

Gefäßmedizin

Zeitschrift für

Bildgebende Diagnostik • Gefäßbiologie • Gefäßchirurgie •
Hämostaseologie • Konservative und endovaskuläre Therapie •
Lymphologie • Neurologie • Phlebologie

Stellenwert von Globaltests der Gerinnung zur Erfassung des Rezidivrisikos venöser Thromboembolien

Eichinger S, Kyrle PA

Zeitschrift für Gefäßmedizin 2007;

4 (4), 14-16

Homepage:

www.kup.at/gefaessmedizin

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für
Internistische Angiologie (ÖGIA)



Indexed in EMBASE/COMPENDEX/GEOBASE/SCOPUS

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)

Stellenwert von Globaltests der Gerinnung zur Erfassung des Rezidivrisikos venöser Thromboembolien

S. Eichinger, P. A. Kyrle

Kurzfassung: Die venöse Thromboembolie ist eine chronische und potentiell tödliche Erkrankung. Innerhalb von 8 Jahren erleiden etwa 30 % der Patienten neuerlich eine Venenthrombose, ca. 5 % dieser Patienten versterben am Rezidiv. Das Rezidivrisiko wird durch Anzahl und Stärke der einzelnen Risikofaktoren bestimmt. Die Erfassung des Rezidivrisikos ist zeitaufwendig, kostenintensiv und oft nicht möglich, denn viele Patienten haben mehrere Risikofaktoren, die Bedeutung mancher Faktoren für das Rezidivrisiko ist unbekannt, und man muß von der Existenz noch unbekannter Risikofaktoren ausgehen. Die Bestimmung von Globaltests der Gerinnung ermöglicht, Patienten mit Hilfe von einfachen Labormethoden entsprechend ihres Rezidivrisikos zu stratifizieren. Patienten mit einer hohen Thrombingenerierung haben ein 3fach höheres Rezidivrisiko als jene mit niedriger Thrombingenerierung. Patienten mit D-Dimer-Werten unter 250 ng/ml haben ein etwa 60 % niedrigeres Rezidivrisiko als jene mit höheren Werten. PROLONG ist die erste interventionelle Studie, in der ein Globaltest der Gerinnung zur Risikostratifizierung verwendet und im Hinblick auf Effektivität und Sicherheit einer längerfristigen Thromboseprophylaxe untersucht wurde. Patienten mit hohem

D-Dimer, die nicht antikoaguliert wurden, hatten ein 5fach höheres Rezidivrisiko als jene mit hohem D-Dimer, die eine Antikoagulantientherapie erhielten (10,9 vs. 2,0 Rezidive/100 Patientenjahre). In dieser Gruppe trat allerdings eine schwere Blutungskomplikation auf. Auf Basis einer interventionellen Studie ist es derzeit nicht möglich, D-Dimer als alleinigen Parameter zur Einschätzung des Rezidivrisikos zu empfehlen. Die Bestimmung globaler Gerinnungsmarker kann aber hilfreich in Situationen sein, in denen eine einfache Entscheidung über die optimale Dauer der Antikoagulation mit Hilfe anderer Parameter (Klinik, Blutungsrisiko) nicht möglich ist.

Abstract: Role of Global Markers of Coagulation for Predicting Recurrent Venous Thromboembolism. Venous thromboembolism is a chronic and potentially fatal disease. Eight years after the acute event, 30 % of patients incur another event of venous thromboembolism, and 5 % of these patients die of pulmonary embolism. Risk of recurrence is determined by the number and potency of risk factors. Determination of recurrence risk is time-consuming and costly, and sometimes not feasible: many patients carry more than one risk factor, the relevance of some factors with

regard to risk of recurrence is unknown, and existence of so far unknown risk factors must be considered. Global markers of coagulation can be helpful to stratify patients according to their risk of recurrence. Patients with high thrombin generation have a 3 times higher risk of recurrence than those with lower thrombin generation. Patients with D-Dimer levels < 250 ng/ml have a 60 % lower recurrence rate than those with higher levels. PROLONG is the first interventional trial to investigate efficacy and safety of prolonged secondary thromboprophylaxis among patients stratified by use of a global coagulation marker. Patient with high D-Dimer, in whom anticoagulation was stopped after six months, had a 5 times higher risk of recurrence than those who received anticoagulation for a longer period of time (10.9 vs 2.0 recurrences/100 patient years). In the prolonged treatment group, one major bleeding complication occurred. On the basis of only one interventional trial, use of the D-Dimer as a single parameter to assess risk of recurrence cannot be recommended. Global coagulation assays can be helpful in situations in which decisions on optimal duration of anticoagulation based on other parameters (clinic, bleeding risk) are difficult. **Z Gefäßmed 2007; 4 (4): 14-6.**

■ Einleitung

In Österreich erleiden pro Jahr ca. 15.000 Menschen eine Venenthrombose. Etwa ein Fünftel dieser Patienten verstirbt innerhalb eines Jahres [1]. Der große Aufschwung in der Erforschung der Venenthrombose kam in den 1990er Jahren. Zum einen wurden neue, bis dahin unbekannt Risikofaktoren entdeckt. Einige dieser Faktoren sind nicht nur bei Thrombosepatienten, sondern auch in der Bevölkerung häufig. Ein Drittel der Patienten mit Venenthrombose und 5–7 % der Bevölkerung sind Träger des Faktor- (F-) V-Leiden. Dies ist eine Punktmutation im FV-Gen, die eine Resistenz dieses Gerinnungsfaktors gegenüber seiner Inaktivierung durch aktiviertes Protein C bedingt. Weitere häufige laborchemische Risikofaktoren für die Venenthrombose sind die G20210A-Mutation im Prothrombingen (FII G20210A), die Hyperhomocysteinämie oder hohe Spiegel verschiedener Gerinnungsfaktoren [2]. Zum anderen ist es durch die „Leiden Thrombophilia Study“ (LETS), einer niederländischen Fall-Kontroll-Studie, gelungen, das Ausmaß der Risikoerhöhung für Erstthrombosen von jedem einzelnen dieser Veränderungen genau zu definieren [3].

■ Rezidivrisiko von Patienten mit venöser Thromboembolie

Das Rezidivrisiko der Venenthrombose beträgt etwa 7–10 % pro Jahr, 5 % dieser Patienten versterben an einer Pulmonal-

embolie. Das Rezidivrisiko nimmt mit der Zeit etwas ab, nach 8 Jahren beträgt der Anteil an Patienten mit Rezidivthrombosen jedoch bereits 30 % [4].

Die „Austrian Study on Recurrent Venous Thromboembolism“ (AUREC) wurde 1992 initiiert. Ziel dieser Studie ist es, Häufigkeit, Risikofaktoren und prädiktive Marker für das Auftreten von Rezidivthrombosen zu untersuchen [5]. Die Ergebnisse sollen eine frühzeitige Identifikation von Patienten ermöglichen, die ein Rezidiv ihrer Thrombose erleiden werden. Im Rahmen von AUREC wurden viele wichtige Risikofaktoren für Rezidivthrombosen beschrieben. Ergänzt durch Ergebnisse anderer Studiengruppen steht mittlerweile fest, daß Patienten mit Antithrombin-Mangel, Lupushemmstoff, hohen FVIII- oder FIX-Werten, Hyperhomocysteinämie, hohem TAFI („thrombin activatable fibrinolysis inhibitor“) oder niedrigem TFPI („tissue factor pathway inhibitor“), oder Patienten mit kombinierten Defekten ein hohes Rezidivrisiko haben. Es ist fraglich, ob das Risiko für rezidivierende venöse Thromboembolien heterozygoter Träger von FV-Leiden oder FII G20210A erhöht ist. Aufgrund der derzeitigen Studienlage kann davon ausgegangen werden, daß das Rezidivrisiko dieser Patienten, wenn überhaupt, nur geringfügig erhöht ist [6]. Die Bedeutung vieler Veränderungen (z. B. Protein C- oder -S-Mangel, homozygotes FV-Leiden) ist jedoch noch immer unbekannt. Darüber hinaus wird das Thromboserisiko zusätzlich durch zeitlich begrenzte Situationen (Operation, Schwangerschaft, Immobilisation, Hormonbehandlung) erhöht. Die Venenthrombose ist ein multifaktorielles Geschehen und die Bestimmung des individuellen Thromboserisikos durch Untersuchung einzelner Risikofaktoren der Thrombophilie ist nicht möglich. Durch die laborchemi-

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien
Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Sabine Eichinger, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: sabine.eichinger@meduniwien.ac.at

sche Bestimmung einzelner Thromboserisikofaktoren konnte deshalb keine wesentliche Verbesserung des therapeutischen Managements erzielt werden.

Die Ergebnisse von AUREC und verschiedener interventioneller Studien haben gezeigt, daß einfach zu erfassende klinische Charakteristika für die Einschätzung des Rezidivrisikos große Bedeutung haben. Das Rezidivrisiko von Patienten mit nach Operation, Trauma oder Schwangerschaft aufgetretener Venenthrombose oder mit isolierter Unterschenkelthrombose ist so gering, daß die Dauer der Thromboseprophylaxe nach einem Erstereignis auf 3 Monate beschränkt werden kann. Männer, Patienten mit einer symptomatischen Pulmonalembolie, Patienten mit mehreren Thrombosen oder Patienten mit einer spontanen proximalen Beinvenenthrombose haben ein so hohes Rezidivrisiko, daß eine längerfristige Prophylaxe allein aufgrund dieser Befunde bereits nach einer ersten Venenthrombose in Erwägung gezogen werden kann [7–9].

■ Globalmarker der Gerinnung

Trotz all dieser Erkenntnisse ist es nach wie vor schwierig, das Rezidivrisiko und somit die optimale Dauer der Sekundärprophylaxe für den einzelnen Patienten festzulegen. Eine verbesserte Stratifizierung der Patienten im Hinblick auf ihre Thromboseeignung und ihr Rezidivrisiko könnte mit Hilfe von Globaltests der Gerinnung erreicht werden. Die dafür in Frage kommenden Tests sollten gut standardisierbar, methodisch einfach und kostengünstig sein. Die bislang evaluierten Testverfahren werden im folgenden besprochen.

Aktivierete partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

Die aPTT ist ein Globaltest der Gerinnung, der durch Veränderungen der intrinsischen Gerinnungsfaktoren (FVIII, FIX, FXI, FXII), des Thrombins und des Fibrinogens beeinflusst wird. Ein Zusammenhang zwischen einer kurzen aPTT und einem erhöhten Risiko für Venenthrombosen wurde bei postoperativen Patienten und bei Patienten mit einer ersten Venenthrombose gefunden [10, 11].

Unsere Hypothese, daß Patienten mit einer kürzeren aPTT auch ein erhöhtes Rezidivrisiko aufweisen könnten, hat sich bestätigt. Patienten mit einer längeren aPTT hatten ein signifikant niedrigeres Rezidivrisiko als Patienten mit kürzerer aPTT [12]. Einschränkung für die Routineanwendung ist, daß eine Ratio zwischen Patienten- und Normalplasma aus Gründen der Standardisierbarkeit berechnet werden muß, und daß die absoluten Unterschiede zwischen den Gruppen mit hohem und niedrigem Rezidivrisiko nicht mehr als 1–2 Sekunden betragen.

Quantifizierung der Thrombingenerierung

Die Bildung von Thrombin verläuft in 2 Phasen. Die durch Tissue-Faktor/FVIIa gebildeten Mengen an FXa generieren zunächst kleine Mengen (~ 4 % der Gesamtmenge) an Thrombin. Der weitaus größere Teil von Thrombin wird erst nach Aktivierung von Rückkopplungsvorgängen, bei denen die Aktivierung von FX durch FIX und FVIII eine bedeutende Rolle spielt, gebildet. Der Endpunkt herkömmlicher Gerinnungstests ist die Bildung eines Fibringerinnsels, das bereits am Ende der ersten Phase der Thrombinbildung entsteht. Die in der zweiten Phase gebildeten (wesentlich größeren) Thrombinmengen werden durch diese Tests nicht erfaßt.

Die Bildung von Thrombin über die Zeit folgt einer charakteristischen Kurve. Nach einer Verzögerungsphase („lag-phase“), an deren Ende die Bildung kleiner Mengen von Thrombin steht, werden sehr rasch große Thrombinmengen generiert, die nach einer bestimmten Zeit ihr Maximum („peak thrombin“) erreicht haben. Die Fläche unter der Thrombinbildungskurve wird als endogenes Thrombinpotential (ETP) bezeichnet. Für die Bestimmung der Thrombingenerierung stehen verschiedene, mittlerweile bereits kommerziell erhältliche Labortests zur Verfügung.

Durch die Bestimmung der Thrombingenerierung ist es möglich, Patienten mit einer ersten venösen Thromboembolie entsprechend ihres Rezidivrisikos zu stratifizieren. Die mit einem fluorigen Assay gemessene Thrombingenerierung war bei Patienten, die keine Rezidivthrombose erlitten hatten, deutlich niedriger als bei jenen mit einem Rezidiv. Patienten mit Peak-Thrombinwerten unter 400 nM hatten ein etwa 60 % niedrigeres Rezidivrisiko als jene mit höheren Werten [13]. Eine Stratifizierung der Patienten entsprechend ihres Rezidivrisikos ist auch mit einem chromogenen Assay möglich [14].

D-Dimer

D-Dimer, ein Fibrinolyseprodukt, ist seit langem in der Ausschlußdiagnostik akuter venöser Thromboembolien etabliert. Patienten mit Venenthrombose haben zum Teil sehr hohe D-Dimer-Werte, die über Monate bestehen bleiben [15]. Wir konnten zeigen, daß Patienten, die eine Venenthrombose erlitten hatten, mit Hilfe ihrer D-Dimer-Werte in Gruppen mit hohem und niedrigem Rezidivrisiko stratifiziert werden können [16]. Patienten, deren D-Dimer nach einer 6monatigen Antikoagulantientherapie weniger als 250 ng/ml betrug, hatten ein sehr niedriges Rezidivrisiko. Zwei Jahre nach Beendigung der Antikoagulantientherapie betrug das Rezidivrisiko bei den Patienten mit niedrigem D-Dimer nur 3,9 % (obere Grenze des 95 %-CI 6,5 %) und lag 60 % unter dem Risiko von Patienten mit höheren D-Dimer-Werten. Die Ergebnisse einer italienischen Studie zeigten, daß Patienten, deren D-Dimer nach Beendigung einer 6monatigen Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten über 500 ng/ml lag, ein höheres Rezidivrisiko haben als jene mit einem niedrigeren Wert [17]. In PROLONG, einer prospektiven, randomisierten, interventionellen Studie, wurden Effektivität und Sicherheit einer 6monatigen Thromboseprophylaxe mit der einer längerfristigen Prophylaxe bei Patienten mit einer ersten spontanen proximalen Venenthrombose oder Pulmonalembolie verglichen [18]. Patienten, die 3 Wochen nach Absetzen einer 6monatigen Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten normale D-Dimer-Werte hatten, erhielten keine weitere Antikoagulation. Diese Patienten hatten ein niedriges Rezidivrisiko (4,4 Rezidive/100 Patientenjahre). Bei Patienten mit einem zu diesem Zeitpunkt hohen D-Dimer wurde die Antikoagulation entweder abgesetzt oder wieder begonnen. Patienten mit hohem D-Dimer, die nicht antikoaguliert worden waren, hatten ein 5fach höheres Rezidivrisiko (10,9 Rezidive/100 Patientenjahre) als Patienten mit hohem D-Dimer, die eine Antikoagulantientherapie erhalten hatten (2,0/100 Patientenjahre). In dieser Gruppe kam es zu einem einzigen schweren Blutungsereignis, bei den anderen Patienten traten keine Blutungen auf.

PROLONG ist die erste interventionelle Studie, in der ein Globaltest der Gerinnung zur Risikostratifizierung verwendet

wurde, um Effektivität und Sicherheit einer längerfristigen Thromboseprophylaxe bei Patienten mit venöser Thromboembolie zu untersuchen. Einige Aspekte bedürfen aber einer Diskussion. Die mittlere Beobachtungszeit betrug nur 1,4 Jahre. Effektivität und Sicherheit einer längerfristigen Antikoagulation bei Patienten mit hohem D-Dimer sind deshalb unbekannt. Die Entscheidung über die Notwendigkeit einer längerfristigen Thromboseprophylaxe muß bei diesen Patienten auf individueller Basis getroffen werden.

Die Therapiedauer bei Patienten mit normalem D-Dimer wurde mit 6 Monaten festgelegt. Es ist allerdings unbekannt, ob dies die optimale Dauer für diese Patientenpopulation darstellt. D-Dimer wurde ca. 4 Wochen nach Beendigung der initialen Antikoagulation bestimmt. Da einige Patienten ihr Rezidiv bereits kurz nach Beendigung der Antikoagulationstherapie erleiden, wäre es wünschenswert, einen Marker zur Therapieentscheidung zu haben, der bereits unter Antikoagulation untersucht werden kann. In PROLONG wurde ein qualitativer Test zur Bestimmung des D-Dimers verwendet. Inwieweit die Ergebnisse der Studie auf andere D-Dimertests extrapoliert werden können, ist unbekannt.

■ Zusammenfassung

Die venöse thromboembolische Erkrankung hat multifaktorielle Ursachen. Eine Einschätzung des Rezidivrisikos, auf dessen Basis die optimale Dauer der Sekundärprophylaxe für den einzelnen Patienten festgelegt werden kann, ist durch die Bestimmung einzelner Marker der Thrombophilie nicht möglich. Zur Zeit beeinflussen klinische Parameter, wie z. B. Lokalisation der Thrombose oder Geschlecht des Patienten, das therapeutische Management wesentlich. Es wäre wünschenswert, das Thromboserisiko des individuellen Patienten durch einfache und gut standardisierbare Gerinnungstests global zu erfassen. Die ersten vielversprechenden Ergebnisse wurden mit der Quantifizierung der Thrombingenerierung und Bestimmung von D-Dimer erzielt. Bei Patienten mit hohem D-Dimer hat sich eine im Durchschnitt um 1,4 Jahre verlängerte Vitamin-K-Antagonistherapie als effektiv und sicher in der Prophylaxe von Rezidivthrombosen erwiesen.

Auf Basis einer einzigen interventionellen Studie ist es derzeit aber nicht möglich, D-Dimer als alleinigen Parameter zur Einschätzung des Rezidivrisikos zu empfehlen. Die Bestimmung des D-Dimers (oder der Thrombingenerierung) kann aber in Situationen hilfreich sein, in denen eine einfache Entscheidung über die optimale Dauer der Antikoagulation mit Hilfe von anderen Parametern (Klinik, Blutungsrisiko) nicht möglich ist.

Literatur:

1. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 692–9.
2. Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet* 2005; 365: 1163–74.
3. Van der Meer FJ, Koster T, Vandenbroucke JP, Briet E, Rosendaal FR. The Leiden Thrombophilia Study (LETS). *Thromb Haemost* 1997; 78: 631–5.
4. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, Cattelan AM, Polistena P, Bernardi E, Prins MH. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 1–7.
5. Kyrle PA, Eichinger S. The risk of recurrent venous thromboembolism: the Austrian Study on Recurrent Venous Thromboembolism. *Wien Klin Wochenschr* 2003; 115: 471–4.
6. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Arch Intern Med* 2006; 166: 729–36.
7. Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med* 2004; 350: 2558–63.
8. Eichinger S, Weltermann A, Minar E, Stain M, Schonauer V, Schneider B, Kyrle PA. Symptomatic pulmonary embolism and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2004; 164: 92–6.
9. Schulman S, Ogren M. New concepts in optimal management of anticoagulant therapy for extended treatment of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2006; 96: 258–66.
10. Lowe GD, Haverkate F, Thompson SG, Turner RM, Bertina RM, Turpie AG, Mannucci PM. Prediction of deep vein thrombosis after elective hip replacement surgery by preoperative clinical and haemostatic variables: the ECAT DVT Study. *European Concerted Action on Thrombosis. Thromb Haemost* 1999; 81: 879–86.
11. Tripodi A, Chantarangkul V, Martinelli I, Bucciarelli P, Mannucci PM. A shortened activated partial thromboplastin time is associated with the risk of venous thromboembolism. *Blood* 2004; 104: 3631–4.
12. Hron G, Eichinger S, Weltermann A, Quehenberger P, Halbmayer WM, Kyrle PA. Prediction of recurrent venous thromboembolism by the activated partial thromboplastin time. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 752–6.
13. Hron G, Kollars M, Binder BR, Eichinger S, Kyrle PA. Identification of patients at low risk for recurrent venous thromboembolism by measuring thrombin generation. *JAMA* 2006; 296: 397–402.
14. Eichinger S, Hron G, Weltermann A, Kollars M, Kyrle PA. Endogenous thrombin potential (ETP) for assessing the risk of recurrent venous thromboembolism. *Blood* 2005; 106: 1622A.
15. Elias A, Bonfils S, Daoud-Elias M, Gauthier B, Sié P, Boccalon H, Boneu B. Influence of long term oral anticoagulants upon prothrombin fragment 1 + 2, thrombin-anti-thrombin III complex and D-Dimer levels in patients affected by proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1993; 69: 302–5.
16. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Quehenberger P, Schneider B, Weltermann A, Wagner O, Kyrle PA. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA* 2003; 290: 1071–4.
17. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Guazzaloca G, Pancani C, Coccheri S. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost* 2002; 87: 7–12.
18. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Pattacini C, Testa S, Lensing AW, Tripodi A; PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 1780–9.

Mitteilungen aus der Redaktion

Die meistgelesenen Artikel



Journal für Kardiologie

Zeitschrift für Gefäßmedizin



Journal für Hypertonie