

# Venenthrombose u. Lungenembolie

## Epidemiologie, Diagnose und Therapie der Lungenembolie

Eur J Med Res 2004

A. Pforte

Universität Hamburg, c/o Krankenhaus Neuwittelsbach, München

*Abstract:* Die Lungenembolie ist ein häufiges Krankheitsbild. Ihre Mortalität beträgt ca. 10 % und betrifft insbesondere die Akutphase. Immobilisation, operative Eingriffe, höheres Lebensalter, maligne Erkrankungen, hormonelle Faktoren sowie angeborene und erworbene Koagulopathien sind wichtige Risikofaktoren. Spiralcomputertomographie und Ventilations-Perfusion-Szintigraphie sind die entscheidenden bildgebenden Verfahren. Als Goldstandard ist nach wie vor die Pulmonalisangiographie zu betrachten. Durch die prophylaktische Gabe von unfraktionierten bzw. niedermolekularen Heparinen konnte das Risiko einer Lungenembolie um ca. 50 % gesenkt werden. Die Therapie der Lungenembolie orientiert sich am klinischen Schweregrad und reicht von der ambulanten Behandlung mit niedermolekularem Heparin bis zur Durchführung der Thrombolyse bzw. Embolektomie bei massiver Lungenembolie. Die Dauer der Langzeit-Antikoagulation, in der Regel mit oralen Vitamin-K-Antagonisten, sollte sich am individuellen Risikoprofil des Patienten orientieren.

Die Lungenembolie ist ein häufiges Krankheitsbild und eine lebensbedrohliche Komplikation der tiefen Beinvenenthrombose. Auf den folgenden Seiten soll ebenso auf die entscheidenden Risikofaktoren wie auch auf die Besonderheiten der Diagnostik, Prävention und Therapie dieses Krankheitsbildes eingegangen werden. Wegen der engen kausalen Verknüpfung zwischen der tiefen Beinvenenthrombose und der Lungenembolie – was im angelsächsischen Sprachgebrauch mit dem Begriff „venous thromboembolism“ präziser ausgedrückt ist als im Deutschen – werden auch in diesem Artikel Daten diskutiert, die beide Aspekte des pathophysiologischen Geschehens berücksichtigen.

### 1. Epidemiologie

Exakte Zahlen zur Inzidenz der Lungenembolie liegen nicht vor. Für die USA gehen Schätzungen von 600.000 akuten Ereignissen jährlich aus. Weltweit beträgt die Mortalität 10% und mehr [14]. Gerade in der Akutphase einer Lungenembolie ist die Bedrohung durch ein tödliches Ereignis beträchtlich. Etwa 20% der Patienten sterben in den ersten zwei Stunden nach einer Lungenembolie, weitere 10% in

Postoperative Lungenembolien treten häufig in den ersten 10 bis 20 Tagen nach einem operativen Eingriff auf, wobei das Risiko insgesamt für ca. 2 bis 3 Monate erhöht bleibt. Das Risiko ist nach großen orthopädischen Eingriffen im Bereich der unteren Extremitäten doppelt so hoch wie nach sonstigen Operationen, wobei 75% der initialen Thrombosen sich im Bereich des operierten Beines manifestieren. Erwartungsgemäß sind es in der Regel Thromben in proximalen Venenabschnitten, die zu einer Lungenembolie führen [29].

### *1.1. Postoperative Lungenembolie*

Ein kleiner, aber klinisch bedeutsamer Teil ist auf hormonelle Faktoren zurückzuführen, wobei insbesondere die orale Antikonzeption wie auch die hormonelle Ersatztherapie in der Postmenopause in den vergangenen Jahren zu einer breiten Diskussion geführt haben [34, 53]. Diese hier angesprochenen Risikokonsituationen betreffen ebenso wie die in den vergangenen Jahren vermehrt beschriebenen thromboembolischen Ereignisse nach Langstreckenflügen die Bedeutung der klassischen Virchow'schen Trias, Intima-Verletzung und erhöhte Koagulabilität werden hier bereits als prädisponierende Faktoren der Thrombosegese beschrieben. Wegen ihrer klinischen Relevanz für entsprechende prophylaktische Maßnahmen sollen die epidemiologischen Aspekte einiger spezieller Formen der Lungenembolie an dieser Stelle detaillierter beschrieben werden.

Für etwa 25% der Fälle konnte kein Risikofaktor eruiert werden, so daß sie unter dem Terminus „idiopathisch“ subsumiert wurden. Höheres Lebensalter steigert das Risiko für ein thromboembolisches Geschehen drastisch. Begleiterkrankungen wie Herzinsuffizienz oder chronisch-obstruktive Bronchitis, sind ebenfalls von Bedeutung [23].

In großen Studienkollektiven konnte die Immobilisierung, insbesondere wegen operativer Eingriffe, aber auch in erheblichem Umfang wegen konservativ behandelter Erkrankungen, als wesentlicher Risikofaktor identifiziert werden, der für mehr als 60% aller thromboembolischen Ereignisse verantwortlich ist. Eine andere wichtige Gruppe betrifft Patienten mit mäßiger Grundkrankung (18%), während bekannte Koagulopathien nur für ca. 5% der diagnostizierten Fälle nachweisbar waren.

Die Inzidenz thromboembolischer Ereignisse zeigt in den letzten 25 Jahren eine steigende Tendenz. Als Gründe hierfür kommen einerseits eine verbesserte Diagnostik, andererseits aber auch demographische Veränderungen mit einer steigenden Zahl älterer Patienten ebenso in Betracht wie die zunehmende Anwendung teils neuer operativer Verfahren und der damit verbundenen Erweiterung des Risikosppektrums [54].

## *1.2. Lungenembolie bei tumorösen Erkrankungen*

Beinvenenthrombose und Lungenembolie sind wichtige Komplikationen einer Tumorerkrankung. So werden bei operativen Eingriffen zur Behandlung eines malignen Tumors thromboembolische Komplikationen wesentlich häufiger beobachtet als bei Operationen der entsprechenden Organe wegen gutartiger Erkrankungen. Autopsiebefunde von Tumorpatienten weisen ebenfalls in höherem Umfang Lungenembolien nach als bei an anderen Ursachen verstorbenen Patienten. Entsprechend ihrer weltweiten Häufigkeit wurden Lungenembolien insbesondere bei Bronchial-, Kolon- und Prostatakarzinomen beschrieben. Andererseits ist die relative Häufigkeit deutlich erhöht bei Patienten mit Pankreas- und Ovarialkarzinomen sowie bei Hirntumoren so daß hier besondere, noch nicht näher identifizierte, thrombogene Faktoren eine Rolle spielen dürften [33].

## *2. Diagnostik*

Wie die tiefe Beinvenenthrombose ist die Lungenembolie allein durch die klinische Beurteilung nicht ausreichend genau zu diagnostizieren. Eine Reihe moderner apparativer Untersuchungsverfahren stehen zur Verfügung, jedoch ist mit einem einzelnen von ihnen nur bei einem Teil der Patienten die Diagnose auf Anhieb zu stellen, während bei anderen ein mehrstufiges Verfahren erforderlich ist.

Bei einem akuten und lebensbedrohlichen Krankheitsbild wie der Lungenembolie kommt es darauf an, in kurzer Zeit objektive Ergebnisse zu erzielen, um rasch die Weichen für die notwendigen Therapiemaßnahmen zu stellen [50]. In der Regel muß vor Beginn der Untersuchungen unter Beachtung des Blutungsrisikos die Antikoagulation allein auf Verdacht einer Lungenembolie hin eingeleitet werden. (s. u.).

### *2.1. Anamnese und Symptomatik*

Das Beschwerdebild der Lungenembolie ist sehr heterogen und reicht vom symptomarmen Verlauf bis zum Vollbild einer akuten Rechtsherzinsuffizienz. Typische Symptome einer akuten Lungenembolie sind Atemnot, atemabhängige thorakale Schmerzen, oft verbunden mit Angst, Tachypnoe und Tachykardie. Gelegentlich besteht Fieber, auch Phasen der Bewußtlosigkeit werden beobachtet. Die Differentialdiagnose dieser Beschwerden reicht von der Pneumonie über den akuten Herzinfarkt bis zu einem Pneumothorax oder Apoplex. Begleiterkrankungen wie z. B. die COPD können das typische Beschwerdemuster überdecken [2, 49].

Diese klinische Vielfalt ist der wesentliche Grund dafür, daß eine große Diskrepanz zwischen der Häufigkeit der Diagnosestellung einer Lungenembolie im klinischen Krankengut (ca. 30 %) und auf dem Sektionstisch (ca. 60 %) besteht. Des-

*Tabelle 1. Risikofaktoren für ein thromboembolisches Geschehen.*

---

Alter über 40
Thromboembolie in der Vorgeschichte
Operation mit Narkosezeit > 30 min
Operative Maßnahmen sowie Frakturen im Bein- und Beckenbereich
Immobilisierung aus anderen Gründen
Zerebrovaskuläre Erkrankungen
Maligne Tumoren
Erhebliche Adipositas
Schwangerschaft und Wochenbett
Östrogentherapie
Angeborene oder erworbene Thrombophilie
– APC-Resistenz Faktor 5
– Prothrombin G20210A-Mutation
– Antithrombin-III-Mangel
– Protein-C-Mangel
– Protein-S-Mangel
– Kardiolipin-Antikörpersyndrom
– Lupus anticoagulant

---

(modifiziert nach 14)

halb spielt beim Verdacht auf das Vorliegen einer akuten Lungenembolie die Anamnese mit der Erfassung des individuellen Risikoprofils eine unverzichtbare, häufig sogar lebensrettende Rolle. Wichtige Risikofaktoren sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

## *2.2 Klinische Untersuchungsbefunde*

Bei der körperlichen Untersuchung sind in der Regel keine weiterführenden Befunde erkennbar. Gelegentlich findet sich eine Klopfeschalldämpfung als Hinweis auf einen Pleuraerguß. Auskultatorisch sind gelegentlich Rasselgeräusche oder auch ein betonter zweiter Herzton mit Punctum maximum über dem pulmonalen Segment festzustellen.

## *2.3. EKG und Blutgasanalyse*

Klassische EKG-Veränderungen bei Lungenembolie sind ein SI-QIII- bzw. SI-, SII-, SIII-Typ mit P-pulmonale sowie ein kompletter bzw. inkompletter Rechts-

schenkelblock. Diese Veränderungen sind aber nur bei bestehender massiver Rechtsherzbelastung zu erwarten. Häufiger werden unspezifische Veränderungen der ST-Strecke bzw. der T-Welle beobachtet. Es gibt keinen typischen zeitlichen Bezug der EKG-Veränderung zum Embolieereignis, so daß auch diese Befunde allein keine wesentliche diagnostische Aussagekraft haben.

Bei einem Großteil der Lungenemboliepatienten liegt eine Hypoxie vor. Typischerweise kommt es unter Sauerstoffinsufflation zu keinem adäquaten Anstieg des  $pO_2$ . Dabei besteht initial i. d. R. eine Hyperkapnie, die im Verlauf in eine Hypokapnie trotz eines erhöhten Atemminutenvolumens übergeht. Lungenfunktionsuntersuchungen weisen bei Lungenembolie keine charakteristischen Veränderung auf und haben keinen diagnostischen Stellenwert.

## *2.4. Röntgenthorax*

Pathologische Veränderungen des konventionellen Röntgenbildes bei Lungenembolie sind die Regel, wobei kein einheitliches Bild zu erwarten ist. Häufig sind Infiltrat und Atektasen erkennbar (ca. 60 %), Pleuraergüsse (ca. 40 %) bzw. eine Kombination dieser Phänomene. Das klassische Bild mit keilförmigem Infiltrat und begleitendem Pleuraerguß findet sich in weniger als 10 % der Fälle. Eine deutliche Minderbelüftung der betroffenen Lungenabschnitte mit Hyperperfusion der nicht betroffenen Areale (sog. Westermark-Zeichen) ist nur bei Patienten mit einer massiven Lungenembolie zu erwarten.

## *2.5. Ventilations-Perfusions-Szintigraphie*

Bis zur Etablierung der Spiralcomputertomographie nahm über mehrere Jahrzehnte die Perfusions- bzw. Ventilations-Perfusions-Szintigraphie eine Schlüsselrolle in der Diagnostik der Lungenembolie ein (Abb. 1). Eine Einschränkung der Aussagekraft dieses Verfahrens beruht darauf, daß begleitende Lungenerkrankungen ebenfalls für Minderperfusionsen verantwortlich sein können, so daß die Spezifität der Untersuchung relativ niedrig ist. Durch Vergleich der Perfusionsszintigraphie mit der Darstellung der Lunge in der Ventilationsszintigraphie und dem Röntgenbild wird die Interpretation von Auffälligkeiten deutlich erleichtert [2]. Wie wichtig auch die Einbeziehung anamnestischer und klinischer Daten für die Bewertung einer Lungenszintigraphie ist, konnte eindrucksvoll die große multizentrische PIO-PED-Studie zeigen. Hier wurde systematisch anhand eines Scores die klinische Wahrscheinlichkeit mit dem nuklearmedizinischen Befund korreliert. Hierdurch wurde die Aussagekraft der Ventilations-Perfusions-Szintigraphie eindrucksvoll belegt [41] und ihr Stellenwert im Rahmen des diagnostischen Procedere betont (siehe Tabelle 2).

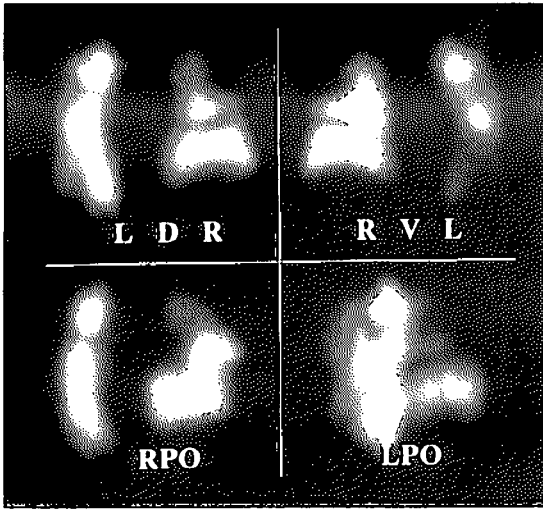


Abb. 1. Ausgedehnte multiple Lungenembolien dargestellt in der Perfussszintigraphie (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. K. H. Bohuslavitzki). (Farbabbildung siehe Umschlagseite 1.)

Tabelle 2. Klinische und nuklearmedizinische Wahrscheinlichkeit.

V/P Szintigraphie (wahrscheinlich)	Klinische Wahrscheinlichkeit		
	hoch wahrscheinlich (80 – 100%)	unsicher (20 – 29%)	unwahrscheinlich (0 – 19%)
Hoch	28/29 (96%)	70/80 (88%)	5/9 (56%)
Mittel	27/41 (66%)	66/236 (28%)	11/68 (16%)
Niedrig	6/15 (40%)	30/191 (16%)	4/90 (4%)
Total	61/90 (68%)	170/569 (30%)	22/228 (9%)

modifiziert nach 41

Bei dringendem klinischen Verdacht auf eine Embolie und bei nicht aussagefähiger Szintigraphie sollte auch bei fehlender Symptomatik mittels Duplex-Sonographie nach einer Beinvenenthrombose gesucht werden. Ein positives Ergebnis würde die klinische Verdachtsdiagnose erhärten und wäre eine wichtige Entscheidungshilfe für den Beginn einer Antikoagulation. Bei ergebnisloser Beinvenenuntersuchung sollte orientiert am klinischen Zustand ein Spiral-CT bzw. eine pulmonale Angiographie erfolgen.

## 2.6. Computertomographie

Erst die Etablierung der Spiraltechnik konnte der Computertomographie zu einer Spitzenposition in der Diagnostik der Lungenembolie verhelfen. Bei dieser Metho-

de erfolgt im Gegensatz zur konventionellen Computertomographie keine Erfassung des untersuchten Organs mittels Schichtaufnahmen in festgelegten Abständen, sondern durch ein kontinuierliches Abtasten des Patienten können anatomische Strukturen, insbesondere Gefäße, im Gesamtverlauf beurteilt werden. Die reine Untersuchungszeit beträgt nur wenige Minuten, was gerade in der Akutsituation von großer Bedeutung ist. Risiken und Kontraindikationen betreffen insbesondere die Anwendung des Kontrastmittels.

Die Spiralcomputertomographie weist zwei große Pluspunkte gegenüber der nuklearmedizinischen Diagnostik auf: Zum einen kann ein Embolus in den Pulmonalgefäßen direkt dargestellt werden, so daß eine Aussage zu Größe und Lokalisation möglich ist. Zum anderen ist im selben Untersuchungsgang eine Beurteilung der umgebenden Strukturen möglich, so daß andere mögliche Ursachen für die Symptomatik des Patienten wie parenchymatöse Lungenerkrankungen, tumoröse Veränderungen oder Lymphknotenvergrößerungen erkannt bzw. weitgehend ausgeschlossen werden können [24].

Von Nachteil ist, daß mit dieser Untersuchung die Lungenperipherie weniger gut als die zentralen Strukturen beurteilt werden kann. Somit hängt die Aussagekraft der Methode stark von der Lokalisation einer Lungenembolie ab. Während die Spezifität der Spiralcomputertomographie für Ereignisse im Bereich von Haupt- und Segmentarterien deutlich über 90 % liegt, nimmt sie auf etwa 80 % ab, wenn es um Embolien im Bereich der Subsegmentarterien geht, die aber immerhin etwa ein Drittel aller embolischen Ereignisse ausmachen [2, 24, 42].

Die Grenzen der diagnostischen Aussagefähigkeit nehmen entscheidenden Einfluß auf das praktische Vorgehen. So sollte bei klinischem Verdacht auf eine Embolie und negativem CT-Befund eine Duplex-Sonographie der Beinvenen erfolgen. Bei positivem Befund sollte eine Antikoagulation eingeleitet werden. Ein negatives Ergebnis darf in diesem Zusammenhang als ausreichend gelten, keine Therapie einzuleiten und die differentialdiagnostische Abklärung fortzusetzen.

## *2.7. Pulmonalisangiographie*

Die Pulmonalisangiographie gilt nach wie vor als Goldstandard der Diagnostik der Lungenembolie. Sie ist die Methode der ersten Wahl bei kreislaufinstabilen Patienten mit Verdacht auf massive Lungenembolie, bei denen eine zeitintensive Vorfelddiagnostik lebensgefährdend sein könnte. Als sichere Emboliezeichen gelten Gefäßabbruch oder Füllungsdefekt. Neben den angiographischen Bildern können hämodynamische Parameter erfaßt werden. So besteht insbesondere die Möglichkeit, den pulmonal-arteriellen Druck zu messen. Außerdem kann ein für die Untersuchung platzierter Pulmonalkatheter u. U. für eine lokale Lysetherapie genutzt werden.

Die Pulmonalisangiographie ist ebenso indiziert, wenn vorangegangene Untersuchungen nicht aussagekräftig waren. Für die Indikationsstellung ist zu bedenken, daß die diagnostische Aussagefähigkeit stark von der Erfahrung des durchführenden Untersuchers abhängt. Neben kardiopulmonalen Komplikationen kann es zu Hämatomen im Bereich der Einstichstelle, allergischen Reaktionen sowie zu Nierensuffizienz in Zusammenhang mit der Kontrastmittelapplikation kommen. Die Mortalität der Untersuchung liegt bei ca. 0,5 %, die Zahl der Todesfälle, die auf eine unterlassene Pulmonalisangiographie und damit übersehene Lungenembolie zurückzuführen sind, dürften deutlich höher liegen [15]. Ein weiterer Vorteil der Pulmonalisangiographie besteht darin, akute von älteren Thromben unterscheiden zu können. Somit ist sie unverzichtbar in der Diagnostik der rezidivierenden Lungenembolie [2, 14, 15].

## *2.8. Echokardiographie*

Als nichtinvasive Methode, die unkompliziert am Krankenbett durchgeführt werden kann, hat sich die Echokardiographie auch ihren Platz in der Diagnostik der akuten Lungenembolie sichern können. Als indirekte Zeichen einer Lungenembolie sind Zeichen der akuten Rechtsherzbelastung erkennbar mit dilatiertem rechten Ventrikel, regionalen Kontraktilitätsstörungen und erweitertem Pulmonalsegment. Bei bestehender Trikuspedalinsuffizienz kann der systolische Druckgradient zwischen rechtem Ventrikel und Vorhof mit bestimmt werden. Bei einem kleinen Teil der Patienten lassen sich Thrombusbestandteile direkt im rechten Herzen bzw. in den zentralen Pulmonalgefäßen echokardiographisch nachweisen.

Auch mittels Oberflächen- bzw. transösophagealer Sonographie ist die Diagnostik einer Lungenembolie möglich, wenn der Befund thoraxwandnah lokalisiert ist. Größere klinische Studien, die Aufschluß über den Stellenwert dieser diagnostischen Verfahren bringen, stehen vor ihrem Abschluß [31].

## *2.9. Labordiagnostik*

Über lange Jahre hinweg hatten Laborparameter in der Diagnostik der Lungenembolie einen untergeordneten Stellenwert. Durch die Etablierung sensitiverer Testverfahren konnten die Plasmin-induzierten Fibrinolyseprodukte (D-Dimere), die eine Aussage über eine gesteigerte fibrinolytische Aktivität erlauben, ihren diagnostischen Wert unter Beweis stellen. Da erhöhte D-Dimer-Spiegel nicht nur bei Patienten mit Embolien nachweisbar sind, sondern auch in höherem Lebensalter, im Rahmen einer Schwangerschaft sowie bei einer Vielzahl akuter und chronischer Erkrankungen erhöht sind, verfügt der Test allerdings nur über eine geringe Spezifität. Eine klinische Rolle spielen D-Dimere in der Anwendung deshalb nur für den



Ausschluß einer Lungenembolie [52, 53]. Andere Parameter wie z. B. die Bestimmung der Prothrombinfragmente F1 und F2 bzw. von Aktivierungsmarkern haben im Gegensatz zu den D-Dimeren bisher keine weite Verbreitung in der Thromboemboliediagnostik gefunden.

## *2.10. Thrombophilie-Diagnostik*

Im Falle einer akuten Lungenembolie hat die rasche Entscheidungsfindung oberste Priorität. Die Suche nach angeborenen oder erworbenen Thrombophilien sollte deshalb erst im Intervall nach Einleitung einer entsprechenden Behandlung ins Auge gefaßt werden. Sie ist aber von großer Bedeutung, um das Risiko für ein Thromboereizidiv zu evaluieren und den Betroffenen über die individuelle Problematik zu beraten und Entscheidungen über Art und Dauer der Antikoagulation zu treffen, wie es andernorts in diesem Heft ausführlich beschrieben wurde. An dieser Stelle sei noch einmal darauf hingewiesen, daß die Lungenembolie nach wie vor die häufigste Todesursache in der Schwangerschaft und in der Postpartalphase ist. Hier sind Frauen mit den häufigen genetischen Veränderungen im Sinne einer APC-Resistenz, die in den meisten Fällen auf einer Mutation des Faktor V-Gens zurückzuführen ist, sowie Frauen, bei denen eine Prothrombin G20210A-Mutation vorliegt, zahlenmäßig besonders betroffen. Die Diskussion, ob Screening-Untersuchungen für Frauen im gebärfähigen Alter sinnvoll sind oder ob bei positiver Familienanamnese Untersuchung zu Anfang der Schwangerschaft ausreichend sind, ist noch nicht abgeschlossen [4].

## *2.11. Suche nach okkultem Neoplasma*

In diesem Kontext soll kurz auf die Suche nach einem okkulten Neoplasma bei Erstmanifestation eines thromboembolischen Ereignisses eingegangen werden. Auch wenn statistisch die Wahrscheinlichkeit für die Diagnose eines Malignoms für mehr als 10 Jahre nach Erstmanifestation eines thromboembolischen Ereignisses als gesichert gilt, erscheint eine intensive Tumorsuche in einer solchen Situation nicht ausreichend gerechtfertigt, da hinsichtlich der Überlebenszeit in kontrollierten Studien zwischen Patienten, die sich einem Tumor-Screening unterzogen, und einem Kontrollkollektiv kein signifikanter Unterschied erkennbar war [14].

## *2.12. Risikoorientiertes diagnostisches Vorgehen*

Die Reihenfolge, in der unterschiedliche Diagnoseverfahren zum Einsatz kommen, sollte das individuelle Risikoprofil des Patienten, die aktuelle körperliche Situation sowie das Vorliegen von Begleiterkrankungen berücksichtigen.

Bei Patienten mit hohem Risiko für eine Lungenembolie sollte rasch ein aussagefähiges bildgebendes Verfahren, also entweder die Computertomographie oder die Ventilations-Perfusions-Szintigraphie, erfolgen. Bei unklarem Ergebnis sollte bei klinischer Notwendigkeit die Diagnose durch eine Pulmonalisangiographie gesichert werden. Bei stabilen Patienten mit leichtgradiger Symptomatik kann in dieser Situation durch positiven Duplex-Sonographiebefund der Beinvenen die Verdachtsdiagnose soweit unterstützt werden, daß eine Therapie ausreichend begründet ist. Für Patienten, bei denen im Gegensatz dazu bei diskreter Symptomatik und fehlendem Risikoprofil die Ausschlußdiagnostik einer Lungenembolie im Vordergrund steht, erscheint es aufgrund der Studienlage zum jetzigen Zeitpunkt vertretbar, mit der Bestimmung der D-Dimere zu beginnen und nur bei positivem Ergebnis eine bildgebende Diagnostik anzuschließen [14].

Für die Entscheidung Computertomographie oder Ventilations-Perfusions-Szintigraphie sollten folgende Überlegungen berücksichtigt werden:

Da eine Szintigraphie bei pulmonalen Begleiterkrankungen wenig aussagekräftig ist (s. o.), sollte bei entsprechender Anamnese die Computertomographie bevorzugt werden. Dieses gilt auch, wenn im Rahmen der Differentialdiagnose ein tumoröses Geschehen in der Lunge auszuschließen ist. Auch bei anamnestisch bekannter Lungenembolie ist zur Differenzierung zwischen akutem und älterem Prozeß die Computertomographie zu bevorzugen [44]. Bei kreislaufinstabilen intensivmedizinisch betreuten Patienten hat sich die Diagnostik am aktuellen Zustandsbild zu orientieren, wobei eine echokardiographische Basisdiagnostik in der Regel einer Pulmonalisangiographie vorangestellt wird.

Hilfreich für die Entscheidung des therapeutischen Vorgehens ist die Orientierung an der Stadieneinteilung der Lungenembolie nach Grad I bis IV, wie sie in Tabelle 3 dargestellt ist.

### **3. Prophylaxe und Therapie der Lungenembolie**

In den vergangenen 50 Jahren konnten dramatische Fortschritte in der medikamentösen Prophylaxe und Therapie der Lungenembolie erzielt werden. Ein Meilenstein auf diesem Weg war 1960 die von Berrit und Jordan publizierte Studie, die zeigen konnte, daß durch die kombinierte Gabe von intravenösem Heparin und oralen Vitamin-K-Antagonisten die Mortalität und Rezidivhäufigkeit der Lungenembolie drastisch gesenkt wurde [3]. Weitere Innovationen betrafen die optimale Dosisfindung der Antikoagulation, mit der die Rate der Blutungskomplikationen weitgehend reduziert werden konnte, aber auch die Verwendung niedermolekularer Heparine sowie die in jüngster Zeit entwickelten und sich derzeit in der Erprobung befindenden neuen pharmakologischen Substanzen. Parallel dazu konnten durch große epidemiologische Studien Patienten mit hohem Risiko für ein thromboembo-

**Tabelle 3. Stadieneinteilung der Lungenembolie.**

	Schweregrad I	Schweregrad II	Schweregrad III	Schweregrad IV
<b>Klinik</b>	kurzfristige Symptomatik  Dyspnoe, thorakaler Schmerz  evtl Folgezustände: - Hämoptyse - Fieber - Pleuraerguß	ausgeprägte anhaltende Symptomatik akut auftretende Dyspnoe, Tachypnoe, thorakaler Schmerz Tachykardie  probably: siehe I	zusätzlich zu II:  ausgeprägte anhaltende Schocksymptomatik  akute schwere Dyspnoe, Tachypnoe, thorakaler Schmerz, Tachykardie, Zyanose, Unruhe, Angst, Synkope	zusätzlich zu III:  ausgeprägte Schocksymptomatik  (Herz-Kreislaufstillstand)
<b>systemisch-arterieller Druck</b>	normal	normal (leicht erniedrigt)	erniedrigt	stark erniedrigt mit kleiner Amplitude
<b>pulmonal-arterieller Druck</b>	normal	normal (leicht erhöht)	PA-Mitteldruck 25-30 mmHg	ein PA-Ast und mehrere Lappenarterien (PA-Stamm) > 30 mmHg
<b>Gefäßobliteration</b>	periphere Äste	Segmentarterien	ein PA-Ast oder mehre Lappenarterien	ein PA-Ast und mehre Lappenarterien (PA-Stamm)

liches Ereignis identifiziert werden, die von einer intensiven Prophylaxe bzw. Therapie erheblich profitieren.

Die Therapie der Lungenembolie verfolgt mehrere divergierende Ziele:

1. die Verhinderung einer Lungenembolie im Sinne der Prophylaxe
2. die Verhinderung einer Apposition und eines Rezidives des Thrombus im Sinne der Antikoagulation
3. die spezifische Behandlung eines Thrombus mittels Thrombolysen oder Embolectomie
4. die Entfernung von organisiertem thrombotischen Material (Thrombendarrektomie)

### *3.1. Prophylaxe*

#### *3.1.1 Unfraktionierte Heparine*

Durch eine große Zahl von Studien konnte der Stellenwert von unfraktionierten und niedermolekularen Heparinen für die Prävention von thromboembolischen Ereignissen eindrucksvoll belegt werden. Aufgrund der jahrzehntelangen Erfahrung mit unfraktioniertem Heparin liegen umfassende Daten für ihre Effektivität vor. So konnte eindrucksvoll gezeigt werden, daß unter low-dose-Heparin-gabe das Risiko für eine Lungenembolie um ca. 50 % gesenkt werden konnte [9, 10, 21, 28]. Eine Senkung der Mortalität konnte nicht nur für das chirurgische Patientengut, sondern auch bei Patienten, die wegen maligner Tumoren, gravierender entzündlicher und metabolischer Störungen behandelt wurden, nachgewiesen werden [9, 10, 21, 28].

#### *3.1.2. Niedermolekulare Heparine*

Gegenüber unfraktioniertem Heparin weisen die niedermolekularen Heparine gleichfalls einen sicheren antikoagulativen Effekt auf. Hinsichtlich ihrer Anwendung bieten sie jedoch erhebliche Vorteile, die im wesentlichen durch ihre Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik begründet sind. Wegen der geringeren Affinität der niedermolekularen Substanzen zu Heparin-bindenden Proteinen und Endothelzellen ist ihr Effekt nicht direkt an die Plasmakonzentration gebunden und weist eine verlängerte Halbwertszeit auf. Dadurch ist in der überwiegenden Zahl der Fälle eine einmalige tägliche Gabe möglich, und eine engmaschige Laborkontrolle während der Therapie entfällt [25].

Ihre Effektivität für die Prävention thromboembolischer Ereignisse konnten auch die niedermolekularen Heparine in zahlreichen Studien sowohl im perioperativen Bereich bei Traumatikern und bei einer großen Zahl wegen internistischer Erkrankungen immobilisierter Patienten unter Beweis stellen [7, 8, 30, 38, 39].

### *3.1.3. Niedrig dosiertes Aspirin*

Niedrig dosiertes Aspirin allein oder in Kombination mit Heparin hat ebenfalls in einer Reihe von kontrollierten Studien seinen Effekt für die Prophylaxe der Lungenembolie unter Beweis gestellt. Von Vorteil ist die orale Einnahme, so daß bei Patienten mit hohem Risiko für eine Thromboembolie eine längere ambulante Therapie unkompliziert möglich ist, wobei die Kontraindikation in Hinblick auf mögliche Blutungskomplikationen zu berücksichtigen ist [40].

## *3.2. Therapie der Lungenembolie mit Heparinen*

### *3.2.1. Akuttherapie*

Die intravenöse Anwendung von unfraktioniertem Heparin gilt als Standardtherapie der akuten Lungenembolie, wobei sich an die Bolusgabe von 5.000 IE Heparin eine körperrgewichtsadjustierte Dosis von ca. 500 IE/kg (i.d.R. zwischen 30.000 und 50.000 IE) anschließt [17, 45]. Die Therapie erfordert eine Überwachung von PTT und Thrombozytenzahl und erfolgt wegen der kontinuierlichen Infusion so lange im stationären Bereich, bis die orale Antikoagulation wirksam ist (s. u.).

Wie im Bereich der Prophylaxe bieten niedermolekulare Heparine auch im Bereich der Therapie der akuten Lungenembolie eine wichtige Alternative. Vergleichende Studien, die kreislaufstabile Patienten (klinischer Schweregrad I – 2) einbezogen, die hinsichtlich der Ausdehnung der Lungenembolie keine weitergehende Therapie im Sinne einer Lyse oder Embolektomie benötigten, konnten einen entsprechenden Therapieeffekt wie bei unfraktionierten Heparinen bei ebenfalls vergleichbarem Nebenwirkungsprofil (ca. 7 % stärkere Blutungen, 2 % Thromboembolierезидиве) nachweisen. Durch die nicht erforderliche initiale Dauerinfusion und reduzierte Frequenz der Laborkontrolle verkürzte sich der Krankenhausaufenthalt unter Therapie mit niedermolekularen Heparinen um drei Tage, was einen erheblichen Beitrag zur Kostensenkung der Behandlung leistete [11, 16, 26, 48].

Interessanterweise konnte darüber hinaus eine Metaanalyse auf der Basis von 11 randomisierten Studien, in der die Therapie mit unfraktioniertem und niedermolekularem Heparin verglichen wurde, aufzeigen, daß die Häufigkeit einer größeren Blutungskomplikation bei den mit niedermolekularen Heparinen behandelten Patienten signifikant niedriger war ( $P = 0,02$ ) ohne signifikante Unterschiede bezüglich der Rezidivhäufigkeit [18].

### *3.2.2. Therapie und Sekundärprophylaxe der Lungenembolie mit Vitamin-K-Antagonisten*

Die längerfristige Behandlung und Sekundärprophylaxe von Thrombose und Lungenembolie ist die Domäne der oralen Vitamin-K-Antagonisten. Die Wirkungsweise der Cumarinderivate erklärt sich über die Hemmung von vier Vitamin-K-abhängigen

Gerinnungsfaktoren (Faktor II, VII, IX und X) sowie der ebenfalls Vitamin-K-abhängigen Faktoren Protein C und Protein S. Das in Deutschland gebräuchliche Phenprocoumon (z. B. Marcumar® oder Falithrom®) weist eine Halbwertszeit von 100 bis zu 150 Stunden auf, die deutlich höher liegt als die des im Bereich angelsächsischer Länder überwiegend verwendeten Warfarin (30 bis 40 Stunden), auf das sich die wesentlichen Studien zu diesem Themenkomplex beziehen [5, 6].

Wie in diesem Heft bereits ausführlich beschrieben, ist eine mit der initialen Heparin-gabe überlappende Therapie-einleitung der oralen Antikoagulation üblich, wobei bezogen auf das Körpergewicht eine niedrige Dosis (ca. 9 bis 12 mg) zu wählen ist. Die mittlere Erhaltungsdosis für Phenprocoumon beträgt 1,5 bis 3 mg/die, für Warfarin 4 bis 5 mg/die. Das Monitoring der Therapie erfolgt anhand des standardisierten INR-Wertes, der gegenüber der Bestimmung der Prothrombinzeit (sog. Quickwert) den großen Vorzug aufweist, daß die in unterschiedlichen Laboratorien bestimmten Werte vergleichbar sind. Als Zielbereich gilt ein INR-Wert von 2,0 bis 3,0, für den ein guter antikoagulativer Effekt bei vertretbarem Blutungsrisiko (1,5 bis 2 %) nachgewiesen werden konnte [5, 6].

Aufgrund zahlreicher Studien beträgt die Standardempfehlung für die Behandlung nach Erstereignis einer Lungenembolie 6 Monate. Abweichend davon kann bei eindeutig erkennbarer – zeitlich begrenzter – Ursache einer Thrombose, wie z. B. bei einer durch einen operativen Eingriff bedingten befristeten Immobilisation, einer Hormontherapie oder Schwangerschaft, oder bei bestehender Blutungsneigung eine kürzere Behandlungszeit sinnvoll sein [20, 46].

Gründe für eine längere Antikoagulation betreffen die rezidivierende Lungenembolie, insbesondere mit Ausbildung einer pulmonalen Hypertonie, sowie Patienten mit bekannten oder zu vermutenden thrombophilen Risiken [1, 13, 15].

### *3.2.3. Langzeit-Antikoagulation mit Heparinen*

In einer Reihe von klinischen Situationen sollte abweichend von der Standardtherapie mit oralen Vitamin-K-Antagonisten eine Langzeit-Antikoagulation mit Heparin, insbesondere mit niedermolekularen Präparaten, durchgeführt werden. Diese betreffen insbesondere Patienten, bei denen aufgrund von gravierenden Begleiterkrankungen der Leber oder der Niere, entzündlichen Darmerkrankungen oder Malignomen von einem deutlich erhöhten Blutungsrisiko auszugehen ist. Wegen des günstigeren Nebenwirkungsprofils, insbesondere hinsichtlich der Osteoporose und der Thrombozytopenie, sind hier in erster Linie niedermolekulare Heparine zu bevorzugen. Interessanterweise konnte außerdem für Tumorpatienten, die mit niedermolekularem Heparin behandelt wurden, ein Überlebensvorteil nachgewiesen werden [32].

Kontraindiziert ist die Anwendung von oralen Vitamin-K-Antagonisten in der Schwangerschaft, da diese Substanzen plazentagängig sind, und in einem hohen

Prozentsatz teratogene Effekte nach der Anwendung beschrieben wurden. Mittel der Wahl zur Prävention von Risikopatienten/-innen mit Koagulopathien oder Zustand nach Thromboembolie sowie für die Therapie einer Lungenembolie in der Gravidität sind die Heparine. Auch hier sprechen das günstigere Nebenwirkungsprofil und die einfachere Anwendung deutlich für die Anwendung niedermolekularer Heparine. Allerdings liegen Daten zu Effektivität und Sicherheit dieser Präparate in der Schwangerschaft erst in begrenztem Umfang vor, so daß Therapie- und Dosisempfehlungen derzeit noch mit einem gewissen Vorbehalt gegeben werden müssen [5, 22, 35].

### *3.3. Thrombolyse*

Bei massiver Lungenembolie (Schweregrad III bis IV) kommt eine Thrombolyse zur raschen Besserung der kardiovaskulären und respiratorischen Symptome in Betracht. Für die Indikation zugelassen sind Streptokinase, Urokinase und Tissue-Plasminogen-Activator (TPA). Standardprotokolle sehen die Gabe des Thrombolytikums über einen Zeitraum von bis zu 24 Stunden vor. Alternativ kommt die sog. „Kurzlyse“ mit Applikation einer hohen Dosis des Medikaments über 2 Stunden in Betracht, die in einer Reihe von Studien eine schnellere Besserung der kardiorespiratorischen Symptome erkennen ließ [27, 37].

Wegen des Blutungsrisikos, das im Bereich von 10 % liegt, sind vor Therapiebeginn eine Reihe von Vorerkrankungen auszuschließen. Als wesentliche Kontraindikationen gelten intrazerebrale Blutungen und Tumore sowie kurz zurückliegende neurochirurgische Eingriffe. Relative Kontraindikationen entsprechen denen der systemischen Heparintherapie wie Tumor, Apoplex, Hypertonie, gastrointestinale Blutung etc..

Während sich das Krankheitsbild der Lungenembolie in der Akutphase unter Thrombolyse deutlich verbessern konnte, war bisher kein Vorteil für das Langzeitüberleben nachzuweisen. Allerdings konnte in einer Reihe von Studien aufgezeigt werden, daß sich Pulmonaldruck und respiratorische Parameter wie die Diffusionskapazität nach Thrombolyse längerfristig eher normalisieren als nach alleiniger Heparintherapie [47], wobei die Beteiligung der Spontanlyse, die im Bereich der Lunge stärker als in den peripheren Venen wirksam ist, an dieser Besserung praktisch nicht beurteilt werden kann.

### *3.4. Operative Maßnahmen*

#### *3.4.1 Embolektomie*

Die von Trendelenburg 1908 initiierte und von Kirschner 1924 erstmals erfolgreich durchgeführte Embolektomie als Notfallbehandlung der akuten Lungenembolie war

begleitet von einer extrem hohen Letalität von über 80 %, die durch die Etablierung der extrakorporalen Zirkulation inzwischen auf 20 bis 50 % gesenkt werden konnte. Die Methode kommt zum einen als ultima ratio in Betracht, zum anderen als Alternative zur Thrombolyse, insbesondere bei Patienten, bei denen im Hinblick auf Blutungskomplikationen Kontraindikationen bestehen [19]. Da der Eingriff höchste Ansprüche an das Operationsteam und die Möglichkeiten der perioperativen Betreuung stellt, sind hier in der Notfallsituation Limitierungen vorgegeben.

### *3.4.2. Thrombendarterektomie*

Bei schwerer pulmonaler Hypertonie kommt im Intervall die Entfernung von thrombotischem Material in Zusammenhang mit der Gefäßintima in Betracht [15].

### *3.5. Vena cava inferior-Sperrmaßnahmen*

Vena cava-Filter oder chirurgische Clips stellen eine sinnvolle Therapieoption bei Kontraindikationen für eine Heparin- und/oder Lysetherapie dar, z. B. bei massiver Blutungsneigung, bei Traumapatienten, aber auch bei nachgewiesenen flottierenden Thromben im Bereich der Oberschenkel- und Beckenvenen. Obwohl ihre Effektivität nachgewiesen werden konnte, ist die Anwendung mit einer erheblichen Komplikationsrate, insbesondere durch lokale Thrombosierungen, behaftet, so daß für die Praxis nur in Ausnahmesituationen temporäre Filter, die für eine Dauer von bis zu 14 Tagen implantiert werden, relevant sind [12, 43].

## **Ausblick**

Eine Verbesserung der Präventionsmöglichkeiten thromboembolischer Ereignisse ist von einer weiteren Optimierung der Diagnostik angeborener und erworbener Thrombophilien zu erwarten. Individuelle Maßnahmen zur Thromboseprophylaxe in Phasen mit erhöhtem Risiko könnten entscheidend zur Senkung der Inzidenz und Mortalität der Lungenembolie beitragen. Eine Weiterentwicklung der bildgebenden Verfahren kann dabei helfen, auch kleine Embolien frühzeitig zu diagnostizieren, wodurch Rezidiven entsprechend entgegengewirkt werden könnte.

Für eine Reihe synthetischer Antikoaganzien wie z. B. Fondaparinux konnte in einer Reihe von Studien gezeigt werden, daß sie, ähnlich wie die niedermolekularen Heparine, mit subkutaner Applikation genauso effektiv wie die systemische Heparintherapie wirksam sind [36]. Auch für Dermatansulfat konnten vielversprechende Ergebnisse dokumentiert werden [51].

Insgesamt zeichnet sich deutlich ab, daß Diagnostik und Therapie der umschriebenen Lungenembolie deutlich einfacher und sicherer geworden sind. Eine große Herausforderung ist und bleibt die massive Lungenembolie, deren hohe Mortalität



insbesondere in der Akutphase nur durch sofortiges Erkennen und Einleitung der erforderlichen Notfallbehandlung gesenkt werden kann.

## Literatur

1. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi, Taliani MR, Miccio M, Imberti D, Poggio R, Ageno W, Pogliani E, Porro F, Zonzin P for the Warfarin optimal duration Italian trial investigators. (2003) Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003; 139: 19-25
2. American Thoracic Society (1999) The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. Clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 160: 1043-1066
3. Barritt DW, Jordon SC (1960) Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial. *Lancet* 1: 1309-1312
4. Bauer KA (2001) The thrombophilias: well-defined risk factors with uncertain therapeutic implications. *Ann Intern Med* 135: 367-373
5. Bauersachs RM (2003) Therapie und Sekundärprophylaxe der venösen Thromboembolie mit Vitamin-K-Antagonisten. *Internist* 44: 1491-1499
6. Brandjes DP, Heijboer H, Buller HR, et al. (1992) Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal vein thrombosis. *N Engl J Med* 327: 1485-1489
7. Cade JF, Buchanan MR, Boneu B, et al. (1984) A comparison of the antithrombotic and haemorrhagic effects of low molecular weight heparin fractions: the influence of the method of preparation. *Thromb Res.* 35: 613-625
8. Carter CJ, Kelton JG, Hirsh J, et al. (1982) The relationship between the hemorrhagic and antithrombotic properties of low molecular weight heparins in rabbits. *Blood* 59: 1239-1245
9. Clagett GP, Reisch JS (1988) Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann Surg* 227-240
10. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R (1988) Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. *N Engl J Med* 318 (18): 1162-1173
11. The Columbus Investigators (1997) Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 337 (10): 657-662
12. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, Laporte S, Faivre R, Charbonnier B, Barral F-G, Huet Y, Simonneau G (1998) A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention Du Risque D'embolie Pulmonaire Par Interruption Cave Study Group. *New Engl J Med* 338 (7): 409-415
13. van Dongen CJJ, Vink R, Hutten BA, Büller HR, Prins MH (2003) The incidence of recurrent venous thromboembolism after treatment with vitamin K antagonists in relation to time since first event. (Reprinted) *Arch Intern Med* 163: 1285-1293
14. Fedullo PF, Tapson VF (2003) The evaluation of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 349:13: 1247-1256
15. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin IJ (2001) Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 345: 1465-1472
16. Findik S, Erkan ML, Selcuk MB, Albayrak S, Atici AG, Doru F (2002) Low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in the treatment of patients with acute pulmonary thromboembolism. *Respiration* 69: 440-444
17. Glazier RL, Corwell EB (1976) Randomized prospective trial of continuous vs intermittent heparin therapy. *JAMA* 236:1485-1489

18. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, et al. (1999) Low molecular weight heparins compared with unfractionated heparin for the treatment of acute deep venous thrombosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med* 130: 800-809
19. Gulba DC, Schmid C, Borsis H-G, Lichten R, Dietz R, Luft FC (1994) Medical compared with surgical treatment for massive pulmonary embolism. *Lancet* 343: 576-577
20. Hach-Wunderle V, Bauersachs R, Landgraf H, Schellong S, Schwertzer J, Wuppermann T (2002) Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Angiologie: Venöse Thromboembolie. *VASA* 60: 1-19
21. Halkin H, Goldberg J, Modan M, Modan B (1982) Reduction of mortality in general medical in-patients by low-dose heparin prophylaxis. *Ann Intern Med* 96: 561-565
22. Heilmann L, Rath W, von Tempelhoff GF, Harenberg J, Bredt H, Riess H, Schramm W (2002) Niedermolekulare Heparine in der Schwangerschaft. *Di Ärztebl* 99: 7: 424-432
23. Heit JA, O'Fallon WM, Peterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, Melton LJ (2002) Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 162: 1245-1248
24. Hiorns MP, Mayo JR (2002) Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism. *Can Assoc Radiol J* 53: 258-268
25. Hirsh J, et al. (2001) Heparin and low-molecular-weight heparin. Mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 119: 64-94
26. Hirsh J, Bates SM (2001) Clinical trials that have influenced the treatment of venous thromboembolism: a historical perspective. *Ann Intern Med* 134: 409-417
27. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Morris TA, Samama M, Tarson V, Weg JG (2001) Anti-thrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 119: 176-193
28. Kakkar VV, et al. (1975) Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. *Lancet*: 45-51
29. Karon C (2003) Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 107: 122-30
30. Koch A, Bouges S, Ziegler S, Dinkel H, Dares JP, Victor N (1997) Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis after major surgical intervention: update of previous meta-analyses. *Brit J Surg* 84: 750-759
31. Lechleitner P, Riedl B, Raneburger W, Gampfer G, Theurl A, Lederer A (2002) Chest sonography in the diagnosis of pulmonary embolism: a comparison with MRI angiography. *Ultraschall in Med* 23: 373-378
32. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. (2003) Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 349: 146-153
33. Lee AYY, Levine MN (2003) Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation*: 107: 117-21
34. Lidgard Ø, Edström B, Kreiner S (2002) Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception* 65: 187-196
35. Lindhoff-Last E, Sohn C, Ehrly AM, Bauersachs RM (2000) Aktuelles Management der Thromboembolie in Schwangerschaft und Wochenbett. *Zentralbl Gynäkol* 122: 4-17
36. Mattice Investigators (2003) Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 349: 1595-702
37. Meneveau N, et al. (1998) Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 31: 1057-1063
38. Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Büller HR, Dekker E, Hommes DW, Van-denbroucke JP, Briet E (1992) Low-molecular-weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis. *Lancet* 340: 152-156
39. Parfisch H, Kechavarz B, Mostbeck A, Köhn H, Lipp C (1996) Frequency of pulmonary embolism in patients who have iliofemoral deep vein thrombosis and are treated with once- or twice-daily low-molecular-weight heparin. *J Vasc Surg* 24:5: 774-782

40. PEP Trial Collaborative Group (2000) Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with dose aspirin: pulmonary embolism prevention (PEP) trial. *Lancet* 355: 1295-302
41. PIOPED Investigators (1990) Value of the ventilation-perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis. *JAMA* 263: 2753-2759
42. Rathburn SW, Raskob GE, Whitsett TL (2000) Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 132: 227-232
43. Rodriguez JL, et al. (1996) Early placement of prophylactic vena cava filters in injured patients at high risk for pulmonary embolism. *J Trauma* 40:5: 797-804
44. Ruiz Y, Cabllero P, Caniego JL, et al. (2003) Prospective comparison of helical CT with angiography in pulmonary embolism: global and selective vascular territory analysis: interobserver agreement. *Eur Radiol* 13: 823-829
45. Salzman EW, Deykin D, Shapiro RM, et al. (1975) Management of heparin therapy: controlled prospective trial. *N Engl J Med* 292: 1046-1050
46. Schulman S (2003) Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N Engl J Med* 349: 675-683
47. Sharma GVRK, Folland ED, McIntyre KM, Sasahara AA (2000) Long-term benefit of thrombolytic therapy in patients with pulmonary embolism. *Vasc Med* 5: 91-95
48. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Azarian R, et al. (1997) A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 337: 663-669
49. Stein PD, Afzal A, Henry JW, Villareal CG (2000) Fever in acute pulmonary embolism. *Chest* 117: 39-42
50. Tapson VF, Carroll BA, Davidson BL, et al. (1999) The diagnostic approach to acute venous thromboembolism: clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 160: 1043-1066
51. Venosi S, Zamboni V, Irace L, Stumpo R, Massa R, Palazzini E, Valentini FB (1997) Efficacy of an intravenous low-molecular-weight dermatan sulphate (Desmin) in patients with acute proximal deep venous thrombosis and silent pulmonary embolism. *J Intern Med Res* 25: 98-107
52. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. (2000) Derivation of a simple clinical model to categorize patients' probability of pulmonary embolism: increasing the model's utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 83: 416-420
53. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. (2003) Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 349: 1227-5
54. White RH (2003) The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 107: 14-8
55. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators (2002) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 288: 321-333

*Korrespondenzadresse:*

Prof. Dr. Almuth Pforte  
 Universität Hamburg  
 c/o Krankenhaus Neuwittelsbach  
 Fachklinik für Innere Medizin  
 Renatastr. 71a, 80639 München  
 Tel. 089-1304-2205, Fax 089-1304-2557  
 e-mail almuth.pforte@t-online.de

**Prof. Dr. med. René G. Holzheimer**  
 Facharzt f. Chirurgie - Sportmedizin  
 Tegernseer Landstr. 8, 82054 Sauerlach  
 T 08104-668454, F 08104-668453  
 www.praxisklinik-sauerlach.de

**Prof. Dr. med. René G. Holzheimer**  
 Facharzt f. Chirurgie - Sportmedizin  
 Tegernseer Landstr. 8, 82054 Sauerlach  
 T 08104-668454, F 08104-668453  
 www.praxisklinik-sauerlach.de  
 RGHolzheimer@t-online.de