

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

Thrombolyse bei Herzstillstand - allgemeine Gesichtspunkte

Schreiber W

Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology 2003; 10 (Supplementum E), 4-6

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

Veranstaltungskalender

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

Thrombolyse bei Herzstillstand – allgemeine Gesichtspunkte

W. Schreiber

Kurzfassung: Abgeleitet von der aktuellen Literatur gibt es Hinweise dafür, daß der Einsatz eines Thrombolytikums im Kreislaufstillstand die Frequenz an ROSC und das Überleben steigern kann. Ein inakzeptables Ansteigen der Blutungskomplikationen im Rahmen der Thrombolyse ist nicht zu beobachten. Es sind jedoch weitere klinische

Prüfungen notwendig, um die Effektivität der Thrombolyse im Kreislaufstillstand zu beweisen.

Abstract: Thrombolytic Therapy During Cardiac Arrest – General Point of View. Available literature emphasizes that thrombolytic therapy during cardiac

arrest is associated with a higher frequency of ROSC and hospital survival. An increase of bleeding complications was not observed. Further clinical studies are necessary to prove the efficacy of thrombolysis during cardiopulmonary resuscitation. **J Kardiologie 2003; 10 (Suppl E): 4–6.**

■ Einleitung

Bezogen auf 100.000 Einwohner erleiden in den westlichen Industriestaaten pro Jahr zwischen 40 und 90 Menschen einen Kreislaufstillstand mit folgender Reanimation. Ursachen des Kreislaufstillstandes sind bei 50 bis 70 % entweder eine fulminante Pulmonalembolie (2–10 %) oder ein akuter Myokardinfarkt (50–60 %). Bei diesen Krankheitsbildern gilt die Thrombolyse als kausale und auch effektive Therapie.

Zahlreiche Einzelfallberichte, Fallserien und aktuelle klinische Untersuchungen deuten darauf hin, daß eine Thrombolyse während der kardiopulmonalen Reanimation zu einem vermehrten Erreichen von stabilen Kreislaufverhältnissen (ROSC – restoration of spontaneous circulation) und auch zu einer verbesserten Überlebensrate beitragen kann. Darüber hinaus konnte vor allem im Rahmen von experimentellen Untersuchungen gezeigt werden, daß die Applikation eines Thrombolytikums im Rahmen des Kreislaufstillstandes zu einer Verbesserung der mikrozirkulatorischen Perfusion führt, wobei dieser Effekt vor allem im Gehirn von Bedeutung ist.

■ Thrombolytika

Thrombolytika sind Medikamente, die in der Lage sind, Thromben aufzulösen. Es stehen indirekte und direkte Gewebeplasminogenaktivatoren zu Verfügung, wobei es in den vergangenen 15 Jahren zu einer kontinuierlichen Weiterentwicklung dieser Substanzen gekommen ist. Heute gelten direkte Gewebeplasminogenaktivatoren aufgrund ihrer besseren Effektivität, geringeren Nebenwirkungsrate und einfacheren Applikationsmodalität als Mittel der ersten Wahl. Für den akuten Myokardinfarkt ist das Tenecteplase, für die Pulmonalembolie Alteplase.

Die Wirkung entfalten die Gewebeplasminogenaktivatoren durch eine Aktivierung des Plasminogens zu Plasmin, das seinerseits in der Lage ist, Fibrin in Fibrinolyseprodukte aufzuspalten und somit das Gerüst des Thrombus und letztlich den Thrombus auflösen.

■ Thrombolyse bei der Pulmonalembolie

Für die Thrombolyse im Rahmen einer Pulmonalembolie (PE) konnte eine Reihe von Effekten (Abnahme des pulmonal-arteriellen Druckes, Abnahme des pulmonalvaskulären Widerstandes, Abnahme des angiographischen Schweregrades, Abnahme der echokardiographischen Rechtsbelastungszeichen) gezeigt werden. Bei der massiven PE führt die Thrombolyse auch zu einem signifikant gesteigerten Überleben [1], was für die submassive PE nicht gezeigt werden konnte. Hier wurde lediglich die signifikant niedrigere Notwendigkeit einer „Therapieeskalation“ nachgewiesen [2].

■ Thrombolyse bei Pulmonalembolie und Kreislaufstillstand

Der erste Fallbericht über den Einsatz eines Thrombolytikums im Rahmen eines Kreislaufstillstandes durch eine massive PE stammt aus dem Jahr 1974 [3]. In der Zwischenzeit liegen etwa 30 weitere Einzelberichte mit einer ausgezeichneten, auch neurologisch ausgezeichneten Überlebensrate vor [4]. Einschränkung ist hier allerdings, daß in der Regel nur positive Ausgänge publiziert werden.

Aussagekräftiger sind hier Fallserien, die ebenfalls über positive Aspekte einer thrombolytischen Therapie während der Reanimation bei Patienten mit fulminanter PE berichten (Tab. 1). Bei der Mehrheit der Patienten handelte es sich um chirurgische Patienten, die postoperativ eine PE erlitten hatten. Die Reanimationsdauer war durchwegs lang und erreichte mehrfach mehr als 90 Minuten. Von insgesamt 94 beobachteten Patienten überlebten 50 (53 %), von 34 dieser Patienten lagen auch Daten bezüglich des neurologischen Überlebens vor: 33 (97 %) Patienten überlebten neurologisch gut (CPC 1 und 2). Blutungskomplikationen traten insgesamt relativ selten auf und waren durchwegs konservativ gut beherrschbar. Lediglich ein Patient verstarb an einer intrazerebralen Blutung.

Eine ganz aktuell veröffentlichte retrospektive Kohortenbeobachtung von Janata et al. [5] beschäftigt sich mit dem Vergleich thrombolytische Therapie vs. keine thrombolytische Therapie bei 66 Patienten mit einem Kreislaufstillstand im Rahmen einer massiven PE. Die Spitalmortalität des gesamten Kollektivs lag bei 14 %. Die thrombolysierten Patienten (n = 36) wurden entweder während der Reanimationsmaßnahmen (n = 31) oder unmittelbar danach einer Thrombolyse

Von der Universitätsklinik für Notfallmedizin, AKH-Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Schreiber, Universitätsklinik für Notfallmedizin, AKH-Wien, Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien; E-Mail: wolfgang.schreiber@akh-wien.ac.at

mit Alteplase (intravenöser Bolus von 0,6 bis 1,0 mg/kg Körpergewicht bis maximal 100 mg) unterzogen und erreichten häufiger stabile Kreislaufverhältnisse (67 vs. 43 %; $p = 0,06$), überlebten häufiger bis zur Stunde 24 (53 vs. 23 %; $p = 0,01$) bzw. bis zur Entlassung (19 vs. 7 %; $p = 0,15$). Schwere Blutungskomplikationen traten bei insgesamt 18 % auf, bei den thrombolysierten Patienten (25 vs. 10 %; $p = 0,15$) häufiger. Von Bedeutung ist hier die Erkenntnis, daß die Dauer der Reanimation keinen Einfluß auf die Frequenz der Blutungskomplikationen hatte.

■ Thrombolyse bei akutem Myokardinfarkt

Seit den späten 1980er Jahren ist die Thrombolyse in der Indikation des akuten ST-Streckenhebungs-Myokardinfarktes (STEMI) eine klinische Routinemaßnahme, die zu einer signifikanten Senkung der Spitalmortalität geführt hat. Die Thrombolyse wird, wenn die Möglichkeit einer primären perkutanen koronaren Intervention durch einen erfahrenen Kardiologen innerhalb von 90 Minuten ab Spitalsaufnahme nicht gegeben ist, in den aktuellen Richtlinien der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft als Klasse I [6] bewertet.

■ Thrombolyse bei akutem Myokardinfarkt und Kreislaufstillstand

Einige kleine Fallserien berichteten über den klinischen Einsatz eines Thrombolytikums bei insgesamt 42 Patienten, die im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes einen Kreislaufstillstand erlitten hatten (Tab. 2) [4]. Der Zeitraum bis zur Gabe des Thrombolytikums variierte zwischen 8 und 85 Minuten. 9 (21 %) Patienten überlebten; bei 7 überlebenden Patienten war das neurologische Überleben dokumentiert, wobei alle 7 Patienten neurologisch gut überlebten.

Scholz et al. [7] fanden in einer retrospektiven Kohortenbeobachtung in einem Kollektiv von 590 Patienten mit einem akuten STEMI und thrombolytischer Therapie 43 Patienten, die während oder unmittelbar nach einem Kreislaufstillstand

das Thrombolytikum erhalten hatten. Das Erreichen der ROSC lag bei 79 %, die Spitalmortalität bei nur 53 %. Im Gesamtkollektiv konnte keine Aggravation der Blutungskomplikationen bei jenen Patienten gefunden werden, die während oder unmittelbar nach Reanimationsmaßnahmen thrombolysiert worden waren.

■ Präklinische Thrombolyse bei Kreislaufstillstand

Der präklinische Einsatz eines Thrombolytikums im Rahmen eines akuten STEMI wurde in den frühen 1990er Jahren vor allem in den Ländern Mitteleuropas untersucht. Eine Metaanalyse aller zu diesem Thema verfügbaren klinischen Prüfungen konnte eine Überlegenheit der präklinischen gegenüber der klinischen Thrombolyse demonstrieren [8].

Nachdem die Wahrscheinlichkeit, wonach die Ursache eines Kreislaufstillstandes mit einem Thrombolytikum kausal behandelt werden kann, hoch ist, und in experimentellen Untersuchungen außerdem positive Auswirkungen auf die zerebrale und koronare Perfusion gefunden werden konnten, liegen nun einige Fallberichte bzw. klinische Prüfungen zur Frage des präklinischen Einsatzes eines Fibrinolytikums im Kreislaufstillstand (also unter Reanimationsbedingungen) vor.

Eine Innsbrucker Arbeitsgruppe [9] konnte in einer retrospektiven Kohortenbeobachtung einen signifikanten Vorteil der Thrombolyse im Kreislaufstillstand hinsichtlich Erreichens von ROSC und Spitalsüberleben zeigen. Diesen Ergebnissen ist ein eigener Artikel gewidmet. Böttiger et al. [10] beobachtete in einer prospektiven/retrospektiven Kohortenbeobachtung 90 Patienten, die einen Kreislaufstillstand erlitten hatten, wobei 40 nach frühestens 30 Minuten erfolglosen Reanimierens 50 mg rt-PA als Bolus i.v. erhalten hatten. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht in den Basisdaten. Jene Patienten, die während der Reanimation ein Thrombolytikum erhalten hatten, erreichten signifikant häufiger ROSC (68 % vs. 44 %; $p = 0,03$) und lebend das Krankenhaus (58 % vs. 30 %; $p = 0,009$). Das Überleben bis zur Stunde 24 bzw. bis zur Entlassung (15 % vs. 8 %; $p = \text{ns}$) war in der Gruppe der thrombolysierten Patienten ebenfalls besser.

Im Gegensatz zu diesen sehr erfolgversprechenden Untersuchungen stehen die Ergebnisse von Abu-Laban et al. [11]. In einer prospektiven, randomisierten und placebokontrollierten Untersuchung erhielten 233 Patienten, die einen Kreislaufstillstand mit dem Erst-EKG einer pulslosen elektrischen Aktivität boten, entweder rt-PA oder Placebo. Bei iden-

Tabelle 1: Fallserien zur Thrombolyse bei Pulmonalembolie und Kreislaufstillstand

Autor	Lytikum	Blutungen	Überleben	CPC 1, 2
Köhle 1984	SK	–	11/20	11/11
Horstkotte 1990	UK	2	12/17	
Scholz 1990	SK/UK/rt-PA	2	4/9	4/4
Siebenlist 1990	rt-PA	–	2/2	
Böttiger 1991	UK	1	2/2	2/2
Hopf 1991	rt-PA	–	6/7	6/6
Sigmund 1991	SK/rt-PA	–	2/2	2/2
Westhoff 1991	rt-PA	1 (ICB)	3/5	2/3
Scheeren 1994	rt-PA	–	2/3	
Kürkcayan 2000	rt-PA	3	2/21	2/2
Ruiz-Bailen 2001	rt-PA	–	4/6	4/4
Gesamt		9	50/94	33/34

SK: Streptokinase, **UK:** Urokinase, **rt-PA:** rekombinierter Gewebeplasminogenaktivator, **ICB:** intrazerebrale Blutung, **CPC** (cerebral performance category) 1: kein neurologisches Defizit, CPC 2: geringes neurologisches Defizit

Tabelle 2: Fallserien zur Thrombolyse bei akutem Myokardinfarkt und Kreislaufstillstand

Autor	Lytikum	Blutungen	Überleben	CPC 1, 2
Gramann 1991	SK/rt-PA	1	3/28	3/3
Westhoff 1991	rt-PA	1	1/5	1/1
Scholz 1992	SK/UK/rt-PA	–	2/6	
Tiffany 1998	rt-PA	–	3/3	3/3
Gesamt		2	9/42	7/7

SK: Streptokinase, **UK:** Urokinase, **rt-PA:** rekombinierter Gewebeplasminogenaktivator, **CPC** (cerebral performance category) 1: kein neurologisches Defizit, CPC 2: geringes neurologisches Defizit

tischen Basisdaten konnte kein Vorteil für die thrombolysierte Gruppe hinsichtlich des Erreichens von ROSC (21 % vs. 23 %, $p = 0,85$) und der Spitalsmortalität (1 % vs. 0 %; $p = 0,99$) gefunden werden. Überraschend und nicht erklärbar ist die nahezu 100%ige Spitalsmortalität.

Eine endgültige Beantwortung des Nutzens der Thrombolyse im Kreislaufstillstand erfordert in jedem Fall noch weitere klinische Prüfungen.

■ Thrombolyse nach Kreislaufstillstand und neurologisches Überleben

Experimentell konnte ein verbessertes neurologisches Überleben bei jenen reanimierten Tieren gezeigt werden, die ein Thrombolytikum erhalten hatten. Am Menschen läßt sich das tendenziell nachvollziehen.

Schreiber et al. [12] beobachteten retrospektiv 157 Patienten, die einen Kreislaufstillstand im Rahmen eines akuten MI erlitten hatten. 42 von diesen wurden nach Krankenhausaufnahme einer Thrombolyse unterzogen. Die thrombolysierten Patienten zeigten im univariaten Vergleich eine signifikant niedrigere Mortalität (26 % vs. 45 %; $p < 0,04$) und ein signifikant besseres neurologisches Überleben (CPC 1 und 2: 69 % vs. 50 %; $p < 0,03$). In einer multivariaten Analyse konnte nur mehr ein Trend beobachtet werden.

Ein ähnliches Ergebnis hinsichtlich Mortalität und neurologischem Überleben konnten Kürkcıyan et al. [13] an 313 Patienten zeigen. Das Hauptaugenmerk dieser Untersuchung war jedoch auf Blutungskomplikationen gelegen, wobei sich

hier kein Unterschied in den beiden Gruppen (Thrombolyse vs. keine Thrombolyse) gefunden hat.

Literatur:

1. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, de Lourdes Garcia M, Arriaga-Nava R, Valencia S, Rosado-Buzzo A, Pierzo JA, Rosas E. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *J Thromb* 1995; 2: 227–9.
2. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *NEJM* 2002; 347: 1143–50.
3. Renkes-Hegendörfer U, Hermann K. Erfolgreiche Behandlung einer massiven fulminanten Pulmonalembolie durch Streptokinase. *Anaesthesist* 1974; 23: 500–1.
4. Padosch SA, Motsch J, Böttiger BW. Thrombolyse während der Reanimation. *Anaesthesist* 2002; 51: 516–32.
5. Janata K, Holzer M, Kurkcıyan I, Losert H, Riedmüller E, Pikula B, Laggner AN, Laczika K. Major bleeding complication in cardiopulmonary resuscitation: the place of thrombolytic therapy in cardiac arrest due to massive pulmonary embolism. *Resuscitation* 2003; 57: 49–55.
6. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Task Force on the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 28–66.
7. Scholz KH, Tebbe U, Herrmann C, Wojcik J, Lingen R, Chemnitz JM, Brune S, Kreuzer H. Frequency of complications of cardiopulmonary resuscitation after thrombolysis during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 69: 724–8.
8. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction. *JAMA* 2000; 283: 2686–92.
9. Lederer W, Lichtenberger C, Pechlaner C, Kroesen G, Baubin M. Recombinant plasminogen activator during cardiopulmonary resuscitation in 108 patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2001; 50: 71–6.
10. Böttiger BW, Bode C, Kern S, Gries A, Gust R, Glatzer R, Bauer H, Motsch J, Martin E. Efficacy and safety of thrombolytic therapy after initially unsuccessful cardiopulmonary resuscitation: a prospective clinical trial. *Lancet* 2001; 357: 1583–5.
11. Abu-Laban RB, Christenson JM, Innes GD, van Beek CA, Wanger KP, McKnight RD, MacPhail IA, Puskarić J, Sadowski RP, Singer J, Schechter MT, Wood VM. Tissue plasminogen activator in cardiac arrest with pulseless electrical activity. *NEJM* 2002; 346: 1522–8.
12. Schreiber W, Gabriel D, Sterz F, Muellner M, Kurkcıyan I, Holzer M, Laggner AN. Thrombolytic therapy after cardiac arrest and its impact on neurological outcome. *Resuscitation* 2002; 52: 63–9.
13. Kürkcıyan I, Meron G, Sterz F, Muellner M, Tobler K, Domanovits H, Schreiber W, Bankl HC, Laggner AN. Major bleeding complication after cardiopulmonary resuscitation: impact of thrombolytic therapy. *J Intern Med* 2003; 253: 128–35.

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