

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg – Essen

Aus der Klinik für Angiologie
HELIOS Klinikum Krefeld

Inzidenz und Altersverteilung der Lungenembolie
in Deutschland auf Basis der DRG-Statistik

In a u g u r a l – D i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Johannes Augart
aus Essen
2011

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. M. Forsting
1.Gutachter: Herr Prof. Dr. med. K. Kröger
2.Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. med. C. Oberhoff

Tag der mündlichen Prüfung: 23.01.2012

Inhalt

Inhalt	3
1. Einleitung.....	5
1.1 Lungenembolie.....	5
Allgemeines	5
Historisches	5
Pathogenese.....	6
Symptome.....	7
<i>Pulmonaler Infarkt</i>	7
<i>Akutes Cor pulmonale</i>	8
<i>Akute unerklärte Dyspnoe</i>	9
<i>Gasaustauschstörungen</i>	9
Inzidenz und Mortalität.....	11
<i>Inzidenz</i>	11
<i>Mortalität</i>	12
Risikofaktoren	13
Diagnostik.....	15
<i>Röntgen</i>	15
<i>Elektrokardiogramm (EKG)</i>	15
<i>Blutgasanalyse (BGA)</i>	16
<i>D-Dimere</i>	16
<i>Spiral-Computertomographie (Spiral-CT)</i>	17
<i>Magnetresonanz-Tomographie (MRT)</i>	17
<i>Ventilations-Perfusions-Szintigraphie</i>	18
<i>Pulmonalis-Angiographie (DSA)</i>	18
<i>Echokardiographie</i>	18
Prophylaxe.....	19
Therapie.....	21
<i>Risikostratifizierung</i>	21
<i>Medikamentöse Therapie</i>	21
<i>Interventionelle Therapie</i>	22
Komplikationen	23
Prognose	24
1.2 ICD-10 und DRG	27
Entstehung.....	27
Aufbau der ICD	28
Qualität der Kodierung	29
2. Fragestellung.....	31
3. Patienten und Methoden	32
Datenverarbeitung und Statistik.....	33
4. Ergebnisse	35
DRG-Statistik	35
LE bei gesamten Patienten.....	35
<i>Mortalitätsraten</i>	38
<i>LE in einzelnen Fachdisziplinen</i>	39
LE bei jüngeren Patienten.....	40

5. Diskussion	46
<i>Inzidenz der LE</i>	46
<i>Ältere Patienten</i>	47
<i>Junge Patienten</i>	48
Limitationen	53
6. Zusammenfassung	54
7. Literaturverzeichnis	55
8. Abbildungsverzeichnis	62
9. Liste der verwendeten Abkürzungen	63
10. Danksagung	64
11. Lebenslauf	65

1. Einleitung

1.1 Lungenembolie

Allgemeines

Eine Lungenembolie (LE) kann im Sinne einer Thrombembolie, einer Fett-, Luft-, Fremdkörper-, oder Tumorembolie vorkommen. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich allein mit der Embolie, die aus venösen Thrombosen hervorgeht.

Die LE ist ein thrombembolisches Ereignis (VTE, venöse Thrombembolie), bei dem es zum akuten Verschluss einer Lungenarterie oder einer ihrer Äste durch einen Embolus kommt. Ursprung des Embolus ist ein Thrombus, der sich von einer tiefen Venenthrombose (TVT) gelöst hat, wobei der Ursprung in über 90% der Fälle eine tiefe Becken-Beinvenenthrombose ist [HARRISON'S (2008), PIAZZA & GOLDHABER (2006)]. Auf die LE sind 5-10% der Todesfälle in Krankenhäusern zurückzuführen [COHEN ET AL. (2008)].

Historisches

Rudolf Virchow war der Erste, der den Begriff *Thrombose* einführte, als er in einer Abhandlung über Phlebitis und Pyämie die Thrombose von anderen Begriffen wie Phlebitis und Arteriitis abgrenzen wollte, und hiermit nur Gerinnung bezeichnete, die „wirklich an Ort und Stelle geschieht“ [VIRCHOW (1860)]. Damals waren viele Ärzte der Auffassung, dass Infektionen („Pyämie“) und Gerinnsel in der Entstehung miteinander verbunden seien. Virchow hingegen sprach schon 1845 davon, dass Blut gerinnt, „nicht weil es der Einwirkung der „Lebenskraft“ entzogen ist, sondern weil der in demselben enthaltene Faserstoff nur so lange vor der Gerinnung bewahrt bleibt, als sein steter Umsatz oder Verbrauch im Körper dauert.“ [VIRCHOW (1856A)]

Im Jahr 1846 begann Virchow eine Versuchsreihe mit Hunden, denen er verschiedene Materialien in Form von „Pfropfen“ in die Jugularvene einbrachte, den Verlauf der so herbeigeführten Embolien beobachtete und nach dem Tod der Hunde die Obduktion durchführte. Seine Ergebnisse führten ihn zu der später als

Virchow-Trias benannten Erkenntnis über die Veränderungen, die die injizierten Materialien verursachten. Er unterschied „in

- Erscheinungen der Reizung des Gefäßes und seiner Nachbarschaft;
- Erscheinungen der Blutgerinnung;
- Erscheinungen der Unterbrechung des Blutstromes.“ [VIRCHOW (1856B)]

Pathogenese

Je nach Beschaffenheit des Thrombus wird in Abscheidungs- und Gerinnungsthromben unterschieden [HARRISON'S (2008)]. Der weiße, erythrozytenarme Abscheidungsthrombus entsteht durch Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten an einem Endotheldefekt – hiervon nimmt die Thrombose ihren Ausgang. Er haftet an der Gefäßwand fest und füllt nicht das gesamte Lumen aus. Der Gerinnungsthrombus dagegen ist ein roter, glatter, das gesamte Lumen ausfüllender Thrombus, der hauptsächlich durch Strömungsverlangsamung entsteht und durch seine lockere Haftung an der Gefäßwand maßgeblich für Embolien verantwortlich ist. Daneben gibt es noch eine Mischform mit weißem Kopfteil und rotem Schwanz.

Rudolf Virchow beschäftigte sich intensiv mit Embolien und Thrombosen und so fand er heraus, dass die Embolie „nur mit der Thrombose verbunden“ ist, während eine Infektion (von der Embolien laut anderen Forschern der Zeit ausgingen) gerade bei normalem Gefäßsystem vorkommt und keine Thrombose oder Phlebitis voraussetzt [VIRCHOW (1856C)]. Da die Thrombembolie als Gegenstand dieser Arbeit definitionsgemäß aus einer Thrombose hervorgeht, ist die Genese der Erkrankungen dieselbe. Die oben genannten Faktoren der Virchow-Trias, die zu einer intravasalen Gerinnung führen, werden heute als *Endotheldefekt*, *Hyperkoagulabilität und (venöse) Stase* zusammengefasst. Prinzipiell kann man alle im Weiteren genannten Risikofaktoren (Tabelle 1, S. 14) für VTE einem oder mehreren dieser drei Oberbegriffe zuordnen.

Kakkar et al. publizierten 1969 eine Studie, in der sie chirurgische Patienten ohne Thrombose-Prophylaxe untersuchten und mittels postoperativer Phlebogra-

phie an 132 Patienten 40 Thrombosen entdeckten (30%) [KAKKAR ET AL. (1969)]. Wenn man diesen Bericht als Anhalt für die natürliche Entwicklung post-interventioneller Thrombosen – also ohne moderne Prophylaxe – nimmt, so entsteht die Mehrzahl im Unterschenkel und setzt sich in 20-25% der Fälle in Popliteal- oder Femoralvene fort. Von diesen proximalen Thrombosen embolisiert rund jede zweite, wie HULL ET AL. (1986) zeigten. Aber auch Thrombosen in Muskelvenen des Unterschenkels können zu Embolien führen, wie Hollerweger et al. nachweisen konnten [HOLLERWEGER ET AL. (2000)]. In ihrer Untersuchung diagnostizierten sie mittels Farbduplex-Sonographie 179 Thrombosen bei 357 Patienten und untersuchten alle symptomatischen oder Embolie-suspekten Fälle mittels Perfusionsszintigraphie auf eine LE. So konnte bei 25% der LE-Patienten nur eine isolierte Muskelvenenthrombose gefunden werden.

Symptome

DALEN (2002) teilte die klinischen Manifestationen der LE in 3 Hauptgruppen ein (Anteil an allen klinischen Manifestationen in der rechten Spalte):

Pulmonaler Infarkt bzw. Hämorrhagie	10 – 15%
akutes Cor pulmonale	50 – 60%
akute unerklärte Dyspnoe	bis zu 40%

In diesem Abschnitt werden zudem die Auswirkungen der LE auf den intrapulmonalen Gasaustausch behandelt.

Pulmonaler Infarkt

Wenn Emboli in Äste der Pulmonalarterien einschweben, erleiden nur 10-15% der Patienten einen Pulmonalinfarkt mit einer Nekrose der betroffenen Alveolen. Viel häufiger führt eine Embolie im Stromgebiet distal des Verschlusses zu einer alveolären Hämorrhagie, und zwar vor allem dann, wenn die Lunge nicht vorgeschädigt war. Infarkte dagegen treten so gut wie nur bei Vorerkrankungen (pulmonaler Hypertonie, chronischer (Rechts-) Herzinsuffizienz oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)) auf. Anastomosen zwischen Pulmonal- und Bronchialarterien bilden einen Umgehungskreislauf, wodurch es lediglich beim Verschluss von kleineren Segmentarterien, die distal der Verbindungsgefäße lie-

gen, zum Infarkt kommen kann. Dieser entwickelt sich meist protrahiert über mehr als 36 Stunden, wobei sich dann subpleurale, keilförmige Infarktzone ausbilden, die radiologisch als Verschattungen darstellbar sind [HARRISON'S (2008)]. Bei Patienten mit vorbestehender Herzinsuffizienz bleiben diese Verschattungen länger sichtbar, da bei diesen Patienten ein erhöhter pulmonalvenöser Druck besteht. Dieser verhindert die rasche Resorption der hämorrhagischen Infiltrate und trägt somit zur Nekrotisierung der betroffenen Alveolen bei. Diese Nekrose wird organisiert, und mit dem Infiltrat persistiert auch die radiologisch nachweisbare Verschattung. Ausgelöst werden die Infarkte bzw. Hämorrhagien vor allem durch submassive (kleinere) Embolien, die meist Symptome wie Hämoptysen, pleuritischen Thoraxschmerz, Pleurareiben sowie Zeichen von Verdichtung und Erguss verursachen [DALEN ET AL. (1977)].

Akutes Cor pulmonale

Bei massiven (fulminanten) LE kann es zum akuten Cor pulmonale kommen, das erstmals von McGinn und White 1935 so bezeichnet wurde [MCGINN & WHITE (1935)] und bei dem die Patienten einen kardialen Schock und plötzlichen Kreislaufzusammenbruch erleiden. Der Druck in Pulmonalarterien und rechtem Ventrikel steigt in diesem Fall, was sich klinisch an gestauten Halsvenen erkennen lässt. Der systemische Druck jedoch bleibt lange unbeeinflusst, was Haggart und Walker zeigen konnten, als sie die Pulmonalarterien von Katzen unterbanden und so feststellten, dass sich der systemische Blutdruck erst bei einem Verschluss von 52-66% des Lungenkreislaufs ändert [HAGGART & WALKER (1923)]. In dieser Zeit können durch die erhöhte Nachlast des rechten Herzens eine rechtsventrikuläre Dilatation und Hypokinese sowie eine Insuffizienz und Dilatation der Trikuspidalklappe entstehen, die am Ende in ein Rechtsherzversagen münden können. Während dieser pathologischen Entwicklung ist der systemische Blutdruck über 12-48 Stunden normal, um dann abrupt zu einer medikamentös schwer beherrschbaren Hypotonie und gelegentlich bis zum Herzstillstand zu führen [GOLDHABER & ELLIOTT (2003)]. Ein zuvor gesundes rechtes Herz kann einen pulmonalarteriellen Druck von 50-60 mmHg aufbauen, bevor es zu dilatieren beginnt, der Herzindex absinkt und es zu einem Blutdruckabfall kommt [DALEN (2002)].

Die Druckbelastung des rechten Ventrikels führt zu einer vermehrten Füllung und somit zu einer Deviation des Septums in den linken Ventrikel. Zusätzlich befindet sich das rechte Herz in der Ejektionsphase, wenn das linke bereits mit der endsystolischen Relaxierung begonnen hat, was dazu führt, dass der linke Ventrikel in seiner Funktion behindert wird. Die prozentuale Verteilung der Füllungsvolumina verschiebt sich zu Lasten des linken Atriums, das nun vermehrt zur diastolischen Ventrikelfüllung beiträgt [GOLDHABER & ELLIOTT (2003)]. Wenn die rechtsventrikuläre Wandspannung noch weiter zunimmt, kann es sogar zu kardialen Ischämien kommen, da der erhöhte intrakardiale Druck die Koronararterien komprimieren und die Versorgung des subendothelialen Myokards behindern kann [WOOD (2002)].

Akute unerklärte Dyspnoe

LE-Patienten, die weder einen Infarkt noch ein akutes Cor pulmonale aufweisen (bis zu 40%), leiden am ehesten an einer submassiven Embolie, die groß genug ist, um eine Dyspnoe zu verursachen, aber zu gering, um ein akutes Cor pulmonale auszulösen [DALEN (2002)]. Außerdem bestehen üblicherweise Tachypnoe und Tachykardie, jedoch keine elektrokardiographischen oder radiologischen Auffälligkeiten. Allenfalls gibt es Anhalt für eine TVT, wie es bei allen LE-Patienten möglich ist. Die Differentialdiagnosen Herzinsuffizienz und Pneumonie können durch Anamnese, Untersuchung und Röntgen ausgeschlossen werden. Eine wegen der Tachypnoe vermutete Hyperventilation ist aufgrund der bei LE typischerweise durch Hypoxämie und Hypokapnie gekennzeichneten arteriellen Blutgasanalyse ausgeschlossen. [DALEN (2002)]

Gasaustauschstörungen

Neben den bereits oben erwähnten hämodynamischen Veränderungen kann es in Folge einer akuten LE von ausreichender Größe zu Störungen im Gasaustausch kommen. Hauptsächlich sind hier eine Verminderung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks P_{aO_2} und ein erhöhter alveolo-arterieller Sauerstoffdruckgradient AaD_{O_2} zu nennen. Der funktionelle Totraum vergrößert sich, da Ventilation und Perfusion durch die Embolie nicht mehr exakt aufeinander abge-

stimmt werden: Im Emboliegebiet liegende Alveolen werden weiterhin normal ventilert, aber geringer perfundiert. Das Blutvolumen wird auf das nicht betroffene Lungenparenchym umverteilt und sorgt dort dafür, dass normal belüftete Alveolen hyperperfundiert werden. In den Bereichen der Embolien ist das Ventilations-Perfusions-Verhältnis (V/Q; normal 0,8 – 1,0) damit erhöht, und dementsprechend in den übrigen Bereichen erniedrigt.

Blut aus nicht-ventilierten Bereichen (besonders wenn nach einigen Tagen Infarkte und/oder Hämorrhagien auftreten) verbleibt sauerstoffarm und bildet somit, funktionell betrachtet, einen Rechts-Links-Shunt: Nicht oxygeniertes Blut erreicht über die Pulmonalvenen das Herz. Ein persistierendes Foramen ovale kann bei gesteigertem rechts-atrialem Druck wieder eröffnet werden und das Shuntvolumen größer und somit die Hypoxämie deutlicher werden lassen, als es die übrigen klinischen Befunde vermuten ließen. Ein klinischer Hinweis hierauf ist typischerweise der fehlende Anstieg der peripheren Sauerstoffsättigung im Blut (Sa_{O_2}) bei Zufuhr von Sauerstoff, beispielsweise über eine Nasensonde [GOLDHABER & ELLIOTT (2003), RIEDEL (2001)]. Die Applikation von kontinuierlichem positivem Druck (CPAP) oder positivem end-expiratorischem Druck (PEEP) kann das intrakardiale Shuntvolumen noch vergrößern, da durch den höheren Druck in den Alveolen der pulmonale Gefäßwiderstand steigt und damit auch der rechtsatriale Druck, der die Shuntgröße mitbestimmt [GOLDHABER & ELLIOTT (2003)].

Erschwerend kommt bei beginnender oder vorbestehender Herzinsuffizienz mit erniedrigter Auswurfleistung hinzu, dass in der Peripherie die Sauerstoffabgabe an das Gewebe erhöht ist. In der Lunge hat das übermäßig entsättigte Blut dann zu wenig Zeit, um in den überperfundierten Kapillaren genügend Sauerstoff anzureichern. Bei bereits bestehendem erniedrigtem V/Q-Verhältnis wird dieses noch weiter gesenkt, wenn Blut mit niedrigem Sauerstoffgehalt durch betroffene Areale fließt [GOLDHABER & ELLIOTT (2003)].

Inzidenz und Mortalität

Inzidenz

Zur Mortalität und Inzidenz der Lungenembolie existiert eine variable Datenlage aus retrospektiven Untersuchungen. Laut einer frühen Autopsie-Studie von 1949 starben 2,5% von 34.000 obduzierten Patienten an einer LE [SPITZER & ROSENTHAL (1949)]. Einer neueren Studie nach starben mit 3,9% der Todesursachen mehr Menschen an LE als 60 Jahre zuvor, wobei 80% davon nicht nach einer Operation, jedoch 50% nach einer akuten medizinischen Erkrankung auftraten [ALIKHAN ET AL. (2004)]. Im Gegensatz zu diesen Zahlen stehen die von Lilienfeld aus dem amerikanischen Register für Totenscheine (vom Center for Disease Control and Prevention (CDCP) zur Verfügung gestellten) gewonnenen Erhebungen: Danach sank die Mortalität der LE zwischen 1979 und 1996 [LILIENFELD (2000)], wobei konkrete Zahlen nur für Subgruppen genannt wurden. Nach DeMonaco stieg die Zahl der LE in den USA zwischen 1997 und 2001 von 47 auf 63 pro 100.000, wobei sich der Anteil der durch Computertomographie (CT) diagnostizierten LEs bei gleichzeitig abnehmenden Schweregraden verdoppelte [DEMONACO ET AL. (2008)]. Heit et al. untersuchten den Verlauf der Inzidenzraten während der letzten 35 Jahre: Insgesamt kamen sie dabei auf 66/100.000 Einwohner, wovon 60/100.000 (>90%) nicht-idiopathisch waren. Die Anzahl der idiopathischen LE blieb dabei konstant, während die der nicht-idiopathischen leicht anstieg [HEIT ET AL. (2006)].

Im Jahr 2007 wurden 71.223 LE in deutschen Krankenhäusern registriert und im ICD-10 (s. Kap. 1.2, S. 25ff) kodiert. Es fehlt allerdings bis dato eine hieraus berechnete Inzidenzrate in Bezug auf die Gesamtbevölkerung der Bundesrepublik Deutschland. Ein internationaler Vergleich von Studienergebnissen zur LE ist nicht zuletzt der fehlenden Inzidenzrate geschuldet nur bedingt möglich.

Durch DALEN & ALPERT (1975) wurden die statistischen Zusammenhänge weiter verkompliziert, als sie darauf hinwiesen, dass von 630.000 geschätzten Fällen einer LE in den USA nur 163.000 (25%) diagnostiziert und behandelt wurden, und dass von schätzungsweise 200.000 LE-assoziierten Todesfällen (davon die Hälfte mit LE als Hauptursache) nur 13.000 (6%) Patienten betroffen waren, die zuvor

eine Therapie erhielten hatten. Somit wurde die überwiegende Mehrheit der Patienten (94%) nicht therapiert, da eine entsprechende Diagnose nicht gestellt wurde. Im Übrigen schätzten Silverstein et al. die Gesamtzahl der thrombembolischen Ereignisse in den USA auf 200.000, wovon 94.000 auf eine LE entfielen. In dieser Langzeitstudie wurden alle Fälle von VTE in einem Regierungsbezirk der USA (Olmsted County, Minnesota) zwischen 1966 und 1990 retrospektiv begutachtet (follow-up 25 Jahre), um Inzidenzraten zu errechnen und auf die Gesamtpopulation der USA zu extrapolieren. [SILVERSTEIN ET AL. (1998)]

Mortalität

Beim Vergleich der internationalen Daten ist zu beachten, dass sehr große Unterschiede zwischen den Patientengruppen in Bezug auf die Schwere der LE bestehen. So beschrieben Kasper et al. eine Mortalität von 8,1% bei initial stabilen Patienten, 25% bei Patienten im kardiogenen Schock und bis zu 65% Mortalität bei reanimationspflichtigen Patienten; die Gesamt-Mortalität wurde mit 22% angegeben [KASPER ET AL. (1997)]. 10 Jahre jüngere Zahlen aus dem spanischen RIETE (Registro Informatizado de la Enfermedad Trombo Embólica), einer prospektiven Datenbank, in die Daten von Patienten mit objektiv diagnostizierten akuten VTE einfließen, wiesen eine Gesamt-Mortalität von nur 4,1% auf [MONREAL ET AL. (2006)]. Die Datenbank des spanischen Gesundheitsministeriums dagegen lieferte Mortalitätsraten von 12% [GUIJARRO ET AL. (2008)], wobei hier zwischen objektiv nachgewiesenen und klinisch diagnostizierten LE unterschieden wurde: Für objektiv diagnostizierte – das heißt durch Angiographie, Szintigraphie oder CT nachgewiesene – LE konnten mit einer Sterblichkeit von 4,8% die Daten des RIETE bestätigt werden. In der genannten deutschen Studie von Kasper et al. wurden lediglich 68% der Patienten objektiv mittels Angiographie oder Szintigraphie untersucht.

Während die Mortalität in Deutschland bei beiden Geschlechtern nahezu identisch ist, starben nach den Angaben von LILIENFELD (2000) in den USA mehr Männer als Frauen an einer LE, wobei erneut konkrete Zahlen vermisst werden.

Risikofaktoren

Die Risikofaktoren (RF) einer venösen Thrombembolie (VTE) werden in hereditäre und erworbene unterteilt. Zu den hereditären RF zählen die Thrombophilien, wie die Faktor-V-Leiden-Mutation (Resistenz gegen aktiviertes Protein C), Mutationen im Prothrombin-Gen, sowie Mangel an Antithrombin III, Protein C oder Protein S. Hinweise auf das Vorliegen einer angeboren Thrombophilie sind junges Alter bei Manifestation der VTE, multiples Auftreten bei verschiedenen Familienmitgliedern und habituelle Aborte. Erworbene Risikofaktoren gehen zumeist auf die Virchow-Trias mit Endotheldefekt, Hyperkoagulabilität und Hämostase zurück, wobei die Patienten selten nur einen Risikofaktor aufweisen, sondern vielmehr eine Kombination aus verschiedenen Faktoren vorliegt. [PIAZZA & GOLDHABER (2006)]

Diverse Studien haben sich in den letzten Jahren mit der Identifikation von Risikofaktoren beschäftigt, damit Risikopatienten besser erkannt und somit einer adäquaten Prophylaxe zugeführt werden können. Vom American College of Chest Physicians (ACCP) anerkannte Risikofaktoren sind unter anderem höheres Alter, Rauchen, Adipositas, Malignom, sowie kürzliche(s) Operation, Trauma, schwere Krankheit oder stationäre Behandlung [CUSHMAN ET AL. (2004), GEERTS ET AL. (2008), MONREAL ET AL. (2006), PIAZZA & GOLDHABER (2006)], vgl. Tabelle 1 (S. 14).

Risikofaktoren der VTE

- Adipositas
- Akute medizinische Erkrankung
- Angeborene oder erworbene Thrombophilie
- Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
- Frühere VTE
- Herzinsuffizienz oder respiratorische Insuffizienz
- Höheres/zunehmendes Alter
- Immobilisation, Parese
- Krebstherapie (hormonelle, Chemo-, Radiotherapie)
- Malignom
- Myeloproliferative Erkrankungen
- Nephrotisches Syndrom
- Operation
- Östrogen-haltige orale Kontrazeptiva oder Hormon-Ersatz-Therapie
- Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
- Rauchen
- Schwangerschaft und postpartale Zeit
- Selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren
- Trauma (untere Extremität, Polytrauma)
- Venöse Varikosis
- Zentraler Venenkatheter

Tabelle 1:

Risikofaktoren für VTE [GEERTS ET AL. (2008)], alphabetisch geordnet

Diagnostik

Zu den Basisdiagnostika bei Verdacht auf eine LE zählen laut AWMF-Leitlinie die Erhebung der Vitalparameter, Röntgen-Thoraxaufnahmen, ein Elektrokardiogramm (EKG) und die Blutgasanalyse (BGA) [DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PNEUMOLOGIE (2009)]. Die jeweiligen Einzelparameter besitzen eine geringe Aussagekraft, in Zusammenschau der Befunde kann jedoch ein Gesamteindruck der Situation gewonnen werden.

Röntgen

Eine Röntgen-Thoraxaufnahme gehört nicht nur bei Verdacht auf eine LE zur Basisdiagnostik und dient in diesem Fall lediglich dem Ausschluss von Differentialdiagnosen, die im konventionellen Röntgen zu auffälligen Befunden führen.

Das konventionelle Thorax-Röntgenbild ist zwar bei 40% der LE-Patienten auffällig, allerdings weisen die Patienten eher unspezifische Befunde wie Pleuraerguss, Atelektasen, Verdichtungen, Zwerchfellhochstand etc. auf [STEIN ET AL. (1991)]. Westermarck erkannte bereits in den 1930er Jahren, dass die Diagnose einer LE allein auf Grund eines Röntgenbildes sehr schwierig ist, insbesondere wenn kein Infarkt vorliegt (der sich als keilförmiger bis rundlicher Schatten darstellen kann) [WESTERMARK (1938)]. Nach ihm wurde auch das Phänomen hypovaskularisierter („anämischer“) Areale als Ausdruck der Embolie als „Westermarck-Zeichen“ benannt, welches aber nur in 6% der Fälle zu finden ist [STEIN ET AL. (1991)].

Elektrokardiogramm (EKG)

Als typische Veränderungen im EKG bei LE-Patienten werden vor allem der S_I-Q_{III}-(T_{III})-Typ und ein neu aufgetretener Rechtsschenkelblock angesehen. Durch die plötzliche Steigerung des Blutdrucks im Lungenkreislauf und das daraus resultierende Cor pulmonale dreht sich die elektrische Herzachse, wodurch in Ableitung I (nach Eindhoven) ein prominentes S sowie in Ableitung III ein Q und eine ausgeprägtere T-Welle entstehen. Typische Lagetypen bei LE sind Rechtstyp und überdrehter Rechtstyp. In den ersten beiden Brustwandableitungen ist der entstehende Rechtsschenkelblock am besten zu diagnostizieren – er präsentiert sich zum Beispiel in rSR'-Konfiguration und spiegelt die akute Rechtsherzbelastung wider. An-

dere LE-typische Veränderungen sind das P-dextroatriale und eine Tachykardie. [DALEN (2002), SCHUSTER & TRAPPE (2005)]

Patienten, die einen neu diagnostizierten S_I-Q_{III}-Typ oder Rechtsschenkelblock im EKG hatten, waren deutlich häufiger von einer fulminanten Embolie mit Synkope betroffen als Patienten ohne diese EKG-Veränderungen [THAMES ET AL. (1977)].

Blutgasanalyse (BGA)

Im Hinblick auf die Blutgase eines Patienten sollte bei LE vor allem auf den Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut (P_{aO_2} , bei LE erniedrigt) und die alveoloarterielle Sauerstoffdifferenz (AaD_{O_2} , bei LE erhöht) Wert gelegt werden. Zwar können beide Parameter nicht zum Ausschluss der LE herangezogen werden, aber die Schwere einer Hypoxämie korreliert mit dem Ausmaß der Embolie [STEIN ET AL. (1995)]. Zudem ist das Monitoring der BGA wichtig zur Erkennung einer akuten Verschlechterung bei bereits begonnener Therapie der LE (vgl. Kap. Symptome/Gasaustausch).

D-Dimere

Hier sind vor allem die Spaltprodukte der Fibrinolyse, die D-Dimere, im klinischen Alltag von Bedeutung. Einzelne Fibrinmoleküle werden am Ende der Gerinnungskaskade durch Faktor XIII vernetzt und dadurch unlöslich gemacht. Fibrin kann dann nur durch die Peptidase Plasmin aufgespalten werden, wobei unter anderem die D-Dimere entstehen. Dies geschieht sowohl bei fibrinolytischer Therapie, Verbrauchskoagulopathie und Thrombosen als auch bei sekundären Fibrinolyse im Rahmen von Operationen, Traumata, Schlaganfällen, Entzündungen oder Tumorerkrankungen. [DÖRNER (2003)]

Die Bestimmung von D-Dimeren bietet ein kostengünstiges Verfahren zum Ausschluss einer LE. Bei ambulanten Patienten mit niedrigem bis mäßigem Risiko genügt dieser Test zum Ausschluss, während bei stationären Patienten und ambulanten Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit für eine LE eine Bildgebung an erster Stelle stehen sollte, da hier die D-Dimere auf Grund von Komorbiditäten in vielen Fällen bereits erhöht sind [PIAZZA & GOLDBERGER (2006)]. Dies ist erklärbar durch die hohe Sensitivität (97-100%) bei niedriger Spezifität (um 40%) [CHRISTAL (2005)].

Sollte nach Durchführung der genannten Basisdiagnostik eine Bildgebung zur weiteren Validierung der Verdachtsdiagnose LE erforderlich sein, gilt die Mehrzeilen-Computertomographie heute als primäres Verfahren der Wahl.

Spiral-Computertomographie (Spiral-CT)

Während früher V/P-Szintigraphie oder Pulmonalis-Angiographie (DSA) den Goldstandard der Diagnostik darstellten, steht heute die Mehrzeilen-CT – Angiographie („Multidetector-row spiral CT angiography“) im Vordergrund [PIAZZA & GOLDHABER (2006)]. Sie erlaubt sowohl die schnelle und präzise Diagnose einer akuten LE als auch die Einschätzung des LE-Schweregrads durch die Bestimmung diverser Herzparameter wie des rechtsventrikulären Durchmessers oder des RV/LV-Quotienten [ENGELKE & MARTEN (2007)]. Durch moderne mehrzeilige Computertomographen können auch peripher gelegene, subsegmentale Embolien erfasst werden. Mit negativ-prädiktiven Werten über 99% ist die CT-Angiographie mindestens so genau wie die DSA (s. u.), die heute nur noch sehr selten angewandt wird [QUIROZ ET AL. (2005)].

Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Diagnostik mittels MRT hat den anderen radiologischen Verfahren gegenüber den Vorteil, dass sie keine Strahlen- oder Iodbelastung verursacht. Nach Mayo et al. ist die Strahlenbelastung in der Brust einer jungen Frau bei einer CT-Angiographie mit bis zu 20 mSv 6 mal so hoch wie bei einer Mammographie in 2 Ebenen [MAYO ET AL. (2003)]. Dafür dauert die MRT länger, ist teurer und nicht überall verfügbar und hat zudem eine nicht ganz so gute Ortsauflösung wie die CT-Angiographie. Ein weiterer Nachteil der MR-Angiographie ist die in bis zu 52% inadäquate Bildqualität (durchschnittlich 25% nicht verwertbar). Für technisch adäquate Aufnahmen wird eine Sensitivität von 78% und eine Spezifität von 99% angegeben, mit der Kombination von MR-Angiographie und MR-Venographie ließ sich die Sensitivität auf 92% steigern, was allerdings zu einer weiteren Verschlechterung der Bildqualität auf 48% adäquater Befunde führte [STEIN ET AL. (2010)]. Daher sollte die MR-Angiographie zur Diagnostik der LE erfahrenen Zentren sowie Patienten mit Kontraindikationen für Standardbildgebungen vorbehalten bleiben.

Empfehlenswert ist die MRT vor allem aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung für Schwangere, wobei eine CT-Angiographie auch in dieser besonderen Situation die Methode der Wahl bleibt. Die damit verbundene Ganzkörper- und insbesondere die Uterus-Strahlendosis ist relativ gering [DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PHLEBOLOGIE (2009)].

Ventilations-Perfusions-Szintigraphie

Die V/P-Szintigraphie ist heute hauptsächlich Patienten mit Kontraindikationen für Kontrastmitteluntersuchungen vorbehalten [PIAZZA & GOLDBABER (2006)]. Bei pulmonal vorerkrankten Patienten ist die Beurteilbarkeit deutlich eingeschränkt [FINK ET AL. (2007)]. Desweiteren ist die Spezifität dieser Untersuchung gering, da multiple pulmonale Erkrankungen eine eingeschränkte Perfusion bedingen können. Bis zu 50% der Befunde können nicht verwertbar sein und daher eine weitere Bildgebung nach sich ziehen. Allerdings ist bei einem unauffälligen Befund die LE praktisch ausgeschlossen, da nach der PIOPED-Studie 98% der Patienten mit gesicherter LE auch ein auffälliges Szintigramm hatten [THE PIOPED INVESTIGATORS (1990)].

Pulmonalis-Angiographie (DSA)

Die selektive Darstellung der Pulmonalarterien mit i.v.-Kontrastmittel wurde seit den späten 1960er Jahren regelmäßig zur Diagnostik der LE eingesetzt [DALEN (2002)]. Hiermit konnte erstmals am lebenden Menschen eine sichere Diagnose erfolgen, ohne dass eine operative Embolektomie durchgeführt werden musste. Als typische Befunde der LE gelten bei der Angiographie Füllungsdefekte, Gefäßabbrüche und das als „pruning“ bezeichnete Fehlen kleiner Äste an einem Gefäß [STEIN ET AL. (1967), HARRISON'S (2008)]. Nach Einführung der Mehrzeilen-CT trat diese invasive Untersuchung jedoch zunehmend in den Hintergrund.

Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie (TTE) ermöglicht eine nicht-invasive Beurteilung der Herzfunktion, die bei LE deutlich eingeschränkt sein und den Verlauf der Erkrankung entscheidend beeinflussen kann. Zudem können frühzeitig kardiale Differentialdiagnosen der LE ausgeschlossen oder nachgewiesen werden.

Nachteile der Sonographie sind allerdings Untersucherabhängigkeit, Patientenbezogene Faktoren, die die Beurteilbarkeit einschränken können, und die Limitationen bei der Diagnostik eines pulmonalarteriellen Embolus [VIEILLARD-BARON ET AL. (1998)]. Zu den Befunden, die mit LE assoziiert sind, zählen rechtsventrikuläre Dilatation mit Hypokinese unter Aussparung der apikalen Bewegung (entspricht dem Zeichen nach McConnell); in die linke Kammer vorgewölbtes Septum; das „60/60-Zeichen“ (rechtsventrikuläre Beschleunigungszeit ≤ 60 ms bei gleichzeitig bestehender Trikuspidalinsuffizienz mit einem Gradienten bis 60 mmHg [KURZYNA ET AL. (2002)]); trikuspidale Regurgitationsgeschwindigkeit $>2,7$ m/s im Farbdoppler; erhöhtes Verhältnis der Durchmesser von rechtem und linkem Ventrikel (Werte über 1 sprechen für starke, über 2 für sehr starke Rechtsherzbelastung.). Alle genannten Befunde sprechen nur indirekt für eine LE: Ein direkter Nachweis des Thrombus im rechten Herzen oder einer Pulmonalarterie gelingt nur selten. [STAWICKI ET AL. (2008)]

Der optimale Zeitpunkt zur Durchführung einer TTE ist abhängig von der Kreislaufstabilität der LE-Patienten: Bei instabilen Patienten sollte die TTE frühzeitig und zur Differentialdiagnose durchgeführt werden, stabile Patienten sollten erst nach Diagnosestellung eine TTE zur Risikostratifizierung erhalten.

Prophylaxe

Laut US-Agentur für Healthcare Research and Quality ist die LE „der häufigste vermeidbare Grund für einen Todesfall im Krankenhaus und [leitliniengerechte Prophylaxe] die erste Strategie, um die Patientensicherheit in Krankenhäusern zu verbessern“ [SHOJANIA ET AL. (2001)]. Demnach wurde die Thrombose-Prophylaxe mit der höchsten Priorität im Vergleich mit 78 anderen Sicherheitsmaßnahmen eingestuft. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass eine Thrombose-Prophylaxe das Outcome für den Patienten signifikant verbessert und gleichzeitig die Gesamtkosten der Therapie senkt [GEERTS ET AL. (2008)].

In der Prophylaxe der LE gelten dieselben Prinzipien, die zur Prophylaxe der TVT dienen und die vom American College of Chest Physicians erarbeitet wurden (Tabelle 2, S. 20).

Sämtliche Traumapatienten, die zumindest einen Risikofaktor für eine VTE aufweisen, sollten eine Prophylaxe erhalten. Bei akuten internistischen Erkrankungen, wie dekompensierter Herzinsuffizienz oder exazerbierter COPD, Bettlägerigkeit, oder Vorliegen von einem oder mehreren Risikofaktoren sollten die Patienten prophylaktisch mit LDUH (niedrig-dosiertes unfractioniertes Heparin) oder LMWH (niedermolekulares Heparin) behandelt werden. Alle Patienten sollten bei Aufnahme auf eine Intensivstation nach Risiko eingestuft werden und daher in den meisten Fällen eine Prophylaxe erhalten.

Risiko	Patientengruppe	Prophylaxe
Niedrig	<ul style="list-style-type: none"> kleiner chirurgischer Eingriff, <40 J, keine RF 	Keine spezifische Prophylaxe empfohlen
Mittel	<ul style="list-style-type: none"> kleiner chirurgischer Eingriff, <40 J, mit RF jeder chirurgische Eingriff, 40-60 J, keine RF 	2 x 5000 IE LDUH oder 1 x ≤3400 IE LMWH
Höher	<ul style="list-style-type: none"> Chir. Eingriff, >60 J, keine RF Chir. Eingriff, 40-60 J, zusätzliche RF (Krebs, stattgehabte VTE, molekulare Hyperkoagulabilität) 	3 x 5000 IE LDUH oder 1 x >3400 IE LMWH
Hoch	<ul style="list-style-type: none"> Chir. Eingriff, >40 J, multiple RF (Krebs, VTE) Polytrauma, Rückenmarksverletzung Arthroplastie, Hüftchirurgie (HFS) 	Vgl. höheres Risiko + ATS Fondaparinux, LMWH, VKA oder LDUH über 10 d

Tabelle 2:

Risikoeinstufung bei chirurgischen Patienten, nach GEERTS ET AL. (2008)

RF: Risikofaktoren. LDUH: niedrig-dosiertes unfractioniertes Heparin. LMWH: niedermolekulares Heparin. ATS: Kompressionsstrümpfe. VKA: orale Vitamin-K-Antagonisten. d: Tage.

Bisher beschränkten sich viele Studien zur Thromboseprophylaxe größtenteils auf stationäre Patienten; dabei gibt es Hinweise, dass sogar mehr Patienten *nach* einem Krankenhausaufenthalt als währenddessen eine TVT bzw. LE entwickeln [SPENCER ET AL. (2007)]. Die Leitlinie der AWMF sieht bis dato keinen routinemäßigen Einsatz der Thromboseprophylaxe bei poststationären Patienten vor. In Einzelfällen mit weiterhin erhöhtem Risiko kann eine begonnene Prophylaxe bis zum 35. postoperativen Tag fortgesetzt werden [DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PHLEBOLOGIE (2009)].

Die Daten aus der zuvor zitierten Langzeit-Kohorten-Untersuchung verdeutlichen die Wirksamkeit der Prophylaxe in den letzten Jahrzehnten anhand einer rückläufigen Inzidenz (45%) der LE im follow-up von 15 Jahren [SILVERSTEIN ET AL. (1998)]. Im internationalen Vergleich steht Deutschland bei der Qualität der Thrombose-Prophylaxe sowohl von internistischen als auch von chirurgischen Patienten an der Spitze, wie die ENDORSE-Studie zeigen konnte [COHEN ET AL. (2008)]. So werden bei durchschnittlich hoher Anzahl an Risikopatienten in Deutschland bis zu 94% prophylaktisch behandelt, mehr als 90% davon nach den Empfehlungen der ACCP.

Therapie

Risikostratifizierung

Vor der Therapie einer LE ist eine Risikoabschätzung des Patienten sinnvoll, um mögliche Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität ausfindig zu machen. Hiernach richten sich dann der diagnostische und therapeutische Aufwand und der follow-up der Symptome. Zu den Risikofaktoren gehören unter anderem Alter >70, Malignom, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, dekompensierte Herzinsuffizienz und systolischer Blutdruck <90mmHg [GOLDHABER ET AL. (1999)], sowie echokardiographisch nachgewiesene rechtsventrikuläre Dysfunktion [KUCHER ET AL. (2005)].

Medikamentöse Therapie

Unabhängig von Schweregrad und weiteren Therapien erhalten die meisten Patienten mit LE eine Vollheparinisierung durch einen Bolus und anschließende kontinuierliche intravenöse Zufuhr, wobei als Zielwert eine aPTT (partielle Thromboplastinzeit) von 60-80 Sekunden (das 2-3fache der Norm) erreicht werden sollte. Alternativ zu unfraktioniertem Heparin kann auch niedermolekulares Heparin (LMWH) subcutan (s.c.) appliziert werden, was den Vorteil einer längeren Halbwertszeit und höheren Bioverfügbarkeit hat und keine täglichen Laborkontrollen benötigt. [PIAZZA & GOLDHABER (2006)]

Überlappend mit der Heparintherapie sollte während des stationären Aufenthaltes eine Behandlung mit oralen Vitamin-K-Antagonisten begonnen werden, zum Beispiel mit Cumarinen. Als Zielwert ist eine International Normalized Ratio (INR) von 2 – 3 üblich. Diese Therapie sollte bei LE nach Trauma oder Operationen für 6 Monate, bei unabänderlichen oder idiopathischen Ursachen lebenslang durchgeführt werden. [PIAZZA & GOLDHABER (2006)]

In der PREVENT-Studie konnte gezeigt werden, dass auch eine Warfarin-Dosierung mit Ziel-INR von 1,5 – 2,0 eine 64-prozentige Risikoreduzierung gegenüber Placebo erwirkt. Damit war das Konzept so erfolgreich, dass die Studie aus ethischen Gründen vorzeitig unterbrochen werden musste, da die Patienten in der Placebo-Gruppe übermäßig benachteiligt waren [RIDKER ET AL. (2003)].

Interventionelle Therapie

Patienten mit fulminanter (Schock) oder massiver (RV-Dysfunktion) LE können einer Thrombolyse mit rt-PA (recombinant tissue Plasminogen Activator) oder einer Embolektomie zugeführt werden, wobei der Nutzen der Thrombolyse nicht eindeutig erwiesen ist: Laut Kucher et al. führt sie weder zu einer reduzierten Mortalität noch zu einer verminderten Rate an Re-Embolien nach 90 Tagen [KUCHER ET AL. (2006)]. Die Embolektomie kann als offene Operation oder mittels arterieller Katheter-Embolektomie durchgeführt werden, wenn Kontraindikationen zur Fibrinolyse bestehen oder eine paradoxe Embolie oder persistierende Thromben im rechten Herzen vorliegen. Die Katheter-Embolektomie hat die besten Ergebnisse in den ersten 5 Tagen, wenn die Emboli noch nicht organisiert sind [PIAZZA & GOLDHABER (2006)].

Komplikationen

Das post-thrombotische Syndrom (PTS) ist im eigentlichen Sinne eine Komplikation der TVT. Da diese aber definitionsgemäß den Beginn einer LE darstellt, können auch Patienten mit stattgehabter LE an einem PTS leiden.

Die Inzidenz des PTS wurde von PRANDONI ET AL. (1996) in einer prospektiven Kohortenstudie beschrieben, in der die Patienten über fünf bis acht Jahre auf folgende Symptome und Zeichen hin untersucht wurden: Schmerzen, Krämpfe, Schweregefühl, Pruritus und Parästhesie des Beins sowie prätibiale Ödeme, Verhärtung der Haut, Hyperpigmentation, neu aufgetretene venöse Ektasien, Rötung und Wadenkompressionsschmerz. Zusätzlich wurde auf venöse Ulzera geachtet. Je nach Vorhandensein und Schweregrad der Zeichen wurden leichte und schwere Fälle von PTS diagnostiziert, wobei ein venöses Ulcus immer ein schweres PTS darstellte. Die Inzidenz aller PTS stieg von 17,3% nach einem Jahr auf 28 bis 29% (nach fünf und acht Jahren). Betrachtet man nur die schweren Fälle, stieg das Aufkommen von 2,6% nach einem auf 9,3% nach fünf Jahren und blieb dann konstant. Zusammenfassend kann also davon ausgegangen werden, dass knapp ein Drittel aller Patienten nach einer Thrombose ein PTS entwickeln, und zwar besonders oft nach einem Rezidiv der Thrombose (6,4-faches Risiko).

Nach LE kann es zu einem persistierend hohen Blutdruck im pulmonalen Kreislauf kommen, also zu einer chronischen thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTPH). Es existieren wenige Daten zur Inzidenz der CTPH; unter anderem wurde von DENTALI ET AL. (2009) kürzlich eine Untersuchung zu dieser Fragestellung publiziert. In einer prospektiven Kohortenstudie mit 91 Patienten, die sechs bis zwölf Monate zuvor eine LE hatten, fanden sie eine CTPH bei acht davon (8,8%), wobei von diesen nur vier symptomatisch waren. Die Patienten wurden mittels transthorakaler Echokardiographie untersucht und der pulmonal-arterielle Druck wurde errechnet. Bei persistierenden Füllungsdefekten und einem kalkulierten pulmonal-arteriellen Druck von 40 mmHg oder mehr wurde eine pulmonale Hypertonie diagnostiziert.

Um verlässliche Daten zu erhalten, müssten Studien mit größeren Fallzahlen durchgeführt werden.

Die Gesamtmortalität der LE wird mit ca. 4% angegeben [MONREAL ET AL. (2006)], wobei die Mortalität in Abhängigkeit vom initialen Schweregrad der LE bis über 70% betragen kann (vgl. Kap. Inzidenz und Mortalität). Spencer et al. publizierten deutlich höhere Raten in Bezug auf die 30-Tage- und 3-Jahres-Mortalität (13.0% und 35.3%) [SPENCER ET AL. (2008)].

Für das Kurzzeitrisko (30 Tage) sind die Funktion und Größe des rechten Herzens, die im stationären Aufenthalt mit der Echokardiographie (transthorakal oder transösophageal) bzw. der CT bestimmt werden, sowie die Höhe der im Labor bei Aufnahme bestimmten Troponine relevant. Eine Metaanalyse von Becattini et al. besagt, dass Patienten mit initial erhöhten Troponin-Werten eine Mortalität von 20% aufwiesen, während diese bei normwertigem Troponin nur bei 3,7% lag. Hämodynamisch stabile Patienten hatten bei erhöhten Werten sogar ein 6-fach erhöhtes Risiko, an der Embolie zu versterben [BECATTINI ET AL. (2007)].

Akute Blutungsereignisse, die am ehesten als Komplikation der Therapie mit oralen Vitamin-K-Antagonisten zu verstehen sind, treten bei ca. 3,8 % der Patienten pro Jahr auf, wobei das Risiko mit längerer Behandlungsdauer ansteigt. Letale Blutungskomplikationen sind mit 0,1 - 0,5% beschrieben worden [CAMPBELL ET AL. (2007)]. Von SPENCER ET AL. (2008) sind höhere Raten für akute Blutungen beschrieben worden: 9.4 % 30 Tage nach Beginn der Therapie, 11.6% nach 1 Jahr und bis zu 15.6% innerhalb von 3 Jahren.

Prognose

Wichtig für die Prognose nach LE scheinen vor allem patientenabhängige Faktoren zu sein: Patienten mit einer idiopathischen VTE haben, ebenso wie Männer im Allgemeinen, ein höheres Rezidivrisiko. Interessanterweise verschlechtert eine Thrombophilie dagegen die Prognose nicht. [CHRISTIANSEN ET AL. (2005)]

Eine erneute oder folgende Embolie entwickelten knapp 6% der Patienten und eine weitere VTE (also TVT oder LE) entwickelten in der oben genannten Publikation von SPENCER ET AL. (2008) 15-18% der Patienten innerhalb von 3 Jahren. Hypokinese des rechten Ventrikels, dargestellt durch Echokardiographie, und/oder

ein dilatierter rechter Ventrikel im CT sind prognostisch schlechte Befunde [PIAZZA & GOLDHABER (2006)]. Eine persistierende rechtsventrikuläre Dysfunktion geht mit einem hohen Risiko sowohl für Rezidive (3,8-fach) als auch für LE-bedingte Mortalität (14-fach) einher [GRIFONI ET AL. (2006)].

Zur Identifizierung von Patientengruppen, die ein erhöhtes Risiko für das Rezidiv einer VTE aufweisen, existieren mehrere Publikationen, in denen ein follow-up der Patienten mittels CT, Sonographie der Beinvenen und D-Dimer-Assays durchgeführt wurde.

Nijkeuter et al. führten Kontrastmittel-CT-Untersuchungen durch und fanden Residualthromben in 87% nach 8 Tagen, 68% nach 6 Wochen, 65% nach 3 Monaten, 57% nach 6 Monaten, und 52% nach 11 Monaten [NIJKEUTER ET AL. (2006)], wobei gleichzeitig nur 3% der Patienten (von 673 Patienten eines einzelnen Krankenhauses) in den 3 Monaten nach erstmaligem Ereignis ein Rezidiv erlitten. Somit scheiden wiederholte CT-Untersuchungen zur Risikostratifizierung sowohl wegen mangelnder Aussagekraft als auch aufgrund der Belastung von Patienten (Strahlen, Kontrastmittel) und Gesundheitssystem (hohe Kosten) aus [GOLDHABER (2008)].

Erfolgversprechender in Bezug auf eine Risikostratifizierung der LE-Rezidive stellen sich die Sonographie der Beinvenen dar: Thromben, die über Jahre nach dem Erstereignis persistieren, korrelieren mit einem 2,2 bis 2,4-fachen Risiko eines Rezidivs (TVT oder LE) [PRANDONI ET AL. (2002), YOUNG ET AL. (2006)].

Auch die quantitative Bestimmung des D-Dimer-Spiegels nach prophylaktischer oraler Antikoagulation kann Aufschluss über das Rezidivrisiko der Patienten geben und somit helfen, über Fortführung oder Beendigung der Prophylaxe zu entscheiden. In einer randomisierten Studie teilten Palareti et al. Patienten mit erhöhten D-Dimer-Spiegeln in 2 Gruppen ein, in denen die Prophylaxe entweder beendet oder fortgeführt wurde. Nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 1,4 Jahren hatten lediglich 2,9% der Patienten mit Prophylaxe ein Rezidiv erlitten, von denjenigen ohne Antikoagulation jedoch bereits 15% [PALARETI ET AL. (2006)]. Wo genau die Grenze eines „normalen“ D-Dimer-Wertes liegt, und ab welchem Wert das Risiko einer Re-Embolie erhöht ist, konnte nicht abschließend geklärt werden. Eichinger et al. bestimmten die D-Dimere bei Patienten, die für mindestens 3 Monate antikoaguliert waren, und fanden ein Rezidivrisiko von 3,7% für Patienten mit

Spiegeln unter 250 ng/ml und 11,5% bei Spiegeln über 250 ng/ml [EICHINGER ET AL. (2003)]. Dagegen bestimmte die Warfarin-PREVENT-Studie [SHRIVASTAVA ET AL. (2006)] einen Wert von 500 ng/ml, über dem die Patienten ein doppelt so hohes Risiko aufwiesen wie diejenigen, deren Wert darunter lag.

1.2 ICD-10 und DRG

Entstehung

Die "International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD)" wurde von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) aus der über 100 Jahre alten Internationalen Liste der Todesursachen von Jacques Bertillon entwickelt und berücksichtigt heute auch viele Probleme der Morbidität. Die Klassifikation entstand aus der Maßgabe, die Krankheiten systematisch zu ordnen und standardisierte Dokumentation zu ermöglichen. Erst später erfolgte die Nutzung als Leistungsdokumentation und ihre Verknüpfung mit der Finanzierung des stationären und ambulanten Gesundheitswesens.

1968 wurde in der DDR eine gesetzlich vorgeschriebene Diagnoseverschlüsselung anhand der ICD-8 begonnen, während die Krankenhäuser der Bundesrepublik erst im Jahr 1986 anfangen, Hauptdiagnosen mit Hilfe der ICD-9 in 3-stelliger Kodierung zu erfassen. Seit 2000 ist die Verschlüsselung auch aller ambulanten Fälle mit der derzeit gültigen Fassung ICD-10 gesetzlich vorgeschrieben. Bereits 1996 sollte die ICD-9 für die vertragsärztliche Versorgung eingeführt werden, was allerdings am massiven Protest von Kassenärztlicher Bundesvereinigung und Ärzteschaft scheiterte. Stattdessen wurde eine Version der ICD-10, die den Anforderungen des Sozialgesetzbuches V (SGB V) gerecht wurde, in Auftrag gegeben, die 2004 von der eigenständigen deutschen Version (German Modification, ICD-10-GM) vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation (DIMDI) abgelöst wurde [GRAUBNER (2007)]. Seitdem wird die ICD-10-GM jährlich vom DIMDI in einer aktualisierten Fassung herausgegeben. In den USA ist die „Clinical Modification“ der ICD-9 sehr beliebt (ICD-9-CM) und wird auch heute noch oft zur Kodierung verwendet.

Zur Verschlüsselung von Eingriffen und Prozeduren wird der „Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS)“ verwendet, der ebenfalls aus einer internationalen Klassifikation der WHO hervorging, und in einer speziellen deutschen Fassung vorliegt.

Die „Diagnosis Related Groups (DRG)“ stellen das System dar, auf dem die Abrechnung der deutschen Krankenhäuser beruht. Diagnosen werden per ICD, Prozeduren im OPS verschlüsselt und daraus werden Fallpauschalen berechnet, nach denen die Krankenhäuser bezahlt werden. Eingeführt wurden DRG zur Qualitätssicherung, Vereinheitlichung und besseren Vergleichbarkeit der Patientenversorgung. Als Vorbild für ein pauschalisiertes Entgeltsystem galten die australischen DRG (Australian Refined Diagnosis Related Groups, AR-DRG), Version 4.1 von 1998. Damit die Verschlüsselung dazu passend vorgenommen werden konnte, wurde die ICD-10-SGBV nochmals leicht verändert und als Abgrenzung dann ICD-10-SGB-V genannt. Diese war allerdings ab 1.1.2001 vorerst nur für den stationären Bereich vorgesehen, da für die Niedergelassenen das ICD-System erst ein Jahr zuvor eingeführt worden war und nicht so bald geändert werden sollte.

Seit 1.1.2004 ist die pauschale Abrechnung über DRG gesetzlich vorgeschrieben, und die Verschlüsselung wird sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich mit der ICD-10-GM vorgenommen [GRAUBNER (2007)].

Aus den Diagnosen und Prozeduren sowie aus Alter, Geschlecht, Gewichtsangabe bei Neugeborenen, Zahl der Stunden maschineller Beatmung, der Verweildauer und der Entlassungsart (z. B. verlegt, verstorben, normale Entlassung usw.) erfolgt die DRG-Ermittlung über einen vom Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) erstellten und veröffentlichten Algorithmus (Definitionshandbücher). Dieser Algorithmus ist in EDV-Programmen, so genannten Groupern, implementiert, die vom InEK zertifiziert werden und über Schnittstellen sowohl von Krankenhäusern als auch von den Krankenkassen in die EDV-Systeme eingebunden werden können. [STATISTISCHES BUNDESAMT (2008)]

Aufbau der ICD

Die ICD ist monohierarchisch und eindimensional aufgebaut, hat derzeit 22 Kapitel und ist seit der letzten Revision alphanumerisch. Die Kapitel sind nicht nach praktischen Kriterien angeordnet, sondern historisch gewachsen und unter anderem nach topografischen, ätiologischen und altersmäßigen Gesichtspunkten gegliedert, da sich die WHO-Generalkonferenz nicht zu einer grundlegend neuen Struktur entschließen konnte.

In der Fassung von 2007 gab es 15.737 Schlüsselnummern und -bereiche, und zwar auf 22 Kapitel, 240 Gruppen (ohne Obergruppen), 1706 Dreisteller (davon 271 terminal und 1435 unterteilt), 8786 Viersteller (davon 7968 terminal und 818 unterteilt) und 4983 Fünfsteller aufgeteilt. Sie enthielt damit 13.222 terminale (endständige) Codes, wobei davon 1123 sekundäre Schlüsselnummern waren: Stern- und Ausrufezeichenkodes, die nur mit primären Codes verwendet werden dürfen und nicht die Ätiologie sondern vielmehr die Organmanifestation anzeigen und somit praxisrelevanter sein können.

Zusätzlich gibt es seit 2000 Zusatzkennzeichen für den ambulanten Bereich: für die Diagnosesicherheit (Verdacht (V), ausgeschlossen (A), Zustand nach (Z)) und die Seitenlokalisation (rechts (R), links (L), beidseitig (B)). Die Seitenzusätze können auch im stationären Bereich verwendet werden.

Qualität der Kodierung

Untersuchungen, die sich mit der Qualität und Reproduzierbarkeit der Kodierung beschäftigten, fanden eine Übereinstimmung zwischen 2 Kodierenden von 30-60% [NILSSON ET AL. (2000), STAUSBERG ET AL. (2008)], was wohl eher als „Ausdruck gleichberechtigter Alternativen einer richtigen Kodierung zu verstehen“ sei [STAUSBERG (2007)]. Gleichzeitig kann nicht immer von einer genauen Dokumentation von Diagnosen in Krankenakten sowie von exakter Übereinstimmung von elektronischen und papiergestützten Akten ausgegangen werden [STAUSBERG (2007)].

Mehrere Arbeitsgruppen untersuchten die Qualität der Kodierung, unter anderem HENDERSON ET AL. (2006) aus Australien, die eine mögliche Änderung der Kodierqualität mit Einführung der ICD-10 vermuteten. Es wurde keine Einschränkung der Qualität festgestellt, sondern die Kodierungen blieben auf hohem Niveau und die so gewonnenen Daten seien hochgradig verlässlich, insbesondere für bevölkerungsbasierte Studien. MOORE ET AL. (2009) dagegen fanden beim Vergleich zweier per ICD-9 verschlüsselten Diagnosen an 9 Standorten des HMO Research Network erhebliche Diskrepanzen in der Häufigkeit verschlüsselter Subkategorien

und rieten allen Autoren, die sich auf solche Daten verlassen, den Effekt und das Ausmaß der Unterschiede zu beachten.

Zhan und Kollegen untersuchten 2007 die Qualität der Kodierung in der ICD-9-CM bezogen auf postoperative VTE und kamen zu dem Schluss, dass die Kodierung zwar eine gute Sensitivität (67-74%) aufwies, aber nur einen geringen positiv prädiktiven Wert (PPV; 24-31%) [ZHAN ET AL. (2007)]. Dieser Wert korreliert die tatsächlich Kranken mit der Gesamtzahl der als krank verschlüsselten Patienten. Um über die Sicherheit der durchgeführten Maßnahmen in Bezug auf VTE eine Aussage machen zu können, erscheint der prädiktive Wert zu niedrig.

Zu komplett anderen Werten für den PPV einer Kodierung kam eine aktuelle dänische Studie [SEVERINSEN ET AL. (2009)]: Bei einer LE als Primärdiagnose gaben die Autoren einen PPV von 87% an. Etwas niedriger waren die PPV-Werte, wenn nicht nur die verschlüsselten Diagnosen von stationär behandelten, sondern auch diejenigen von in einer Aufnahmestation gesehen Patienten betrachtet wurden (66,5% und 29,6%). Interessanterweise ergaben sich für Männer höhere positiv prädiktive Werte als für Frauen (78% und 71,4%), eine Beobachtung, die bisher nicht vorbeschrieben war. Das galt allerdings nur für die VTE im Allgemeinen und die TVT; auf die LE bezogen waren die Unterschiede nicht signifikant.

2. Fragestellung

Ziel der vorgelegten Arbeit war es, auf Basis der vom Bundesamt für Statistik herausgegeben Zahlen zu vollstationär behandelten Patienten für Deutschland belastbare Daten zur Häufigkeit der Lungenembolie heraus zu arbeiten.

Dabei sollten insbesondere zwei Fragen beantwortet werden:

1. Gibt es erkennbare Risikogruppen, denen man vermehrt Beachtung schenken sollte?
2. Kann diese Datenbasis vor dem Hintergrund der Einführung neuer Kontrazeptiva dem Monitoring möglicher Veränderungen der LE-Häufigkeiten dienen?

3. Patienten und Methoden

Diese Arbeit beinhaltet öffentliche Statistiken aus dem deutschen DRG-Abrechnungssystem, die vom Bundesamt für Statistik herausgegeben werden. Darin fließen Daten von allen deutschen Krankenhäusern ein, die nach DRG abrechnen. Das Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) erhält Auskunft über verschlüsselte Haupt-, Nebendiagnosen und Prozeduren, sowie Komorbiditäten, Komplikationen und demographische Daten. Daraus werden jährliche Aktualisierungen des DRG-Kataloges erstellt. Das InEK leitet die gesamten Daten jeweils am 1. Juli des Jahres an das Bundesamt für Statistik weiter, das diese wiederum in administrative Datenbanken einschleust. Die DRG-Statistik wurde erstmals 2005 veröffentlicht, um Informationen über „das Morbiditätsgeschehen und die Morbiditätsentwicklung in der stationären Versorgung sowie über das Volumen und die Struktur der Leistungsnachfrage“ zu liefern [STATISTISCHES BUNDESAMT (2008)]. Teilnehmende Krankenhäuser sind all jene, die nach dem DRG-Vergütungssystem abrechnen, einschließlich Bundeswehrkrankenhäusern, die Zivilpersonen behandeln und berufsgenossenschaftlicher Kliniken, wenn die Vergütung durch die Krankenversicherung und nicht durch die Berufsgenossenschaft erfolgt. Polizeikrankenhäuser und Kliniken des Strafvollzugs sind nicht beteiligt, ebenso wie psychiatrische und psychosomatische Einrichtungen üblicherweise nicht teilnehmen.

Erhobene Daten umfassen neben krankenhausspezifischen folgende Patientenbezogene Daten:

- Geburtsjahr und Geschlecht des Patienten
- Postleitzahl des Patientenwohnorts
- Bei Kindern bis zur Vollendung des ersten Lebensjahres den Geburtsmonat
- Datum, Grund und Anlass der Aufnahme
- Aufnehmende Fachabteilung
- Bei Verlegung die weiter behandelnden Fachabteilungen
- Entlassungs-, Verlegungsdatum
- Entlassungs-, Verlegungsgrund
- Bei Kindern bis zur Vollendung des ersten Lebensjahres das Aufnahmegewicht

- Haupt- und Nebendiagnosen (ICD-10-Schlüssel)
- Datum und Art der Operationen und Prozeduren nach § 301 Abs. 2 Satz 1 und 2 SGB V (OPS-Schlüssel)
- Angabe der jeweiligen Version des OPS-Schlüssels
- Bei Beatmungsfällen die Beatmungszeit in Stunden nach § 17b Abs. 5 Nr. 1 KHG
- Angabe, ob die Leistung durch Belegoperateur, -anästhesist oder -hebamme erbracht wurde

Datenverarbeitung und Statistik

LE fallen in der ICD-10 unter den Schlüssel I26, mit den möglichen Unterpunkten I26.0 für LE mit akutem Cor pulmonale und I26.9 ohne Angabe eines Cor pulmonale. In die Statistik dieser Arbeit flossen beide Untergruppen ohne Einschränkung oder Gewichtung ein, ebenso alle als Haupt- und als Nebendiagnosen verschlüsselte LE.

Detaillierte Listen aller LE und TVT, die bei Patienten in den Jahren 2005 bis 2007 dokumentiert worden sind, wurden vom Statistischen Bundesamt bereitgestellt. Die Fälle wurden in solche mit LE (I26.0 und I26.9) als Hauptdiagnose und solche mit TVT unterteilt (I80.0, I80.1, I80.2, I80.3, I80.8, I80.9). Es muss darauf hingewiesen werden, dass die Analyse auf Fällen und nicht auf einzelnen Patienten beruht. Als Konsequenz könnte ein Patient mehrmals in die Statistik aufgenommen worden sein, wenn er wiederkehrende Ereignisse zu unterschiedlichen Zeitpunkten innerhalb eines Jahres hatte. Für alle Patienten mit LE als Hauptdiagnose wurden zusätzliche Nebendiagnosen ausgewertet, um mögliche Risikofaktoren zu analysieren. Die Berechnungen wurden unter Verwendung von Microsoft Excel[®] 2003 und Microsoft Access[®] 2003 durchgeführt.

Auch Thrombosen sind in dieser Altersgruppe seltene Diagnosen, allerdings werden in Deutschland Thrombosen häufig ambulant behandelt und werden daher in der Krankenhausstatistik nicht erfasst. Es kann daher nicht sichergestellt werden, ob die verschlüsselten TVTs auch die Anzahl der tatsächlich vorkommenden Thrombosen repräsentieren. Bei der LE kann jedoch davon ausgegangen werden,

dass die klinisch relevanten auch stationär behandelt werden, die Anzahl der kodierten Patienten somit auch gut mit der wirklichen Zahl übereinstimmt. Ausgenommen werden lediglich die Patienten, die das Krankenhaus nicht lebend erreichen. Daher sollten die hospitalisierten Patienten die tatsächliche Last der klinisch relevanten LE darstellen.

Berechnet wurden die alters- und geschlechtsadjustierten Inzidenzraten für die Altersgruppen <10, 10 – 29, 30 – 49, 50 – 69, 70 – 90 und >90 Jahre. Gesondert für die jüngeren Patienten zwischen 10 und 40 Jahren wurden Altersgruppen im Abstand von zwei Jahren analysiert.

4. Ergebnisse

DRG-Statistik

In den Jahren 2005 bis 2007 wurden alle Diagnosen in Deutschland mit der jeweils aktuellen Version der ICD-10-GM verschlüsselt. Im Jahr 2006 wurden insgesamt 15.604.260 Krankheiten, Verletzungen und Vergiftungen verschlüsselt, davon 46% bei Männern, sowie 37.645.520 Operationen und Prozeduren. Erhoben wurden diese Daten in 1.744 Krankenhäusern aus dem gesamten Bundesgebiet. Von 16.230.407 vollstationären Patienten (bei mehreren Klinikaufenthalten im Kalenderjahr wurden Patienten auch mehrfach gezählt) verstarben 388.682 (Entlassungs-/Verlegungsgrund „Tod“), was einer Quote von 2,4% entspricht. Interessanterweise starben genau so viele Männer wie Frauen; allerdings betrug der Anteil der über 80 Jährigen an allen Behandelten bei Frauen 17% und bei Männern nur 9%.

LE bei gesamten Patienten

Die Verteilung aller LE in den untersuchten Jahren 2005 bis 2007 ist in Tabelle 3 dargestellt. Die LE hatten im Jahr 2006 an allen verschlüsselten Diagnosen einen Anteil von 0,44%.

Jahr	Gesamt	Männer	Anteil	Frauen	Anteil
2005	67.351	29.471	43,7 %	37.880	56,3 %
2006	69.234	30.925	44,6 %	38.306	55,4 %
2007	71.223	31.722	44,5 %	39.498	55,5 %

Tabelle 3:
Gesamtzahl aller LE in den Jahren 2005 – 2007, nach Geschlechtern getrennt

Insgesamt traten in allen drei ausgewerteten Jahren bei Frauen mehr LE auf als bei Männern, sowohl in der absoluten Zahl als auch proportional auf den Anteil aller behandelten Frauen (54%) bezogen.

Alter (Jahre)	<10	10-29	30-49	50-69	70-90	>90
2005						
Männer	0	5	28	119	342	369
Frauen	0	11	26	96	363	419
2006						
Männer	0	6	29	124	347	303
Frauen	0	11	27	96	361	402
2007						
Männer	1	6	30	124	345	356
Frauen	1	11	28	94	372	408

Tabelle 4:

Alters- und geschlechtsadjustierte Inzidenz der LE kodiert als I26 pro 100.000 Einwohner in Deutschland

Die Unterschiede in der Häufigkeit der LE bei den beiden Geschlechtern stellen sich bei einer genaueren Analyse einzelner Altersgruppen nicht so eindeutig dar, wie es bei den Gesamtzahlen den Anschein hat. Die alters- und geschlechtsadjustierten Inzidenzraten wiesen nämlich in verschiedenen Altersgruppen einige Unterschiede zwischen den Geschlechtern auf. Die Altersgruppe der <10jährigen war nahezu nicht betroffen. Nur für das Jahr 2007 lässt sich eine alters- und geschlechtsadjustierte Inzidenz der LE kodiert von 1 pro 100.000 Mädchen bzw. Jungen errechnen.

In der Altersgruppe von 10 bis 29 gab es etwa doppelt so viele LE bei Frauen. Dieser Effekt verschwand aber in den Altersgruppen der 30-49jährigen wieder, und bei den 50-69jährigen dominierten die Männer. Ab dem 70. Lebensjahr machte die Inzidenz der LE bei Frauen einen Sprung und übertraf die der Männer. Die höchsten Inzidenzraten gab es bei beiden Geschlechtern in der ältesten Gruppe >90.

Bei der Betrachtung der Absolutzahlen fällt besonders auf, dass bis zu 60% aller LE bei Frauen zwischen dem 70. und dem 89. Lebensjahr auftraten, während bei Männern in der Altersgruppe 50-69 kaum weniger LE verzeichnet wurden als in den 2 Lebensdekaden danach (jeweils etwa 40-45%). Dieser geschlechtsspezifische Unterschied bleibt auch bei alleiniger Betrachtung der Hauptdiagnosen bestehen und scheint sich bei den Frauen über den Zeitraum von 3 Jahren eher noch zu verstärken. (Abb. 1 und 2)

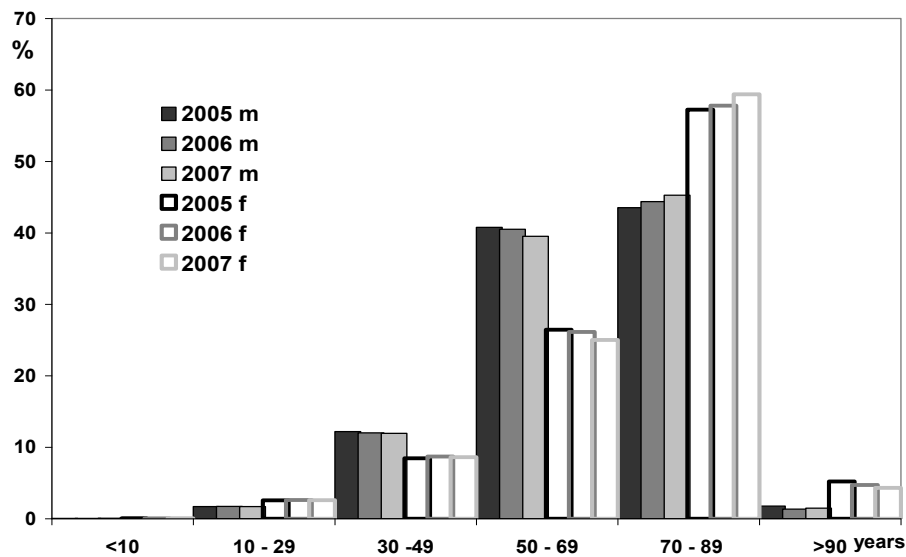


Abb. 1: Altersverteilung aller LE bei Männern (m) und Frauen (f) in den Jahren 2005 bis 2007.

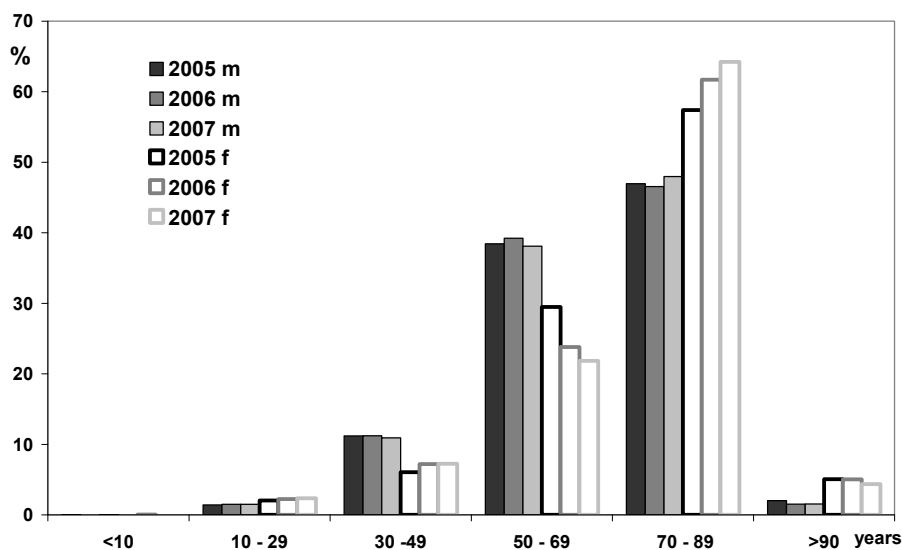


Abb. 2: Altersverteilung der LE, die als Hauptdiagnose I26.0 kodiert wurden, bei Männern (m) und Frauen (f) in den Jahren 2005 bis 2007.

Mortalitätsraten

Nicht nur die Inzidenz der LE, sondern auch die Todesfälle im Zusammenhang mit einer LE stiegen mit zunehmendem Alter an, und zwar bis auf etwa 35% bei den als Hauptdiagnosen verschlüsselten und auf über 50% bei den als Nebendiagnosen erfassten LE, jeweils bei den über-90-Jährigen. Geschlechtsspezifische Unterschiede gibt es bei den Hauptdiagnosen nicht, bei den Nebendiagnosen allenfalls geringe: Etwas mehr Männer scheinen mit einer LE als Nebendiagnose gestorben zu sein.

In allen Altersgruppen waren die Todesraten bei LE als Nebendiagnose deutlich höher als bei Hauptdiagnosen. (Abb. 3 und 4).

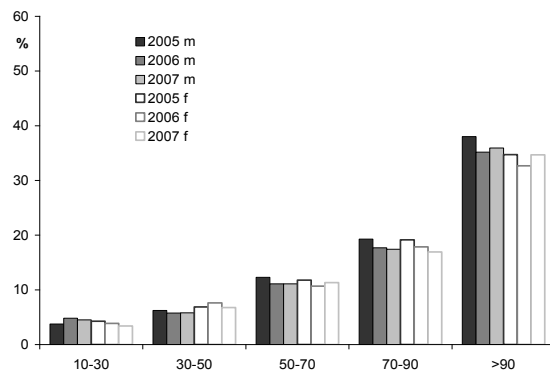


Abb. 3

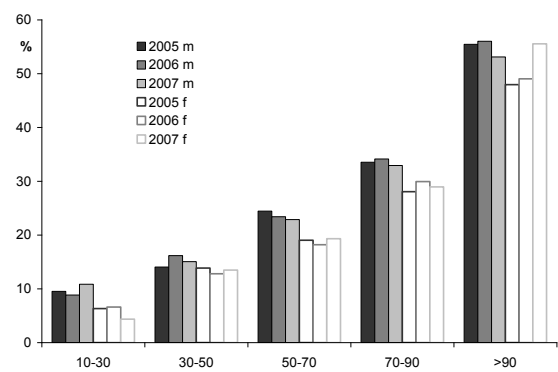


Abb. 4

Abb. 3+4: Todesrate (berechnet als Anzahl der an LE gestorbenen geteilt durch die Anzahl aller mit LE kodierten Patienten für jede Altersgruppe), unterteilt in Primärdiagnosen (Abb. 3) und Sekundärdiagnosen (Abb. 4) in den Jahren 2005 bis 2007.

LE in einzelnen Fachdisziplinen

Es wurde die Rate an LE, die in verschiedenen Fachabteilungen als Nebendiagnosen verschlüsselt worden sind berechnet und festgestellt, dass in internistischen Kliniken die Nebendiagnose LE häufiger gestellt wird, als in chirurgischen. Die Abteilungen mit dem größten Anteil an LE-Patienten waren demnach mit jeweils 0,6% Geriatrie, Hämatologie/Onkologie und Pneumologie. Bei operativen Abteilungen hatte die Herz-Thorax-Chirurgie mit 0,5% den mit Abstand größten Anteil an LE, während alle anderen chirurgischen Fachrichtungen zwischen 0,0 und 0,2% lagen. (Tabelle 5)

Fachabteilung	Rate an LE
Geriatrie	0.6
Hämatologie / Onkologie	0.6
Pneumologie	0.6
Nephrologie	0.4
Endokrinologie	0.4
Innere Medizin	0.3
Gastroenterologie	0.3
Kardiologie	0.2
Rheumatologie	0.2
Neurologie	0.2
Herz-/Thoraxchirurgie	0.5
Allgemeinchirurgie	0.2
Traumatologie	0.2
Neurochirurgie	0.2
Gefäßchirurgie	0.2
Plastische Chirurgie	0.1
Urologie	0.1
Orthopädie	0.1
Geburtshilfe	0.0

Tabelle 5:
Anteil der Patienten mit Nebendiagnose LE,
nach verschiedenen Fachdisziplinen im Jahr 2007

LE bei jüngeren Patienten

Für die jüngeren Patienten zwischen 10 und 40 Jahren gibt es nicht nur Altersgruppen im Abstand von 20 Jahren, sondern zusätzlich wurden zur genaueren Auswertung Daten in 2-Jahres-Abständen berechnet.

Die absolute Zahl der LE ist bei den 10- bis 40-Jährigen erwartungsgemäß niedrig und macht mit ca. 4.000 pro Jahr nur knapp 6% aller verschlüsselten LE aus. Dabei sind die Fallzahlen über den Beobachtungszeitraum von 2005 bis 2007 konstant geblieben, während die der gesamten Patienten aus allen Altersgruppen über diese Jahre kontinuierlich anstiegen. Das führte dazu, dass der Anteil der jungen Patienten leicht abnahm, und zwar von 5,8 auf 5,5%.

Ab einem Alter von 12 bis 13 Jahren ist die Inzidenz der LE bei Mädchen höher als bei Jungen (Abb. 5, S. 41), ein ähnlicher Effekt konnte für das Auftreten der TVT gezeigt werden (Abb. 7, S. 42). Bis zum Alter von 32 – 33 Jahren kommen mehr LE bei Frauen vor, danach gleichen sich die Inzidenzraten wieder an. Der Anstieg ist bei den 16 und 17 Jahre alten Frauen besonders stark, hier sind bis zu 5-mal so viele junge Frauen wie Männer betroffen (Abb. 6, S. 41). Bei etwas über 30 Jahren ist das Verhältnis dann wieder ausgeglichen, im Jahr 2007 eine Altersgruppe später als in den zwei Jahren zuvor.

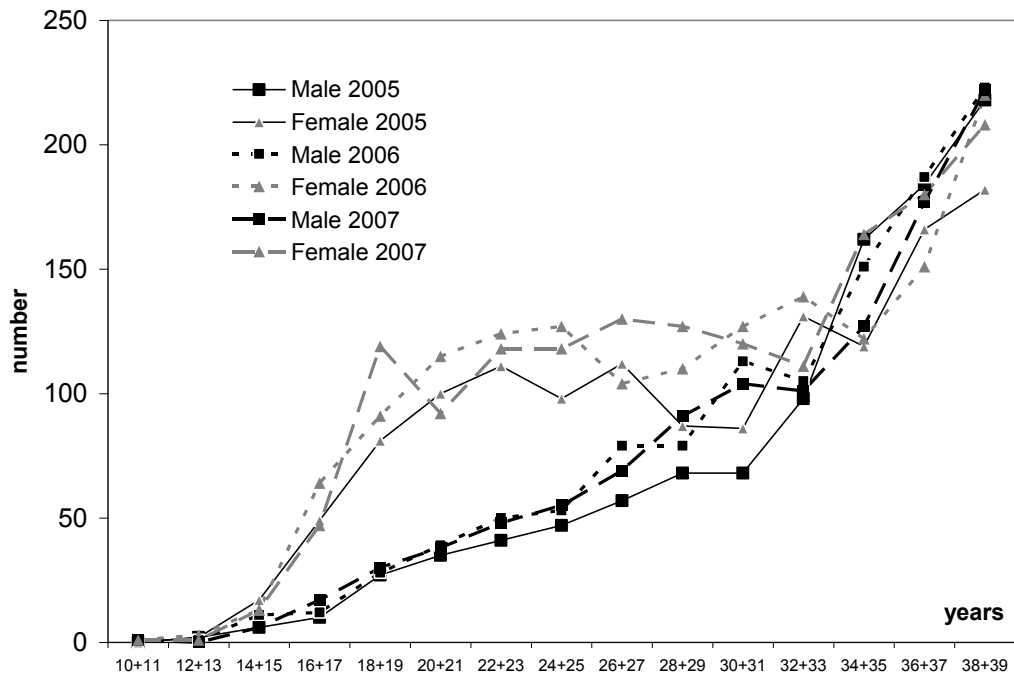


Abb. 5: Anzahl der verschlüsselten LE (ICD Codes I26.0 und I26.9) als Hauptdiagnose in den Jahren 2005, 2006 und 2007, unterteilt in männliche und weibliche Patienten in Altersgruppen von 2 Jahren.

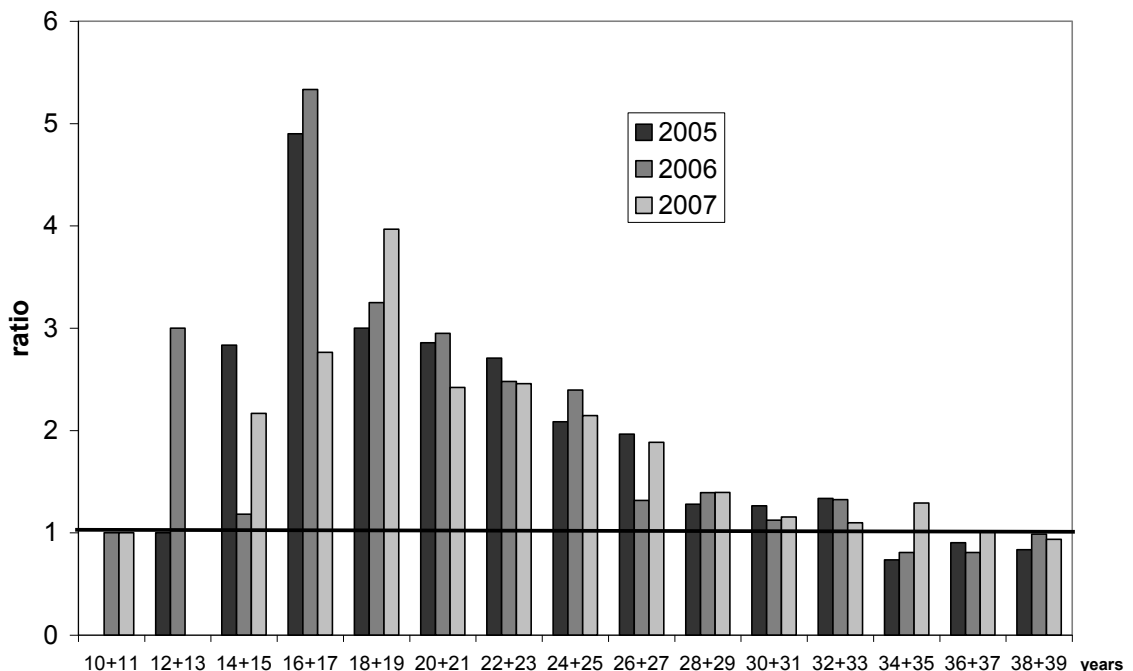


Abb. 6: Verhältnis von Frauen zu Männern (Anzahl Frauen geteilt durch Anzahl Männer) mit der Hauptdiagnose LE im Beobachtungszeitraum 2005 bis 2007, in Altersgruppen von 2 Jahren angegeben.

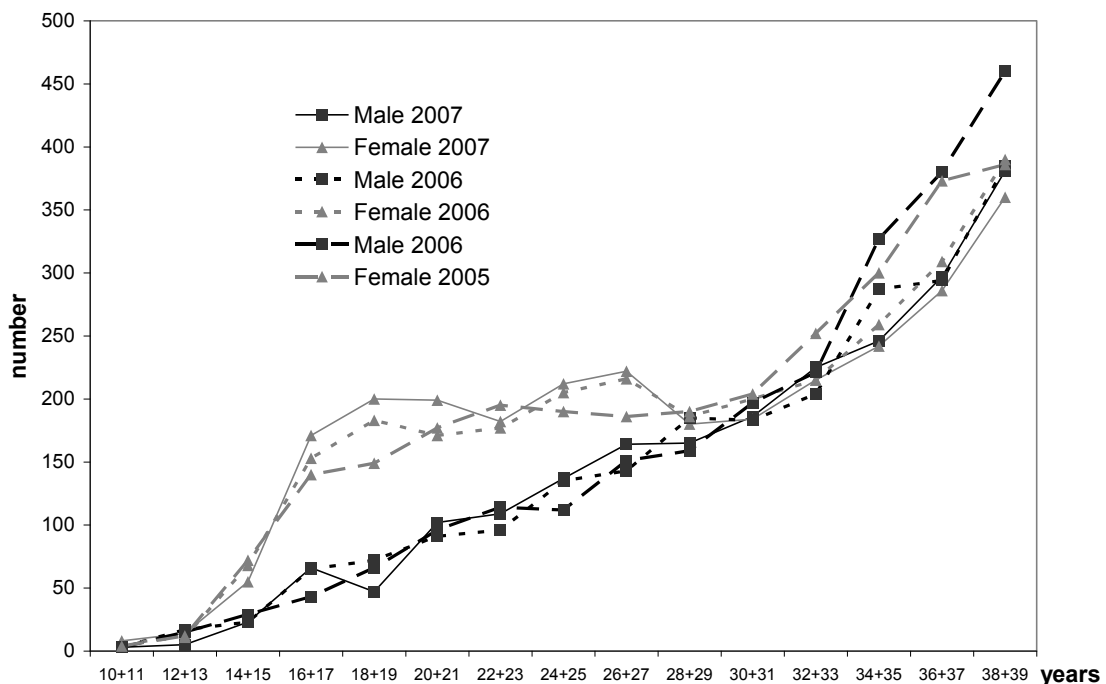


Abb. 7: Absolute Anzahlen der TVT (ICD-Codes I80.0 bis I80.9), die als Hauptdiagnosen im Beobachtungszeitraum 2005 bis 2007 kodiert wurden, nach Männern und Frauen unterteilt und in Altersgruppen von 2 Jahren angegeben.

Die Überzahl an LE bei Frauen findet sich nicht nur bei den Gesamtzahlen, sondern ist auch nachweisbar, wenn Haupt- und Nebendiagnosen getrennt betrachtet werden. Bei den Nebendiagnosen bleibt der Abstand nahezu konstant, bei den Hauptdiagnosen jedoch hat er sich über die 3 Jahre hinweg stetig erhöht (siehe Tabelle 6, S. 43). Wenn man also davon ausgeht, dass die als Nebendiagnosen verschlüsselten LE stationär als Komplikation anderer Krankheiten und Maßnahmen entstanden sind, sind Frauen hier gegenüber Männern offenbar benachteiligt. Im Bereich der ambulant aufgetretenen LE, für den die Aufnahme- und damit Hauptdiagnose LE kennzeichnend ist, sind jedoch sowohl die absoluten Zahlen wie auch der Anteil der Frauen an der Gesamtzahl steigend. Das gleiche gilt für die Gesamtzahl aller LE bei Patienten unter 40 Jahren.

Jahr	Thrombose			LE		
	Männl.	Weibl.	Delta	Männl.	Weibl.	Delta
Hauptdiagnose						
2005	1533	2071	538	1023	1341	318
2006	1605	2050	445	1132	1511	379
2007	1478	2048	606	1086	1549	463
Nebendiagnose						
2005	2816	3156	340	710	856	146
2006	2613	2857	244	600	768	168
2007	2616	2762	146	583	748	165

Tabelle 6:

Anzahl aller kodierten LE und TVT bei männlichen und weiblichen Patienten und die Differenz (=Delta) zwischen den Gruppen im Alter von 10 bis 40 Jahre im Zeitraum 2005 bis 2007.

Aus den DRG-Daten ließen sich keine spezifischen Muster ableiten, welche Krankheiten bei Frauen zu den höheren Inzidenzraten in jungen Jahren beitragen. Es wurden 2007 beispielsweise nur 73 Schwangerschaften als Nebendiagnosen bei LE-Patientinnen verschlüsselt, was aber nicht einmal 20% der Differenz an LE im Gegensatz zu Männern erklären würde.

Ein weiterer interessanter Punkt, der bei der Betrachtung der Nebendiagnosen von Männern und Frauen mit LE auffiel, betrifft die Anzahl der verschlüsselten Thrombosen. So hatten bis zu 84% der Männer zusätzlich eine Thrombose, aber nur 53-55% der Frauen. Ob der Grund hierfür in mangelnder Kodierung oder in tatsächlich „fehlenden“ Thrombosen bei den betreffenden Frauen liegt, kann anhand dieser Daten nicht ermittelt werden. Ein ähnliches Bild zeigt sich bei den Pneumonien: Über die Hälfte der Männer hatte nebendiagnostisch eine Lungenentzündung, aber nur rund ein Drittel der Frauen. Weitere Nebendiagnosen, die bei Männern relativ häufiger verschlüsselt wurden als bei Frauen, sind unter anderem psychische Störungen wie Sucht und Depression, sowie Verletzungen und Vergiftungen.

Etwa gleich häufige Nebendiagnosen bei beiden Geschlechtern stellten die bösartigen Neubildungen mit bis zu 11%, Koagulopathien in rund einem Viertel der

Fälle sowie die in anderen Studien mit einem hohen Thrombose-Risiko behafteten chronisch-entzündlichen Darmkrankheiten, die nur 2-4% der Nebendiagnosen ausmachen.

Krankheiten des Urogenitalsystems und Übergewicht waren die zwei Nebendiagnosen, die bei Frauen häufiger zur Anwendung kamen als bei Männern. Eine genaue Auflistung der Nebendiagnosen zeigt Tabelle 7 (S. 45).

Code	Krankheiten	2007		2006		2005	
		Männl. (n = 687)	Weibl. (n = 1161)	Männl. (n = 782)	Weibl. (n = 1140)	Männl. (n = 621)	Weibl. (n = 993)
C00-D90	Neubildungen	325 (47)	516 (44)	418 (53)	511 (45)	307 (50)	537 (54)
	C00-C97: bösartige Neubildungen	69 (10)	56 (5)	73 (9)	64 (6)	54 (5)	109 (11)
E00-E90	Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten	330 (48)	628 (54)	370 (47)	648 (57)	314 (51)	536 (54)
	E66: Adipositas	110 (16)	255 (22)	154 (20)	287 (25)	130 (21)	248 (25)
F00-F99	Psychische und Verhaltensstörungen	243 (35)	272 (23)	251 (32)	290 (25)	265 (43)	271 (27)
	F10: Störungen durch Alkohol	37 (5)	7 (1)	22 (3)	9 (1)	36 (6)	4 (0)
	F11: Störungen durch Opioide	14 (2)	4 (0)	12 (2)	3 (0)	23 (4)	10 (1)
	F32: Depressive Episode	12 (2)	26 (2)	17 (2)	20 (2)	14 (2)	25 (3)
I00-I99	Krankheiten des Kreislaufsystems	1000 (146)	1156 (100)	1085 (139)	1151 (101)	942 (152)	1030 (104)
	I80: Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis	566 (82)	625 (54)	598 (76)	607 (53)	520 (84)	551 (55)
	I46: Herzstillstand	26 (4)	40 (3)	25 (3)	53 (4)	20 (3)	30 (3)
J00-J99	Krankheiten des Atmungssystems	694 (101)	783 (67)	708 (91)	740 (65)	610 (99)	638 (64)
	J15-18: Pneumonie	381 (55)	407 (35)	389 (59)	378 (33)	358 (57)	323 (32)
K00-K93	Krankheiten des Verdauungssystems	262 (38)	221 (19)	257 (33)	228 (20)	223 (36)	191 (19)
	K50-K51: M. Crohn, Colitis ulcerosa	21 (3)	25 (2)	29 (4)	30 (3)	21 (3)	18 (2)
N00-N99	Krankheiten des Urogenitalsystems	69 (10)	161 (14)	59 (8)	167 (15)	71 (12)	115 (12)
O00-O99	Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett	n.a.	73 (6)	n.a.	42 (4)	n.a.	55 (6)
S00-T98	Verletzungen, Vergiftungen	104 (15)	98 (8)	90 (12)	131 (11)	100 (16)	101 (10)

Tabelle 7:

Anzahl (Anteil) von Nebendiagnosen bei jungen Patienten mit LE als Hauptdiagnose, geordnet nach Geschlecht und Jahr. Einteilung nach ICD-10-GM, einige häufig kodierte oder mit LE in Verbindung gebrachte Einzeldiagnosen sind zusätzlich angegeben. Anteile sind auf Basis der Gesamtzahl des jeweiligen Geschlechts in jedem Jahr berechnet.

5. Diskussion

Die hier präsentierten Daten stammen aus der verlässlichsten Quelle zur Bestimmung der Häufigkeit und Verteilung der LE und TVT in Deutschland.

Inzidenz der LE

Der Vergleich mit Inzidenzraten aus anderen Ländern ist nur begrenzt möglich, da vergleichbare Daten fehlen. Betrachtet man die von Oger et al. in der Bretagne in Frankreich erhobenen Daten, zeigt sich in Deutschland eine ähnliche Häufigkeitsverteilung wie etwa in Frankreich [OGER (2000)] (Abb. 8). Oger et al. ermittelten alters- und geschlechtsadjustierte Raten von ca. 500/100.000 in der höchsten Altersgruppe über 75 Jahre, während in Deutschland unserer Statistik nach etwa 350/100.000 Patienten im Alter von 70 bis 90 Jahren eine LE erleiden (Tab. 4). In beiden Ländern ist die Häufigkeit der Lungenembolien bei Frauen in dieser Altersgruppe höher als bei Männern.

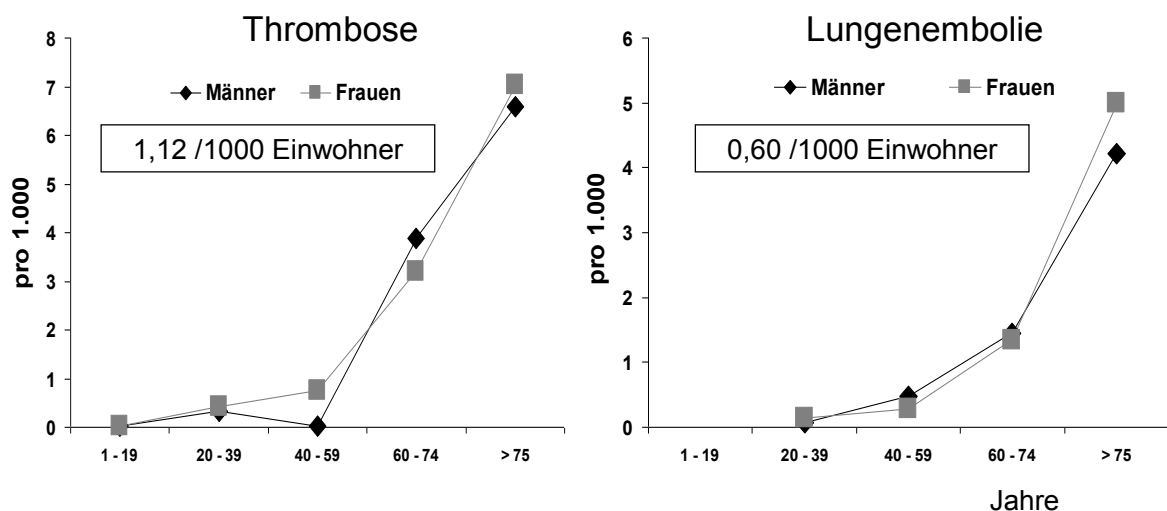


Abb. 8: Inzidenz der venösen Thrombose und Lungenembolie in einer bevölkerungsbasierten Erhebung aus Brest, Frankreich [OGER (2000)]

Unsere Ergebnisse der Analyse der DRG-Statistik zeigen, dass die absolute Zahl der diagnostizierten LE in den betreffenden 3 Jahren leicht anstieg, während

die alters- und geschlechtsadjustierten Inzidenzraten weitgehend gleich blieben. Dies kann am ehesten auf eine alternde Bevölkerung zurückgeführt werden, denn wäre eine intensivere Abklärung von Patienten mit Verdacht auf LE die Erklärung für diesen Sachverhalt, hätten auch die adjustierten Inzidenzraten analog ansteigen müssen. Andererseits könnte eine durch eine wirksame Prävention – die Deutschland von der ENDORSE-Studie [COHEN ET AL. (2008)] bescheinigt wird – sinkende Rate an LE auch durch eine verbesserte Diagnostik verdeckt werden, wenn beide Effekte gleich groß sind und somit denselben Einfluss sowohl auf die alters- wie auch auf die geschlechtsadjustierte Inzidenzrate haben.

Ältere Patienten

Der Anteil der LE an allen Aufnahmediagnosen ist mit 0,44% genauso hoch wie sie von STEIN ET AL. (2005) für die USA publiziert wurde. Da sich die Bevölkerungszusammensetzung von Deutschland und dem betreffenden Bezirk („County“) der USA nicht grundlegend unterscheidet, sollte auch die errechnete Inzidenzrate ähnlich sein.

Einer der auffälligsten Unterschiede der deutschen DRG-Statistik im Vergleich zu größeren amerikanischen Studien [HEIT ET AL. (2006), SILVERSTEIN ET AL. (1998)] ist die deutlich höhere Inzidenz der LE bei Frauen. Die DRG-Statistik weist in den 3 beobachteten Jahren jeweils mehr LE bei Frauen als bei Männern auf. SILVERSTEIN ET AL. (1998) beschreiben höhere Inzidenzen bei Männern, nämlich auf alle Altersgruppen gemittelt von 82/100.000 im Gegensatz zu Frauen, die bei nur 60/100.000 Einwohner liegen. Auch in den meisten der Untergruppen, die in Abständen von 5 Jahren gewählt wurden, sind die Zahlen bei Männern höher, insbesondere ab dem 55. Lebensjahr. Frauen liegen hier, ähnlich wie in Deutschland, in jungen Jahren vorn: in den Altersgruppen 15 bis 19 und 25 bis 29 bestehen die größten Differenzen. Demnach muss man beim Vergleich deutlich zwischen verschiedenen Altersstufen der Patienten unterscheiden, denn bei Patienten in jungem und mittlerem Alter entsprechen sich die geschlechtsspezifischen Unterschiede, bei den älteren Patienten gibt es jedoch Diskrepanzen im internationalen Vergleich. In Deutschland holen die Frauen ab dem 70. Lebensjahr auf und weisen ab da höhere Inzidenzraten auf, während in den USA die Männer bis in die höchste Altersstufe (>85) hinein altersadjustiert mehr LE entwickeln.

Besonders dieser sprunghafte Anstieg der Zahlen bei Frauen von der Altersstufe 50-69 zu 70-90 ist bemerkenswert und auch so noch nicht in der Literatur beschrieben worden. In allen der drei erfassten Jahre steigen die Inzidenzraten von unter 100/100.000 auf über 360/100.000 an. Die Vermutung liegt nahe, dass dies mit dem Eintritt der Menopause zu tun hat. Das durchschnittliche Alter, in dem Frauen ihre letzte Periode bekommen, liegt bei 49-52 Jahren [MORABIA & COSTANZA (1998)]. Eine differenzierte Analyse der älteren Population mit kleineren Abständen in der Verteilung der Altersgruppen analog zur Untersuchung der jungen Patienten wäre notwendig, um den Zeitpunkt des Anstiegs und damit den möglichen Zusammenhang zur Menopause genauer bestimmen zu können.

Man könnte spekulieren, dass die sinkenden Östrogenspiegel bei postmenopausalen Frauen zu einem erhöhten Risiko der LE beitragen, ähnlich wie es für die koronare Herzkrankheit bekannt ist [AGRINIER ET AL. (2009)]. Allerdings ist diese Theorie in Frage zu stellen, da Östrogenpräparate im Rahmen der Hormonersatztherapie das Risiko für TVT eher erhöhen [CUSHMAN ET AL. (2004), SARE ET AL. (2008)]. Der Vergleich von Thrombose und koronarer Herzkrankheit (KHK) ist außerdem nicht ganz unproblematisch, da einerseits die Risikofaktoren nicht dieselben sind und andererseits zwei große Studien [HULLEY ET AL. (1998), MANSON ET AL. (2003)], die sich mit Hormonersatztherapie (HET) und deren Risiko für die Entwicklung einer KHK auseinandergesetzt haben, für manche Untergruppen sogar einen schädlichen Effekt der Hormone auf die KHK nachgewiesen haben. Diese Untersuchungen revolutionierten das Ansehen der HET, da Forscher jahrzehntelang glaubten, Hormone würden das KHK-Risiko generell senken.

Junge Patienten

Die LE ist bei jüngeren Patienten zwar selten im Vergleich zur Gesamtzahl der Erkrankung, sie stellt jedoch eine der häufigsten lebensbedrohlichen vaskulär bedingten Krankheiten dieser Altersgruppe dar. In einer österreichischen Studie [ULMER ET AL. (1997)], die kardiovaskuläre und thrombembolische Ereignisse bei 15 bis 44 Jahre alten Frauen untersuchte, traten Herzinfarkt bei 4/100.000, Schlaganfall bei 5/100.000, LE bei 16/100.000 und Thrombose bei 25/100.000 auf. Venöse Komplikationen treten in jungen Jahren bis 30 doppelt so häufig auf wie arterielle: Dies bestätigen auch Daten aus einem dänischen Register, die zwi-

schen 1980 und 1993 erhoben wurden [LIDEGAARD (1998)]. Es wurden Morbidität und Mortalität von vaskulären Ereignissen wie venöser Thrombembolie, Myokardinfarkt und Schlaganfall erhoben. Bei Frauen zwischen 30 und 44 Jahren waren jedoch arterielle Erkrankungen 50% häufiger.

Die Kinetik im Unterschied der LE-Häufigkeiten bei Männern und Frauen in jungen Jahren unter 40 ist nach unserem Wissen durch die vorliegende Arbeit erstmals beschrieben worden. Ab der Altersgruppe von 12-13 Jahren steigen die Fallzahlen bei den weiblichen Patienten an, das Verhältnis ist erst ab ca. dem 33. Jahr wieder ausgeglichen, wobei zu bemerken ist, dass die absoluten Zahlen klein sind.

Bei der Ermittlung der Ursachen für die deutlich höhere Inzidenz der LE bei jungen Frauen fallen als offensichtliche Unterscheidungsmerkmale im Gegensatz zu jungen Männern der häufige Einsatz oraler Kontrazeptiva (die „Pille“) sowie Schwangerschaften ein. Eine japanische Studie scheint die Schwangerschaft als Grund für viele LE ausgemacht zu haben: Unter fast 400.000 autopsierten Fällen waren in 38,5% der Fälle von tödlicher LE bei Frauen zwischen 20 und 39 Jahren Schwangerschaft oder Geburt vorausgegangen [SAKUMA ET AL. (2007)]. Im Gegensatz dazu steht jedoch eine amerikanische Studie, in der Forscher mittels V/P-Szintigraphie bzw. Pulmonalis-Angiographie LE diagnostizierten: Bei Frauen über 50 Jahren war die Inzidenz höher als bei Männern, bei denjenigen unter 50 Jahren jedoch nicht, was nach Aussage der Autoren gegen einen Einfluss von Schwangerschaft und Pille auf die LE spricht [STEIN ET AL. (1999)].

Der Anstieg der LE-Fälle bei Mädchen ab dem Alter von 12 Jahren fällt mit dem Beginn der Pubertät zusammen. Die Menarche tritt in Deutschland, abhängig von Gewicht, sozialem Status und ethnischer Herkunft, zwischen 12,5 und 13 Jahren (Median 12,8 Jahre) ein [KAHL ET AL. (2007)]. Übergewichtige Mädchen, sowie diejenigen mit Migrationshintergrund und/oder niedrigem Sozialstatus erreichen die Menarche früher als untergewichtige oder sozial besser gestellte Jugendliche.

Unsere Daten können jedoch einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von LE und Veränderungen zum Beispiel der Sexualhormone während Schwangerschaft oder Pubertät nicht belegen: Schwangerschaft kann für lediglich knapp ein Fünftel der LE mit verantwortlich gemacht werden und die Einnahme von Kontrazeptiva wird im ICD leider nicht erfasst.

LE und TVT bei jungen Patienten ist am ehesten ein multifaktorielles Geschehen, wobei die Risikofaktoren in verschiedenen Altersstufen unterschiedlich großen Einfluss auf die Genese besitzen. In der betreffenden Altersgruppe sind sowohl Schwangerschaft und Kontrazeption als auch Traumata, venöse Kompressionssyndrome, chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) und intravenöser Drogenkonsum als typische Risikofaktoren beschrieben worden. In manchen Gegenden der USA sind bis zu 7% der Thrombosen durch Drogenmissbrauch bedingt [SYED & BEECHING (2005)]. Diese Faktoren können jedoch mit unserem Zahlen nicht bestätigt werden: Schwangerschaft, CED und intravenöser Drogenabusus sind bei nur insgesamt 10% der Patienten als Nebendiagnosen angegeben worden.

Bei Männern wurden überraschenderweise kaum mehr Verletzungen und Vergiftungen als Nebendiagnosen verschlüsselt, was aufgrund der Unfallhäufigkeit bei Männern zu erwarten wäre. Tatsächlich scheint die LE bei Männern anhand der bekannten Nebendiagnosen eine spezifischere Erkrankung als bei gleichaltrigen Frauen zu sein, da bei Frauen viel häufiger die LE ohne weitere Diagnose angegeben wird. Warum bei Frauen im Vergleich viel seltener Pneumonien oder Thrombosen auftreten, ist uns nicht bekannt. Aus älteren Datenbanken weiß man, dass orale Kontrazeptiva im Vergleich zu Malignomen, Schwangerschaft oder Immobilisation häufiger zu alleiniger LE führen. Daher sollte die Feststellung auf der Basis der DRG-Zahlen, dass bei Frauen LE häufiger ohne klinisch relevante Thrombosen auftreten, mit Vorsicht interpretiert werden. Falls es keine Lücken in der Dokumentation gibt, wäre dies ein Hinweis auf einen großen Einfluss der oralen Kontrazeption.

Auch das RIETE Netzwerk beschreibt ein ähnliches Risikoprofil: Von 1667 erfassten Frauen unter 50 Jahre waren 36% Nutzer oraler Kontrazeptiva, bei den unter 25-Jährigen (n=270) waren es jedoch 70%, die die „Pille“ nahmen. 951 Frauen ohne weitere Risikofaktoren für VTE (wie kürzliche Operation, Immobilität oder Malignom) waren zu 48% Nutzer von Kontrazeptiva [BLANCO-MOLINA ET AL. (2009)]. Bis 2005 wurden durch dieselbe Autorengruppe 11.630 Patienten erfasst, von denen 7,3% Frauen unter 47 Jahre waren. Von diesen 849 Personen waren bei Diagnosestellung 8,5% schwanger und 7,5% post-partal [BLANCO-MOLINA ET AL. (2007)].

Gibt es erkennbare Risikogruppen, denen man vermehrt Beachtung schenken sollte?

Unsere Analyse zeigt, dass bei den Frauen bis zu 60% aller LE zwischen dem 70. und dem 89. Lebensjahr auftreten. Diese hohe Zahl von LE in dieser Geschlechts- und Altersgruppe sollte zu einer intensiven Beschäftigung mit dieser Altersgruppe führen. Natürlich gilt das Alter allgemein als Risikofaktor. So nennen die aktuellen Deutschen Leitlinien ein Alter über 60 Jahre als einen Risikofaktor mit mittlerem Risiko, wobei sie nicht nach dem Geschlecht differenzieren [DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PHLEBOLOGIE (2009)]. Da aufgrund der Überalterung viele Patienten über 60 Jahre sind, wird diesem Risikofaktor im klinischen Alltag wenig Beachtung geschenkt. Hier wäre zu überlegen, ob für Deutschland nicht bei Frauen ein Alter über 70 Jahre als Risikofaktor mit einem hohen Risiko definiert werden sollte. Weiterhin stellt sich natürlich die Frage nach der Ursache der LE bei den Frauen dieser Altersgruppe. Es bleibt unklar, ob diese Frauen die LE trotz einer Prophylaxe bekommen oder ob diesen Frauen eine Prophylaxe vorenthalten wurde.

Ein weiterer interessanter Punkt, der bei der Betrachtung der Nebendiagnosen von Männern und Frauen mit LE auffällt, betrifft die Anzahl der verschlüsselten Thrombosen und Pneumonien. So hatten bis zu 84% der Männer zusätzlich eine Thrombose und bis zu 59% eine Pneumonie. Bei den Frauen betragen diese Anteile nur bis zu 55% für die Thrombose und bis zu 35% für die Pneumonie. Wenn diese Unterschiede nicht durch eine mangelnde Kodierung verursacht wurden, scheinen LE bei Männern und Frauen einen sehr unterschiedlichen klinischen Verlauf zu haben. Vor allem die Frage, warum bei den Frauen weniger Thrombosen kodiert wurden, wirft viele Fragen auf, die in zukünftigen Studien untersucht werden sollten.

Kann diese Datenbasis vor dem Hintergrund der Einführung neuer Kontrazeptiva dem Monitoring möglicher Veränderungen der LE-Häufigkeiten dienen?

Die DRG-Statistik ist nur bedingt geeignet, den Effekt einer sich global verändernden LE-Häufigkeit in Deutschland zu monitoren. Da nicht sichergestellt ist, dass jede LE stationär behandelt wird und dass bei jedem Patienten mit einer

Thrombose auch zwingend nach einer LE gesucht wird, ist unklar, welchen Anteil die diagnostizierten und dokumentierten LE-Fälle am Gesamtkollektiv haben.

Anders bewerten wir die Häufigkeit der LE bei jungen Frauen zwischen 10 und 40 Jahren. Aufgrund der geringen Wahrscheinlichkeit einer Todesfolge durch kardiovaskuläre Ursachen kommt der LE in dieser Altersgruppe eine besondere Rolle zu. Außerdem ist anzunehmen, dass alle klinisch manifesten Lungenembolien stationär behandelt werden. In dieser Altersgruppe kann die Häufigkeit der LE durchaus über die DRG-Statistik gemonitort werden.

Gerade in den letzten Jahren sind einige neue Kontrazeptiva in der Presse angeschuldigt worden, ein höheres LE-Risiko zu haben. So berichtete die RP-Online am 28.09.2009: „Die Schweizer Arzneimittelbehörde prüft, ob zwischen dem kürzlichen Tod einer Frau und der Einnahme der Antibaby-Pille Yaz[®] von Bayer ein Zusammenhang besteht. Die umstrittene Pille soll aber wohl nicht vom Markt genommen werden.“ Die Badische Zeitung schreibt am 30.05.2011: „Die Einnahme der Antibabypille „Yasminelle“ hat sie fast das Leben gekostet – jetzt verklagt eine 26-Jährige aus Bad Säckingen die Bayer AG. Wegen einer erlittenen Thrombose wird sie lebenslang an massiven Folgeschäden leiden.“

Yasminelle[®] enthält den Wirkstoff Drospirenon, dem in der Boulevardpresse ein erheblich erhöhtes Thromboserisiko zugesprochen wird. Aktuelle Meta-Analysen der wissenschaftlichen Daten bestätigen dies jedoch nicht [SEHOVIC & SMITH (2010), BROWN & VARTAN (2011)]. Die DRG-Datenbank ermöglicht eine zeitnahe Erfassung aller jungen Frauen im Alter von 10 bis 40 Jahren, die an einer LE erkranken. Diese könnten gezielt bzgl. der Einnahme von oralen Kontrazeptiva kontaktiert werden. So hätte das Bundesgesundheitsamt eine einfache Möglichkeit, eine Veränderung der Lungenembolie-Häufigkeit in Abhängigkeit von dem sich ändernden Markt der Kontrazeptiva zu erfassen.

Limitationen

Das Bundesamt für Statistik gibt an, dass es sich bei der Datensammlung um eine Vollerhebung handelt, und dass deshalb nur solche Fehler auftreten können, die nicht stichprobenbedingt sind. Wenn einzelne Krankenhäuser Daten nicht fristgerecht oder unvollständig zur Verfügung stellen, können Fehler auftreten. Es handele sich aber um eine weitestgehend vollständige Erfassung, da mit denselben Daten auch die DRG-Vergütung berechnet werde und die Krankenhäuser deshalb einen geldwerten Nutzen von einer vollständigen Erhebung und Weiterleitung hätten. Die genaue Rate an Falschkodierungen muss jedoch durch weitere kontrollierte Studien bestimmt werden und kann hier nicht seriös abgeschätzt werden.

Darüber hinaus gebe es einen Anstieg an Kodierungen mit höherer Vergütung, allerdings könne anhand der DRG-Statistik alleine nicht festgestellt werden, ob dieser auf so genanntes „up-coding“ (Überkodierung zur Verbesserung der Vergütung) oder lediglich auf eine präzisere Kodierung zurückzuführen sei. [STATISTISCHES BUNDESAMT (2008)]

Die Qualität der Kodierung durch die behandelnden Ärzte hat direkten Einfluss auf die Qualität der hier verwendeten Daten. Es kann jedoch nicht sicher davon ausgegangen werden, dass die erhobenen Zahlen die Realität abbilden, zumal die Verschlüsselung der Hauptdiagnosen auch unter ökonomischen Gesichtspunkten erfolgt: Die Vergütung der Krankenhäuser erfolgt auf Basis der Hauptdiagnosen, worin eine Motivation besteht, möglichst hochwertige Diagnosen anzugeben. Weitere gesundheits-ökonomische Studien sind daher notwendig, um die Qualität der Kodierung und das Ausmaß der Über-Kodierung zu ermitteln. [HENDERSON ET AL. (2006)]

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten aus der umfassendsten Datenbank zum Auftreten von Lungenembolien (LE) in Deutschland genutzt, um eine Analyse der Altersverteilung, der Entwicklung der Inzidenz und möglicher Risikofaktoren wie Nebendiagnosen zu erstellen. Es zeigte sich, dass die LE eine ernstzunehmende Erkrankung ist, die mit steigendem Alter häufiger auftritt, und daher in Zukunft bei alternder Gesamtbevölkerung voraussichtlich in der Inzidenz noch weiter zunehmen wird. Ob die bereits in den beobachteten Jahren 2005 bis 2007 angestiegenen Fallzahlen die Abbildung einer tatsächlich gestiegenen Anzahl an Erkrankungen darstellen oder lediglich aus vollständigerer Kodierung bzw. verbesserten diagnostischen Möglichkeiten hervorgehen, kann nicht mit Sicherheit festgestellt werden.

In Bezug auf die älteren Patienten fällt im internationalen Vergleich auf, dass in Deutschland LE bei Frauen häufiger ist, während große amerikanische Studien höhere Inzidenzraten bei Männern beschreiben. Zudem konnte zum ersten Mal gezeigt werden, dass ein deutlicher Anstieg im Vorkommen der LE zwischen den Altersgruppen 50 bis 69 Jahre und 70 bis 90 Jahre besteht. Hier besteht der Verdacht, dass die Änderung der Sexualhormonspiegel nach der Menopause mit den erhöhten Inzidenzraten in Verbindung stehen könnte, die Studienlage ist jedoch derzeit noch kontrovers.

Das bis zu 5-mal höhere Vorkommen von LE bei jungen Frauen im Vergleich zu Männern derselben Altersgruppe ist eine neue Beobachtung. Schwangerschaften können nur ein Fünftel der zusätzlichen Erkrankungen bei jungen Frauen erklären; inwieweit orale Kontrazeptiva als klassische Risikofaktoren für venöse Thrombosen für die deutlich höheren Inzidenzraten bei Frauen verantwortlich sind, kann anhand der verwendeten Datenbank jedoch nicht bestimmt werden, da die Einnahme dieser Präparate in der Kodierung der Krankenhäuser (ICD) nicht erfasst wird. Weitere kontrollierte Studien sind zur Klärung dieser Fragestellung notwendig.

Besonders in der Altersgruppe der 10-40jährigen Frauen kann die vorgelegte Statistik in Zukunft als Parameter zum Monitoring von Veränderungen der Häufigkeit von venösen Thrombembolien durch neue Pharmaka wie Antikoagulanzen und orale Kontrazeptiva genutzt werden.

7. Literaturverzeichnis

1. AGRINIER, N., COURNOT, M., DALLONGEVILLE, J., ARVEILER, D., DUCIMETIÈRE, P., RUIDAVETS, J. & FERRIÈRES, J. (2009): Menopause and modifiable coronary heart disease risk factors: A population based study. *Maturitas*. 65, 237.
2. ALIKHAN, R., PETERS, F., WILMOTT, R. & COHEN, A.T. (2004): Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review. *Journal of clinical pathology*. 57, 1254-7.
3. BECATTINI, C., VEDOVATI, M. C. & AGNELLI, G. (2007): Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation*. 116, 427-33.
4. BLANCO-MOLINA, A., TRUJILLO-SANTOS, J., CRIADO, J., LOPEZ, L., LECUMBERRI, R., GUTIERREZ, R., MONREAL, M. (2007): Venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: findings from the RIETE Registry. *Thrombosis and haemostasis*. 97, 186-90.
5. BLANCO-MOLINA, A., TRUJILLO-SANTOS, J., TIRADO, R., CAÑAS, I., RIERA, A., VALDÉS, M., MONREAL, M. (2009): Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives. Findings from the RIETE Registry. *Thrombosis and haemostasis*. 101, 478-82.
6. BROWN, D. A. & VARTAN, C.M. (2011): Risk of venous thromboembolism with drospirenone-containing oral contraceptives. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 68, 1003-10.
7. CAMPBELL, I. A., BENTLEY, D. P., PRESCOTT, R. J., ROUTLEDGE, P. A., SHETTY, H. G. M. & WILLIAMSON, I.J. (2007): Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *BMJ (Clinical research ed.)*. 334, 674.
8. CHRISTAL, J. (2005): The D-Dimer and its Utility in the Diagnosis of Venous Thromboembolic Disease. https://labs.uhstx.com/clinical_int/dols/dimer.htm
9. CHRISTIANSEN, S. C., CANNegiETER, S. C., KOSTER, T., VANDENBROUCKE, J. P. & ROSENDAAL, F.R. (2005): Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 293, 2352-61.
10. COHEN, A. T., TAPSON, V. F., BERGMANN, J., GOLDHABER, S. Z., KAKKAR, A. K., DESLANDES, B., HUANG, W., ZAYARUZYNY, M., EMERY, L., ANDERSON, F. A. J. (2008): Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet*. 371, 387-94.
11. CUSHMAN, M., KULLER, L. H., PRENTICE, R., RODABOUGH, R. J., PSATY, B. M., STAFFORD, R. S., SIDNEY, S., ROSENDAAL, F. R. (2004): Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 292, 1573-80.
12. CUSHMAN, M., TSAI, A. W., WHITE, R. H., HECKBERT, S. R., ROSAMOND, W. D., ENRIGHT, P. & FOLSOM, A.R. (2004): Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *The American journal of medicine*. 117, 19-25.
13. DALEN, J. E. (2002): Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest*. 122, 1440-56.

14. DALEN, J. E. & ALPERT, J.S. (1975): Natural history of pulmonary embolism. *Progress in cardiovascular diseases*. 17, 259-70.
15. DALEN, J. E., HAFFAJEE, C. I., ALPERT, J. S. 3., HOWE, J. P., OCKENE, I. S. & PARASKOS, J.A. (1977): Pulmonary embolism, pulmonary hemorrhage and pulmonary infarction. *The New England journal of medicine*. 296, 1431-5.
16. DEMONACO, N. A., DANG, Q., KAPOOR, W. N. & RAGNI, M.V. (2008): Pulmonary embolism incidence is increasing with use of spiral computed tomography. *The American journal of medicine*. 121, 611-7.
17. DENTALI, F., DONADINI, M., GIANNI, M., BERTOLINI, A., SQUZZATO, A., VENCO, A. & AGENO, W. (2009): Incidence of chronic pulmonary hypertension in patients with previous pulmonary embolism. *Thrombosis research*. 124, 256-8.
18. DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PHLEBOLOGIE (2009): Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). <http://www.phlebology.de/Deutsche-Gesellschaft-fur-Phlebologie/prophylaxe-der-venoesen-thromboembolie-vte.html>
19. DÖRNER, K. (2003): *Klinische Chemie und Hämatologie*, 5. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart; p. 313f
20. EICHINGER, S., MINAR, E., BIALONCZYK, C., HIRSCHL, M., QUEHENBERGER, P., SCHNEIDER, B., WELTERMANN, A., WAGNER, O. & KYRLE, P.A. (2003): D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 290, 1071-4.
21. ENGELKE, C. & MARTEN, K. (2007): [Multidetector-row CT in severe pulmonary embolism: radiologists' help in risk stratification]. *Der Radiologe*. 47, 725-34; quiz 735-6.
22. FINK, C., THIEME, S., LEY, S., CLEVERT, D., REISER, M. F., KAUCZOR, H. & SCHOENBERG, S.O. (2007): [MRI of pulmonary embolism]. *Der Radiologe*. 47, 708-15.
23. GEERTS, W. H., BERGQVIST, D., PINEO, G. F., HEIT, J. A., SAMAMA, C. M., LASSEN, M. R., COLWELL, C. W. (2008): Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 133, 381S-453S.
24. GOLDHABER, S. Z. (2008): Doc, is my pulmonary embolism gone?. *Thrombosis research*. 122, 581-3.
25. GOLDHABER, S. Z. & ELLIOTT, C.G. (2003): Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation*. 108, 2726-9.
26. GOLDHABER, S. Z., VISANI, L. & DE ROSA, M. (1999): Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 353, 1386-9.
27. GRAUBNER, B. (2007): [ICD and OPS. Historical development and current situation]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 50, 932-43.
28. GRIFONI, S., VANNI, S., MAGAZZINI, S., OLIVOTTO, I., CONTI, A., ZANOBETTI, M., POLIDORI, G., PIERALLI, F., PEIMAN, N., BECATTINI, C. & AGNELLI, G. (2006): Association of persistent right

- ventricular dysfunction at hospital discharge after acute pulmonary embolism with recurrent thromboembolic events. *Archives of internal medicine*. 166, 2151-6.
29. GUIJARRO, R., MONTES, J., SANROMÁN, C., MONREAL, M. (2008): Venous thromboembolism in Spain. Comparison between an administrative database and the RIETE registry. *European journal of internal medicine*. 19, 443-6.
 30. HAGGART, G. & WALKER, A. (1923): The physiology of pulmonary embolism as disclosed by quantitative occlusion of the pulmonary artery. *Archives of surgery*. 6, 764-783.
 31. HARRISON'S (2008): *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Mcgraw-Hill Professional;
 32. HEIT, J., PETTERSON, T. & FARMER, S. (2006): Trends in the Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A 35-Year Population-Based Study. *Blood*. 108, Abstract 1488.
 33. HENDERSON, T., SHEPHEARD, J. & SUNDARARAJAN, V. (2006): Quality of diagnosis and procedure coding in ICD-10 administrative data. *Medical care*. 44, 1011-9.
 34. HOLLERWEGER, A., MACHEINER, P., RETTENBACHER, T. & GRITZMANN, N. (2000): [Sonographic diagnosis of thrombosis of the calf muscle veins and the risk of pulmonary embolism]. *Ultraschall in der Medizin*. 21, 66-72.
 35. HULL, R. D., RASKOB, G. E. & HIRSH, J. (1986): Prophylaxis of venous thromboembolism. An overview. *Chest*. 89, 374S-383S.
 36. HULLEY, S., GRADY, D., BUSH, T., FURBERG, C., HERRINGTON, D., RIGGS, B. & VITTINGHOFF, E. (1998): Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 280, 605-13.
 37. KAHL, H., SCHAFFRATH ROSARIO, A. & SCHLAUD, M. (2007): Sexuelle Reifung von Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS). *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*. 50, 677-685.
 38. KAKKAR, V. V., HOWE, C. T., FLANC, C. & CLARKE, M.B. (1969): Natural history of postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet*. 2, 230-2.
 39. KASPER, W., KONSTANTINIDES, S., GEIBEL, A., OLSCHESKI, M., HEINRICH, F., GROSSER, K. D., RAUBER, K., IVERSEN, S., REDECKER, M. & KIENAST, J. (1997): Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 30, 1165-71.
 40. KUCHER, N., ROSSI, E., DE ROSA, M. & GOLDHABER, S.Z. (2005): Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Archives of internal medicine*. 165, 1777-81.
 41. KUCHER, N., ROSSI, E., DE ROSA, M. & GOLDHABER, S.Z. (2006): Massive pulmonary embolism. *Circulation*. 113, 577-82.
 42. KURZYNA, M., TORBICKI, A., PRUSZCZYK, P., BURAKOWSKA, B., FIJAŁKOWSKA, A., KOBER, J., ONISZH, K., KUCA, P., TOMKOWSKI, W., BURAKOWSKI, J. & WAWRZYŃSKA, L. (2002): Disturbed

right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *The American journal of cardiology*. 90, 507-11.

43. LIDEGAARD, O. (1998): Thrombotic diseases in young women and the influence of oral contraceptives. *American journal of obstetrics and gynecology*. 179, S62-7.
44. LILIENTELD, D. E. (2000): Decreasing mortality from pulmonary embolism in the United States, 1979-1996. *International journal of epidemiology*. 29, 465-9.
45. MANSON, J. E., HSIA, J., JOHNSON, K. C., ROSSOUW, J. E., ASSAF, A. R., LASSER, N. L., TREVISAN, M., BLACK, H. R., HECKBERT, S. R., DETRANO, R., STRICKLAND, O. L., WONG, N. D., CROUSE, J. R., STEIN, E., CUSHMAN, M. (2003): Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *The New England journal of medicine*. 349, 523-34.
46. MAYO, J. R., ALDRICH, J., MULLER, N. L. (2003): Radiation exposure at chest CT: a statement of the Fleischner Society. *Radiology*. 228, 15-21.
47. MCGINN, S. & WHITE, P. (1935): Acute cor pulmonale resulting from pulmonary embolism. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 104, 1473-1480.
48. MONREAL, M., FALGÁ, C., VALDÉS, M., SUÁREZ, C., GABRIEL, F., TOLOSA, C., MONTES, J. (2006): Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 4, 1950-6.
49. MOORE, K., ANDRADE, S., CASSIDY-BUSHROW, A., DUBLIN, S. & GREENLEE, R. (2009): Variation in ICD-9 diagnosis coding within and across health systems. *Value in Health*. Vol. 12 (No.3), A24.
50. MORABIA, A. & COSTANZA, M.C. (1998): International variability in ages at menarche, first livebirth, and menopause. *World Health Organization Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives*. *American journal of epidemiology*. 148, 1195-205.
51. NIJKEUTER, M., HOVENS, M. M. C., DAVIDSON, B. L. & HUISMAN, M.V. (2006): Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review. *Chest*. 129, 192-7.
52. NILSSON, G., PETERSSON, H., AHLFELDT, H. & STRENDER, L. E. (2000): Evaluation of three Swedish ICD-10 primary care versions: reliability and ease of use in diagnostic coding. *Methods of information in medicine*. 39, 325-31.
53. OGER, E. (2000): Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. *EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale*. *Thrombosis and haemostasis*. 83, 657-60.
54. PALARETI, G., COSMI, B., LEGNANI, C., TOSETTO, A., BRUSI, C., IORIO, A., PENGO, V., GHIRARDUZZI, A., PATTACINI, C., TESTA, S., LENSING, A. W. A., TRIPODI, A. (2006): D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *The New England journal of medicine*. 355, 1780-9.
55. PIAZZA, G. & GOLDBABER, S.Z. (2006): Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology and diagnosis. *Circulation*. 114, e28-32.

56. PIAZZA, G. & GOLDHABER, S.Z. (2006): Acute pulmonary embolism: part II: treatment and prophylaxis. *Circulation*. 114, e42-7.
57. PRANDONI, P., LENSING, A. W. A., PRINS, M. H., BERNARDI, E., MARCHIORI, A., BAGATELLA, P., FRULLA, M., MOSENA, L., TORMENE, D., PICCIOLI, A., SIMIONI, P. & GIROLAMI, A. (2002): Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Annals of internal medicine*. 137, 955-60.
58. PRANDONI, P., LENSING, A. W., COGO, A., CUPPINI, S., VILLALTA, S., CARTA, M., CATTELAN, A. M., POLISTENA, P., BERNARDI, E. & PRINS, M.H. (1996): The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Annals of internal medicine*. 125, 1-7.
59. QUIROZ, R., KUCHER, N., ZOU, K. H., KIPFMUELLER, F., COSTELLO, P., GOLDHABER, S. Z. & SCHOEPF, U. J. (2005): Clinical validity of a negative computed tomography scan in patients with suspected pulmonary embolism: a systematic review. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 293, 2012-7.
60. RIDKER, P. M., GOLDHABER, S. Z., DANIELSON, E., ROSENBERG, Y., EBY, C. S., DEITCHER, S. R., CUSHMAN, M., MOLL, S., KESSLER, C. M., ELLIOTT, C. G., PAULSON, R., WONG, T., BAUER, K. A., SCHWARTZ, B. A., MILETICH, J. P., BOUNAMEAUX, H., GLYNN, R. J. (2003): Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *The New England journal of medicine*. 348, 1425-34.
61. RIEDEL, M. (2001): Acute pulmonary embolism 1: pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis. *Heart (British Cardiac Society)*. 85, 229-40.
62. SAKUMA, M., NAKAMURA, M., TAKAHASHI, T., KITAMUKAI, O., YAZU, T., YAMADA, N., OTA, M., KOBAYASHI, T., NAKANO, T., ITO, M. & SHIRATO, K. (2007): Pulmonary embolism is an important cause of death in young adults. *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*. 71, 1765-70.
63. SARE, G. M., GRAY, L. J. & BATH, P.M.W. (2008): Association between hormone replacement therapy and subsequent arterial and venous vascular events: a meta-analysis. *European heart journal*. 29, 2031-41.
64. SCHUSTER, H. & TRAPPE, H. (2005): EKG-Kurs für Isabel, 4. Aufl.. Georg Thieme Verlag, Stuttgart; pp. 84-85
65. SEHOVIC, N. & SMITH, K. P. (2010): Risk of venous thromboembolism with drospirenone in combined oral contraceptive products. *The Annals of pharmacotherapy*. 44, 898-903.
66. SEVERINSEN, M. T., KRISTENSEN, S. R., OVERVAD, K., DETHLEFSEN, C., TJØNNELAND, A. & JOHNSEN, S. P. (2009): Venous thromboembolism discharge diagnoses in the Danish National Patient Registry should be used with caution. *Journal of clinical epidemiology*. 63 (2), 223-8.
67. SHOJANIA, K. G., DUNCAN, B. W., McDONALD, K. M., WACHTER, R. M. & MARKOWITZ, A.J. (2001): Making health care safer: a critical analysis of patient safety practices. Evidence report/technology assessment (Summary). i-x, 1-668.
68. SHRIVASTAVA, S., RIDKER, P. M., GLYNN, R. J., GOLDHABER, S. Z., MOLL, S., BOUNAMEAUX, H., BAUER, K. A., KESSLER, C. M. & CUSHMAN, M. (2006): D-dimer, factor VIII coagulant activity,

low-intensity warfarin and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 4, 1208-14.

69. SILVERSTEIN, M. D., HEIT, J. A., MOHR, D. N., PETTERSON, T. M., O'FALLON, W. M. & MELTON, L.J. (1998): Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Archives of internal medicine.* 158, 585-93.
70. SPENCER, F. A., GORE, J. M., LESSARD, D., DOUKETIS, J. D., EMERY, C. & GOLDBERG, R.J. (2008): Patient outcomes after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester Venous Thromboembolism Study. *Archives of internal medicine.* 168, 425-30.
71. SPENCER, F. A., LESSARD, D., EMERY, C., REED, G. & GOLDBERG, R.J. (2007): Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Archives of internal medicine.* 167, 1471-5.
72. SPITZER, J. M. & ROSENTHAL, N. (1949): Pulmonary embolism; its incidence at necropsy in relation to peripheral thrombosis. *Annals of internal medicine.* 31, 884-8.
73. STATISTISCHES BUNDESAMT (2008): Qualitätsbericht. Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) - Diagnosen und Prozeduren der Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern.
74. STAUSBERG, J. (2007): [Quality of coding in acute inpatient care]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz.* 50, 1039-46.
75. STAUSBERG, J., LEHMANN, N., KACZMAREK, D. & STEIN, M. (2008): Reliability of diagnoses coding with ICD-10. *International journal of medical informatics.* 77, 50-7.
76. STAWICKI, S. P., SEAMON, M. J., MEREDITH, D. M., CHOVANES, J., PASZCZUK, A., KIM, P. K. & GRACIAS, V.H. (2008): Transthoracic echocardiography for suspected pulmonary embolism in the intensive care unit: unjustly underused or rightfully ignored?. *Journal of clinical ultrasound : JCU.* 36, 291-302.
77. STEIN, P. D., BEEMATH, A. & OLSON, R.E. (2005): Trends in the incidence of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients. *The American journal of cardiology.* 95, 1525-6.
78. STEIN, P. D., CHENEVERT, T. L., FOWLER, S. E., GOODMAN, L. R., GOTTSCHALK, A., HALES, C. A., HULL, R. D., JABLONSKI, K. A., LEEPER, K. V. J., NAIDICH, D. P., SAK, D. J., SOSTMAN, H. D., TAPSON, V. F., WEG, J. G., WOODARD, P. K. (2010): Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Annals of internal medicine.* 152, 434-43, W142-3.
79. STEIN, P. D., GOLDHABER, S. Z. & HENRY, J.W. (1995): Alveolar-arterial oxygen gradient in the assessment of acute pulmonary embolism. *Chest.* 107, 139-43.
80. STEIN, P. D., HUANG, H. L., AFZAL, A. & NOOR, H.A. (1999): Incidence of acute pulmonary embolism in a general hospital: relation to age, sex, and race. *Chest.* 116, 909-13.
81. STEIN, P. D., O'CONNOR, J. F., DALEN, J. E., PUR-SHAHRIARI, A. A., HOPPIN, F. G. J., HAMMOND, D. T., HAYNES, F. W., FLEISCHNER, F. G. & DEXTER, L. (1967): The angiographic diagnosis of acute pulmonary embolism: evaluation of criteria. *American heart journal.* 73, 730-41.

82. STEIN, P. D., TERRIN, M. L., HALES, C. A., PALEVSKY, H. I., SALTZMAN, H. A., THOMPSON, B. T. & WEG, J.G. (1991): Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest*. 100, 598-603.
83. SYED, F. F. & BEECHING, N.J. (2005): Lower-limb deep-vein thrombosis in a general hospital: risk factors, outcomes and the contribution of intravenous drug use. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 98, 139-45.
84. THAMES, M. D., ALPERT, J. S. & DALEN, J.E. (1977): Syncope in patients with pulmonary embolism. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 238, 2509-11.
85. THE PIOPED INVESTIGATORS (1990): Value of the Ventilation/Perfusion Scan in Acute Pulmonary Embolism. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 263(20), 2753-2759.
86. ULMER, H., PFEIFER, C., PFEIFFER, K. P. & BRUPPACHER, R. (1997): [Hospitalization of young women after selected cardiovascular and thromboembolic incidents in Austria 1993 and 1994]. *Sozial- und Praventivmedizin*. 42, 342-50.
87. VIEILLARD-BARON, A., QANADLI, S. D., ANTAKLY, Y., FOURME, T., LOUBIÈRES, Y., JARDIN, F. & DUBOURG, O. (1998): Transesophageal echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolism with acute cor pulmonale: a comparison with radiological procedures. *Intensive care medicine*. 24, 429-33.
88. VIRCHOW, R. (1856a): Phlogose und Thrombose im Gefässsystem *In: R. Virchow (Ed.): Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin*. pp. 478-481. Meidinger, Sohn & Comp..
89. VIRCHOW, R. (1856b): Weitere Untersuchungen über die Verstopfung der Lungenarterie und ihre Folgen (1846) *In: R. Virchow (Ed.): Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin*. pp. 227-294. Meidinger, Sohn & Comp..
90. VIRCHOW, R. (1856c): Embolie und Infection *In: R. Virchow (Ed.): Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin*. pp. 636-641. Meidinger, Sohn & Comp..
91. VIRCHOW, R. (1860): Die metastasirenden Dyscrasien *In: R. Virchow (Ed.): Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre*. pp. 178-199. .
92. WESTERMARK, N. (1938): On the roentgen diagnosis of lung embolism: brief review of the incidence, pathology and clinical symptoms of lung embolism. *Acta radiologica*. pp. 357-372.
93. WOOD, K. E. (2002): Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest*. 121, 877-905.
94. YOUNG, L., OCKELFORD, P., MILNE, D., ROLFE-VYSON, V., MCKELVIE, S. & HARPER, P. (2006): Post-treatment residual thrombus increases the risk of recurrent deep vein thrombosis and mortality. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 4, 1919-24.
95. ZHAN, C., BATTLES, J., CHIANG, Y. P. & HUNT, D. (2007): The validity of ICD-9-CM codes in identifying postoperative deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Jt. Comm. J. Qual. Patient Saf*. 33, 326-331.

8. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Altersverteilung aller LE bei Männern (m) und Frauen (f) in den Jahren 2005 bis 2007.....	37
Abb. 2: Altersverteilung der LE, die als Hauptdiagnose I26.0 kodiert wurden, bei Männern (m) und Frauen (f) in den Jahren 2005 bis 2007.....	37
Abb. 3+4: Todesrate (berechnet als Anzahl der an LE gestorbenen geteilt durch die Anzahl aller mit LE kodierten Patienten für jede Altersgruppe), unterteilt in Primärdiagnosen (Abb. 3) und Sekundärdiagnosen (Abb. 4) in den Jahren 2005 bis 2007.....	38
Abb. 5: Anzahl der verschlüsselten LE (ICD Codes I26.0 und I26.9) als Hauptdiagnose in den Jahren 2005, 2006 und 2007, unterteilt in männliche und weibliche Patienten in Altersgruppen von 2 Jahren.....	41
Abb. 6: Verhältnis von Frauen zu Männern (Anzahl Frauen geteilt durch Anzahl Männer) mit der Hauptdiagnose LE im Beobachtungszeitraum 2005 bis 2007, in Altersgruppen von 2 Jahren angegeben.....	41
Abb. 7: Absolute Anzahlen der TVT (ICD-Codes I80.0 bis I80.9), die als Hauptdiagnosen im Beobachtungszeitraum 2005 bis 2007 kodiert wurden, nach Männern und Frauen unterteilt und in Altersgruppen von 2 Jahren angegeben.....	42
Abb. 8: Inzidenz der venösen Thrombose und Lungenembolie in einer bevölkerungsbasierten Erhebung aus Brest, Frankreich (OGER et al., 2000).....	46

9. Liste der verwendeten Abkürzungen

AaD _{O₂}	alveolo-arterieller Sauerstoff-Druckgradient
ACCP	American College of Chest Physicians
aPTT	aktivierte Partial Thromboplastin Time (partielle Thromboplastinzeit)
ATS	Anti-Thrombose-Strümpfe (Kompressionsstrümpfe)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BGA	Blutgasanalyse
CDCP	Center for Disease Control and Prevention
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankung
COPD	engl.: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CPAP	engl.: Continuous Positive Airway Pressure (kontinuierlich positiver Druck in den Luftwegen)
CT	Computer-Tomographie
CTPH	chronische thrombembolische pulmonale Hypertonie
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
DRG	Diagnosis Related Groups
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	et alii, und andere
HFS	Hip-fracture surgery (Chirurgie nach Hüftgelenksfrakturen)
HMO	Health Maintenance Organization
i.v.	intravenös
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
INR	International Normalized Ratio
LDUH	Low-Dose (niedrig dosiertes) unfraktioniertes Heparin
LE	Lungenembolie
LMWH	Low-Molecular-Weight Heparin (Heparin von niedrigem Molekulargewicht)
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
P, Q, R, S, T	Zacken und Wellen im EKG
P _{aO₂}	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PEEP	engl.: Positive End-Expiratory Pressure (positiver end-expiratorischer Druck)
PIOPED	Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis
PPV	positiv prädiktiver Wert (value)
PTS	post-thrombotisches Syndrom
RF	Risikofaktor(en)
RIETE	Registro Informatizado de la Enfermedad Trombo Embólica
RV/LV-Quotient	Verhältnis der Größen von rechtem (RV) und linkem Ventrikel (LV) des Herzens
rt-PA	recombinant tissue Plasminogen Activator
Sa _{O₂}	Sauerstoffsättigung des arteriellen peripheren Bluts
TVT	tiefe (Bein-)Venenthrombose
V/P-Szintigraphie	Ventilations-Perfusions-Szintigraphie
V/Q	Ventilations-Perfusions-Verhältnis
VTE	venöse Thrombembolie (Zusammenfassung TVT und LE)
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)

10. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Knut Kröger für die Überlassung des Themas dieser Dissertation sowie für die Unterstützung sowohl während der praktischen als auch theoretischen Arbeiten.

Für die ausführliche Korrektur der Arbeit und viele gute Anregungen zu sprachlichen und inhaltlichen Verbesserungen bedanke ich mich herzlich bei Herrn Dr. med. Peter Bach.

Nicht zuletzt habe ich es meiner Familie und meiner Lebensgefährtin zu verdanken, dass diese Arbeit durch fortwährende Ermunterung und Unterstützung zur Fertigstellung gekommen ist. Vielen Dank auch an Euch.

11. Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.