

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

**Akute Lungenembolie: Indikation und
Durchführung der Lysetherapie**

Konstantinides St

*Journal für Kardiologie - Austrian Journal
of Cardiology 2002; 9 (Supplementum C), 8-10*

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz

www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

Veranstungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Akute Lungenembolie: Indikation und Durchführung der Lysetherapie

St. Konstantinides

■ Einleitung

Fast 35 Jahre ist es her, seit die ersten Studien zur Anwendung thrombolytischer Substanzen bei Patienten mit akuter Lungenembolie erschienen sind. Während dieser Zeit konnten die Vorteile der Thrombolyse im Hinblick auf den Verlauf der angiographischen, hämodynamischen oder szintigraphischen Befunde dieser Patienten in mehreren Studien bestätigt werden. Ungeachtet dessen ist es jedoch bisher nicht gelungen, einen Konsens zum Einsatz der Thrombolytika in der klinischen Praxis der Lungenemboliebehandlung zu erreichen [1, 2]. Dies ist auf den Widerstand der Gegner der Thrombolyse zurückzuführen, der sich auf folgende Argumente konzentriert: 1. Die hämodynamischen Vorteile der Thrombolyse gegenüber einer konventionellen Heparinantikoagulation beschränken sich auf wenige Stunden oder Tage; 2. Thrombolytika sind potentiell lebensbedrohliche Substanzen, da sie mit einem erheblichen Blutungsrisiko assoziiert sind; 3. mit Ausnahme der fulminanten Lungenembolie mit kardiogenem Schock existieren derzeit noch keine direkten Hinweise, daß Thrombolytika die Letalität- oder Komplikationsrate der Patienten mit Lungenembolie günstig beeinflussen. In den folgenden Zeilen werde ich den aktuellen Stand unserer Kenntnisse zu dem weiterhin brisanten Thema Thrombolyse und Prognose der Lungenembolie zusammenfassen und insbesondere auf neue Erkenntnisse eingehen, welche uns hoffentlich bald zum Ende der Thrombolysedebatte führen werden.

■ Stellenwert der Thrombolyse in der Therapie der Lungenembolie: Hämodynamische Vorteile zum Preis eines relativ hohen Blutungsrisikos

In einer wegweisenden, vor mehr als 30 Jahren publizierten Studie konnten Miller et al. bei 23 Patienten mit massiver Lungenembolie zeigen, daß die Infusion von Streptokinase über 72 Stunden zu einer signifikanten Abnahme des pulmonal-arteriellen Drucks, des Pulmonalgefäßwiderstandes und des angiographischen Schweregrades der Lungenembolie (sog. „Miller Score“) führte. Im Vergleich dazu konnte unter Heparin alleine im gleichen Behandlungszeitraum keine wesentliche hämodynamische Verbesserung erzielt werden [3]. In den folgenden Jahren wurden die Ergebnisse von Miller durch eine Reihe nichtrandomisierter Studien unterstützt, in denen die Thrombolytika Urokinase oder rtPA (Alteplase) mit einer konventionellen Heparinantikoagulation

verglichen wurden [4, 5]. Im Jahre 1993 veröffentlichten Goldhaber et al. die bisher größte randomisierte Thrombolysestudie von Alteplase (Infusion von 100 mg über 2 Stunden) vs. Heparin alleine [6]. In ihrem unselektionierten Patientenkollektiv (im Hinblick auf den Schweregrad der akuten Lungenembolie) stellten die Autoren eine rasche (innerhalb von 24 Stunden) Normalisierung der echokardiographisch erfaßten rechtsventrikulären Funktion in der Alteplase-Gruppe fest. Wie die obenerwähnten vorherigen Untersuchungen war jedoch auch diese Studie nicht konzipiert, um die klinischen Vorteile (oder Nachteile) einer thrombolytischen Behandlung für die Patienten mit Lungenembolie zu testen, und war daher nicht in der Lage, die Gegner der Thrombolyse zu überzeugen. Diese dürften sich eher bestätigt fühlen durch die Ergebnisse einer weiteren prospektiven – echokardiographischen und hämodynamischen – Studie, die unsere Gruppe an 40 konsekutiven Patienten mit hämodynamisch wirksamer Lungenembolie durchführte [7]. Auch in dieser Studie wiesen Patienten in der Alteplase-Behandlungsgruppe eine rasche Normalisierung des links- und rechtsventrikulären Durchmessers auf. Am Ende der 7tägigen Beobachtungszeit konnte jedoch kein Unterschied zwischen der Thrombolyse- und der Heparin-Gruppe im Hinblick auf die relevanten echokardiographischen Parameter festgestellt werden. Es wurde daher angenommen, daß die Rechtsherzbelastung bei Patienten mit hämodynamisch wirksamer Lungenembolie sich auch durch alleinige Heparinantikoagulation innerhalb einer Woche zurückbilden kann. Dies war viel schneller, als man in den 60er Jahren noch vermutet hatte [8].

Die Ergebnisse der oben angeführten hämodynamischen oder echokardiographischen Untersuchungen konnten die Diskussion über den Nutzen der Thrombolyse bei der akuten Lungenembolie nicht beenden. Statt dessen machten sie deutlich, daß künftige therapeutische Studien sich auf klinische Einschlusskriterien und Endpunkte konzentrieren mußten, um den Einfluß der Therapie auf den Verlauf der Patienten mit Lungenembolie zu beurteilen. Insbesondere schien die kritische Frage in diesem Zusammenhang zu lauten, ob die – unumstrittenen, aber kurzfristigen – hämodynamischen Vorteile der Thrombolyse die Prognose der Patienten mit Lungenembolie signifikant verbessern könnten, um somit auch das mit dieser Therapieform assoziierte Blutungsrisiko zu rechtfertigen. In einer Metaanalyse der Daten aus 14 klinischen Studien – durchgeführt zwischen 1987 und 1996 – fanden Dalen et al. eine ca. 2%ige Inzidenz zerebraler Blutungen, entsprechend 12 von 559 mit Alteplase behandelten Patienten [9]. Ein ähnlich hohes Risiko (1,9–2,2 %) wurde von Levine [10] und Kanter [11] angegeben. In der Management Strategy and Prognosis of Pulmonary Embolism Registry (MAPPET) wurden signifikante hämorrhagische Ereignisse bei 22 % der thrombolytisch behandelten Patienten registriert [12]. Davon erlitten „nur“ 1,2 % der Patienten einen hämorrhagischen Insult, während einer von 169 Patienten (0,6 %) an der Blutungskomplikation verstarb. Dagegen war das Risiko le-

Aus der Abteilung für Kardiologie und Pneumologie, Georg-August-Universität, Göttingen, Deutschland

Korrespondenzadresse: Priv. Doz. Dr. med. Stavros Konstantinides, Abteilung für Kardiologie und Pneumologie, Georg-August-Universität, Robert-Koch-Straße 40, D-37075 Göttingen; E-Mail: skonstan@med.uni-goettingen.de

bensbedrohlicher, thrombolytikaassoziierter Blutungen in einem anderen, kürzlich publizierten Lungenembolierregister aus Frankreich wesentlich höher [13]. Insgesamt deuten diese Daten aus Registern und Metaanalysen darauf hin, daß Thrombolytika potentiell gefährliche Substanzen sind und daher nur an bestimmte Hochrisikopatienten mit schwerer Lungenembolie verabreicht werden sollten. Welche sind jedoch diese „Hochrisiko“-Patienten, und wie können sie identifiziert werden?

■ Die kritische Frage in der Diskussion um die Thrombolyse: Wer sind die Hochrisikopatienten?

Die bisherigen Daten über den klinischen Verlauf und die Prognose von Patienten mit Lungenembolie erscheinen auf den ersten Blick etwas widersprüchlich. Die angegebene Letalität in der Akutphase betrug zwischen 1 % [14] und über 30 % [15, 16] in großen klinischen Studien, in Abhängigkeit vom Schweregrad der Lungenembolie und vom klinischen Profil der eingeschlossenen Patienten. Zwei kürzlich publizierte große Register, MAPPET [17] und ICOPER (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry) [18], konnten zur Erklärung dieser scheinbar diskrepanten Ergebnisse beitragen, indem sie zeigten, daß klinische, hämodynamische und – nicht zuletzt – echokardiographische Zeichen eines manifesten oder drohenden Rechtsherzversagens die Prognose von Patienten mit Lungenembolie bestimmen. So wurde zum Beispiel in der MAPPET-Studie festgestellt, daß die echokardiographisch diagnostizierte Dilatation des rechten Ventrikels zum Zeitpunkt der Lungenemboliediagnose – ein sehr sensibler Index der beginnenden rechtsventrikulären Dysfunktion – einen signifikanten, unabhängigen Zusammenhang mit der Hospitalletalität der Patienten während des Krankenhausaufenthaltes aufwies. Darüber hinaus hat MAPPET gezeigt, daß die sofortige thrombolytische Behandlung von 719 „stabilen“ Patienten mit rechtsventrikulärer Dilatation im Echokardiogramm (als Zeichen eines drohenden Rechtsherzversagens) mit einer fast 50%igen Reduktion des Letalitätsrisikos verbunden war [12]. Obwohl es sich bei MAPPET um keine randomisierte Therapiestudie handelt, lieferten ihre Ergebnisse erste konkrete Hinweise für die möglichen klinischen Vorteile einer thrombolytischen Behandlung der stabilen, hämodynamisch wirksamen Lungenembolie.

Vor wenigen Wochen wurden bei der Jahrestagung des American College of Cardiology die vorläufigen Ergebnisse einer prospektiven, randomisierten, multizentrischen Untersuchung vorgestellt, der Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism Study 3 [19]. In MAPPET 3 wurden Patienten mit akuter hämodynamisch wirksamer Lungenembolie, d. h. mit pulmonaler Hypertonie und/oder Zeichen der Rechtsherzbelastung, eingeschlossen. Patienten mit massiver bzw. fulminanter Lungenembolie und kardiogenem Schock sowie jene mit Kontraindikationen gegen eine thrombolytische Behandlung wurden ausgeschlossen. Die 256 eingeschlossenen Patienten erhielten randomisiert Alteplase (100 mg über 2 Stunden) oder Placebo bei gleichzeitiger Heparinantikoagulation. Der primäre Endpunkt der Studie war die Hospitalletalität oder die Notwendigkeit einer Therapieeskalation. In der Alteplase-Gruppe konnte die Inzidenz

dieses kombinierten Zielparameters hochsignifikant, nämlich von 25 % auf 11 % reduziert werden, und zwar ohne wesentliche Erhöhung des Risikos lebensbedrohlicher Blutungskomplikationen.

In Erwartung der endgültigen Ergebnisse dieser Studie kann bereits zum jetzigen Zeitpunkt gesagt werden, daß wir uns nun sehr wahrscheinlich – fast vier Jahrzehnte nach dem ersten Einsatz von Streptokinase bei akuter Lungenembolie – dem Ende der Thrombolyse-Diskussion nähern. Wir sind uns bereits einig, daß die thrombolytische Therapie bei Patienten mit massiver Lungenembolie und kardiogenem Schock indiziert ist. Es gibt ebenfalls kaum Zweifel daran, daß Lungenemboliepatienten ohne pulmonale Hypertonie oder klinische bzw. echokardiographische Rechtsherzbelastungszeichen eine sehr gute Prognose unter alleiniger Heparinantikoagulation haben und daher keine (potentiell gefährliche) Lysetherapie benötigen. Seit wenigen Jahren existieren konkrete Hinweise dafür, daß Patienten mit hämodynamisch wirksamer Lungenembolie ein erhöhtes Letalitäts- oder Komplikationsrisiko in der Hospitalphase haben, auch wenn ihre Kreislaufverhältnisse zum Zeitpunkt der Diagnose stabil erscheinen. Nichtinvasive echokardiographische und – seit kurzem auch – laborchemische Parameter (Herztrypone I und T) für die schnelle Identifizierung dieser Hochrisikopatienten sind bereits in prospektiven klinischen Studien erprobt worden und haben sich dabei als sehr hilfreich und zuverlässig erwiesen [20–22]. Es ist nicht zuletzt diesen Ergebnissen zu verdanken, daß in aktuellen Algorithmen für die Diagnostik und Therapie von Patienten bei klinischem Verdacht auf akute Lungenembolie die Risikostratifizierung eine zunehmend bedeutsame Rolle spielt. Stabile Patienten mit hämodynamisch wirksamer Lungenembolie, die letzte noch umstrittene Zielgruppe für eine thrombolytische Behandlung, sind daher nun einfacher zu erkennen und können in Therapiestudien mittels standardisierter Kriterien „definiert“ werden. Unter diesen Voraussetzungen ist zu erwarten, daß MAPPET 3 und andere, ähnlich konzipierte Thrombolysestudien, die hoffentlich folgen werden, die fast 40jährige Diskussion um den Stellenwert der Thrombolyse in der Therapie der Lungenembolie relativ bald beenden werden.

Literatur

- Goldhaber SZ. Thrombolysis in pulmonary embolism: a debatable indication. *Thromb Haemost* 2001; 86: 444–51.
- Konstantinides S, Geibel A, Kasper W. Submassive and massive pulmonary embolism: a target for thrombolytic therapy? *Thromb Haemost* 1999; 82 (Suppl 1): 104–8.
- Miller GA, Sutton GC, Kerr IH, Gibson RV, Honey M. Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. *Br Heart J* 1971; 33: 616.
- Goldhaber SZ, Vaughan DE, Markis JE, Selwyn AP, Meyerovitz MF, Loscalzo, Kim DS, Kessler CM, Dawley DL, Sharma GV. Acute pulmonary embolism treated with tissue plasminogen activator. *Lancet* 1986; 2: 886–9.
- The urokinase pulmonary embolism trial. A national cooperative study. *Circulation* 1973; 47 (2 Suppl): 111–108.
- Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, Taveira da Silva AM, Come PC, Lee RT, Parker JA. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993; 341: 507–11.
- Konstantinides S, Tiede N, Geibel A, Olschewski M, Just H, Kasper W. Comparison of alteplase versus heparin for resolution of major pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1998; 82: 966–70.
- Dalen JE, Banas JS Jr, Brooks HL, Evans GL, Paraskos JA, Dexter L. Resolution rate of acute pulmonary embolism in man. *N Engl J Med* 1969; 280: 1194–9.
- Dalen JE, Alpert JS, Hirsch J. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism: is it effective? Is it safe? When is it indicated? *Arch Intern Med* 1997; 157: 2550–6.
- Levine MN. Thrombolytic therapy for venous thromboembolism. Complications and contraindications. *Clin Chest Med* 1995; 16: 321–8.
- Kanter DS, Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest* 1997; 111: 1241–5.

12. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser K, Rauber K, Iversen S, Redecker M, Kienast J, Just H, Kasper W. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *Circulation* 1997; 96: 882–8.
13. Hamel E, Pacouret G, Vincentelli D, Forissier JF, Peycher P, Pottier JM, Charbonnier B. Thrombolysis or heparin therapy in massive pulmonary embolism with right ventricular dilation: results from a 128-patient mono-center registry. *Chest* 2001; 120: 120–5.
14. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. Research Committee of the British Thoracic Society. *Lancet* 1992; 340: 873–6.
15. Gulba DC, Schmid C, Borst HG, Lichtlen P, Dietz R, Luft FC. Medical compared with surgical treatment for massive pulmonary embolism. *Lancet* 1994; 343: 576–7.
16. Alpert JS, Smith R, Carlson J, Ockene IS, Dexter L, Dalen JE. Mortality in patients treated for pulmonary embolism. *JAMA* 1976; 236: 1477–80.
17. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD, Rauber K, Iversen S, Radecker M, Kienast J. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1165–71.
18. 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.
19. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W. Alteplase improves the clinical course of patients with major pulmonary embolism: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial (Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism Study 3). *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 272A (Abstract).
20. Douketis JD, Crowther MA, Stanton EB, Ginsberg JS. Elevated cardiac troponin levels in patients with submassive pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2002; 162: 79–81.
21. Hruska N, Binder L, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Jäckle S et al. Cardiac troponins I and T are highly significant predictors of outcome in patients with acute pulmonary embolism: findings of the Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism 2 (MAPPET 2) Study. *Circulation* 2001; 104: II-467–II-468 (Abstract).
22. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102: 211–7.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D 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