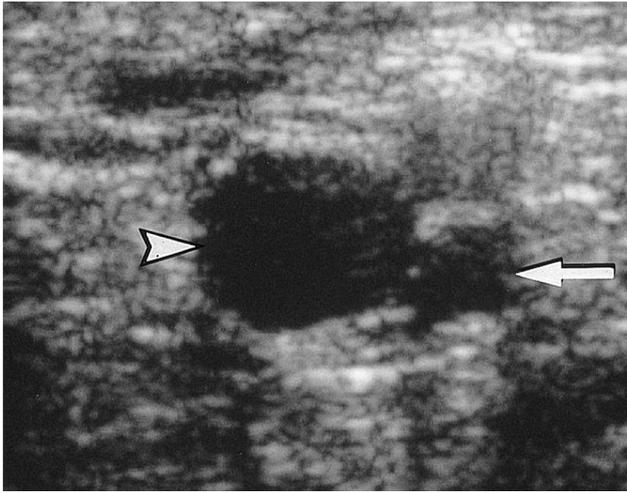


Abb. 1 Sonographischer Querschnitt (B-Bild) der Vena femoralis communis (Pfeilspitze) und Arteria femoralis communis (Pfeil). Ohne Kompression ist das Lumen der Vene voll entfaltet (links) bei Kompression mit dem Schallkopf (rechts) kollabiert das freie Venenlumen vollständig während das Arterienlumen erhalten bleibt (6).

Tab. 3 Sensitivität, Spezifität und negativ prädiktiver Wert verschiedener Testverfahren zur Bestimmung der D-Dimere (10).

	Sensitivität	Spezifität	Negativer prädiktiver Wert
Klassischer ELISA-Test	97%	35%	96%
ELISA Schnelltest	98%	41%	98%
Klassischer Latex-Test	83%	68%	92%
Simplired (Vollblut)	84%	71%	92%

Es ist jedoch zu bedenken, dass D-Dimere auch unter zahlreichen anderen Bedingungen erhöht nachweisbar sind. So z.B. nach einer Operation, bei einer Infektion, einer Blutung, einer Verletzung oder einem Malignom. Die Spezifität der D-Dimer-Bestimmung ist daher niedrig und liegt im ELISA-Test unter 50%. Die D-Dimer-Bestimmung ist also für stationäre Patienten nicht geeignet, da bei diesen in der überwiegenden Zahl der Fälle mit einer der oben genannten Begleitumstände zu rechnen ist. Unter ambulanten Bedingungen ist der D-Dimer-Test zur Abschätzung der Vortestwahrscheinlichkeit hilfreich, kann bei negativem Ergebnis jedoch eine TVT auch in Kombination mit dem Wells-Score nicht sicher ausschließen (7, 14). Andere molekulare Marker zur Bestimmung der Gerinnungsaktivierung sind in der klinischen Praxis allgemein nicht etabliert.

**kurzgefasst:** Durch eine sorgfältige klinische Untersuchung unter Berücksichtigung bekannter Testverfahren kann eine tiefe Beinvenenthrombose weder verlässlich diagnostiziert noch ausgeschlossen werden. Der laborchemische Nachweis erhöhter D-Dimere im Plasma stellt ein sensitives, jedoch sehr unspezifisches Verfahren dar und ist für stationäre Patienten nicht geeignet. Eine Thrombose kann alleine durch einen negativen D-Dimer-Test nicht sicher ausgeschlossen werden.

### Sonographie

Die Untersuchung der Wahl bei Verdacht auf TVT ist die Sonographie. Es handelt sich um ein nicht-invasives und für den Patienten unbelastendes Verfahren, bei dem die tiefen Leitvenen und wichtigsten Muskelvenen im Quer- und gegebenenfalls auch Längsschnitt dargestellt werden (B-Bild) und ihre Komprimierbarkeit untersucht wird. Das Lumen einer freien Vene ist voll komprimierbar (**Abb. 1**), wohingegen eine thrombosierte Vene nur teilweise oder gar nicht komprimierbar ist. Im Bereich der proximalen Venen (Leiste) ist unter tiefer In- und Expiration das Venenlumen atemvariabel, sofern die Beckenstrombahn frei ist. Die zusätzliche farbkodierte Darstellung (Duplexsonographie) kann insbesondere in der Unterschenkelregion das Auffinden der kaliberschwächeren kruralen Venengruppen erleichtern und liefert dynamische Informationen bei Augmentation des Venenflusses durch manuelle Kompression der Weichteile. Eine Überlegenheit der Duplexsonographie im Vergleich mit der reinen B-Bild-Sonographie ist jedoch nicht belegt. Im Bereich des Abdomens und des Beckens ist die Sonographie nur begrenzt aussagekräftig, da hier Weichteile (Adipositas) und Luftüberlagerungen das Schallfenster limitieren können. Die Sensitivität der sonographischen TVT-Diagnostik wird bei symptomatischen Patienten mit proximaler TVT (Oberschenkel/Becken) metaanalytisch mit 97% angegeben und bei distaler TVT (Unterschenkel) mit nur 73% (4, 8). Die Erfolgsrate im Unterschenkelbereich ist jedoch stark geräte- und untersucherabhängig. In einzelnen, phlebographisch kontrollierten Untersuchungen konnten daher TVT im Unterschenkelbereich mit vergleichbarer Sensitivität wie im Oberschenkelbereich diagnostiziert werden (13).

### Phlebographie

Die ascendierende Phlebographie galt früher als „Goldstandard“ der TVT-Diagnostik, ist jedoch inzwischen als „golden back-up“ in den Hintergrund getreten (**Abb. 2**). Es handelt sich im Gegensatz zur Sonographie um ein invasives Verfahren, bei dem Kontrastmittel über eine Fußrückenvene appliziert und das Venensystem von distal nach proximal röntgenologisch dargestellt wird. Entsprechende Risiken (Kontrastmittel) und Belastungen

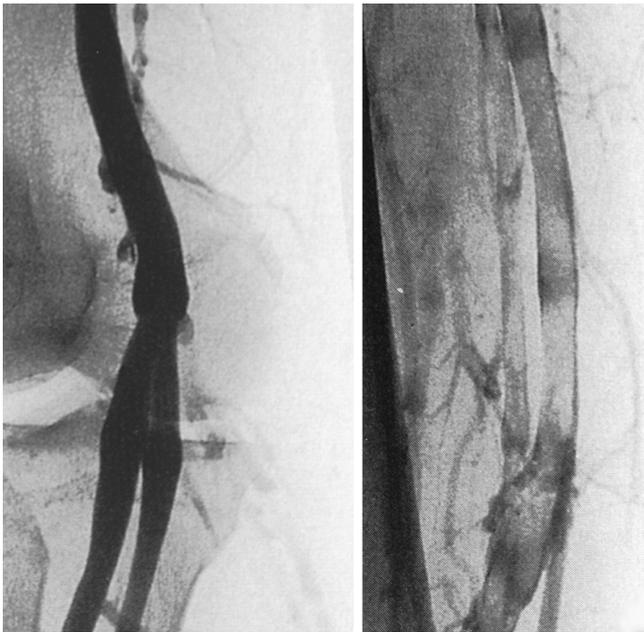


Abb.2 Phlebographische Darstellung nicht thrombosierter Venenabschnitte (links) und umflossener Thrombusmassen (rechts).

(Strahlung) sind vom Patienten in Kauf zu nehmen. In 10–20% der Fälle gelingt keine technisch befriedigende Darstellung aller Venensegmente (6). Insbesondere nach proximal nimmt die Sensitivität der phlebographischen TVT-Diagnostik mit der auslaufenden Kontrastmittelmenge ab. Außerdem gelten als problematisch Muskelvenen, die sich der Darstellung entziehen können, und gedoppelt angelegte Venen mit fehlender Darstellung eines thrombosierten Schenkels, so dass die Darstellung des offenen Schenkels einen Normalbefund vorspiegeln kann. Die Vorteile der Phlebographie liegen in der Möglichkeit einer übersichtlichen und archivierbaren Darstellung des gesamten Venensystems eines Beines.

### Computertomographie / Kernspintomographie

Diese teuren und aufwändigen Verfahren sind in der Routinediagnostik der TVT nicht regelhaft erforderlich. Sinnvoll anwendbar sind sie bei einer fehlenden sonographischen Abgrenzbarkeit des proximalen Thrombusendes und zum Ausschluss einer Raumforderung im Abdomen und/oder kleinen Becken bei deszendierender TVT.

### Sonstige Diagnoseverfahren

Venenthrombosen können auch durch **Radionuklide** (z.B.  $^{99m}\text{Tc}$ ) markiert werden. Diese aufwändige Methode ist jedoch in der Unterschenkelregion zu wenig sensitiv und insbesondere auf frische Thrombosen begrenzt. Außerhalb wissenschaftlicher Fragestellungen wird das Verfahren nicht angewendet.

Auch die venöse **Verschlussplethysmographie** wurde zur TVT-Diagnostik eingesetzt, ist jedoch den oben genannten Verfahren in ihrer diagnostischen Aussagekraft weit unterlegen und daher nur noch von historischer Bedeutung.

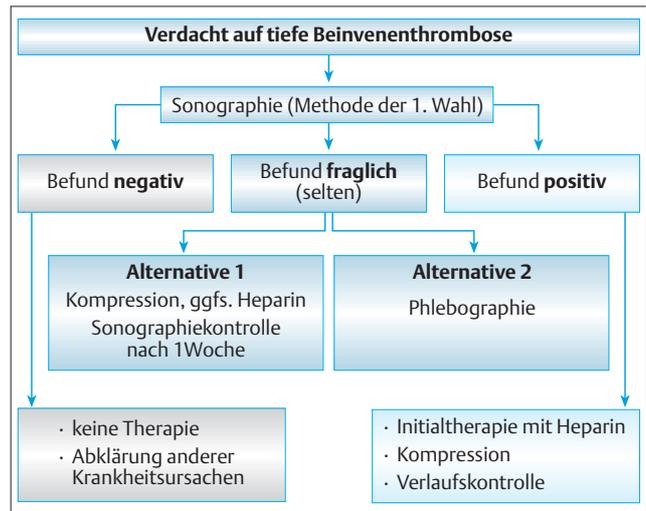


Abb.3 Flussdiagramm zum Vorgehen bei Verdacht auf tiefe Beinvenenthrombose.

### Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf TVT

Den aktuellen Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Angiologie zufolge (3) ist das Verfahren der Wahl bei Verdacht auf TVT die Sonographie der betroffenen Extremität. Bei unsichrem Befund und Verdacht auf distale TVT kann in Abhängigkeit von der Vortestwahrscheinlichkeit (siehe Wells-Score) eine Phlebographie erfolgen oder, gegebenenfalls unter subkutaner Heparin-gabe und Kompression, eine Verlaufssonographie terminiert werden (Abb.3).

In aktuellen Studien erzielten die Beschränkung der sonographischen Diagnostik auf Patienten mit positivem D-Dimer-Test und/oder hoher Vortestwahrscheinlichkeit und die routinemäßige vollständige Kompressionssonographie bezüglich der symptomatischen thromboembolischen Ereignisse in den folgenden Monaten vergleichbare Effektivitäten (5, 7, 12, 14). Es gilt jedoch zu bedenken, dass die Patienten in den genannten Studien nur bei auffälliger Anamnese (z.T. über Dritte und telefonisch erfragt) systematisch klinisch und sonographisch nachuntersucht wurden, so dass eine unbestimmte TVT-Dunkelziffer nicht ausgeschlossen werden kann.

### Thrombophiliediagnostik

Ein Thrombophiliescreening nach TVT ist nicht prinzipiell erforderlich. Sofern definierte Risikofaktoren das Auftreten der Thrombose hinreichend erklären, muss keine weitere Abklärung auf Thrombophilie erfolgen. Sinnvoll erscheint dies hingegen bei Diagnose einer TVT ohne erkennbare Risikofaktoren. Diese Thrombosen werden auch als *idiopathisch* oder *kryptogen* bezeichnet und stellen eine Minderzahl klinischer Ereignisse dar. Außerdem kann eine Thrombophiliediagnostik sinnvoll sein bei TVT mit ungewöhnlicher Lokalisation und/oder Ausdehnung, rezidivierenden Ereignissen, TVT unter Antikoagulation, wiederholten Fehl- oder Totgeburten oder vor Beginn einer Therapie mit einem Ovulationshemmer bei jungen Patientinnen mit familiärer Disposition.

Bezüglich des optimalen Zeitpunktes der Blutuntersuchung ist zu bedenken, dass Antithrombin bei einer frischen TVT und unter Heparintherapie ebenso wie Protein C und S unter Phenprocoumon erniedrigt sein kann. Unbeeinflusst durch das Akute Ereignis bleiben die globalen Gerinnungstests (partielle Thromboplastinzeit, Thrombinzeit und Thromboplastinzeit), die APC-Ratio (Nachweis der Resistenz gegen aktiviertes Protein C), Antiphospholipid-Antikörper und natürlich die Genmutationen. Zur Vermeidung unnötiger Fehl- oder Nachuntersuchungen empfiehlt es sich daher, die komplette Thrombophiliediagnostik frühestens 4 Wochen nach Absetzen der oralen Antikoagulation durchzuführen (9), bei besonders hohem Risiko gegebenenfalls unter Heparinschutz.

### Tumorsuche

Bei idiopathischen Thrombosen sollte eine begrenzte Tumorsuche vorgenommen werden. Neben einer gründlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung sollten eine Basislaboruntersuchung und eine Röntgenuntersuchung des Thorax erfolgen. Außerdem sollten eine abdominelle Sonographie durchgeführt, der Stuhl auf okkultes Blut untersucht und die alters- und geschlechtsspezifischen Vorsorgeuntersuchungen aktualisiert werden. Der Nutzen einer ausgedehnteren Tumorsuche ist nicht evident (16).

**kurzgefasst: Das Untersuchungsverfahren der ersten Wahl bei Verdacht auf tiefe Beinvenenthrombose ist die Sonographie. In Einzelfällen ist gegebenenfalls eine ergänzende computertomographische Untersuchung von Bauch und Becken sinnvoll. Eine Phlebographie der Beinvenen ist hingegen nur noch selten indiziert. Ein Thrombophiliescreening nach tiefer Beinvenenthrombose ist nur unter besonderen Umständen angezeigt.**

### Literatur

- <sup>1</sup> Bauer KA. The thrombophilias: well-defined risk factors with uncertain therapeutic implications. *Ann Intern Med* 2001; 135: 367–373
- <sup>2</sup> Biland L, Zemp E, Widmer LK. Epidemiology of venous thromboembolism. *Internist* 1987; 28: 285–290
- <sup>3</sup> DGA-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und Lungenembolie. *VASA* 2002; 31: 1–19((Suppl 60))
- <sup>4</sup> Dietrich CF, Bauersachs RM. Sonographische Thrombosedagnostik. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127: 567–572
- <sup>5</sup> Elias A, Mallard L, Elias M, Alquier C, Guidolin F, Gauthier B, Viard A, Mahouin P, Vinel A, Boccalon H. A single complete ultrasound investigation of the venous network for the diagnostic management of patients with a clinically suspected first episode of deep venous thrombosis of the lower limbs. *Thromb Haemost* 2003; 89: 221–227
- <sup>6</sup> Fraser JD, Anderson DR. Deep venous thrombosis: recent advances and optimal investigation with US. *Radiology* 1999; 211: 9–24
- <sup>7</sup> Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, Crowther M, Brill-Edwards P, Weitz JI, Hirsh J. Management of suspected deep venous thrombosis in outpatients by using clinical assessment and D-dimer testing. *Ann Intern Med* 2001; 135: 108–111
- <sup>8</sup> Kearon C, Julian JA, Newman TE, Ginsberg JS. Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis. *McMaster Diagnostic Imaging Practice Guidelines Initiative. Ann Intern Med* 1998; 128: 663–677
- <sup>9</sup> Loew A, Voller H, Riess H. Thrombophilie – Diagnostische Schritte und therapeutische Konsequenzen nach tiefer Venenthrombose. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127: 273–278
- <sup>10</sup> Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D, Didier D, Unger PF, Patenaude JV, Bounameaux H. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999; 353: 190–195
- <sup>11</sup> Piccioli A, Prandoni P. Venous thromboembolism as first manifestation of cancer. *Acta Haematol* 2001; 106: 13–17
- <sup>12</sup> Schellong SM, Schwarz T, Halbritter K, Beyer J, Siegert G, Oettler W, Schmidt B, Schroeder HE. Complete compression ultrasonography of the leg veins as a single test for the diagnosis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2003; 89: 228–234
- <sup>13</sup> Schonhofer B, Bundschu HD, Wolf K, Grehn S. Color-coded duplex ultrasonography compared to phlebography in deep leg and pelvic vein thrombosis. *Med Klin* 1992; 87: 172–178
- <sup>14</sup> Schutgens RE, Ackermans 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. *Circulation* 2003; 107: 593–597
- <sup>15</sup> Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1222–1231
- <sup>16</sup> Sorensen HT, Mellekjaer L, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998; 338: 1169–1173
- <sup>17</sup> Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AW, Foster G, Kearon C, Weitz J, D'Ovidio R, Cogo A, Prandoni P. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345: 1326–1330
- <sup>18</sup> Willeke A, Gerdens F, Bauersachs RA, Lindhoff-Last E. Rationelle Thrombophiliediagnostik. *Dtsch Arztebl* 2002; 99: 1790–1795