

## Interdisziplinäre S2-Leitlinie

### Diagnostik und Therapie der Bein- und Beckenvenenthrombose und der Lungenembolie

Leitlinien sind systematisch erarbeitete Empfehlungen, um Kliniker und Praktiker bei Entscheidungen über die angemessene Patientenversorgung im Rahmen spezifischer klinischer Umstände zu unterstützen. Leitlinien gelten für so genannte Standard-situationen. Sie berücksichtigen aktuelle, zu den entsprechenden Fragestellungen verfügbare wissenschaftliche Erkenntnisse.

Leitlinien bedürfen einer ständigen Überprüfung und eventuell der Änderung auf Basis des wissenschaftlichen Erkenntnisstandes und der Praktikabilität in der täglichen Praxis. Durch die Leitlinien soll die ärztliche Methodenfreiheit nicht eingeschränkt werden. Ihre Beachtung garantiert nicht in jedem Fall den diagnostischen und therapeutischen Erfolg. Leitlinien erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die Entscheidung über die Angemessenheit der zu ergreifenden Maßnahmen trifft der Arzt oder die Ärztin unter Berücksichtigung der individuellen Problematik.

**Phlebologie 2005; 34: 47–64**

### Bein- und Beckenvenenthrombose

#### Definition und klinische Problematik

Bei der akuten tiefen Bein- und Beckenvenenthrombose (TVT) handelt es sich um eine partielle oder vollständige Verlegung der Leit- und Muskelvenen durch Blutgerinnsel, die zum appositionellen Wachstum und zur Embolisation in die Lunge neigen. Eine weitgehende, die Venenklappen erhaltende Auflösung der Thromben erfolgt spontan oder unter Standardtherapie nur ausnahmsweise. Im weiteren Verlauf kommt es teilweise zu einer bindegewebigen Organisation, überwiegend mit Rekanalisation und Zerstörung der Klappen. Die Entwicklung einer chronischen venösen Insuffizienz ist relativ häufig.

Das Übersehen einer vorhandenen venösen Thrombose oder Thromboembolie (VTE) beinhaltet ein hohes Risiko der Mortalität und der kurzfristigen Morbidität wie Progredienz der TVT, von neuen Lungenembolien und langfristiger Schädigung im Sinne eines postthrombotischen Syndroms in der Hälfte der Fälle (61, 133).

Die korrekte Diagnose und damit die frühzeitige Behandlung einer TVT reduzieren die unmittelbaren und kurzfristigen Risiken (7, 15, 96). Die falsche Diagnose einer nicht vorhandenen TVT führt zu einer Behandlung, die unnötig, teuer und mit Risiken verbunden ist. Darüber hinaus stigmatisiert sie den Patienten, führt zu überflüssigen Maßnahmen, reduziert die Lebensqualität und verzögert oder verhindert eventuell die Abklärung und Behandlung einer anderen Krankheit.

Jeder klinische Verdacht auf Venenthrombose muss umgehend soweit abgeklärt werden, dass eine therapeutische Entscheidung erfolgen kann. Anamnese

und körperliche Untersuchung allein sind hierzu nicht ausreichend.

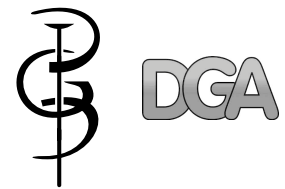
Bei Anwendung klinischer Untersuchungstechniken allein – auch wenn sie standardisiert sind – ist die Wahrscheinlichkeit, eine vorhandene Thrombose zu übersehen geringer als 10%, jene, eine nicht vorhandene Thrombose fälschlicherweise zu diagnostizieren, aber 70% (132).

#### Diagnostik der Venenthrombose (TVT)

##### Klinische Diagnostik

Die einzelnen Symptome (Ödem, Schmerz, Spannungsgefühl, Zyanose, verstärkte Venenzeichnung) und die klassischen klinischen Zeichen der TVT (z. B. Homans, Sigg, Payr, Bisgaard) haben zwar bei ambulanten Patienten eine Sensitivität von 60-90%, sind jedoch ausgesprochen unspezifisch. Bei immobilisierten, insbesondere bei bettlägerigen Patienten verläuft die TVT oft asymptomatisch; die genannten Zeichen haben dann nur eine Sensitivität von 0-20%, allerdings eine relativ hohe Spezifität (82). Insgesamt bestätigt sich in der Praxis der erste Verdacht auf TVT in nur etwa 20% der Fälle.

Eine große Bedeutung kommt heute der Bestimmung der klinischen Wahrscheinlichkeit zu. Sie beinhaltet anamnestische Angaben und klinische Befunde. Daraus ergibt sich eine Graduierung in zwei oder drei Kategorien für die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer TVT (24, 127, 131). Geeignet erscheinen explizite Scores (Tab. 1) (128) oder auch eine untersucherbasierte empirische Beurteilung (13). Die klinische Evaluation bei Thromboseverdacht liefert also keine Ja- oder Nein-Antwort, also keine eigentliche Diagnose. Sie erlaubt



<b>klinische Charakteristik</b>	<b>Score</b>
aktive Krebserkrankung	1,0
Lähmung oder kürzliche Immobilisation der Beine	1,0
Bettruhe (>3 Tage); große Chirurgie (<12 Wochen)	1,0
Schmerz / Verhärtung entlang der tiefen Venen	1,0
Schwellung des ganzen Beines	1,0
US-Schwellung >3 cm gegenüber Gegenseite	1,0
eindrückbares Ödem am symptomatischen Bein	1,0
Kollateralvenen	1,0
frühere, dokumentierte TVT	1,0
alternative Diagnose mindestens ebenso wahrscheinlich wie tiefe Venenthrombose	-2,0
<b>TVT-Wahrscheinlichkeit</b>	<b>Score</b>
hoch	≥2,0
nicht hoch	<2,0

**Tab. 1**

Bestimmung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer Venenthrombose (TVT) nach Wells PS et al. (Evaluation of D-Dimer in the diagnosis of suspected deep vein thrombosis. N Engl J Med 2003; 349: 1227-35)

deren Absetzen erhöhte D-Dimer-Werte auf; sie haben ein höheres Rezidivrisiko als Patienten, deren D-Dimer-Werte normal sind (34, 85). Die daraus zu ziehenden klinischen Konsequenzen sind noch unklar.

### Kompressionssonographie

Die Kompressionssonographie hat für den Nachweis oder Ausschluss einer symptomatischen Beinvenenthrombose einen sehr hohen Stellenwert. Sensitivität und Spezifität betragen bei proximaler Thrombose (popliteale und femorale Strombahn) zwischen 95 und 100%. Bei der distalen Thrombose (Unterschenkelvenen) können ähnlich gute Ergebnisse erzielt werden. Voraussetzungen sind die Verwendung von hochauflösenden Geräten der aktuellen Generation und die sorgfältige Untersuchung durch einen geübten Diagnostiker. Trotzdem müssen Einschränkungen der Aussagekraft (z. B. bei adipösen Patienten oder bei begleitendem Lymphödem) hingenommen werden. In diesen Fällen kann die Beurteilung bestimmter Gefäßregionen im Becken, über dem Adduktorenkanal und am Unterschenkel unsicher sein. Andererseits liefert die Kompressionssonographie wichtige Hinweise für die Differenzialdiagnostik: Baker-Zyste, Muskelfaserriss, Aneurysmen oder Tumoren werden auf den ersten Blick erkannt.

Nach Bestimmung der klinischen Wahrscheinlichkeit und ggf. der D-Dimere ist die Kompressionssonographie die wesentliche Standarduntersuchung.

Die Kompressionssonographie ist geeignet, eine Venenthrombose festzustellen bzw. auszuschließen. In Abhängigkeit vom Untersuchungsprotokoll und der Vollständigkeit der Untersuchung sind zusätzliche Methoden notwendig. Die Hinzunahme der sonographischen Flussinformation ist für die Beckenvenendiagnostik hilfreich.

Unter der Voraussetzung einer sorgfältigen Untersuchung durch einen geübten Diagnostiker und mit modernen Geräten ist es auch möglich, eine TVT der Unterschenkelvenen auszuschließen. Die Drei-Monats-Inzidenz eines Thrombosenachweises

vielmehr eine wesentliche Einengung der Wahrscheinlichkeit und gestattet den gezielten Einsatz weiterer Untersuchungen. Das Erheben und Dokumentieren der anamnestischen und klinischen Befunde sind demnach nicht sinnlos, sondern – im Gegenteil – Angelpunkt aller weiteren Überlegungen und Maßnahmen.

Der diagnostische Prozess sollte mit einer Einschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit (KW) beginnen, die dokumentiert werden muss. Hierzu eignen sich explizite Scores oder eine untersucherbasierte empirische Beurteilung.

### D-Dimer-Tests

D-Dimere entstehen als Endprodukte bei der Proteolyse von Fibrin, das durch Faktor XIII quervernetzt ist. Es ist zu berücksichtigen, dass die im Handel angebotenen D-Dimer-Tests eine unterschiedliche Treffsicherheit haben. Da es keinen internationalen Standard dafür gibt, sind die Ergebnisse verschiedener Tests nicht direkt vergleichbar. Dementsprechend werden Test-spezifische Cut-off-Werte verwendet, die in prospektiven Studien validiert sein sollten. Die Sensitivität liegt bei ELISA-Tests und latexverstärkten photometrischen Immunoassays um 95%; sie ist bei manuellen Latex-Agglutinationstests geringer.

Auch bei nicht thrombotischen Krankheiten und Situationen wie z. B. Operation,

Blutung, Trauma, Tumorkrankheit, Entzündungsreaktionen, Schwangerschaft werden erhöhte D-Dimer-Spiegel nachgewiesen. Daraus resultiert die geringe Spezifität. Das Verfahren eignet sich demnach weniger für den Nachweis, als – aufgrund der hohen Sensitivität und des damit verbundenen hohen negativen prädiktiven Werts – für den Ausschluss der Krankheit (114).

Die Bestimmung der Konzentration der D-Dimere im Blut stellt einen ersten, wenig aufwändigen Schritt in der Diagnostik dar.

D-Dimer Tests können dazu beitragen, eine Venenthrombose (TVT) auszuschließen. Je sensitiver der Test, desto geringer ist die Anzahl zusätzlicher Maßnahmen zum Ausschluss einer TVT. Es ist empfehlenswert, klinische Wahrscheinlichkeit und D-Dimer-Test von vornherein zu kombinieren.

Die Leistungsfähigkeit des D-Dimer-Tests in Bezug auf die Dauer der Symptome und einer evtl. schon begonnenen Antikoagulation ist unbekannt. Möglicherweise hat der D-Dimer-Test zum Ausschluss einer Rezidiv-TVT eine noch größere Bedeutung als zum Ausschluss einer ersten TVT, weil die morphologischen und hämodynamischen Untersuchungsergebnisse bei dieser Fragestellung oft nicht eindeutig sind.

Etwa 15% der Patienten weisen am Ende der Sekundärprophylaxe oder nach

nach initialem Ausschluss der Krankheit durch eine komplette Kompressionssonographie beträgt zwischen 0 und 0,8% (95%CI 0,1-1,6) (32, 43, 105).

Werden die Unterschenkelvenen nur bei klinischer Notwendigkeit geschallt, beträgt die Drei-Monats-Inzidenz 0,8% (95%CI 0,1-2,7). Ältere Outcome-Untersuchungen, die die Unterschenkelvenen nicht in die Untersuchung einbezogen hatten, ergaben eine Drei-Monats-Inzidenz neuer Thrombosen von 1,2-1,6%. Eine Wiederholung der limitierten Kompressionssonographie nach sieben Tagen bei primär negativem Ergebnis reduzierte die Drei-Monats-Inzidenz auf unter 1% (10, 23, 127).

### Phlebographie

Die Phlebographie ist an vielen Orten verfügbar und in geübten Händen für den Patienten wenig belastend. Wirklich eindeutige Ergebnisse liefert sie nur bei standardisierter Technik (48). An die Qualität müssen höchste Ansprüche gestellt werden, um die spezifischen Vorteile herauszuarbeiten. Dann aber lassen sich kleinste Gerinnsel in den Klappentaschen abbilden, die Wadenmuskulvenen routinemäßig beurteilen und Kollateralkreisläufe in ihrer Gesamtheit darstellen (46, 47). Ein weiterer Vorteil liegt in der umfassenden Dokumentation. Als Nachteile gelten die Invasivität und die Verabreichung von Röntgenkontrastmittel. Deshalb steht die Methode in der Indikationsstellung heute hinter der Sonographie. Allerdings bedeutet eine negative Phlebographie unter obigen Voraussetzungen mit hoher Sicherheit den Ausschluss einer venösen Thrombose (51).

Die Phlebographie ist geeignet, eine Venenthrombose sicher nachzuweisen bzw. auszuschließen. Ihre Anwendung ist vor allem bei unklaren Fällen indiziert.

### MR- und CT-Phlebographie

Der Stellenwert von Magnetresonanz (MR)- und Computertomographie (CT)-Phlebographie in der Thrombosedagnostik ist noch nicht eindeutig geklärt. Beide Schnittbildverfahren weisen im Vergleich zu den etablierten bildgebenden Methoden

## Mitglieder des Leitlinienverfahrens

### Leitlinienkoordination

Prof. Dr. med. Viola Hach-Wunderle, Frankfurt am Main

**AWMF:** Dr. med. Ina Kopp, Marburg

**Leitliniensteuerung:** Dr. med. W. Blättler, Dr. med. H. Gerlach, Prof. Dr. med. Viola Hach-Wunderle, Dr. med. Th. Noppeney, PD Dr. med. A. Schröder, Dr. med. H. Stiegler, Prof. Dr. med. S. Schellong

**Redaktion:** Dr. med. W. Blättler, Dr. med. H. Gerlach, Prof. Dr. med. Viola Hach-Wunderle, Prof. Dr. med. St. Konstantinides, Prof. Dr. med. H. Riess, Prof. Dr. med. S. Schellong

### Wissenschaftliche Gesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM): keine Teilnahme erwünscht

Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. (DGA): Prof. Dr. med. Viola Hach-Wunderle, Frankfurt am Main, Prof. Dr. med. S. Schellong, Dresden

Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCh): Prof. Dr. med. A. Encke, Frankfurt

Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie (DGG): Dr. med. Th. Noppeney, Nürnberg, PD Dr. med. A. Schröder, Chemnitz, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG): Prof. Dr. med. M. W. Beckmann, Erlangen

Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN): Dr. med. R. Wacker, Gifhorn Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK): Prof. Dr. med. St. Konstantinides, Göttingen

Deutsche Gesellschaft für Phlebologie (DGP): Dr. med. W. Blättler, Zürich, Dr. med. H. Gerlach, Mannheim

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP): Prof. Dr. med. M. Pfeifer, Regensburg

Deutsche Röntgengesellschaft (DGR): Prof. Dr. med. D. Vorwerk, Ingolstadt Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH): PD Dr. med. M. Spannagl, München

Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM): Dr. med. H. Stiegler, München

eine hohe Treffsicherheit in der Diagnostik einer proximalen TVT auf. Von Vorteil ist die gleichzeitige Darstellung von pathologischen Raumforderungen in unmittelbarer Nähe der Gefäße sowie bei der CT die gleichzeitige Erfassung von Lungenembolien (56, 60).

In der Diagnostik der Venenthrombose weisen MR- und CT-Phlebographie vergleichbare Ergebnisse zur Sonographie und Phlebographie in der popliteo-femorale Etage und Vorteile in der Beckenvenenstrombahn und der Vena cava auf. Für die CT-Phlebographie besteht ein zusätzlicher Nutzen in der gleichzeitigen Abklärung möglicher Emboliequellen bei Lungenembolie sowie in der Darstellung anatomischer Ursachen bei Bein- und Beckenvenenthrombose.

## Diagnostische Algorithmen

Diagnostische Algorithmen verbinden Untersuchungsmethoden in eine logische Sequenz ihrer Durchführung. Die Verwertbarkeit wird in prospektiven Studien getestet. Eine Kohorte von Patienten mit Verdacht auf Venenthrombose wird daraufhin nachuntersucht, bei wie viel Prozent der als »negativ« getesteten Patienten sich im Verlauf der nächsten drei Monate dennoch eine symptomatische Beinvenenthrombose oder Lungenembolie herausstellt. Ein Algorithmus gilt dann als ausreichend sicher, wenn der obere Wert des 95%-Vertrauensintervalls um den gefundenen Prozentsatz von diagnostischen »Irrtümern« die 3%-Marke nicht überschreitet.

Wird dieses Ziel erreicht, kann zwischen verschiedenen Algorithmen ein Vergleich der Kosteneffektivität angestellt werden. Welcher Algorithmus schließlich in einer

bestimmten Einrichtung verfolgt wird, hängt neben den Ergebnissen publizierter Studien auch von lokalen Gegebenheiten ab, z. B. von der Verfügbarkeit bestimmter Methoden. Allerdings sollte sich jede Einrichtung, die regelmäßig Patienten mit Thromboseverdacht untersucht, einen Algorithmus zurechtlegen, dessen Sicherheit und Effektivität überprüft und an die Evidenz angepasst werden.

Die vorgenannten Methoden sollten in einer logischen Abfolge zu einem Algorithmus verbunden werden. Die entscheidenden Kriterien für die Auswahl und Abfolge der Methoden sind ihre jeweilige Sicherheit und Kosteneffektivität. Eine Empfehlung gibt Abbildung 1.

Es ist empfehlenswert, den diagnostischen Algorithmus bei Verdacht auf TVT mit der **klinischen Wahrscheinlichkeit (KW)** zu beginnen (Tab. 1, Abb. 1). Wird die KW als »nicht hoch« eingestuft, erfolgt die Testung auf **D-Dimere**; bei negativem D-Dimer-Test ist das Risiko des Vorliegens einer TVT so gering, dass auf eine Antikoagulation verzichtet werden kann. Bei hoher KW sollte von vornherein, bei »nicht hoher« KW und positivem D-Dimer-Test im nächsten Schritt die **Kompressionssonographie (KUS)** durchgeführt werden: Bei negativem Befund gilt die TVT als ausgeschlossen, bei positivem Befund erfolgt die sofortige Behandlung und bei nicht eindeutigen Ergebnis wird zur definitiven Abklärung die **Phlebographie** eingesetzt. Diese Vor-

gehensweise hat sich nach Studienlage als sicher erwiesen (1, 8, 109, 128). Nach der Studie von Cogo et al. (23) ist bei initial negativer Kompressionssonographie der proximalen Venen eine Wiederholungsuntersuchung nach sieben Tagen ohne zwischenzeitliche Antikoagulation des Patienten vertretbar. Wenn ausnahmsweise weder Ultraschalldiagnostik noch Phlebographie zur Verfügung stehen, ist eine antikoagulatorische Behandlung, die sich an den klinischen Befunden und der Wahrscheinlichkeit einer TVT orientiert, bis zur Komplettierung der Diagnostik zu verantworten.

### Umfelddiagnostik (Thrombophilie, Tumorsuche)

Bestimmte angeborene und erworbene Defekte der Blutgerinnung und Fibrinolyse können das Thromboserisiko erhöhen (11). Eine individuelle Vorhersage ist nicht möglich. Im Einzelfall können sich jedoch therapeutische Konsequenzen bezüglich der Dauer und der Intensität einer Antikoagulation ergeben (75).

Eine **Thrombophiliediagnostik** ist unter folgenden Bedingungen nach einem thromboembolischen Ereignis in Erwägung zu ziehen: idiopathisches Ereignis, junger Patient, familiäre Disposition, Rezidiv, ungewöhnliche Lokalisation der TVT (Sinus-, Mesenterialvenen), Auftreten während effektiver Antikoagulation sowie Neigung zu Fehl-/Totgeburten. Die Untersuchung kann in Einzelfällen auch sinnvoll sein, wenn es sich um eine so genannte sekun-

däre TVT bei bekanntem Risiko handelt, z. B. bei postoperativem Status, Schwangerschaft oder Einnahme von hormonalen Antikonzeptiva (29).

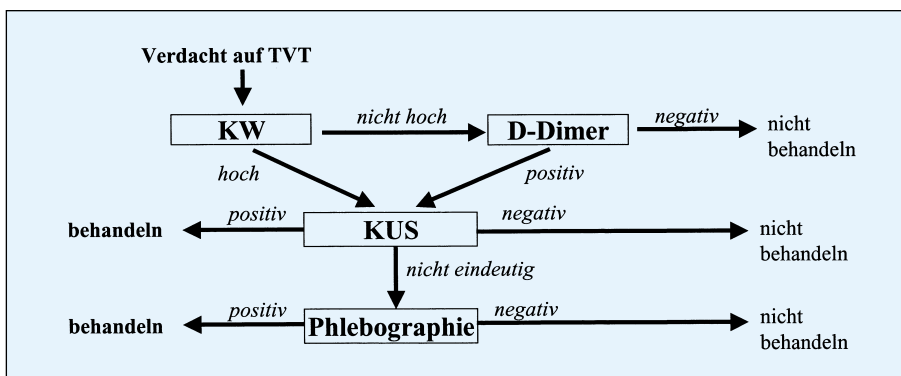
Der Umfang des Untersuchungsprogramms zum biochemisch charakterisierten Thrombophilienachweis wird kontrovers beurteilt. Zu den anerkannten Risikofaktoren gehören Faktor-V-Mutation, Prothrombin-Mutation, Mangel an Antithrombin, Protein C und Protein S, Hyperhomozysteinämie, persistierende Erhöhung von Faktor VIII sowie erhöhte Titer für Antiphospholipid-Antikörper (Lupusantikoagulans, Antikardiolipin-Antikörper).

Patienten mit einem transienten Risikofaktor – insbesondere bei postoperativer TVT – haben mehrheitlich eine gute Prognose. Bei der so genannten idiopathischen Thrombose erleiden ca. 20% der Patienten innerhalb von zwei Jahren nach Absetzen der Antikoagulation ein Rezidiv (5). Noch ungünstiger ist die Prognose bei persistierendem Risikofaktor (z. B. bei Malignom oder Antiphospholipid-Syndrom).

Die Abklärung bezüglich Thrombophilie hat keine Bedeutung für die Diagnostik und initiale Therapie der akuten Venenthrombose. Sie kann aber für die Entscheidung über die Dauer der Sekundärprophylaxe und für weitere Beratungsfragen Bedeutung haben.

Bei einer Venenthrombose ohne erkennbare Ursache besteht innerhalb des auf das Ereignis folgenden Jahres ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen einer malignen Tumorkrankheit. Das lässt eine **Tumorsuche** bei nicht erklärbarer Ursache einer Thrombose sinnvoll erscheinen.

Bei Tumorerkrankungen kommt es gehäuft zum Auftreten von venösen Thromboembolien, so dass bei etwa 15% der Patienten mit akuter TVT zum Diagnosezeitpunkt ein Malignom bekannt ist. Außerdem ist bei Patienten mit einer Venenthrombose, insbesondere bei einem idiopathischen Ereignis, das Risiko eines bisher unerkannten Malignoms mit etwa 3 bzw. 15% deutlich erhöht (70). Das macht eine Tumorsuche – insbesondere bei nicht erklärbarer Ursache einer Thrombose –



**Abb. 1** Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf Venenthrombose (TVT)  
KW: klinische Wahrscheinlichkeit; KUS: Kompressionssonographie der Beinvenen

sinnvoll. Vorliegende Untersuchungen zeigen, dass mit sorgfältiger Abklärung nahezu alle dieser »okkulten« Malignome erkannt werden können. Bei mehr als der Hälfte der Patienten liegen dann lokale, kurativ behandelbare Tumorstadien vor (78). Eine zweifelsfreie Reduktion der Mortalität durch ein bestimmtes Ausmaß der Tumorsuche ist nicht belegt. Daher ist der Umfang des grundsätzlich zu empfehlenden Untersuchungsprogramms nicht verbindlich festzulegen.

Bei idiopathischer Venenthrombose wird die Abklärung auf ein möglicherweise zugrunde liegendes Malignom empfohlen.

Das folgende Untersuchungsprogramm hat demnach nur Empfehlungscharakter: gezielte Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung, Basislabor, Aktualisierung des geschlechts- und altersspezifischen gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogramms (22), Röntgen-Thorax, abdominale Sonographie, Test auf okkultes Blut im Stuhl (70, 78).

## Venenthrombose in Schwangerschaft und Wochenbett

Die thromboembolische Krankheit zählt zu den führenden Todesursachen in Schwangerschaft und Wochenbett. Jeder Verdacht muss deshalb sofort und definitiv abgeklärt werden. Die Diagnostik birgt aber Probleme für Mutter und Kind. Die klinischen Thrombosezeichen sind unspezifisch und unzuverlässig (118). Ein Diagnosealgorithmus ist in der Schwangerschaft nicht getestet; das erfordert eine individuelle Vorgehensweise. Der D-Dimer-Test ist wegen des physiologischen Anstiegs im Verlauf der Schwangerschaft nur eingeschränkt verwertbar. Als Untersuchungsmethode der Wahl gilt deshalb die Sonographie der Bein- und Beckenvenen. Die MR-Phlebographie stellt in der Schwangerschaft eine vielversprechende Alternative dar (39). Die Phlebographie wird hingegen wegen der Strahlenbelastung des Fötus nur ausnahmsweise eingesetzt.

Die Abklärung einer Venenthrombose in der Schwangerschaft sollte interdisziplinär erfolgen. Ein Algorithmus ist hierfür nicht getestet. Dennoch muss jeder Verdacht soweit abgeklärt werden, dass eine therapeutische Entscheidung erfolgen kann.

## Rezidivthrombose

Die Diagnostik einer zweiten Thrombose ist von vornherein schwieriger als die einer ersten Thrombose, vor allem dann, wenn dasselbe Venensegment betroffen ist. Ein validierter Diagnosealgorithmus wurde bisher für diese Situation nicht erstellt.

Die klinische Wahrscheinlichkeit ist bei einer Rezidivthrombose häufig erhöht, da die erste Thrombose bereits als Risiko in den Score eingeht (Tab. 1) (128). Darüber hinaus erscheint jede bildgebende Diagnostik bei Fehlen eines Vergleichsbefundes erschwert. Deswegen ist es empfehlenswert, zum Zeitpunkt der Beendigung der medikamentösen Sekundärprophylaxe eine bildgebende Kontrolle durchzuführen und den Befund zu dokumentieren (95). Mutatis mutandis gilt dies auch für die Aussagekraft der D-Dimer-Bestimmung (85).

Die Diagnostik der Rezidivthrombose ist schwierig, wenn diese im selben Venensegment auftritt wie zuvor. Eine validierte Standarddiagnostik der Rezidivthrombose gibt es nicht. Verlaufskontrollen mit Einbeziehung von bildgebenden Verfahren und D-Dimer-Bestimmung vereinfachen die Diagnosestellung.

## Therapie der Venenthrombose (TVT)

### Initiale Antikoagulation

Bei einer gesicherten TVT ist die sofortige und suffiziente Antikoagulation erforderlich, um Thrombusprogredienz und Lungenembolie zu verhüten (52).

Die Therapie der Venenthrombose hat zum Ziel, eine Lungenembolie und die damit verbundene Mortalität und Morbidität sowie das postthrombotische Syndrom zu verhindern. Die therapeutische Antikoagulation muss sofort begonnen werden, um die bestmögliche Reduktion des Lungenembolierisikos zu erreichen. Die initiale Antikoagulation erfolgt üblicherweise mit niedermolekularem Heparin.

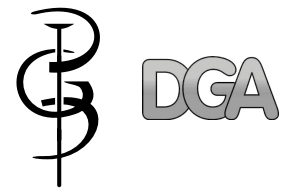
Für die initiale Behandlung der TVT sind gegenwärtig unfraktionierte (UF-) und niedermolekulare (NM-) Heparine zugelassen, die durch Aktivitätsverstärkung von Antithrombin wirken. NM-Heparine sind sicherer und mindestens genauso effektiv wie UF-Heparin. Sie stellen deshalb und wegen ihrer praktikableren Anwendbarkeit derzeit die Antikoagulation der ersten Wahl dar (120).

Für die Therapie der TVT sind mehrere Präparate in einmaliger oder zweimaliger Dosierung pro Tag zugelassen. Beide Anwendungsformen gelten in ihrer Effektivität und Sicherheit als äquivalent. Die Dosierungsvorschriften und landesspezifischen Zulassungen der einzelnen Präparate sind zu beachten (Tab. 2).

NM-Heparine führen wesentlich seltener zu einer heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT) Typ II als UF-Heparine. Klinische Probleme mit Abfall der Thrombozytenkonzentration und konsekutiven neuen Gefäßverschlüssen sind mit beiden Medikamenten nicht vor dem 9. Tag zu erwarten, sofern keine Vorbehandlung erfolgte (126). Deshalb sollten bei einer vorgesehenen Behandlungsdauer von über einer Woche Kontrollen der Thrombozytenzahl vorgenommen werden (3).

Unfraktioniertes Heparin hat eine Indikation bei hochgradiger Niereninsuffizienz und im Rahmen gefäßrekanalisierender Maßnahmen.

Die therapeutische Behandlung mit UF-Heparin bedarf immer der laborchemischen Kontrolle, in der Regel mit der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT). Das gilt für NM-Heparin nur aus-

**Tab. 2** Therapie der Bein- und Beckenvenenthrombose mit Antikoagulanzen

Zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung (Dezember 2004): \*in Deutschland nicht zur Therapie der Thrombose zugelassen, jedoch in der Schweiz und in Österreich; \*\*in Österreich als Lovenox® im Handel; \*\*\*in dieser Dosierung in Deutschland und in der Schweiz nicht zugelassen, jedoch in Österreich; \*\*\*\*für diese Indikation nicht zugelassen

Wirkstoff	Präparat	Hersteller	Dosierung/Intervall	
<b>NM-Heparine</b>				
Certoparin	Mono-Embolex THERAPIE®	Novartis	8000 I.E. s.c.	2x täglich
Dalteparin*	Fragmin®	Pfizer	100 I.E./kg KG s.c.	2x täglich
	Fragmin®	Pfizer	200 I.E./kg KG s.c.	1x täglich
Enoxaparin**	Clexane®	Sanofi-Aventis	1,0 mg/kg KG s.c.	2x täglich
	Clexane®***	Sanofi-Aventis	1,5 mg/kg KG s.c.	1x täglich
Nadroparin	Fraxiparin®	GSK	0,1 ml/10 kg KG s.c.	2x täglich
	Fraxodi®	GSK	0,1 ml/10 kg KG s.c.	1x täglich
	Fraxiforte® (CH)	GSK	0,1 ml/10 kg KG s.c.	1x täglich
Tinzaparin	innohep®	LEO	175 I.E./kg KG s.c.	1x täglich
<b>Pentasaccharid</b>				
Fondaparinux	Arixtra®	GSK	7,5 mg s.c.	1x täglich
		<b>Körpergewicht</b>	<50 kg: 5mg	
			>100 kg: 10 mg	
<b>Thrombininhibitor****</b>				
Ximelagatran	Exanta® <b>langfristige Sekundärprophylaxe</b>	AstraZeneca	36 mg p.o.	2x täglich
			24 mg p.o.	2x täglich

nahmsweise, z. B. im Verlauf der Schwangerschaft. Als Labortest kommt dann meistens die Bestimmung der Anti-Faktor-Xa-Aktivität zur Anwendung; bei einmaliger Applikation von NM-Heparin wird ein Zielbereich von 1,0-2,0 E/ml und bei zweimaliger Applikation von 0,6-1,0 E/ml jeweils 3-4 Stunden nach subkutaner Verabreichung angestrebt (18). Es wird empfohlen, die präparatespezifischen Angaben zum Zielbereich des jeweils angewandten NM-Heparins zu beachten (z. B. Fachinfo).

Für Patienten mit Kontraindikationen gegen Heparin (z. B. bekannte HIT Typ II) sind Danaparoid und Lepirudin zugelassen. Danaparoid ist ein Heparinoidgemisch, das vorrangig über eine Antithrombin-vermittelte Hemmung von Faktor Xa wirkt und Lepirudin ein Polypeptid mit direkter Hemmung von Thrombin. Die entsprechenden Empfehlungen zu Dosierung, Nebenwirkungen und Kontraindikationen sowie zur Laborkontrolle sind zu beachten.

In einer großen Phase-III-Studie wurde für die tägliche Einmalgabe von Fondaparinux, einem synthetischen Pentasaccharid mit Antithrombin-vermittelter Hemmung von Faktor Xa, eine den NM-Heparinen vergleichbare Wirksamkeit und ein gleich-

wertiges Blutungsrisiko bei der Initialbehandlung der TVT gezeigt (19). Für Fondaparinux besteht kein HIT-Typ-II-Risiko. Letzteres gilt auch für den direkten Thrombininhibitor Melagatran und sein oral zu applizierendes Prodrug Ximelagatran, deren Wirksamkeit in der Initialbehandlung und Sekundärprophylaxe der TVT in Phase III-Studien belegt wurde (33, 108).

### Thrombusbeseitigende Maßnahmen

Das Ziel von thrombusbeseitigenden Maßnahmen – zusätzlich zur Antikoagulation – ist die Verringerung von Häufigkeit und Schwere des postthrombotischen Syndroms (PTS). Eine Restitutio ad integrum verhindert ein PTS.

Eine thrombusbeseitigende Maßnahme (Lysetherapie, Operation, kombinierte sowie andere interventionelle Verfahren) kann erwogen werden, insbesondere bei jungen Patienten, bei einer ersten und ausgedehnten Thrombose und bei kurzer Anamnese.

Da der Nutzen thrombusbeseitigender Verfahren im Vergleich zur alleinigen Anti-

koagulation nicht belegt ist, muss die Indikationsstellung kritisch unter strenger Beachtung der Kontraindikationen und der teilweise lebensbedrohenden Komplikationen erfolgen. Für die sehr seltene Phlegmasie werden thrombusbeseitigende Verfahren mit dem Ziel des Extremitätenerhalts empfohlen (88). Der Patient muss seine Zustimmung aufgrund der eingehenden Information bezüglich Nutzen und Risiko geben (84). Der Befund eines flottierenden Thrombus per se stellt keine Operationsindikation dar.

Eine Behandlung durch Thrombolyse oder Thrombektomie sollte spezialisierten Zentren mit ausreichender Erfahrung vorbehalten sein (6, 12, 31, 68, 92, 94, 129).

### Sekundärprophylaxe mit Vitamin-K-Antagonisten

Sofern keine invasiven diagnostischen oder therapeutischen Verfahren geplant sind, wird direkt nach Sicherung der TVT – parallel zur initialen Antikoagulation – mit der gerinnungshemmenden Sekundärprophylaxe begonnen. Derzeitiger Standard ist die Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten mit einem Zielbereich der INR (International Normalized Ratio) zwischen 2,0 und 3,0 (50).

Die Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten wird in der Regel am ersten oder zweiten Tag begonnen mit dem INR-Zielwert 2,0 bis 3,0.

Bezüglich der Dauer der Behandlungszeit werden vor allem die Genese der TVT (idiopathisch oder sekundär), persistierende Risikofaktoren (Malignom oder Thrombophilie) und die Anzahl abgelaufener Thrombosen (Erstereignis oder Rezidiv) berücksichtigt (Tab. 3) (18, 53, 93, 122).

Die Antikoagulation zur Sekundärprophylaxe ist wirksam zur Verhinderung von Rezidiven während der Behandlungsdauer. Einen Vorschlag gibt Tabelle 3.

Bei Kontraindikationen gegen eine orale Antikoagulation, insbesondere bei hohem Blutungsrisiko, beim Auftreten schwerwie-

gender Nebenwirkungen (z. B. große Blutung) oder zwischenzeitlich aufgetretenen Gegenanzeigen (z. B. gastrointestinales Ulkus) kann eine alternative Antikoagulation erwogen werden. Verschiedene NM-Heparine sind hierfür getestet worden und zwar in prophylaktischer, halb- und voll-therapeutischer Dosierung. In zwei Metaanalysen zeigte sich eine geringere Blutungsrate bei vergleichbarer Effektivität bei Anwendung von NM-Heparinen gegenüber Vitamin-K-Antagonisten (54, 121). Vergleichende Untersuchungen mit unterschiedlichen Dosierungen von NM-Heparinen liegen nicht vor. Bei Tumorpatienten erwiesen sich verschiedene NM-Heparine (69, 74, 80) in der Sekundärprophylaxe gegenüber dem Vitamin-K-Antagonisten bezüglich der Rezidivrate an thromboembolischen Ereignissen als überlegen; Mortalität und Blutungsrate waren vergleichbar.

In Ausnahmefällen ist es gerechtfertigt, Patienten längerfristig mit niedermolekularem Heparin anstelle von Vitamin-K-Antagonisten zu behandeln. Die Blutungsgefahren sind dabei geringer; die Frage der optimalen Dosis ist noch ungeklärt.

Im Rahmen der Sekundärprophylaxe ist das Blutungsrisiko zu beachten. Große Blutungen treten bei Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten (bei INR 2,0-3,0) in etwa 1-3 pro 100 Patientenjahre auf. Weniger große, aber klinisch immer noch relevante Blutungen sind etwa fünfmal häufiger (21, 62, 97). Die Blutungsrate ist insbesondere bei Indikation zu einer verlängerten Sekundärprophylaxe über den dritten oder sechsten Monat nach dem Ereignis hinaus zu beachten. In dieser Situation erwies sich die Gabe von Vitamin-K-Antagonisten in niedriger Intensität (INR 1,5-2,0) als weniger effektiv in der Verhütung von Rezidiven gegenüber der Standard-Intensität einer INR von 2,0-3,0 (61); sie war aber deutlich wirksamer als Placebo (104). Über die relative Blutungshäufigkeit lassen sich aus den Studien keine einheitlichen Schlussfolgerungen ziehen. Der direkte Thrombininhibitor Ximelagatran hat sich bei der verlängerten

**Tab. 3** Dauer der Sekundärprophylaxe mit Vitamin-K-Antagonisten nach venöser Thromboembolie (TVT, LE) nach Büller et al. (Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 401-28.)

<b>erste Thromboembolie</b>	
- bei transientem Risikofaktor (TVT proximal und distal, LE)	3 Monate
- bei idiopathischer Genese oder Thrombophilie	6-12 Monate
- bei kombinierter Thrombophilie oder Antiphospholipid-Syndrom	12 Monate
<b>rezidivierende Thromboembolie oder aktive Krebserkrankung</b>	zeitlich unbegrenzt

Sekundärprophylaxe ebenfalls als wirksam gegenüber Placebo erwiesen; eine vermehrte Blutungshäufigkeit war dabei nicht zu beobachten (108).

### Kompressionstherapie

Die Kompressionstherapie dient der Behandlung der Symptome einer TVT; dabei ist ein dauerhafter Kompressionsverband vom Typ Fischer ebenso wirksam wie ein angepasster Kompressionsstrumpf (79). In der Regel genügen Wadenkompressionsstrümpfe der Kompressionsklasse II. Die Kompressionsbehandlung reduziert die Inzidenz des postthrombotischen Syndroms um etwa die Hälfte (15, 95).

Die Kompressionstherapie ist geeignet, Häufigkeit und Schwere des postthrombotischen Syndroms zu reduzieren. Sie sollte so früh wie möglich begonnen werden, kombiniert mit kontrolliertem Gehen.

Die Dauer der Kompressionsbehandlung richtet sich nach dem Ergebnis phlebologischer Kontrolluntersuchungen, die zum Zeitpunkt der Beendigung der Antikoagulation und dann nach sechs Monaten erfolgen sollen. Bei Fortbestehen eines venösen Funktionsdefizits mit Ödemneigung sollte die Kompression weiter geführt werden.

Die Beibehaltung der Mobilisation bei akuter TVT ist wichtig und effektiv. Unter »kontrolliertem Gehen« versteht man die Anordnung, dass der Patient neben der allgemeinen Mobilität dreimal täglich 20-30 Minuten bewusst spazieren geht (30).

### Immobilisierung

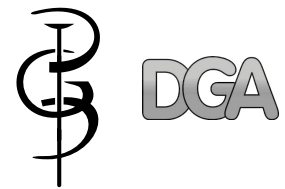
Als festes Dogma der Behandlung eines Patienten mit akuter Bein- und Beckenvenenthrombose galt bis vor wenigen Jahren die strenge Immobilisierung. Bei optimaler Antikoagulation lassen sich dadurch aber weder die Frequenz noch der Schweregrad von Lungenembolien gegenüber einer fortgeführten Mobilisierung vermindern. Die Immobilisierung als Grund für eine stationäre Betreuung erscheint deshalb nur noch dann indiziert, wenn begleitende Krankheiten bzw. Krankheitssymptome dazu zwingen oder wenn eine thrombusseitige Maßnahme in Betracht kommt.

Die Immobilisierung des Patienten mit einer Venenthrombose jedweder Lokalisation ist nicht indiziert, es sei denn zur Linderung der Beschwerden bei stark schmerzhafter Beinschwellung.

Die Mobilität des Patienten ist eine Grundvoraussetzung für die Thrombosebehandlung unter ambulanten Bedingungen (4, 106). Dies gilt sowohl für distale wie für proximale Thrombosen. Der morphologische Aspekt des Thrombus (»flottierend«, »wandhaftend«, okkludierend«) ist dafür ebenfalls ohne Belang.

### Ambulante Thrombose-therapie

Patienten, die außerhalb des Krankenhauses an einer Thrombose erkranken, haben nur selten Begleitkrankheiten, die eine sofortige Hospitalisierung erfordern. Befürchtungen bezüglich gravierender



Komplikationen bei der ambulanten Behandlung haben sich in großen randomisierten Studien als unbegründet erwiesen (64, 71).

Die ambulante Behandlung der Venenthrombose setzt eine gut funktionierende Logistik und Erfahrung mit diesem Krankheitsbild voraus.

Alle Elemente der akuten Thrombose-therapie können von erfahrenen niedergelassenen Ärzten korrekt durchgeführt werden. Die wesentlichen Punkte sind die Gewährleistung der einwandfreien Applikation des Antikoagulans in der richtigen Dosis, die Kompressionsbehandlung sowie die lückenlose ärztliche Bereitschaft, ggf. in Arbeitsteilung mit einem kooperierenden Krankenhaus. In speziellen Fällen ist die Unterstützung durch einen ambulanten Sozialdienst bei den Injektionen, bei der Kompressionsbehandlung und bei den Gehübungen notwendig (36).

### Cavafilter

In Einzelfällen und kleinen Kohorten wurde die Indikation für die Applikation eines Cavafilters propagiert; eine kontrollierte Studie hat deren generellen Wert aber in Frage gestellt (28). Frühere Untersuchungen zeigten eine Verhütung von Lungenembolien; allerdings ohne Einfluss auf die Kurz- oder Langzeitmortalität und unter Inkaufnahme einer höheren Zahl von Rezidivthrombosen gegenüber der Kontrollgruppe (28, 76).

Cavafilter können indiziert sein, wenn eine Antikoagulation kontraindiziert ist oder eine bestehende suffiziente Antikoagulation eine rezidivierende Lungenembolie nicht verhindern konnte sowie vereinzelt unter perioperativen Bedingungen, z. B. bei erhöhtem Blutungsrisiko nach Polytrauma.

Technische Neuentwicklungen bieten neben permanent implantierten Filtern auch temporäre und wieder entfernbare Filter. Eine zeitlich begrenzte Implantation eines Cavafilters ist wegen der möglichen Langzeitfolgen (Cavathrombose, Rezidiv-Lungenembolie) zu bevorzugen.

Die Implantation eines Cavafilters kann nach sorgfältiger Abwägung in Einzelfällen indiziert sein und sollte – wenn möglich – zeitlich begrenzt bleiben.

## Besondere therapeutische Situationen

### Transfasziale Thrombose

Eine besondere Situation liegt vor, wenn die Thrombose in der Vena saphena magna oder parva beginnt und von dort durch appositionelles Wachstum in das tiefe Venensystem fortzuwachsen droht (aszendierende Saphenophlebitis) oder dies bereits getan hat (transfasziale Thrombose). Die häufigsten Lokalisationen sind die Mündungsregion der V. saphena magna in der Leiste bzw. der V. saphena parva in Höhe des Kniegelenks; seltener wachsen Thromben über Perforansvenen in Leitvenen ein.

Solange das tiefe Venensystem nicht erreicht ist, besteht keine zwingende, d. h. durch Studien abgesicherte, Indikation zur Antikoagulation (27). Man bleibt also auf seine empirische Einschätzung der Progressionsneigung angewiesen. Bei einer Progredienz der Thrombose in das tiefe Venensystem liegt allerdings eine tiefe Venenthrombose mit allen Folgerisiken vor, die einer entsprechenden Behandlung bedarf.

Da die Saphenophlebitis häufig einer Thrombose bei variköser Degeneration des Gefäßes entspricht, liegt es nahe, diese Komplikation gleich zum Anlass für die Sanierung der Varikose zu nehmen. Durch die chirurgische Therapie werden die Beschwerden rasch verringert, das Rezidivrisiko vermindert und die Behandlungsdauer verkürzt.

Eine transfasziale Thrombose wird wie eine tiefe Venenthrombose behandelt. Liegt eine Varikothrombose zugrunde, sollten Thrombektomie und Varizenexhairese erwogen werden. Die optimale Dauer der Sekundärprophylaxe ist offen.

### Muskelvenenthrombose

Eine isolierte Muskelvenenthrombose kann im M. soleus (zwei Drittel der Fälle) oder in einem der beiden Köpfe des M. gastrocnemius (ein Drittel der Fälle) auftreten. Bei progredientem Wachstum in das tiefe Venensystem sind bei ersterer die posterioren Tibialisvenen oder die fibularen Leitvenen und bei letzterer die Vena poplitea betroffen. Die Häufigkeit der Progression und die auslösenden Faktoren sind nicht bekannt, da valide Studien fehlen. Die Behandlungsnotwendigkeit wird deshalb kontrovers beurteilt. Ergebnisse einer Kohortenstudie legen nahe, dass das Fortschreiten einer Muskelvenenthrombose zur TVT durch die Kombination von NM-Heparin in therapeutischer Dosis über 10 Tage und Kompressionstherapie verhindert werden kann (111).

Die optimale Therapie der isolierten Muskelvenenthrombose ist ungeklärt. Kompressionstherapie und kurz dauernde Antikoagulation erscheinen sinnvoll.

### Schwangerschaft

Bei einer TVT in der Schwangerschaft kommen Heparine für die initiale Antikoagulation in therapeutischer Dosis zum Einsatz. NM-Heparine sind für diese Indikation nicht explizit zugelassen, ausdrückliche Warnhinweise bestehen aber nicht mehr. Aufgrund der fehlenden Plazentagängigkeit sowie der mehr als zehnjährigen Behandlungserfahrung können sie als sicher für Mutter und Kind eingestuft werden. Es ist unklar, ob, wann und um wieviel die therapeutische Dosis nach der Akutbehandlung im Verlauf der Schwangerschaft reduziert werden kann. Wegen des hohen Thromboembolierisikos in der peri- und postpartalen Phase erscheint die Fortführung der Antikoagulation für mindestens sechs Wochen nach der Geburt angezeigt; die optimale Dosis und Dauer einer Heparintherapie sind allerdings noch nicht etabliert (49, 118).

Die initiale Antikoagulation der Venenthrombose in der Schwangerschaft unterscheidet sich nicht von der Be-

handlung nicht schwangerer Frauen. Die Antikoagulation zur Sekundärprophylaxe muss mindestens bis zum Ende des Wochenbetts fortgeführt werden. Hierzu kommt vorzugsweise niedermolekulares Heparin zur Anwendung. Während der Stillzeit kann auf Warfarin übergegangen werden unter Beachtung der Empfehlungen der Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin zur Vitamin-K-Prophylaxe des Säuglings.

Die Gabe von Vitamin-K-Antagonisten ist in der Schwangerschaft problematisch. Die Medikamente können im ersten Drittel eine Embryopathie und im letzten Drittel eine Hepatopathie beim Föten verursachen. In der Stillperiode ist die Auswirkung einer Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten vom Typ des Warfarin gut untersucht und als unbedenklich einzustufen.

Das Risiko einer Rezidivthrombose ist nach einer ersten schwangerschaftsassozierten Thrombose gering (5). Das gilt auch im Verlauf einer weiteren Schwangerschaft (16). Allerdings besteht für Patientinnen mit Thrombophilie während einer zweiten Schwangerschaft ein erhöhtes Risiko für ein Thromboserezidiv (16) und für andere Schwangerschaftskomplikationen (101). In dieser Situation ist die Indikation zur medikamentösen Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin großzügig zu stellen. Daher ist nach einer ersten Schwangerschaftsthrombose eine Testung auf Thrombophilie sinnvoll (35).

### Tumorpatienten

Die Behandlung einer Venenthrombose bei Tumorpatienten folgt den genannten Empfehlungen. Allerdings muss bei der initialen Antikoagulation ein mitunter deutlich erhöhtes Blutungsrisiko bedacht werden, z. B. bei gastrointestinalen Tumoren und bei einer Metastasenleber sowie bei der Sekundärprophylaxe die mögliche Interaktion von Vitamin-K-Antagonisten mit der medikamentösen intravenösen, aber auch oralen Tumortherapie. Bei fortbestehender Malignomkrankung erscheint eine prolongierte Sekundärprophylaxe sinnvoll.

**Tab. 4**  
Bestimmung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie (LE) nach Wells PS et al. (Use of clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 997-1005)

<b>klinische Charakteristik</b>	<b>Score</b>
klinische Zeichen einer Venenthrombose	3,0
LE wahrscheinlicher als eine andere Diagnose	3,0
Herzfrequenz >100/min	1,5
Immobilisation oder Operation in den vergangenen 4 Wochen	1,5
frühere TVT oder LE	1,5
Hämoptyse	1,0
Krebserkrankung (aktiv oder in den vergangenen 6 Monaten)	1,0
<b>LE-Wahrscheinlichkeit</b>	<b>Score</b>
gering	<2,0
mittel	2,0-6,0
hoch	>6,0

In der Initialtherapie und in der Sekundärprophylaxe von Venenthrombosen bei Tumorpatienten sind NM-Heparine dem UF-Heparin und den Vitamin-K-Antagonisten überlegen, die optimale Intensität einer Antikoagulation zur Sekundärprophylaxe ist aber noch Gegenstand der klinischen Prüfung.

## Lungenembolie (LE)

### Definition und klinische Problematik

Bei der Lungenembolie (LE) handelt es sich um eine partielle oder vollständige Verlegung der Lungenarterien durch eingeschwemmte Blutgerinnsel aus der peripheren venösen Strombahn. Die Frühletalität ist abhängig vom Ausmaß der LE und den bestehenden Begleiterkrankungen; bis zu 90% aller Todesfälle ereignen sich innerhalb von 1-2 Stunden nach Symptombeginn (103, 113). Bei den Überlebenden ist die Prognose ohne gerinnungshemmende Therapie infolge von Rezidivembolien und der zunehmenden rechtsventrikulären Dysfunktion ungünstig. Andererseits lässt sich die Mortalität der massiven LE durch eine adäquate Antikoagulation von 30% auf 2-8% senken (7, 40, 41, 116). Es ist daher wichtig, den Verdacht auf LE häufig zu äußern. Daraus ergibt sich dann die Notwendigkeit einer

unverzöglichen und konsequenten Diagnostik. In perakuten Situationen wird eine Therapie bereits eingeleitet, bevor die Diagnose eindeutig gesichert ist.

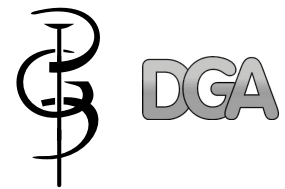
Nicht minder gefährlich sind rezidivierende Lungenembolien, deren klinische Präsentation vielgestaltig sein kann.

Jeder klinische Verdacht auf eine Lungenembolie muss umgehend soweit abgeklärt werden, dass eine therapeutische Entscheidung und eine frühzeitige Prognoseabschätzung erfolgen kann. Anamnese und körperliche Untersuchung allein sind hierzu nicht ausreichend.

### Diagnostik der Lungenembolie

Die häufigsten klinischen Symptome einer akuten LE sind nach Miniati et al. (77) und Wacker et al. (124) Dyspnoe mit plötzlichem Beginn, Thoraxschmerz und Synkope. Nach Wells et al. kommt auch der Hämoptyse eine klinische Bedeutung zu (Tab. 4) (130). Der physikalische Befund an der Lunge ist charakteristischerweise ohne Auffälligkeiten.

Zur Basisdiagnostik zählen die Vitalparameter, Röntgen-Thoraxaufnahmen, ein EKG und die Blutgasanalyse. Jeder Parameter für sich betrachtet bleibt unzureichend (77). Alle zusammen sind aber geeignet, einen Gesamteindruck von der Situation zu vermitteln.



In den Begriff »klinische Wahrscheinlichkeit« gehören Elemente der Anamnese und des körperlichen Untersuchungsbedundes sowie der Basisdiagnostik (Tab. 4) (130). Die ausdrückliche Dokumentation der klinischen Wahrscheinlichkeit ist ein wichtiger Schritt, da hierdurch das weitere Vorgehen entscheidend geprägt wird (134).

Der diagnostische Prozess sollte mit einer Einschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit beginnen, die dokumentiert werden muss. Hierzu eignen sich explizite Scores oder eine untersucherbasierte empirische Beurteilung.

### D-Dimer-Tests

D-Dimere entstehen bei der Proteolyse von Fibrin. Die Testverfahren weisen eine unterschiedliche Treffsicherheit auf. Die Sensitivität reicht bei einzelnen Tests bis ca. 95%; die Spezifität ist jedoch relativ gering. Wie bei der TVT bleibt ein positiver Befund also zunächst unspezifisch. Dagegen hat das negative Ergebnis eines D-Dimer-Tests einen hohen Erkenntniswert für den Ausschluss einer LE; es ist in seiner prädiktiven Bewertung sogar höher anzusetzen als bei der TVT.

In einer klinischen Management-Studie wurde ein quantitativer ELISA mit einem Cut-off-Wert von 500 µg/l als alleiniger erster diagnostischer Schritt bei ambulanten Patienten mit Verdacht auf LE eingesetzt (89). Die Rate an Thromboembolien bei den nicht therapierten Patienten mit negativem Ergebnis betrug nach drei Monaten 0,9% (95% CI 0,2%-2,7%). In anderen Studien wurde dieses Konzept nicht weiter verfolgt, sondern von vornherein die Kombination von D-Dimer-Test und klinischer Wahrscheinlichkeit eingebunden. Das bedeutet eine zusätzliche Absicherung. Der Einsatz eines einfachen qualitativen Bedside-Tests zur D-Dimer-Bestimmung (SimpliRed®) in Kombination mit der KW erwies sich in seiner Aussagekraft dem aufwändigeren quantitativen ELISA allein als vergleichbar (114).

Bei ambulanten Patienten mit Verdacht auf Lungenembolie eignet sich ein negativer D-Dimer-Test zum Ausschluss der

Krankheit. Es ist allerdings empfehlenswert, D-Dimer-Test und klinische Wahrscheinlichkeit von vornherein zu kombinieren.

### Lungenszintigraphie

Die Lungenszintigraphie ist von den bildgebenden Verfahren zur Diagnostik der Lungenembolie am besten untersucht (117). Häufig erfolgt sie in Form der alleinigen Perfusionsszintigraphie in Verbindung mit der Röntgen-Thoraxuntersuchung. Durch die zusätzliche Ventilationsuntersuchung als funktionelles Verfahren (so genanntes Mismatch) erhöht sich die Aussage.

Die Vorteile liegen in der geringen Invasivität und der niedrigen Strahlenbelastung. Der wesentliche Vorteil der Szintigraphie ist die Sicherheit, dass der Normalbefund eine LE praktisch ausschließt. Zum anderen hat ein positiver Befund eine so hohe Wahrscheinlichkeit für die LE, dass eine Behandlung gerechtfertigt ist. Allerdings ist in etwa der Hälfte der Untersuchungen eine verlässliche Aussage nicht möglich, sodass eine weiterführende Diagnostik erforderlich wird (83, 98).

Die Kombination von Perfusions- und Ventilationsszintigraphie ist geeignet, eine Lungenembolie sowohl nachzuweisen als auch auszuschließen. Mit einem höheren Anteil diagnostisch nicht verwertbarer Befunde ist allerdings zu rechnen.

### Spiral-CT

Die Darstellung der Pulmonalarterien mittels Kontrast-Spiral-Computertomographie (Spiral-CT) ist zunehmend verfügbar. Im Vergleich zur Szintigraphie bietet die Spiral-CT die entscheidenden Vorteile des geringeren Zeitbedarfs und der höheren Spezifität (25, 119) bei akzeptabler Sensitivität von 94-96% (107). Die Schwäche der Geräte der ersten Generation (Einzeilen-Detektoren) liegt in der eingeschränkten Darstellung von Embolien ab Subsegmentebene, also so genannter peripherer Embolien. In klinischen Management-Studien wies zwar die Spiral-CT der ersten Genera-

tion in Kombination mit der klinischen Wahrscheinlichkeit, der D-Dimer-Bestimmung und der Sonographie der Beinvenen eine sehr hohe diagnostische Sensitivität auf, als alleinige Methode war sie jedoch zum Ausschluss einer LE nicht ausreichend (90, 91). So wurden bei Patienten mit negativem Spiral-CT-Befund und hoher klinischer Wahrscheinlichkeit einer LE in 5% der Fälle in weiteren bildgebenden Verfahren (Lungenszintigraphie, Pulmonalisangiographie) tatsächlich periphere Lungenembolien nachgewiesen (81). Mit der technischen Entwicklung der Geräte der zweiten (Vierzeilen-Detektoren) und dritten Generation (Sechzehnzeilen-Detektoren, MultiSlice-CT) erhöht sich die Sensitivität für periphere Embolien (37, 100). Der höheren Strahlenbelastung bei der MultiSlice-CT kann durch Maßnahmen zur Dosisreduktion (Röhrenstrommodulation, individualisierte Protokolle, EKG-Triggering) begegnet werden (115, 135).

Die Spiral-Computertomographie ist ein wesentlicher Beitrag zur Diagnosestellung der Lungenembolie. Bei Verwendung eines Einzeilen-Detektors ist sie allerdings als alleinige Methode nicht geeignet, eine Lungenembolie auszuschließen.

### Pulmonalisangiographie

Die Pulmonalisangiographie gilt als der historische Goldstandard in der Diagnostik der Lungenembolie. Bei korrekter Durchführung wird allgemein davon ausgegangen, dass ein positives Angiogramm die Lungenembolie beweist und ein negatives Angiogramm sie ausschließt (17).

Die klassische Pulmonalisangiographie setzt eine konventionelle Blattfilmangiographie mit Platzierung der Katheterspitze im Truncus pulmonalis voraus. Diese Technik ist nur noch selten verfügbar. Die Untersuchung wird üblicherweise als digitale Angiographie in Subtraktionstechnik mit peripherer, zentralvenöser oder pulmonalarterieller Kontrastmittelapplikation durchgeführt; deren Aussagekraft gegenüber der konventionellen Angiographie ist nicht geprüft.

Dem Verfahren haften mehrere Nachteile an: Neben der nicht unerheblichen Strahlenbelastung muss die Invasivität des Katheterversfahrens berücksichtigt werden. Außerdem hat die Bildqualität bezüglich Auflösung und Detailtreue mit dem Übergang von der Blutfilmangiographie zur DSA-Technik abgenommen. Weiterhin ist durch den starken Rückgang der Untersuchungsfrequenz die Einbuße der Erfahrung bei der Durchführung und bei der Bewertung der Befunde festzustellen. Durch die neuen bildgebenden Verfahren, insbesondere die CT-Technologie, hat die direkte Pulmonalisangiographie wesentlich an Bedeutung verloren und ist nur noch in seltenen Fällen indiziert.

Die Pulmonalisangiographie stellt den historischen Goldstandard in der Diagnostik der Lungenembolie dar. Sie hat von allen diagnostischen Methoden das höchste prozedurale Risiko.

### MR-Tomographie und -Angiographie

MR-Tomographie (MRT) und MR-Angiographie gelten als innovative Untersuchungsverfahren bei Verdacht auf Lungenembolie. Ihre Aussagekraft ist wegen der eingeschränkten Verfügbarkeit derzeit noch nicht beurteilbar (14).

### Sonographie der Beinvenen

In einem hohen Prozentsatz von Patienten mit Lungenembolie kann mit Hilfe bildgebender Verfahren die ursächliche Thrombose in den Beinvenen lokalisiert werden. Für den diagnostischen Ablauf bei Verdacht auf LE ist diese Tatsache bedeutsam. Unter der Vorstellung, dass Akuttherapie und Sekundärprophylaxe für Patienten mit Beinvenenthrombose und für hämodynamisch stabile Patienten mit LE gleich sind, kann man den diagnostischen Prozess bei Verdacht auf LE in dem Moment abbrechen, in dem eine TVT gefunden wurde. Das setzt voraus, dass es sich um vorausgewählte Patienten mit einer hohen klinischen Wahrscheinlichkeit einer LE handelt.

Der geschilderte Ansatz ist nur dann sinnvoll, wenn beide Beine untersucht werden und das bildgebende Verfahren wenig

invasiv ist. Aus diesem Grund ist primär die Sonographie der Bein- und Beckenvenen besser geeignet als die Phlebographie. Jedoch wird es sich in den meisten Fällen um die Untersuchung asymptomatischer Patienten in Hinblick auf eine TVT handeln. Für diese Situation ist die Treffsicherheit der Sonographie schlechter als für den symptomatischen Patienten; es ist also mit einem Verlust an Sensitivität zu rechnen. Dieser Nachteil kann partiell durch geeignete standardisierte Untersuchungsprotokolle ausgeglichen werden. So betrug bei Perrier et al. (89) die Ausbeute bei vorausgewählten Patienten mit LE nur 15% bei Beschränkung der Untersuchung auf die proximalen Venen. Bei Ausweitung des Untersuchungsprotokolls auf die distale Venenstrombahn kann dieser Prozentsatz wahrscheinlich deutlich gesteigert werden (110).

Je mehr Patienten mit der Sonographie der Beinvenen vor der Therapieentscheidung abgeklärt werden können, desto weniger häufig werden bildgebende Verfahren mit Strahlenbelastung benötigt.

Die Sonographie der Beinvenen ist auch bei asymptomatischem Beinbefund ein sinnvoller Schritt in der Abklärung des Verdachts auf Lungenembolie. Bei vorausgewählten Patienten mit mittlerer oder hoher klinischer Wahrscheinlichkeit für Lungenembolie darf die Diagnose bei Nachweis einer Beinvenenthrombose als gesichert gelten.

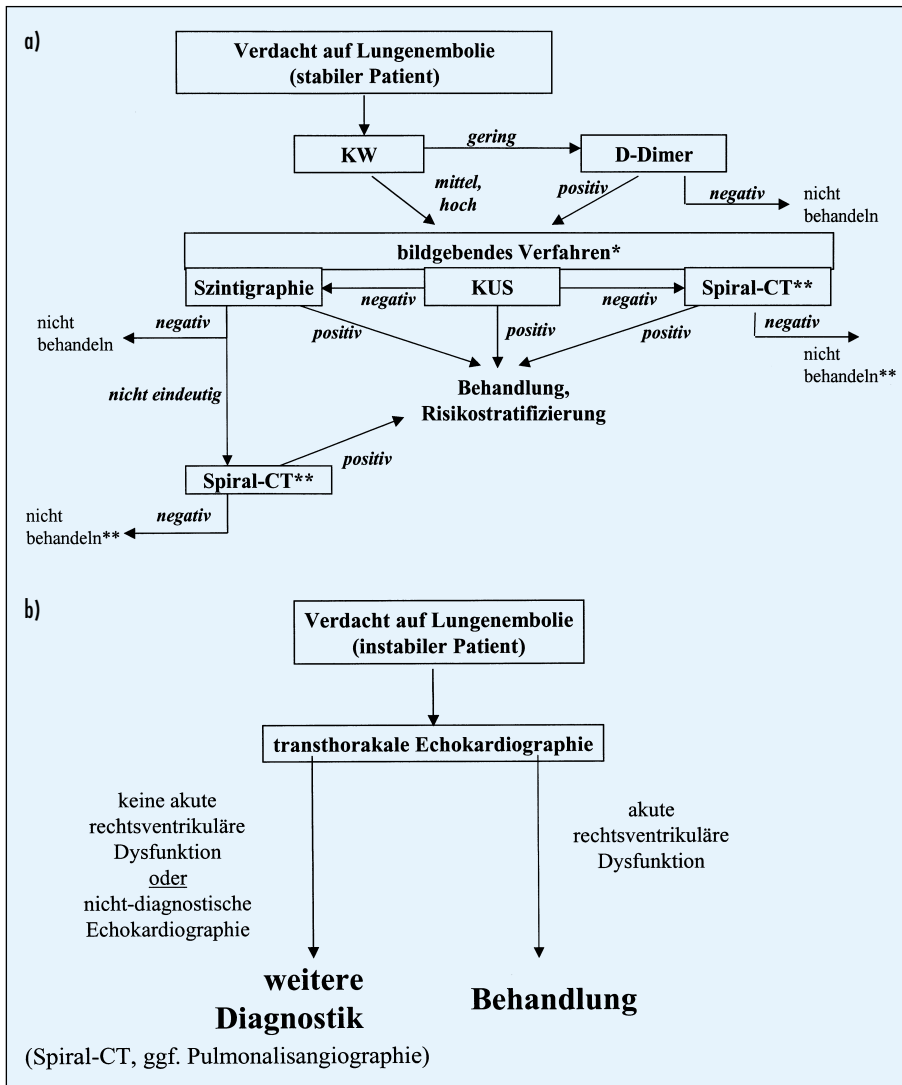
### Diagnostische Algorithmen beim hämodynamisch stabilen Patienten

Das diagnostische Vorgehen anhand eines Algorithmus hat zum Ziel, aus der Gruppe der Verdachtsfälle die Minderheit der Patienten **mit** Lungenembolie sicher zu identifizieren, und der Mehrheit der Patienten **ohne** die Erkrankung ein Minimum an Prozeduren und den damit verbundenen Belastungen zuzumuten. Die Kriterien, nach denen ein Algorithmus als ausreichend sicher beurteilt wird, sind im Kapitel »Bein-/Beckenvenenthrombose« beschrieben. Die eingesetzten Untersuchungsverfahren sind von den lokalen Gegebenheiten abhängig (65).

Bei Verdacht auf LE besteht ein grundsätzlicher Unterschied im diagnostischen Vorgehen zwischen klinisch **stabilen** und **instabilen** Patienten. Das Kriterium für Stabilität ist in erster Linie die Hämodynamik (Puls, Blutdruck). Wenn der Patient bei Aufnahme den Eindruck erweckt, dass man ihn zu keiner länger dauernden Diagnostik transportieren kann, muss er unverzüglich auf die Intensivstation gebracht und dort weiter diagnostiziert werden.

Für den stabilen Patienten wurden verschiedene diagnostische Algorithmen vorgeschlagen und getestet. Unter Berücksichtigung der aktuellen Daten, insbesondere zur Spiral-CT, kann folgendes Vorgehen empfohlen werden (Abb. 2a): Der **erste Diagnoseschritt** sollte die Kombination von D-Dimer-Test und klinischer Wahrscheinlichkeit sein (132). Patienten mit geringer Wahrscheinlichkeit und negativem D-Dimer-Test bedürfen keiner weiteren Diagnostik: Die LE gilt als ausgeschlossen. Bei Patienten mit mittlerer und hoher klinischer Wahrscheinlichkeit erfolgen unabhängig vom Ergebnis des D-Dimer-Tests weitere Untersuchungen. Das gilt auch für Patienten mit geringer Wahrscheinlichkeit und positivem D-Dimer-Test.

Im **zweiten Diagnoseschritt** sollten bildgebende Verfahren anwendet werden. Ihre Auswahl hängt von der lokalen Verfügbarkeit ab. Dabei sollte bei minimaler Belastung des Patienten und geringem Verbrauch von Ressourcen ein Maximum an diagnostischer Aussagekraft erzielt werden. Wenn eine qualifizierte **Ultraschalluntersuchung der Beinvenen** zeitnah zur Verfügung steht, kann damit ein großer Anteil der »positiven« Patienten identifiziert werden. Bei nachgewiesener Beinvenenthrombose sind keine weiteren Untersuchungen erforderlich, um die therapeutische Entscheidung zu treffen. Im »negativen« Fall oder bei nicht verfügbarer Kompressionssonographie, fällt die diagnostische Wahl auf die Spiral-CT oder die Lungenzintigraphie. In den meisten Institutionen wird inzwischen die **Spiral-CT** bevorzugt, da sie mit einem geringen Zeitaufwand verbunden ist und – im Falle einer hohen räumlichen Bildauflösung mit Hilfe von Mehrzeilen-Detektoren – sowohl den Ausschluss als auch den Nachweis der LE erlaubt.



**Abb. 2** Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf Lungenembolie

a) stabiler Patient; b) instabiler Patient

KW: klinische Wahrscheinlichkeit; KUS: Kompressionssonographie der Beinvenen; \* Wahl des bildgebenden Verfahrens je nach lokaler Verfügbarkeit und Expertise; \*\*Voraussetzung: Mehrzeilentechnik und hohe technische Qualität; bei negativer oder nicht eindeutiger Einzel-CT zur definitiver Klärung Pulmonalisangiographie erforderlich

Wenn lediglich eine Einzel-CT zur Verfügung steht, darf die LE nur dann als ausgeschlossen gelten, wenn auch die Kompressionssonographie der Beinvenen negativ war. Eine **Perfusionsszintigraphie der Lungen** ist nur dann eine sinnvolle Alternative, wenn das Röntgenbild des Thorax bei der Basisdiagnostik keinen pathologischen Befund gezeigt hat, oder die Perfusionssuntersuchung von vornherein mit der Ventilationsuntersuchung kombiniert werden kann. Die Szintigraphie – gleich ob mit oder ohne vorgeschalteter Kompressions-

sonographie der Beinvenen – erfordert immer dann einen zusätzlichen Diagnose-schritt, wenn ihr Befund weder eindeutig positiv noch eindeutig negativ war (intermediate probability, non-diagnostic result). Auch in diesem Fall wird die Spiral-CT eingesetzt. Die **Pulmonalisangiographie** ist nur in den seltenen Fällen erforderlich, in denen die Mehrzeilen-Spiral-CT keinen eindeutigen Befund erbringt oder wenn bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit die Einzel-Spiral-CT negativ war und keine andere bildgebende Untersuchung möglich ist.

Der Verdacht auf LE in der **Schwangerschaft** wirft spezielle Probleme auf. Es gibt unter diesen Bedingungen keinen getesteten Algorithmus. Die klinische Wahrscheinlichkeit ist allein durch die Tatsache der Schwangerschaft höher als bei nicht Schwangeren. Der D-Dimer-Test ist wegen des physiologischen Anstiegs der D-Dimere in der Schwangerschaft nur eingeschränkt verwertbar. Mit einer Strahlenexposition einhergehende Verfahren sind in den ersten beiden Dritteln der Schwangerschaft besonders kritisch zu prüfen. Ihr Einsatz ist aber unter Würdigung des klinischen Zustandes gerechtfertigt, um eine LE mit hoher Sicherheit auszuschließen bzw. zu beweisen.

Hierbei bleibt die Spiral-CT die Methode der Wahl. Die damit verbundene Ganzkörper-Strahlendosis ist relativ gering. Durch geeignete Schutzmaßnahmen (körperumwickelnde Bleiabdeckung des Abdomens) lassen sich die abdominelle und die kindliche Exposition weiter reduzieren. Die MR-Tomographie stellt in Zukunft möglicherweise eine Alternative dar.

Der Einsatz der einzelnen Methoden muss individuell abgewogen werden, wobei so gut wie möglich das embryonale bzw. fötale Schädigungspotenzial gegen die Gefährdung der Mutter (und damit auch des Kindes) ins Verhältnis zu setzen ist.

In der Schwangerschaft muss jeder einmal geäußerte Verdacht einer definitiven Klärung zugeführt werden; dies schließt auch strahlendiagnostische Methoden ein. Der Einsatz der diagnostischen Methoden muss das embryonale/fötale Risiko gegen den Gefährdungsgrad der Mutter (und damit des Kindes) individuell abwägen.

### Echokardiographie

Bei Verdacht auf akute LE ermöglicht die transthorakale Echokardiographie den Nachweis bzw. den Ausschluss differentialdiagnostisch wichtiger kardialer Krankheitsbilder, insbesondere des linksventrikulären systolischen und/oder diastolischen Pumpversagens, eines Klappenvitiums oder eines tamponierenden Perikardergusses.

Wenn eine LE diagnostiziert wurde, sollte ein **transthorakales Echokardiogramm** durchgeführt werden, um das Akutrisiko des Patienten zu beurteilen und somit eine Grundlage für die Überwachungsintensität und für weitere Therapieentscheidungen zu schaffen. Hierbei besteht die Rolle der Echokardiographie im Nachweis der rechtsventrikulären Druckbelastung und Dysfunktion, welche den entscheidenden Faktor für das Auftreten einer hämodynamischen Instabilität (kardiogener Schock) und damit für einen ungünstigen klinischen Verlauf der Lungenembolie in der Akutphase darstellt (72). So kann bei normalem echokardiographischen Befund eine hämodynamisch wirksame, den Patienten vital bedrohende LE mit großer Sicherheit ausgeschlossen werden (44, 59).

Die rechtsventrikuläre Dysfunktion wird echokardiographisch in unterschiedlicher Weise definiert. Kriterien sind die eingeschränkte Wandbewegung des rechten Ventrikels, die rechtsventrikuläre Dilatation, die gestörte (paradoxe) Bewegung des interventrikulären Septums, der Nachweis einer Trikuspidalklappeninsuffizienz und die darüber abgeschätzte Erhöhung des systolischen pulmonalarteriellen Drucks sowie die Erweiterung (Stauung) der Vena cava inferior, einzeln oder in Kombination (42, 58). Die genannten Parameter haben eine hohe Sensitivität für die Diagnose einer hämodynamisch wirksamen LE, vor allem bei kombinierter Betrachtung. Eine prognostische Einschätzung des Krankheitsverlaufs ist damit möglich (125). Die Spezifität der Parameter ist allerdings bei Patienten mit vorbestehendem linksventrikulären Pumpversagen oder einem signifikanten Mitralklappenversagen, d. h. bei Vorliegen einer **postkapillären** pulmonalen Hypertonie und rechtsventrikulären Druckbelastung, gering. Darüber hinaus können ausgeprägtes Übergewicht, Lungenemphysem oder maschinelle Beatmung die Aussagefähigkeit der Methode einschränken.

Bei schwerster akuter LE ist die fehlende lineare Korrelation zur Höhe des pulmonalarteriellen Drucks zu berücksichtigen. Der rechte Ventrikel kann bei akuter Nachlasterrhöhung systolische Drücke bis durchschnittlich 40 mmHg, ausnahmsweise

bis 60 mmHg aufbauen. Ein weiterer Anstieg spricht gegen eine akute LE als alleinige Ursache der Rechtsherzbelastung und eher für eine chronische pulmonale Hypertonie unterschiedlicher Genese mit konsekutiver Hypertrophie des rechten Ventrikels (57).

Die **transösophageale** Echokardiographie bietet gegenüber der transthorakalen Beschallung eine bessere örtliche Auflösung und ist somit für maschinell beatmete Patienten sowie für jene mit unzureichender Schallbarkeit (ausgeprägtes Übergewicht, Lungenemphysem) geeignet. Neben dem Nachweis der rechtsventrikulären Dysfunktion gelingt die Darstellung intrakardialer und zentraler pulmonalarterieller Thrombemboli mit hoher Sensitivität und Spezifität (123).

Bei nachgewiesener Lungenembolie ist eine Risikostratifizierung der Patienten anhand der rechtsventrikulären Dysfunktion indiziert. Hierzu ist die Echokardiographie in besonderer Weise geeignet.

### Kardiale Biomarker

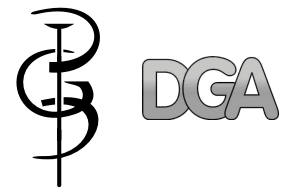
Die kardialen Biomarker, insbesondere die Herztroponine und die natriuretischen Peptide, gelten als vielversprechende Parameter für die Risikostratifizierung der LE. Erhöhte Serumspiegel von Troponin I oder T kommen bei 11-50% der Patienten mit Lungenembolie vor. Sie zeigen einen signifikanten Zusammenhang mit dem echokardiographischen Nachweis einer rechtsventrikulären Dysfunktion und konnten in prospektiven Studien ein erhöhtes Mortalitäts- und Komplikationsrisiko in der Hospitalphase voraussagen (38, 63). Aufgrund seines hohen negativ-prädiktiven Werts von 90-99% kann ein negativer Troponin-Test bei Aufnahme mit hoher Zuverlässigkeit einen komplizierten Verlauf der LE in der Akutphase – unter der Voraussetzung einer adäquaten Antikoagulation – ausschließen. Auch die natriuretischen Peptide **BNP** (brain natriuretic peptide) und **N-terminal-proBNP** besitzen eine hohe prognostische Sensitivität und somit einen exzellenten negativ-prädiktiven Wert, der fast bei 100% liegt (66, 99).

### Diagnostische Algorithmen beim hämodynamisch instabilen Patienten

Hämodynamisch instabile Patienten werden intensivmedizinisch überwacht; alle kreislauf- und atemungsunterstützenden Maßnahmen müssen sofort verfügbar sein. Die sofortige kausale Therapie ist für die Prognose entscheidend. Jeglicher Zeitverzug für aufwändige Diagnostik und Transporte ist zu vermeiden.

Die **transthorakale Echokardiographie** stellt beim klinisch instabilen Patienten den entscheidenden Schritt im diagnostischen Ablauf dar (Abb. 2b). Bei zugrundeliegender (massiver) Lungenembolie ist die akute rechtsventrikuläre Dysfunktion als Ursache der klinischen Instabilität anzusehen; sie ist in aller Regel leicht und zuverlässig echokardiographisch erkennbar. Bei fehlender rechtsventrikulärer Dysfunktion gilt die LE als Ursache der klinischen Instabilität als ausgeschlossen und es muss eine alternative Diagnose gesucht werden. Lediglich diejenigen Patienten, bei denen die Akuität der rechtsventrikulären Dysfunktion fraglich ist (z. B. bei chronischer pulmonaler Vorerkrankung mit kritischer Verschlechterung) oder bei denen aus technischen Gründen kein adäquater Echokardiographiebefund erhoben werden kann (z. B. Emphysem, extreme Adipositas), müssen bei fortbestehendem Verdacht auf LE einer weiteren bildgebenden Diagnostik unterzogen werden. Für den weit überwiegenden Teil der Patienten ist aber die Kombination aus klinischer Instabilität und rechtsventrikulärer Dysfunktion als so beweisend für die Diagnose einer massiven LE anzusehen, dass ohne zusätzliche Diagnostik unverzüglich mit der Therapie begonnen werden sollte.

Bei Verdacht auf Lungenembolie werden der hämodynamisch instabile Patient und der hämodynamisch stabile Patient mit rechtsventrikulärer Dysfunktion von vornherein intensivmedizinisch betreut. Die rechtsventrikuläre Dysfunktion ist in der transthorakalen Echokardiographie zuverlässig erkennbar.



## Therapie der Lungenembolie

Prinzipiell stehen für die Akuttherapie der Lungenembolie die alleinige Antikoagulation einerseits und die rekanalisierenden Verfahren andererseits zur Verfügung. In jedem Fall schließt sich eine längere Phase der Sekundärprophylaxe mit Vitamin-K-Antagonisten an.

Die sofortige Antikoagulation mit Heparin senkt Morbidität und Mortalität der LE. Sie sollte bereits bei begründetem Krankheitsverdacht nach Abwägung von Nutzen und Risiko für den Patienten eingeleitet werden. Die Effektivität von UF-Heparin wurde schon 1960 unter Beweis gestellt (7). In größeren randomisierten klinischen Studien erwiesen sich auch NM-Heparine bei hämodynamisch stabiler LE als effektiv und dem UF-Heparin als mindestens ebenbürtig (112). Für die Behandlung der LE ist von den NM-Heparinen derzeit Tinzaparin explizit zugelassen (112). Fondaparinux ist ebenso wirksam und sicher wie UF-Heparin (20).

Als rekanalisierende Maßnahmen kommen die systemische Thrombolyse und mechanische thrombusbeseitigende Verfahren in Betracht. Zweifelsfrei belegt ist die Wirksamkeit der systemischen Thrombolyse. Dafür sind Streptokinase, Urokinase und rekombinanter Gewebe-Plasminogenaktivator (rtPA) zugelassen. Die systemische Thrombolyse führt binnen kurzer Zeit zu einer Reduktion der Thrombusmasse in der pulmonalarteriellen Strombahn und entlastet damit den rechten Ventrikel (2, 26). Als mechanische Maßnahmen kommen die offene Operation an der Herz-Lungen-Maschine (45) oder die kathetergestützte Thrombusfragmentation, ggf in Kombination mit lokaler Thrombolyse, in Betracht (102). Wesentliche Nachteile sind die beschränkte Verfügbarkeit, die Invasivität und das geringere Evidenzniveau dieser Maßnahmen.

Die Unterschiede bezüglich Invasivität und Risiken der verschiedenen Therapieoptionen legen nahe, die Auswahl primär an der Prognose des Patienten auszurichten und dabei die Verfahren mit höherer Invasivität den Patienten mit schlechter Prognose und/oder hohem systemischen Blutungsrisiko vorzubehalten. Die Prognose

hängt entscheidend von der hämodynamischen Stabilität ab. So beträgt die 30-Tages-Mortalität bei stabilen Patienten – je nach Vorliegen einer echokardiographisch nachweisbaren rechtsventrikulären Dysfunktion – 1-8%, steigt jedoch bei Patienten im kardiogenen Schock auf 30% und bei reanimationsbedürftigen Patienten auf 60% (59) bis >90% (67) an.

Es werden vier hämodynamische Schweregrade differenziert: Für stabile Patienten der Risikogruppen I und II stellt die rechtsventrikuläre Belastung einen wichtigen prognostischen Parameter dar. Für instabile Patienten der Risikogruppen III und IV sind u. a. der Katecholaminbedarf im Schock und die Reanimationsbedürftigkeit prognostisch entscheidend.

Die therapeutische Vorgehensweise bei der Lungenembolie richtet sich nach der hämodynamischen Stabilität des Patienten. Es werden vier Risikogruppen differenziert:

- I: hämodynamisch stabil ohne rechtsventrikuläre Dysfunktion,
- II: hämodynamisch stabil mit rechtsventrikulärer Dysfunktion,
- III: Schock (RR systolisch <100 mmHg, Puls >100/min),
- IV: Reanimationspflicht.

Die wesentliche therapeutische Fragestellung ist, ob ein Patient mit der alleinigen Antikoagulation auskommen wird, oder ob zusätzliche Maßnahmen eingesetzt werden müssen. Dafür sind wiederum die hämodynamische Stabilität des Patienten und das Ausmaß der rechtsventrikulären Dysfunktion ausschlaggebend.

Bei Patienten der **Risikogruppe I** in hämodynamisch stabilem Zustand und **ohne** rechtsventrikuläre Dysfunktion ist die alleinige Antikoagulation die Therapie der Wahl (7, 20, 112).

Bei Patienten der **Risikogruppe II** in hämodynamisch stabilem Zustand, aber **mit** rechtsventrikulärer Dysfunktion ist die optimale Therapieoption noch ungeklärt. Die systemische Thrombolyse kann gegenüber der alleinigen Antikoagulation den klinischen Verlauf verbessern; eine Reduktion der Mortalität ist nicht belegt. Wegen der höheren Komplikationsrate

einer Thrombolyse beschränkt sich die Auswahl auf Patienten ohne jegliche Kontraindikation (63).

Hämodynamisch instabile Patienten der **Risikogruppe III** haben eine ungünstige Prognose, wenn der rechte Ventrikel keine rasche Entlastung erfährt. In dieser Situation sollte die systemische Thrombolyse zur Anwendung kommen. Die Dynamik des klinischen Verlaufs entscheidet darüber, in welchem Ausmaß mögliche Kontraindikationen zur Thrombolyse berücksichtigt werden können. Das gilt in analoger Weise auch für operative Maßnahmen und Katheterverfahren (45).

Relativ einfach ist die therapeutische Entscheidung bei Patienten der **Risikogruppe IV** mit Reanimationspflicht. Ohne sofortige Rekanalisierung der zentralen Abschnitte der Pulmonalarterien ist eine Wiederherstellung der rechtsventrikulären Funktion und damit adäquater Kreislaufverhältnisse nicht zu erwarten. Zahlreiche Fallberichte belegen den Erfolg einer systemischen Thrombolyse. Wegen der infausten Prognose ohne rekanalisierte pulmonalarterielle Strombahn gelten keine Kontraindikationen. Man muss sich bei der intensivmedizinischen Betreuung von Anfang an auf weitere Komplikationen einstellen, vor allem auf schwere Blutungen. Wenn mechanische Rekanalisierungsverfahren unmittelbar zur Verfügung stehen, kann alternativ der Transport unter Reanimationsbedingungen in das Katheterlabor oder den Operationssaal erwogen werden. Die Dauer der Reanimation sollte großzügig bemessen werden.

Für die genannten Risikogruppen I-IV gelten folgende Therapieempfehlungen:

- I: Antikoagulation wie bei der Venenthrombose,
- II: Antikoagulation, in geeigneten Fällen systemische Thrombolyse,
- III: systemische Thrombolyse, außer bei absoluter Kontraindikation,
- IV: systemische Thrombolyse.

Bei systemischer Thrombolyse erfolgt die begleitende Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin.

In den Risikogruppen III und IV ist alternativ auch die katheterbasierte

Thrombusfragmentation mit oder ohne lokale Thrombolyse oder in Einzelfällen die Pulmonalithrombektomie unter extrakorporaler Zirkulation zu diskutieren.

Die Entscheidung über ambulante oder stationäre Betreuung sowie über Mobilität oder Immobilität des Patienten mit LE hängt vom klinischen Zustand und den lokalen Gegebenheiten der ärztlichen und häuslichen Überwachung ab (9). Bei hämodynamisch stabilen Patienten ohne rechtsventrikuläre Dysfunktion der Risikogruppe I ist keine Immobilisierung erforderlich. Sobald eine rechtsventrikuläre Dysfunktion vorliegt, entsprechend der Zuordnung der Risikogruppe II, muss in den ersten Tagen eine intensive Überwachung unter stationären Bedingungen erfolgen; ggf. bei »gelockerter« Bettruhe.

Bei stabilem Kreislauf, entsprechend der Zuordnung zu Risikogruppe I ist keine Immobilisierung des Patienten erforderlich. Eine ambulante Behandlung kann unter optimalen Voraussetzungen erwogen werden.

Bei Patienten mit LE liegt in 90% der Fälle gleichzeitig eine Bein-/Beckenvenenthrombose vor. Sobald die mit der LE einhergehende akute Gefährdung des Patienten überwunden ist, sollte eine Begutachtung des peripheren Venensystems erfolgen. Die Indikation zu Notwendigkeit und Dauer einer Kompressionstherapie ergibt sich aus dem Thrombosebefund an den Beinvenen.

Um die Notwendigkeit einer zusätzlichen Kompressionstherapie abzuklären, ist eine Untersuchung der Bein- und Beckenvenen erforderlich.

Etwa 4% der Patienten entwickeln innerhalb der ersten zwei Jahre nach einer Lungenembolie eine chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTPH), die entscheidend die weitere Prognose und Lebensqualität bestimmt. Zu den begünstigenden Risikofaktoren zählen rezidivierende Ereignisse, jüngeres Lebensalter, größere Perfusionsdefekte und die idiopa-

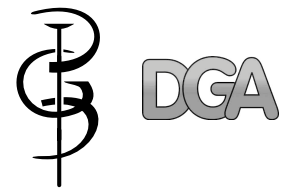
thische Genese der thromboembolischen Krankheit (87). Es ist zu beachten, dass die Symptome der pulmonalen Hypertonie anfänglich gering sind und erst im Verlauf der Zeit langsam zunehmen. Daher können innerhalb der ersten zwei Jahre nach akuter LE regelmäßige gezielte klinische Evaluationen und echokardiographische Kontrollen sinnvoll sein.

Bei einem persistierenden thromboembolischen Verschluss der zentralen pulmonalen Gefäße als Ursache der CTPH können mit einer Thrombendarterektomie (79) die hämodynamischen Parameter, der funktionelle Status und die Langzeitüberlebensrate wesentlich verbessert werden (55, 73). Grundsätzlich wird empfohlen, Patienten mit CTPH interdisziplinär unter Einbeziehung eines Zentrums für pulmonale Hypertonie zu betreuen.

Bei persistierenden klinischen und/oder echokardiographischen Zeichen einer rechtsventrikulären Dysfunktion nach abgelaufener Lungenembolie besteht die Notwendigkeit einer weiterführenden Diagnostik und Therapie hinsichtlich der Entwicklung einer chronischen thromboembolischen pulmonalen Hypertonie.

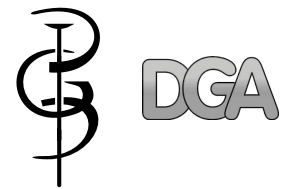
## Literatur

- Anderson DR, Kovacs MJ, Kovacs G et al. Combined use of clinical assessment and D-dimer to improve the management of patients presenting to the emergency department with suspected deep vein thrombosis (the EDITED Study). *Thromb Haemost* 2003; 1: 645-51.
- Arcasoy SM, Vachani A. Local and systemic thrombolytic therapy for acute venous thromboembolism. *Clin Chest Med* 2003; 24: 73-91.
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Bekanntgabe zur Heparin-induzierten Thrombozytopenie. *Dt Ärzteblatt* 1999; 96 (Heft 6).
- Aschwanden M, Labs KH, Engel H et al. Acute deep vein thrombosis: early mobilization does not increase the frequency of pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2001; 85: 42-6.
- Baglin T, Luddington R, Brown K et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003; 362: 523-6.
- Baldwin ZK, Comerota AJ, Schwartz LB. Catheter-directed thrombolysis for deep venous thrombosis. *Vasc Endovascular Surg* 2004; 38: 1-9.
- Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. *Lancet* 1960; : 1309-12.
- Bates SM, Kearon C, Crowther M, et al. A Diagnostic Strategy Involving a Quantitative Latex D-Dimer Assay Reliably Excludes Deep Venous Thrombosis. *Ann Intern Med* 2003; 138: 787-94.
- Beer JH, Burger M, Gretener S et al. Outpatient treatment of pulmonary embolism is feasible and safe in a substantial proportion of patients. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 186-7.
- Bernardi E, Prandoni P, Lensing AWA et al. D-dimer testing as an adjunct to ultrasonography in patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *Br Med J* 1998; 317: 1037-40.
- Bertina RM. Molecular risk factors for thrombosis. *Thromb Haemost* 1999; 82: 601-9.
- Blättler W, Heller G, Largiadèr J et al. Combined regional thrombolysis and surgical thrombectomy for treatment of iliofemoral vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2004; 40: 620-5.
- Blättler W, Martinez I, Blättler IK. Diagnosis of deep venous thrombosis and alternative diseases in symptomatic outpatients. *Eur J Intern Med* 2004; 15: 305-11.
- Blevins S, Edwards S, Raskob G. Helical computed tomography and magnet resonance imaging: diagnosis of pulmonary embolism in symptomatic patients. *Curr Opin Hematol* 2003; 10: 345-50.
- Brandjes DPM, Büller HR, Heijboer H et al. Randomized trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997; 349: 759-62.
- Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M et al. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. Recurrence of Clot in This Pregnancy Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1439-44.
- British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society Guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 58: 470-84.
- Büller HR, Agnelli G, Hull RD et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The Seventh AADP Conference on Antithrombotic and Thrombotic Therapy. *Chest* 2004; 126: 401S-28.
- Büller HR, Davidson BL, Decousus H et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2004; 140: 867-73.
- Büller HR, Davidson BL, Decousus H et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 348: 1695-702.
- Büller HR, Prins MH. Secondary prophylaxis with warfarin for venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 702-4.



22. Bundesärztekammer. Richtlinienfassung zur Krebsfrüherkennung. Änderungsbeschluss vom 04.10.2002. Dt Ärzteblatt 2002; 99: A 706-8.
23. Cogo A, Lensing AWA, Koopman MMW et al. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *Br Med J* 1998; 316: 17-20.
24. Cornuz J, Ghali WA, Hayoz D et al. Clinical prediction of deep venous thrombosis using two risk assessment methods in combination with rapid quantitative D-dimer testing. *Am J Med* 2002; 112: 198-203.
25. Cueto SM, Cavanaugh SH, Benenson RS et al. Computed tomography scan versus ventilation-perfusion lung scan in the detection of pulmonary embolism. *J Emerg Med* 2001; 21: 155-64.
26. Dalen JE, Alpert JS, Hirsh J. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism: is it effective? Is it safe? When is it indicated? *Arch Intern Med* 1997; 157: 2550-6.
27. Decousus H, Epinat M, Guillot K et al. A: Superficial vein thrombosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Curr Pulm Med* 2003; 9: 393-7.
28. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F et al. 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. N Engl J Med* 1998; 338: 409-15.
29. DGA. Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und Lungenembolie. *VASA* 2002; 31: Suppl 60.
30. DGP. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der tiefen Bein- und Beckenvenenthrombose. *Phlebologie* 2003; 6: 157-64.
31. Eklof B, Arfvidsson B, Kistner RL et al. A: Indications for surgical treatment of iliofemoral vein thrombosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14: 471-82.
32. Elias A, Mallard L, Elias M et al. A single complete ultrasound investigation of the venous network for the diagnostic management of patient with a clinically suspected first episode of deep venous thrombosis of the lower limbs. *Thromb Haemost* 2003; 89: 221-7.
33. Eriksson H, Wahlander K, Gustafsson D et al. A randomized, controlled, dose-guiding study of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with standard therapy for the treatment of acute deep vein thrombosis: THRIVE I. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 41-7.
34. Fattorini A, Crippa L, Vigano D'Angelo S et al. Risk of deep vein thrombosis recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed during oral anticoagulation. *Thromb Haemost* 2002; 88: 162-3.
35. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med* 2000; 342: 374-80.
36. Gerlach HE, Blättler W. Kontrollierte Einführung der ambulanten Behandlung der akuten tiefen Beinvenenthrombose: Machbarkeitsstudie an 827 Patienten. *Phlebologie* 2002; 31: 77-84.
37. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I et al. Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis? *Radiology* 2001; 219: 629-36.
38. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102: 211-7.
39. Ginsberg JS, Bates SM. Management of venous thromboembolism during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1435-42.
40. Goldhaber SZ. A clinical overview of venous thromboembolism. *Vasc Med* 1998; 3: 35-40.
41. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998; 339: 93-104.
42. Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2002; 136: 691-700.
43. Gottlieb RH, Voci SL, Syed L et al. Randomized prospective study comparing routine versus selective use of sonography of the complete calf in patients with suspected deep venous thrombosis. *Am J Roentgenol* 2003; 180: 241-5.
44. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 2817-22.
45. Gulba DC, Schmid C, Borst HG et al. Medical compared with surgical treatment for massive pulmonary embolism. *Lancet* 1994; 343: 576-7.
46. Hach W, Hach-Wunderle V. *Phlebography and sonography of the veins*. Berlin, Heidelberg: Springer 1997.
47. Hach W, Hach-Wunderle V. Die phlebographische Untersuchung der Soleus- und Gastrocnemiusvenen. *Gefäßchirurgie* 2002; 7: 31-8.
48. Hach W, Hach-Wunderle V, Präve F. Wie lassen sich die Phlebogramme verbessern? *Gefäßchirurgie* 2003; 8: 55-62.
49. Heilmann L, Rath W, von Tempelhoff GF et al. Niedermolekulare Heparine in der Schwangerschaft. *Dt Ärzteblatt* 2002; 99: A424-32.
50. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR et al. Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2001; 119: 8S-21.
51. Hull R, Hirsh J, Sackett DL et al. Clinical validity of a negative venogram in patients with clinically suspected venous thrombosis. *Circulation* 1981; 64: 622-5.
52. Hull RD, Raskob GE, Brant RF et al. The importance of initial heparin treatment on long-term clinical outcomes of antithrombotic therapy. The emerging theme of delayed recurrence. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2317-21.
53. Hutten BA, Prins MH. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2004; issue 4.
54. Iorio A, Guercini F, Pini M. Low-molecular-weight heparin for the long-term treatment of symptomatic venous thromboembolism: meta-analysis of the randomized comparisons with oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2002; 1: 1906-13.
55. Jamieson SW, Kapelanski DP. Pulmonary endarterectomy. *Curr Probl Surg* 2000; 37: 165-252.
56. Kanne JP, Lanani TA. Role of computed tomography and magnetic resonance imaging for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Circulation* 2004; 109: 115-21.
57. Kasper W, Geibel A, Tiede N et al. Distinguishing between acute and subacute massive pulmonary embolism by conventional and Doppler echocardiography. *Br Heart J* 1993; 70: 352-6.
58. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1165-71.
59. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A et al. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart* 1997; 77: 346-9.
60. Katz DS, Loud PA, Bruce D et al. Combined CT venography and pulmonary angiography: a comprehensive review. *Radiographics* 2002; 22: 3-24.
61. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: 122-30.
62. Kearon C, Gent M, Hirsh J et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999; 340: 901-7.
63. Konstantinides S, Geibe A, Olschewski M et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2002; 106: 1263-8.
64. Koopman MMW, Prandoni P, Piovella F et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. *N Engl J Med* 1996; 334: 682-7.
65. Kruij MJHA, Leclercq MGL, van der Heul C et al. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. *Ann Intern Med* 2003; 138: 941-51.
66. Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T et al. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107: 1576-8.
67. Kurkciyan II, Sterz F, Meron G et al. Thrombolysis and pulmonary embolism presenting with cardiac arrest. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3496-7.
68. Largiadèr J, Blättler W, Gloor B. Therapeutic concept for acute leg and pelvic venous thrombosis. *Acta Chir Belg* 2002; 102: 356-61.
69. Lee AYY, Levine MN, Baker RI et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin

- for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146-53.
70. Lensing AW, Prins MH, Falanga A et al. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 884-9.
  71. Levine M, Gent M, Hirsh J et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 677-81.
  72. Lualdi JC, Goldhaber SZ. Right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism: pathophysiologic factors, detection, and therapeutic implications. *Am Heart J* 1995; 130: 1276-82.
  73. Mayer E, Dahm M, Hake U et al. Mid-term results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1788-92.
  74. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1729-35.
  75. Middeldorp S, Meinardi JR, Koopman MMW et al. A prospective study of asymptomatic carriers of the factor V Leiden mutation to determine the incidence of venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2001; 135: 322-7.
  76. Mills TD, Chan O, Matson M. The use of vena caval filters. *Hosp Med* 2001; 62: 327-31.
  77. Miniati M, Prediletto R, Formichi B et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 864-71.
  78. Monreal M, Lensing AW, Prins MH et al. Screening for occult cancer in patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 876-81.
  79. Moser KM, Daily PO, Peterson K et al. Thromboendarterectomy for chronic, major-vein thromboembolic pulmonary hypertension. Immediate and long-term results in 42 patients. *Ann Intern Med* 1987; 107: 560-5.
  80. Mousa SA, Mohamed S. Antiangiogenic mechanisms and efficacy of the low molecular weight heparin, tinzaparin: anti-cancer efficacy. *Oncol Rep* 2004; 12: 683-8.
  81. Musset D, Parent F, Meyer G et al. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet* 2002; 360: 1914-20.
  82. Nettelbladt E, Wuppermann T. Klinische Untersuchungen der tiefen Beinvenenthrombose. In: Wuppermann T, Richter A (Hrsg). *Thrombose und Thrombosefolgen*. Konstanz: Schnetztor 1991:
  83. Nilsson T, Mare K, Carlsson A. Value of structured clinical and scintigraphic protocols in acute pulmonary embolism. *J Intern Med* 2001; 250: 213-8.
  84. O'Meara Jr, McNutt RA, Evans AT et al. A decision analysis of streptokinase plus heparin as compared with heparin alone for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1895-6.
  85. Palareti G, Legnani C, Cosmi B et al. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost* 2002; 87: 7-12.
  86. Partsch H, Blättler W. Compression and walking versus bed rest in the treatment of proximal deep venous thrombosis with low molecular weight heparin. *J Vasc Surg* 2000; 32: 861-9.
  87. Pengo V, Lensing AW, Prins MH et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257-64.
  88. Perkins JM, Magee TR, Galland RB. Phlegmasia caerulea dolens and venous gangrene. *Br J Surg* 1996; 83: 19-23.
  89. Perrier A, Desmarais S, Miron J et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999; 353: 190-5.
  90. Perrier A, Howarth N, Didier D et al. Performance of helical computed tomography in unselected outpatients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2001; 135: 88-97.
  91. Perrier A, Roy PM, Aujesky D et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004; 116: 291-9.
  92. Pillny M, Sandmann W, Luther B et al. Deep venous thrombosis during pregnancy and after delivery: indications for and results of thrombectomy. *J Vasc Surg* 2003; 37: 528-32.
  93. Pinede L, Duhaut P, Cucherat M et al. Comparison of long versus short duration of anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Intern Med* 2000; 247: 553-62.
  94. Plate G, Eklof B, Norgren L et al. Venous thrombectomy for iliofemoral vein thrombosis: 10-year results of a prospective randomized study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 14: 367-74.
  95. Prandoni P, Lensing AW, Bernardi E et al. The diagnostic value of compression ultrasonography in patients with suspected recurrent deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2002; 88: 402-6.
  96. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004; 141: 249-56.
  97. Prins MH, Hutten BA, Koopman MMW et al. Long-term treatment of venous thromboembolic disease. *Thromb Haemost* 1999; 82: 892-8.
  98. Prologo JD, Glauser J. Variable diagnostic approach to suspected pulmonary embolism in the ED of a major academic tertiary care center. *Am J Emerg Med* 2002; 20: 5-9.
  99. Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2003; 22: 649-53.
  100. Raptopoulos V, Boiselle PM. Multi-detector row spiral CT pulmonary angiography: comparison with single-detector row spiral CT. *Radiology* 2001; 221: 606-13.
  101. Rath W, Heilmann L. Thrombophile Risikofaktoren und Schwangerschaftskomplikationen. *Frauenarzt* 2002; 43: 537-46.
  102. Reekers JA, Baarslag HJ, Koolen MG et al. Mechanical thrombectomy for early treatment of massive pulmonary embolism. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2003; 26: 246-50.
  103. Reissig A, Kroegel C. Therapeutic approaches to acute pulmonary embolism. *Internist* 2004; 45: 540-8.
  104. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 348: 1425-34.
  105. Schellong SM, Schwarz T, Halbritter K et al. Complete compression ultrasonography of the leg veins as a single test for the diagnosis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2003; 89: 228-34.
  106. Schellong SM, Schwarz T, Kropp J et al. Bed rest in deep vein thrombosis and the incidence of scintigraphic pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1999; 82: 127-9.
  107. Schoepf UJ, Holzkecht N, Helmberger TK et al. Subsegmental pulmonary emboli: improved detection with thin-collimation multi-detector row spiral CT. *Radiology* 2002; 222: 483-90.
  108. Schulman S, Wähländer K, Lundström T et al. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *N Engl J Med* 2003; 349: 1713-21.
  109. Schutgens REG, Ackermans P, Haas FJLM et al. 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: 593-7.
  110. Schwarz T, Romahn K, Schellong SM. The value of compression ultrasound of the calf veins in patients with acute pulmonary embolism. *Haemostaseologie* 2004; 24: A63.
  111. Schwarz T, Schmidt B, Hühlein U et al. Eligibility for home treatment of deep vein thrombosis: prospective study. *Br Med J* 2001; 322: 1212-3.
  112. Simmoneau G, Sors H, Charbonnier B. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1997; 337: 663-9.
  113. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995; 108: 978-81.
  114. Stein PD, Hull RD, Patel KD et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2004; 140: 589-602.



115. Tack D, De Maertelaer V, Gevenois PA. Dose reduction in multidetector CT using attenuation-based online tube current modulation. *Am J Roentgenol* 2003; 181: 331-4.
116. Tapson VF, Witty LA. Massive pulmonary embolism. Diagnostic and therapeutic strategies. *Clin Chest Med* 1995; 16: 329-40.
117. The PIOPED Investigators. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the prospective study of acute pulmonary diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1387-93.
118. Tutschek B, Struve S, Goecke T et al. Clinical risk factors for deep venous thrombosis in pregnancy and the puerperium. *J Perinat Med* 2002; 30: 367-70.
119. van Beek EJ, Brouwers EM, Song B et al. Lung scintigraphy and helical computed tomography for the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2001; 7: 87-92.
120. van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW et al. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001100.
121. van der Heijden JF, Hutten BA, Büller HR et al. Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 4: CD002001 2002.
122. van Dongen CJ, Vink R, Hutten BA et al. The incidence of recurrent venous thromboembolism after treatment with vitamin K antagonists in relation to time since first event: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1285-93.
123. Vieillard-Baron A, Qanadli SD, Antakly Y et al. Transesophageal echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolism with acute cor pulmonale: a comparison with radiological procedures. *Intensive Care Med* 1998; 24: 429-33.
124. Wacker P, Wacker R, Kreft H-U et al. Akute Lungenembolie: Die meisten Patienten weisen für die Diagnosestellung charakteristische Symptome auf. Ein Algorithmus für die Krankenhausnotaufnahme bzw. den Patient-Arzt-Primärkontakt wird vorgeschlagen. *Intensivmed* 2004; 41: 283.
125. Wacker P, Wacker R, Kreft HU et al. Akute Lungenembolie: Der echokardiographische Rechtsherz-Score ist nicht nur Prädiktor der Krankenhaussterblichkeit, sondern auch Prädiktor der 6-Monats-Sterblichkeit. *Intensivmed* 2004; 41: 270.
126. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: yet another treatment paradox? *Thromb Haemost* 2001; 85: 947-9.
127. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997; 350: 1795-8.
128. Wells PS, Anderson DR, Rodger M et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1227-35.
129. Wells PS, Forster AJ. Thrombolysis in deep vein thrombosis: is there still an indication? *Thromb Haemost* 2001; 86: 499-508.
130. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 997-1005.
131. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345: 1326-30.
132. Wells PS, Rodger M. Diagnosis of pulmonary embolism: when is imaging needed? *Clin Chest Med* 2003; 24: 13-28.
133. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: 1-8.
134. Wicki J, Perneger TV, Junod AF et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward. *Arch Intern Med* 2001; 161: 92-7.
135. Wildberger JE, Mahnken AH, Schmitz-Rode T et al. Individually adapted examination protocols for reduction of radiation exposure in chest CT. *Invest Radiol* 2001; 36: 604-11.