

# Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

## Pulmonalembolie und niedermolekulare Heparine

Gatterer E

*Journal für Kardiologie - Austrian*

*Journal of Cardiology 2000; 7*

*(7-8), 298-301*

Homepage:

[www.kup.at/kardiologie](http://www.kup.at/kardiologie)

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche



Offizielles  
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des  
Österreichischen Herzfonds



**ACVC**  
Association for  
Acute CardioVascular Care

In Kooperation  
mit der ACVC

Indexed in ESCI  
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

**Datenschutz:**

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

**Lieferung:**

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

**Abbestellen:**

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

**Journal für Kardiologie**

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

# Pulmonalembolie und niedermolekulare Heparine

E. Gatterer

*Trotz breit angewandter Thromboseprophylaxe und einer vereinfachten, effektiven Therapie der tiefen Venenthrombose ist die Inzidenz der Pulmonalembolie und die mit dieser Erkrankung verbundene Morbidität und Mortalität noch immer hoch. In den USA ist die Pulmonalembolie nach Malignomen und dem Myokardinfarkt die dritthäufigste Todesursache. Patienten mit Pulmonalembolie weisen eine Einjahresmortalität von über 20 % auf. Heute, vierzig Jahre nach der Erstbeschreibung, ist die therapeutische Heparinisierung nach wie vor die Therapie der Wahl bei hämodynamisch stabilen Patienten mit Pulmonalembolie. Ziel der Heparinisierung ist in erster Linie das Verhindern einer Rezidivembolie. Der Einsatz niedermolekularer Heparine (NMH) hat die Therapie der tiefen Beinvenenthrombose revolutioniert, und Metaanalysen der randomisierten Studien weisen auf die Überlegenheit von NMH gegenüber dem unfraktionierten Heparin (UH, Standardheparin) hin. Auch in randomisierten Vergleichsstudien bei submassiver Pulmonalembolie war die Therapie mit NMH wirksam und sicher. In einer von Hull et al. kürzlich publizierten randomisierten, doppelblinden Multicenterstudie fand sich hinsichtlich des Auftretens thromboembolischer Rezidive sogar ein signifikanter Vorteil für NMH gegenüber Standardheparin. Es scheint sich somit die Behandlung der leichten bis submassiven Pulmonalembolie mit NMH langsam durchzusetzen. In Europa sind NMH bereits in einigen Ländern für die Behandlung der Pulmonalembolie zugelassen. In Österreich fehlt eine solche expressis verbis derzeit noch.*

*Despite widely used measures for preventing deep vein thrombosis (DVT) and simplified treatment of DVT with low molecular weight heparins (LMWH's), pulmonary embolism is even now a significant cause of morbidity and mortality. In USA pulmonary embolism is the most frequent cause of death following cancer and myocardial infarction. The reported one-year-mortality is about 20 %. Since a first pilot study, 40 years ago, heparin is still the treatment of choice in haemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism. Randomised trials in patients with DVT could verify LMWH's as at least effective and safe as unfractionated heparin. Metaanalysis of this randomised trials indicate that LMWH's are superior to unfractionated heparin in the treatment of DVT. In two large randomised trials LMWH's have proved to be efficient and safe in the treatment of patients with submassive pulmonary embolism. Recently, Hull et al. reported on a significant reduction of thromboembolic recurrence during initial treatment of LMWH in patients with confirmed pulmonary embolism. Therefore, the treatment of submassive pulmonary embolism with LMWH seems to be feasible. In some European countries low molecular weight heparin for the treatment of submassive pulmonary embolism is already licensed. In Austria such a licence is lacking at present. **J Kardiol 2000; 7: 298-301***

Die Pulmonalembolie ist noch immer eine häufige Erkrankung. Nach einer rezenten amerikanischen Studie beträgt die jährliche Inzidenz 69/100.000 [1]. Da viele Pulmonalembolien klinisch stumm verlaufen, existiert eine hohe Dunkelziffer. In wahrscheinlich über 90–95 % der Fälle liegt dem pulmonalembolischen Geschehen eine tiefe Beinvenenthrombose zugrunde. Beide Erkrankungen werden heute zum Komplex der „venösen Thromboembolie“ zusammengefaßt. Trotz dieser Erkenntnis und der vereinfachten effizienten Therapie der tiefen Venenthrombose weist die Pulmonalembolie noch immer eine sehr hohe Morbidität und Mortalität auf. Im internationalen Pulmonalembolierregister ICOPER betrug die Mortalität drei Monate nach Diagnosestellung 17,3 %, die Rezidivrate in drei Monaten 7,9 % [2]. Ziel der Behandlung ist es in erster Linie, die Apportion der zugrundeliegenden tiefen Venenthrombose und eine möglicherweise tödliche Rezidivembolie zu verhindern. Die Therapie der Wahl ist auch vierzig Jahre nach der legendären Studie von Barritt and Jordan die therapeutische Heparinisierung [3], klassischerweise mit Standardheparin als intravenöse Dauerinfusion.

Welchen Stellenwert die Heparinisierung bei der Pulmonalembolie hat, geht auch aus der oben erwähnten Studie von Goldhaber [2] hervor. Von den 2454 konsekutiven Patienten waren über 95 % hämodynamisch stabil und nur 4,2 % hämodynamisch instabil. 97 % der Patienten erhielten Heparin, 76 % orale Antikoagulantien, 13 % eine Thrombolyse, wobei unter den lysierten Patienten die Rate an intrakraniellen Blutungen mit 3 % höher als in früheren Studien war. Die Studie wies auf den hohen Stellenwert der Echokardiographie in der Akutphase hin. Die Mortalitätsrate war bei Patienten mit rechtsventrikulärer Hypokinesie sowohl nach 2 Wochen als auch nach drei Monaten höher. In einer multivariaten Analyse stellte sich die rechtsventrikuläre Hypokinesie bei Aufnahme neben dem Alter, dem Vorliegen einer Krebserkrankung, einer Herzin-

suffizienz, einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung, einem systolischen Blutdruck unter 90 mmHg und einer Atemfrequenz von über 20/min als unabhängiger Risikofaktor für die 3-Monatsmortalität dar [2]. Die Bedeutung der Echokardiographie wird durch eine rezente prospektive Studie von Grifoni et al. an 209 konsekutiven Patienten mit Pulmonalembolie unterstrichen. Von den 162 normotensiven Patienten boten 65 bei der Aufnahme echokardiographische Hinweise auf rechtsventrikuläre Dysfunktion. Sechs Patienten dieser Gruppe entwickelten während des stationären Aufenthaltes eine akute Schocksymptomatik, 3 verstarben an den Folgen der Pulmonalembolie [4]. Aufgrund dieser Daten und der Studie von Goldhaber sollte auch bei klinisch stabilen Patienten bei Vorliegen einer rechtsventrikulären Dysfunktion eine Thrombolysetherapie durchgeführt werden.

## Argumente gegen die Heparinisierung mit Standardheparin

Die Heparinisierung mit Standardheparin hat mehrere Nachteile. Patienten werden oft wegen der Therapie immobilisiert. Auf eine einwandfreie Funktion sowohl des venösen Zuganges als auch des Infusomaten muß rund um die Uhr geachtet werden. Therapiepausen, z. B. für Untersuchungen an anderen Abteilungen, sind oft unvermeidbar. Eine Therapiekontrolle mittels geeigneter Gerinnungstests, oft mehrmals täglich, ist unerlässlich [5]. Aufgrund individuell sehr unterschiedlich benötigter Standardheparindosen und oft stark schwankender PTT-Werte (PTT = partielle Thromboplastinzeit) sind häufige Dosisanpassungen nötig. Nicht selten benötigen Patienten mehr als 35.000 IE Standardheparin in 24 Stunden, um die gewünschte PTT-Verlängerung auf das 1,5- bis 3fache zu erreichen. Um eine adäquate Wirkung zu erzielen, muß man in ca. 5 % der Fälle mit einer schweren Blutungskomplikation rechnen. Bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko liegt die Rate an schweren Blutungen noch weit darüber [6]. Zu

Von der II. Medizinischen Abteilung der Krankenanstalt Rudolfstiftung, Wien.

Korrespondenzadresse: Dr. med. Edmund Gatterer, II. Medizinische Abteilung der Krankenanstalt Rudolfstiftung, Juchgasse 25, A-1030 Wien, email: edmund.gatterer@kar.magwien.gv.at

beachten ist auch das Risiko für die heparinassozierte Thrombozytopenie, eine in bis zu 3 % zu beobachtende Komplikation, die in Form der sog. HIT II (Heparin Induced Thrombocytopenia II) eine Mortalität von 20 % aufweist [7].

## Argumente für den Einsatz niedermolekularer Heparine

Der Einsatz von NMH, die eine deutlich längere Halbwertszeit und eine wesentlich bessere Bioverfügbarkeit besitzen, hat die Therapie der tiefen Venenthrombose entscheidend erleichtert und verbessert. Die Präparate werden in der Regel zweimal täglich in einer körpergewichtsbezogenen, fixen Dosis appliziert. Die einmal tägliche Gabe einer höheren Dosis erwies sich ebenfalls als wirksam und sicher [8]; sie ist besser für die Selbstinjektion durch den Patienten geeignet und erleichtert die Heimtherapie. Laborkontrollen mit Gerinnungstests sind nur in Ausnahmefällen erforderlich (Anti-Faktor-Xa-Bestimmung bei höhergradiger Nierenfunktionseinschränkung und Gravidität sowie bei Blutungskomplikationen). Im Tierexperiment und in Metaanalysen der TVT-Studien fanden sich signifikant weniger schwere Blutungskomplikationen [9]. Die durch NMH induzierte Thrombozytopenie stellt eine Rarität dar. NMH ermöglichen die ambulante Therapie von Patienten mit tiefer Venenthrombose [10], und die Therapieform ist kostengünstiger als die Therapie mit Standardheparin [11].

In einer eigenen, nicht veröffentlichten, 1995 durchgeführten Metaanalyse von sieben randomisierten TVT-Studien zwischen 1988 und 1993, in denen Patienten mit einem pulmonalemboischen Geschehen nicht ausgeschlossen wurden, konnten 461 Patienten, die mit NMH, und 461 Patienten, die mit UH behandelt wurden, verglichen werden [12–18]. Bezüglich des Auftretens einer neuen symptomatischen Pulmonalembolie und tödlicher Pul-

**Tabelle 1:** Randomisierte TVT-Studien, in denen die Pulmonalembolie kein Ausschlußgrund war (TVT = Tiefe Venenthrombose, PE = Pulmonalembolie, NMH = niedermolekulares Heparin, UH = unfractioniertes Heparin, d = Tage, m = Monate, vs = versus).

Studie	NMH vs. UH	Applikation	Patienten (NMH/UH)	Beobachtung
Faivre 1988 [12]	Cy 222	s.c./s.c.	68 (33/35)	10 d
Zanghi 1988 [13]	Fluxum	s.c./s.c.	80 (40/40)	40 d
Albada 1989 [14]	Dalteparin	i.v./i.v.	194 (96/98)	10 d
Bratt 1990 [15]	Dalteparin	s.c./i.v.	110 (55/55)	23 m
Duroux 1991 [16]	Nadroparin	s.c./i.v.	166 (85/81)	3 m
Prandoni 1992 [17]	Nadroparin	s.c./i.v.	170 (85/85)	6 m
Simonneau 1993 [18]	Enoxaparin	s.c./i.v.	134 (67/67)	3 m

**Tabelle 2:** Resultate von sieben randomisierten TVT-Studien, in denen die Pulmonalembolie kein Ausschlußgrund war (TVT = Tiefe Venenthrombose, PE = Pulmonalembolie, NMH = niedermolekulares Heparin, UH = unfractioniertes Heparin, n = Patientenzahl).

	NMH (n = 461) %		UH (n = 461) %	
Asympt. neue PE	10/224	4,5	25/228	10,9
Sympt. neue PE	5	1,1	9	2,0
Tödliche PE	4	0,9	4	0,9
Gesamtmortalität	23	5,0	25	5,4
Schwere Blutung	13	2,8*	25	5,4*
Leichte Blutung	35	7,6	43	9,3

\* p < 0,05

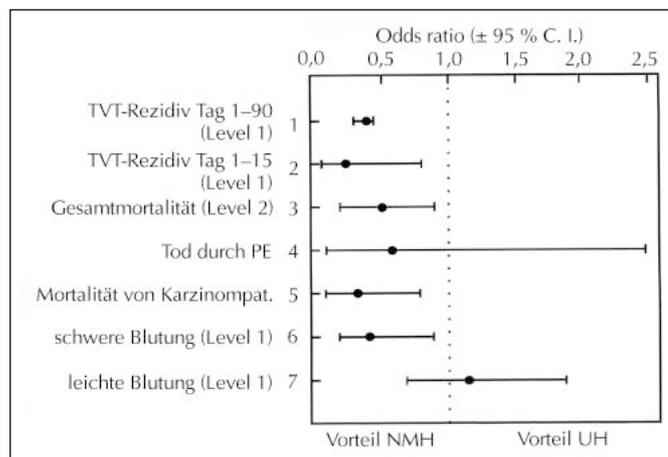
monalembolien, der Gesamtmortalität sowie leichter Blutungskomplikationen ergab sich kein Unterschied zwischen beiden Therapieformen. Hinsichtlich des Nachweises asymptomatischer neuer Pulmonalembolien fand sich allerdings ein deutlicher Trend (4,5 % vs. 10,9 %) und hinsichtlich des Auftretens von schweren Blutungskomplikationen ein signifikanter Unterschied zugunsten der Therapie mit NMH (Tab. 1 und Tab. 2).

1996 erschien eine ähnliche Metaanalyse von Siragusa, in die letztlich 10 Studien eingingen (Abb. 1) [9]: Drei Studien wurden als Level-1-Studien klassifiziert – doppelblind oder zumindest blinde Auswertung der Daten, sieben als Level 2 – nicht doppelblind, keine blinde Auswertung. Hinsichtlich des Auftretens von thromboembolischen Rezidiven wurden sechs Studien berücksichtigt (drei Level 1, drei Level 2). In der Gruppe der mit NMH behandelten Patienten fand sich für das Auftreten von thromboembolischen Rezidiven eine Risikoreduktion von 50 % (p = 0,02). Innerhalb der ersten 15 Tage betrug die Risikoreduktion 68 % (p = 0,02), bei einer Auswertung von Tag 15–90 nur 26 % (p = 0,8). Für schwere Blutungen (berücksichtigt wurden drei Level-1-Studien und sieben Level-2-Studien) betrug die Risikoreduktion 66 % (p = 0,04). Hinsichtlich Tod durch Pulmonalembolie und leichter Blutungskomplikationen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in beiden Therapiegruppen. War die Gesamtmortalität (3,3 % in der NMH- und 5,9 % in der UH-Gruppe) bis zum 15. Therapietag nicht signifikant unterschiedlich, betrug die Risikoreduktion in der Phase der oralen Antikoagulation in der NMH-Gruppe 52 % (p = 0,03), über den gesamten Beobachtungszeitraum gemessen 49 % (p = 0,01).

Eine separate Analyse der Patienten mit Malignomen ergab für NMH eine signifikante Risikoreduktion der Mortalität, wenn der gesamte Beobachtungszeitraum zur Beurteilung herangezogen wurde. Innerhalb der ersten 15 Therapietage fand sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

## Überblick und Beurteilung der wichtigsten randomisierten Studien, in die prospektiv Patienten mit verifizierter Pulmonalembolie eingeschlossen wurden

Die COLUMBUS-Studie, eine internationale, offene Multicenterstudie untersuchte 1021 Patienten mit venöser Thromboembolie [19]. Ein Drittel der Patienten hatte eine



**Abbildung 1:** Behandlung der akuten venösen Thromboembolie – Metaanalyse von Siragusa 1996 [9] (TVT = tiefe Venenthrombose, PE = Pulmonalembolie, NMH = niedermolekulares Heparin, UH = unfractioniertes Heparin).

assoziierte, symptomatische Pulmonalembolie, die meist mittels Lungenscan verifiziert wurde. Die Patienten wurden zu zweimal täglich *Reviparin* s.c. oder Standardheparin als Dauerinfusion randomisiert. 27 % der Patienten in der NMH-Gruppe wurden ambulant behandelt. Es fand sich während einer Beobachtungszeit von 3 Monaten kein Unterschied hinsichtlich thromboembolischer Komplikationen (5,3 % in der NMH- versus (vs.) 4,9 % in der Standardheparin-Gruppe), schwerer Blutungskomplikationen und Gesamtmortalität, und die Untersucher kamen zum Schluß, daß das NMH *Reviparin* und Standardheparin bei unselektionierten Patienten mit gesicherter tiefer Venenthrombose mit oder ohne assoziierter Pulmonalembolie gleich effektiv und sicher sind.

Die von Simonneau publizierte Multicenterstudie (THÉSÉE) randomisierte 612 Patienten mit symptomatischer Pulmonalembolie entweder zu *Tinzaparin* 1x täglich 175 E Anti-Faktor-Xa/kg KG oder zu Standardheparin kontinuierlich intravenös [20]. Bei 70 % der Patienten wurde auch eine tiefe Venenthrombose nachgewiesen. 475 der Patienten hatten eine pulmonalvaskuläre Obstruktion von über 50 %. 28 % der Patienten hatten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses klinische Zeichen einer schweren Pulmonalembolie (Zyanose, Synkope, Rechtsherzbelastung im Echokardiogramm, 2 % der Patienten waren sogar schockiert). Primäre Endpunkte waren Tod oder symptomatisches Rezidiv oder eine schwere Blutungskomplikation. Der Beobachtungszeitraum betrug 3 Monate. Bezüglich kombinierter Endpunkte (7,1 NMH vs. 5,9 % UH), Mortalität (1,3 NMH vs. 1,9 % UH), Rezidivembolie (1,6 vs. 1,9 %) und schwerer Blutungskomplikation (2,0 vs. 2,6 %) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Patienten mit schlechteren Ausgangsbefunden profitierten trendmäßig mehr von der Therapie mit NMH. Die Autoren kamen zur Konklusion, daß NMH in der Therapie der submassiven Pulmonalembolie zumindest gleich effektiv und sicher sind wie die Therapie mit kontinuierlich i.v. verabreichtem Standardheparin. Einschränkung muß angemerkt werden, daß 423 Patienten vor Studieneinschluß 18 ± 6 Stunden therapeutisch unfractioniertes Heparin erhielten und weitere Details diesbezüglich aus der Publikation nicht hervorgehen.

Die wichtigsten Ergebnisse von drei weiteren Studien mit viel kleineren Fallzahlen sind den Tabellen 3 und 4 zu entnehmen [21–23].

Wie kontroversiell die Möglichkeit der Behandlung der Pulmonalembolie mit NMH noch vor kurzem beurteilt wurde, geht aus der Arbeit von Scott hervor [24]. Er kommentierte in der 1998 publizierten Arbeit alle Studien und Berichte, in denen Patienten mit Pulmonalembolie mit NMH behandelt wurden, und schloß, daß zum damaligen Zeitpunkt aufgrund noch zu geringer Fallzahl (433 mit

NMH in randomisierten Studien behandelte Patienten), aufgrund zum Teil unzureichender Nachbeobachtung sowie zum Teil unzureichender Patientenbeschreibung eine Therapie der Pulmonalembolie mit NMH noch nicht empfohlen werden kann.

Im Jänner dieses Jahres publizierten Hull et al. eine randomisierte, doppelblinde Multicenterstudie, in der *Tinzaparin* einmal täglich subkutan mit Standardheparin kontinuierlich intravenös bei Patienten mit proximaler tiefer Venenthrombose verglichen wurde [25]. Bei 200 (103 in der UH-Gruppe und 97 in der NMH-Gruppe) von 419 Patienten wurde bei Studieneinschluß eine Pulmonalembolie mittels Lungenscan diagnostiziert. In der Gruppe der mit NMH behandelten Patienten erlitt kein einziger eine neue Episode einer venösen Thromboembolie. In der Standardheparin-Gruppe war dies bei 7 Patienten (6,8 %) der Fall. Der Unterschied war statistisch signifikant ( $p = 0,009$ ). Hinsichtlich des Auftretens schwerer Blutungskomplikationen fand sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Autoren schlossen, daß die Ergebnisse die Indikation von NMH auf die submassive Pulmonalembolie ausweiten.

Wertet man alle bisher veröffentlichten „Pulmonalembolie-Studien“ gemeinsam aus, ergeben sich bezüglich thromboembolischer Rezidive, Gesamtmortalität und schwerer Blutungskomplikationen keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Therapieformen (Tab. 4).

Kovacs berichtete ganz rezent über die prospektive Behandlung von 104 Patienten mit Pulmonalembolie mit einer einmal täglichen s.c.-Gabe von 200 Anti-F-Xa-Einheiten *Dalteparin* [26]. 81 Patienten wurden ausschließlich, 27 Patienten vorwiegend (kurzer, im Durchschnitt 2,5 Tage dauernder initialer Spitalsaufenthalt) ambulant behandelt. Die Rate an thromboembolischen Komplikationen betrug für alle Patienten 5,6 %. 5 Patienten – alle aus der ausschließlich ambulant behandelten Gruppe – erlitten ein Pulmonalembolierrezidiv. Ein Patient, bei dem die Therapie primär stationär begonnen wurde, hatte ein TVT-Rezidiv. Bezüglich Blutungskomplikationen ergaben sich zwischen den beiden Gruppen keine Unterschiede. Insgesamt verstarben 4 Patienten, alle in der ambulanten Gruppe, aber keiner aufgrund eines Pulmonalembolierrezidivs oder einer schweren Blutung.

Achkar stellte beim letzten Kongreß der Gesellschaft für Hämostase und Thrombose 1999 eine Kosten-Nutzen-Analyse der bereits oben erwähnten THÉSÉE-Studie vor, und kam zum Resultat, daß durch den Einsatz des NMH etwa 50 % der Kosten eingespart werden können [27].

**Tabelle 3:** Bisher vorliegende randomisierte Studien, in denen Patienten mit Pulmonalembolie mit NMH behandelt wurden (NMH = niedermolekulares Heparin, UH = unfractioniertes Heparin, FU = Follow up, d = Tage, w = Wochen, m = Monate).

Studie	Präparat	Anzahl d. Pat. ges. (NMH/UH)	FU
Théry 1992 [21]	Nadroparin	101 (68/33)	8 d
Kuijjer 1995 [22]	Dalteparin	79 (39/40)	1 w
Meyer 1995 [23]	Dalteparin	50 (29/31)	3 m
COLUMBUS 1997 [19]	Reviparin	1021 (512/511)	3 m
THÉSÉE 1997 [20]	Tinzaparin	612 (304/308)	3 m
Hull 2000 [25]	Tinzaparin	200 (97/103)	3 m
<b>Gesamt</b>		<b>2063 (1049/1026)</b>	

**Tabelle 4:** Hauptergebnisse der bisher vorliegenden randomisierten Studien, in denen Patienten mit Pulmonalembolie mit NMH behandelt wurden (NMH = niedermolekulares Heparin, UH = unfractioniertes Heparin, n = Patientenanzahl).

Studie	Thromboemb. Rezidiv	Mortalität	Schwere Blutung
	NMH/UH n (%)	NMH/UH n (%)	NMH/UH n (%)
Théry 1992 [21]	0/0	2 (2,9)/1 (3,0)	5 (7,2)/2 (6,0)
Kuijjer 1995 [22]	0/0	0/0	0/0
Meyer 1995 [23]	0/0	1 (3,4)/1 (13,3)	0/0
COLUMBUS 1997 [19]	16 (3,1)/12 (2,3)	36 (7,1)/39 (7,6)	16 (3,1)/12 (2,3)
THÉSÉE 1997 [20]	5 (1,6)/6 (1,9)	12 (3,6)/14 (4,5)	6 (2,0)/8 (2,6)
Hull 2000 [25]	0 (0,0)/ 7 (6,8)	9 (8,7)/6 (6,2)	1 (1,0)/2 (1,9)
<b>Gesamt</b>	<b>21 (2,0)/25 (2,4)</b>	<b>60 (5,7)/61 (5,9)</b>	<b>28 (2,7)/24 (2,3)</b>

## Zusammenfassung und Diskussion

Aufgrund der vorliegenden Daten erscheint der Einsatz bestimmter NMH bei leichter bis submassiver Pulmonal-embolie möglich. Da Patienten mit echokardiographischen Zeichen der Rechtsherzbelastung eine höhere Mortalität aufweisen, sollte bei diesen Patienten, auch wenn sie hämodynamisch stabil sind, eine systemische Thrombolyse durchgeführt werden [2, 4]. Hingegen sollte bei Patienten mit Malignomen und Pulmonalembolie eher die Behandlung mit NMH in Betracht gezogen werden [8, 15]. Auch in der Schwangerschaft aufgetretene Pulmonal-embolien können eine Indikation für eine Behandlung mit NMH darstellen, ist doch selbst bei schwerer Pulmonal-embolie die Thrombolyse nur bei lebensbedrohlichem Zustand der Mutter indiziert [28]. Allerdings muß an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, daß die Verwendung von NMH's in der Schwangerschaft in Österreich auch bei anderen Indikationen, z. B. Ersatz von Marcoumar in der 6.–13. Schwangerschaftswoche, nicht geregelt, sondern nur die Gabe von Standardheparin zugelassen ist.

Die amerikanischen Guidelines von 1998 [29] empfehlen bei Verdacht auf ein thromboembolisches Geschehen die sofortige intravenöse Standardheparin-Bolusgabe. Aufgrund des höheren Risikos einer heparininduzierten Thrombopenie ist dieses Vorgehen in Frage zu stellen, um so mehr, als die alleinige s.c.-Gabe von NMH zumindest in der randomisierten Doppelblind-Studie von Hull et al. hinsichtlich thromboembolischer Komplikationen dem Standardheparin sogar statistisch signifikant überlegen war. Über die Effizienz und Sicherheit eines intravenösen NMH-Bolus vor der Subkutangabe liegen keine Daten von kontrollierten Studien vor.

Prinzipiell sollten jene NMH in den Dosierungen gegeben werden, die in den randomisierten „Pulmonal-emboliestudien“ verwendet wurden (evidence-based medicine). Die meisten Patienten wurden bisher mit *Tinzaparin* behandelt [20, 25]. Weitere getestete NMH sind *Dalteparin* (als Fragmin® in Österreich erhältlich), *Nadroparin* (Fraxiparin®) und *Reviparin* (Zulassung als Clivarin® in Österreich im Jahr 2000 erwartet). Es bleibt zu hoffen, daß es auch in Österreich bald zu einer offiziellen Zulassung von NMH in der Indikation Pulmonalembolie kommen wird.

### Literatur:

1. Silverstein MD, Heit JA, Morh DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A 26-year population based study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585–93.
2. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the international cooperative pulmonary embolism registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386–9.
3. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: A controlled clinical trial. *Lancet* 1960; 1: 1309–12.
4. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, Conti A, Becattini C, Agnelli G, Berni G. Clinical outcome of patients with pulmonary embolism, normal blood pressure and echocardiographic right ventricular dysfunction. (Abstract). *Thromb Haemost* 1999; 82 (Suppl): 406.
5. Gatterer E, Stöllberger C, Slany J, Stöberl C, Jaksch J. Heparin bei tiefer Beinvenenthrombose – Effizienz und Sicherheit. *Wien Klin Wochenschr* 1988; 100: 601–5.
6. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, Panju AA, Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Hirsh J, Martin GJ, Green D. Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 1260–4.
7. Eder S, Hamann H. Heparin-induced thrombocytopenia typ II. *Chirurg* 1999; 70: 1149–55.
8. Fiessinger JN, Lopez-Fernandez M, Gatterer E, Granqvist S, Kher A, Olsson CG, Söderberg K. Once-daily subcutaneous dalteparin, a

low molecular weight heparin, for the initial treatment of acute deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1996; 76: 195–9.

9. Siragusa S, Cosmi B, Piovella F, Hirsh J, Ginsberg JS. Low-molecular-weight-heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: Results of a meta-analysis. *Am J Med* 1996; 100: 269–77.
10. Van den Belt AGM, Bossuyt PMM, Prins MH, Büller HR, for the TASMAN study group. Replacing inpatient care in the treatment of deep venous thrombosis. An economic evaluation. *Thromb Haemost* 1998; 97: 259–63.
11. Gould MK, Dembitzer AD, Sanders GD, Garber AM. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1999; 130: 789–99.
12. Faivre R, Neuhaert Y, Kieffer Y, Apfel F, Magnin D, Didier D, Toulemonde F, Bassand JP, Maurat JP. A new treatment of deep vein thrombosis: low molecular weight heparin fractions. A randomized comparative study. *Presse Med* 1988; 17: 197–200.
13. Zanghi M, Morici V, Costanzo M, Astuto L, Salanitri G. Deep vein thrombosis of the legs: new therapy by means of low molecular weight heparins. *J Int Med Research* 1988; 16: 474–84.
14. Albada J, Nieuwenhuis HK, Sixma JJ. Treatment of acute venous thromboembolism with low molecular heparin (Fragmin). Results of a double-blind randomized study. *Circulation* 1989; 80: 935–40.
15. Bratt G, Aberg W, Johansson M, Törnebohm E, Granqvist S, Lockner D. Two daily subcutaneous injections of Fragmin as compared with intravenous standard heparin in the treatment of deep venous thrombosis (DVT). *Thromb Haemost* 1990; 64: 506–10.
16. Duroux P, Beclere A. A randomised trial of subcutaneous low molecular weight heparin (CY216) compared with intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis: a collaborative European multicenter study. *Thromb Haemost* 1991; 3: 251–6.
17. Prandoni P, Lensing AW, Büller HR, Carta M, Cogo A, Vigo M, Casara D, Ruol A, Ten Cate JW. Comparison of subcutaneous low-molecular weight heparin with standard heparin in proximal deep-vein thrombosis. *Lancet* 1992; 339: 441–5.
18. Simmoneau G, Charbonnier B, Decousus H, Planchon B, Ninet J, Sie P, Silsiguen M, Combe S. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous unfractionated heparin in the treatment of proximal deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1541–6.
19. The COLUMBUS investigators. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; 337: 657–62.
20. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Azarian R, Laurent M, Hirsch JL, Ferrari E, Bosson JL, Mottier D, Beau B, for the THÈSÈ study group. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1997; 337: 663–9.
21. Théry C, Simonneau G, Meyer G, Hélénon O, Bridey F, Armagnac C, d'Azemar P, Coquart JP. Randomized Trial of subcutaneous low-molecular-weight heparin CY 216 (Fraxiparin) compared with intravenous unfractionated heparin of submassive pulmonary embolism. A dose-ranging study. *Circulation* 1992; 85: 1380–9.
22. Kuijter PM, Gallus AS, Cade JF, Büller HR. Randomized comparison of LMWH versus standard heparin in the treatment of acute non massive pulmonary embolism (abstract). *Thromb Haemost* 1995; 73: 974.
23. Meyer G, Brenot F, Pacouret G, Simonneau G, Juvin KG, Charbonnier B, Sors H. Subcutaneous low-molecular-weight heparin fragmin versus intravenous unfractionated heparin in the treatment of acute non massive pulmonary embolism: an open randomized pilot study. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1432–5.
24. Scott LC, Dawn EJK. Low molecular-weight heparins in the treatment of pulmonary embolism. *Ann Pharmacoth* 1998; 32: 258–64.
25. Hull RD, Raskob GE, Brant RF, Pineo GF, Elliott G, Stein PD, Gottschalk A, Valentine KA, Mah AF, for the American-Canadian thrombosis study group. Low-molecular-weight heparin vs heparin in the treatment of patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000; 160: 229–36.
26. Kovacs MJ, Anderson D, Morrow B, Gray L, Touchie D, Wells PS. Outpatient management of pulmonary embolus patients with dalteparin. *Thromb Haemost* 2000; 83: 209–11.
27. Achkar A, Lewis DN, Tully N, Allenet B, Simonneau G. Cost-effectiveness of Tinzaparin, a low-molecular weight heparin, compared with unfractionated heparin in the treatment of pulmonary embolism (abstract). *Thromb Haemost* 1999; 82 (Suppl): 201.
28. de Swiet M. Management of pulmonary embolus in pregnancy. *Eur Heart J* 1999; 20: 1378–85.
29. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Weg JG, Morris TA, Samama M, Tapson V. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 1998; 114: 561S–578S.

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

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

### Haftungsausschluss

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

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)