

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Thrombolyse bei Pulmonalembolie

Kasper W

*Journal für Kardiologie - Austrian Journal
of Cardiology 2003; 10 (Supplementum E)
13-15*

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

Thrombolyse bei Pulmonalembolie

W. Kasper

Kurzfassung: Die Lungenembolie ist eine gutartige Erkrankung, wenn sie rechtzeitig entdeckt und effektiv mit Antikoagulanzen behandelt wird. Das Rechtsherzversagen ist die Todesursache bei Lungenembolie. Die Rechtsherzinsuffizienz ist abhängig vom Ausmaß der embolischen Obstruktion der Lungenstrombahn, vom Grad der kardiopulmonalen Vorschädigung und vom Ausmaß der Restthromben in der peripheren Zirkulation als Risikofaktor für eine Rezidivembolie. Das Auftreten einer rechtsventrikulären Dysfunktion oder einer Troponin T/I-Erhöhung ist von prognostischer Bedeutung. Für gewöhnlich ist die Prognose während des Krankenhausaufenthaltes gut, wenn keiner der beiden Parameter beobachtet wird. Die thrombolytische Therapie der Lungenembolie ist den Patienten mit hämodynamischer Instabilität vorbehalten. Die klinische Unsicherheit, ob auch Patienten mit submassiver Lungenembolie von einer Thrombolyse profitieren, erklärt sich aus der einzigartigen Beziehung zwischen der embolischen Obstruktion der Lungenstrombahn und der daraus resultierenden Nachlastserhöhung für den rechten Ventrikel. Innerhalb eines engen Bereichs (Miller-Index

> 17) geht die rechtsventrikuläre Dysfunktion in ein Rechtsherzversagen über. Diese Übergangsphase kann schon durch eine geringe Zunahme der embolischen Obstruktion ausgelöst werden und ist intraindividuell nicht vorhersagbar. Kürzlich wurde eine randomisierte Therapiestudie bei Patienten mit submassiver Lungenembolie durchgeführt, die eine thrombolytische Behandlung gegen eine alleinige Heparintherapie verglich. Die Studie läßt den Schluß zu, daß Patienten mit einer rechtsventrikulären Dysfunktion und einem niedrigen Blutungsrisiko ebenfalls von einer Thrombolyse im Krankheitsverlauf profitieren, obwohl sich kein Unterschied hinsichtlich der Mortalität ergab.

Abstract: Thrombolysis in Pulmonary Embolism.

Pulmonary embolism is a benign disease if the diagnosis was made in time and the anticoagulation was done effectively. Mortality from pulmonary embolism is due to right heart failure, which in itself depends on the amount of embolic obstruction within the pulmonary circulation, the degree of prior cardiopulmonary disease and the amount of peripheral venous clot bur-

den, which can be a threat for recurrency. The detection of right ventricular dysfunction, as well as an elevation of troponin T/I is of prognostic importance. The inhospital prognosis is excellent if neither of both is present. Thrombolytic treatment of pulmonary embolism is reserved for those with haemodynamic instability. The clinical uncertainty whether to give thrombolysis in submassive pulmonary embolism stems from the fact that there is a unique relationship between the degree of pulmonary embolic obstruction and total pulmonary vascular resistance. Right ventricular dysfunction can progress to right heart failure within a narrow range of further embolic obstruction (Miller-index > 17), which in itself is impossible to predict on an individual basis. Thus, a recent prospective randomized trial of thrombolysis vs. heparin in patients with submassive pulmonary embolism points to the fact that in case of right ventricular dysfunction and a low bleeding risk early thrombolysis may be a superior therapeutic strategy, although there was no difference in mortality between both groups at all. **Kardiol 2003; 10 (Suppl E): 13–5.**

■ Einleitung

In der Vergangenheit sind nur wenige Krankheitsbilder im Krankheitsverlauf so unterschiedlich eingeschätzt worden, wie dies am Beispiel der akuten Lungenembolie deutlich wird. Angaben über die Krankenhaussterblichkeit schwanken zwischen 1 und 30 % und lassen sich auf nicht vergleichbare Patientenkollektive zurückführen. Eine Metaanalyse von Douketis et al. aus dem Jahre 1998 zeigt jedoch, daß eine rechtzeitig diagnostizierte und adäquat mit Antikoagulanzen behandelte venöse Thromboembolie in den ersten 3 Monaten nur mit einem geringen Risiko (0,3–1,4 %) einer tödlichen Lungenembolie behaftet ist [1].

■ Akute Rechtsherzinsuffizienz und Prognose

Versterben die Patienten an einer Lungenembolie, ist die Todesursache die akute Rechtsherzinsuffizienz, die wiederum im wesentlichen von 3 Faktoren abhängig ist:

1. vom Ausmaß der embolischen Obstruktion des Pulmonalgefäßsystems,
2. von der Schwere der kardiopulmonalen Vorschädigung,
3. von verbleibenden Restthromben im peripheren System als mögliche Bedrohung durch eine Rezidivembolie [2].

Aus der Medizinischen Klinik I, St.-Josefs-Hospital, Wiesbaden

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Wolfgang Kasper, St.-Josefs-Hospital, Medizinische Klinik I, Solmsstraße 13, D-65189 Wiesbaden; E-Mail: kasper@joho.de

In den vergangenen Jahren haben 4 größere Studien den Einfluß der Rechtsherzinsuffizienz bei akuter Lungenembolie auf die Mortalität im Krankenhaus mit Hilfe der Echokardiographie untersucht (Abb. 1) [3–6]. Übereinstimmend kommen diese Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß nur jene Patienten versterben, die sich initial mit einer rechtsventrikulären Dysfunktion präsentieren. Im Umkehrschluß bedeutet dies, daß Patienten ohne rechtsventrikuläre Dysfunktion eine gute Kurzzeitprognose haben. In ähnlicher Weise sind die Laborparameter Troponin T/I bei Patienten mit akuter Lungenembolie nutzbar. Eine Erhöhung dieser herzmuskelspezifischen Parameter wird häufig im Zusammenhang mit einer rechtsventrikulären Dysfunktion beobachtet und ist oft mit einem komplizierten Krankheitsverlauf (Schock, Intubation, Reanimation, Rezidivembolie, Notfallthrombolyse) und einer

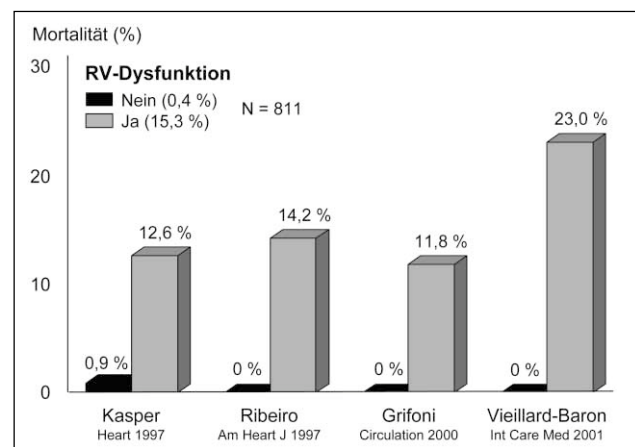


Abbildung 1: Bedeutung der Rechtsherzfunktion für den Krankheitsverlauf bei akuter Lungenembolie

höheren Krankenhausmortalität assoziiert. Bei fehlender Troponin T/I-Erhöhung ist die Kurzzeitprognose ebenfalls als gut einzuschätzen [7–12].

■ Indikation zur Thrombolyse

Die Indikation zur einer thrombolytischen Behandlung muß sehr sorgfältig vor dem Hintergrund abgewogen werden, daß in etwa 2 % der Fälle mit einer intrazerebralen Blutung zu rechnen ist. Allgemein akzeptiert ist die Thrombolyse bei einer Lungenembolie, die hämodynamisch zu einer instabilen Situation geführt hat. Diese Indikation wird als Rettungsversuch in einer lebensbedrohlichen Situation angesehen, obwohl sie nur durch eine kleine, randomisiert begonnene Therapiestudie gestützt wird, die nach Einschluß von 8 Patienten durch den tödlichen Verlauf von 4 mit Heparin behandelten Patienten abgebrochen wurde [13]. Die übrigen randomisierten Therapiestudien an etwas mehr als 400 Patienten schlossen überwiegend submassive Krankheitsverläufe ein und zeigten hinsichtlich der Mortalität keinen Vorteil für die Thrombolyse [14].

Wie kann diese relativ unklare therapeutische Strategielage für die Lungenembolie nach mehr als 30 Jahren Therapieerfahrung verstanden werden? Die therapeutische Unsicherheit bei der akuten Lungenembolie ergibt sich aus der intraindividuell schwer abschätzbaren Beziehung von pulmonaler Gefäßobstruktion als Determinante einerseits und der rechtsventrikulären Nachlast gemessen als pulmonaler Gesamtgefäßwiderstand und Resultante andererseits (Abb. 2a). Ist die Lungenstrombahn zu mehr als 50 % verlegt (Miller-Index > 17), kommt es zu einem überproportionalen Anstieg der rechtsventrikulären Nachlast. Bis zu einem Miller-Index von 17 ist die rechtsventrikuläre Funktion in der Regel unbeeinflusst [15]. Darüber hinaus entwickelt sich eine nichtkongestive, rechtsventrikuläre Dysfunktion, Troponin T bzw. I sind noch normal oder nur leicht erhöht. Eine weitere, auch nur geringe Verlegung der Lungenstrombahn führt zu einer jetzt kongestiven, rechtsventrikulären Dysfunktion, Troponin T/I steigen stärker an. Ist die rechtsventrikuläre Funktion so gestört, daß es zu einem Abfall des Herzzeitvolumens und des arteriellen Drucks kommt, ist die Phase der Instabilität erreicht und zwingt zum Handeln. In dieser Situation sind eine

thrombolytische Therapie, eine kathetertechnische bzw. operative Embolektomie die einzig wirksamen therapeutischen Optionen.

Aufgrund der besonderen Beziehung der rechtsventrikulären Nachlast zur embolischen Obstruktion der Pulmonalgefäße genügt es andererseits, letztere nur etwas zu verringern, um eine bedeutende Nachlastsenkung für den rechten Ventrikel und damit eine klinische Stabilisierung zu erreichen. Diese Erkenntnisse sind seit den Untersuchungen von Miller et al., die vor mehr als 30 Jahren durchgeführt wurden, bestens bekannt (Abb. 2b) [16].

Unklar ist bislang, wie mit normotensiven Lungenemboliepatienten mit rechtsventrikulärer Dysfunktion verfahren werden soll. Um diese Fragestellung zu beantworten, wurde in Deutschland von September 1997 bis August 2001 an 49 Zentren eine randomisierte Studie an Patienten mit submassiver Lungenembolie durchgeführt (MAPPET-3). In die Therapiestudie konnten 256 Patienten eingeschlossen werden. Der primäre Endpunkt der Studie betraf die Krankenhausmortalität (< 30 Tage) oder notwendige Therapieeskalationen gemessen an der Notwendigkeit einer Intubation, Reanimation, Katecholaminbedürftigkeit, einer Notfallthrombolyse oder interventionellen Embolektomie. In der Thrombolysegruppe wurde dieser kombinierte Endpunkt signifikant seltener erreicht (Abb. 3a). Bei insgesamt niedriger Mortalität in beiden Therapiestrata (3,4 bzw. 2,2 %) war der Vorteil der Lysetherapie vor allem durch die seltenere Notwendigkeit der Rescue-Lyse getragen. Andere sekundäre Endpunkte waren nicht signifikant unterschiedlich [17] (Abb. 3b).

■ Schlußfolgerung

Bei hohem Blutungsrisiko erscheint daher bei normotensiven Patienten mit rechtsventrikulärer Dysfunktion ein engmaschiges Monitoring unter Heparintherapie gerechtfertigt zu sein. Erleichtert wird diese Entscheidung, wenn keine Erhöhung von Troponin T/I zu beobachten ist. In allen übrigen Fällen, besonders unter den Bedingungen einer kongestiven rechtsventrikulären Dysfunktion, sollte man schon im Hinblick auf den intraindividuell schwer abzuschätzenden Verlauf eine frühe thrombolytische Therapie favorisieren, besonders dann, wenn ein niedriges Blutungsrisiko besteht.

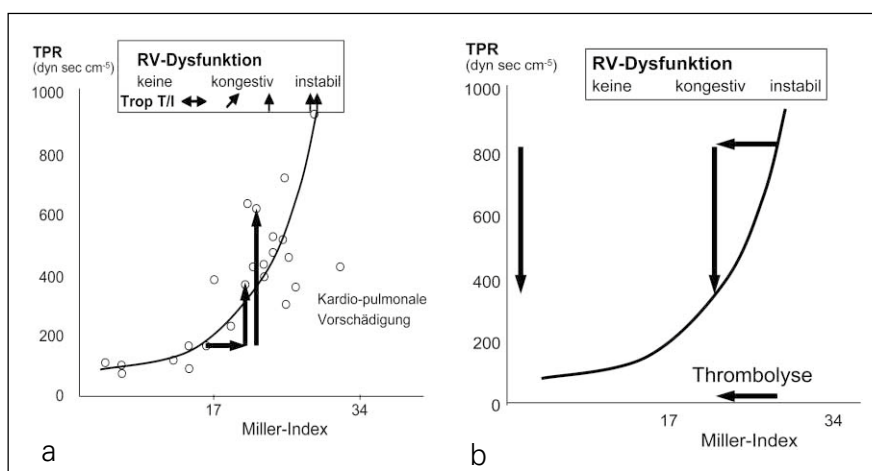


Abbildung 2a–b: Beziehung von pulmonaler Gefäßobstruktion (Miller-Index) zum pulmonalen Gesamtgefäßwiderstand (TPR)

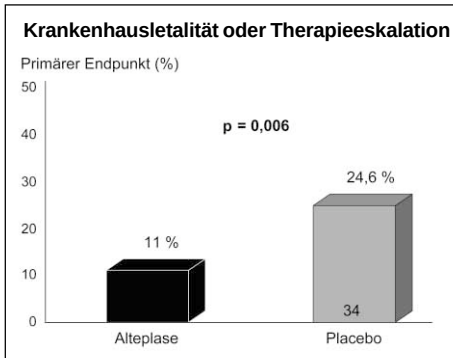
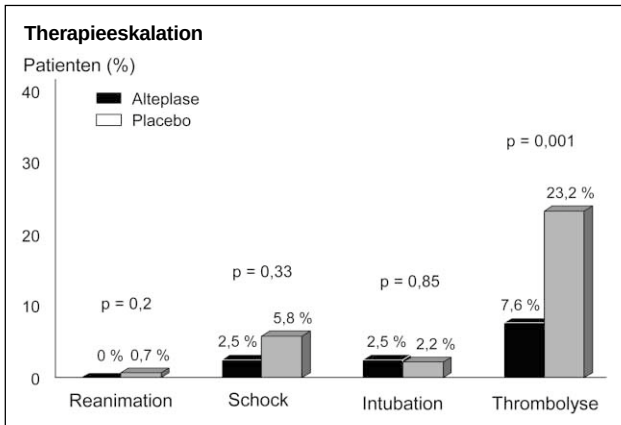


Abbildung 3a:
Primärer Endpunkt
der MAPPET-3-
Studie; nach [17]

Abbildung 3b:
Sekundäre
Endpunkte der
MAPPET-3-Studie;
nach [17]



Literatur:

1. Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998; 279: 458–62.
2. Kelley MA, Carson JL, Palevsky HI, Schwartz JS. Diagnosing pulmonary embolism: New facts and strategies. *Ann Intern Med* 1991; 114: 300–6.
3. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Tiede N, Krause T, Just H. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart* 1997; 77: 346–9.
4. Ribeiro A, Lindmaker P, Juhlin-Dannfeldt A, Johnsson H, Jorfeldt L. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: Right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J* 1997; 134: 479–87.
5. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, Conti A, Agnelli G, Berni G. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 2817–22.
6. Vieillard-Baron A, Page B, Augarde R, Prin S, Qanadli S, Beauchet A, Dubourg O, Jardin F. Acute cor pulmonale in massive pulmonary embolism: incidence, echocardiographic pattern, clinical implications and recovery rate. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1481–6.
7. Pacouret G, Schellenberg F, Hamel E, Charbonnier B, Mouray H. Troponine I dans l'embolie pulmonaire aiguë massive: résultats d'une série prospective. *Presse Med* 1998; 27: 1627.
8. Giannitsis E, Müller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M, Katus HA. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102: 211–7.
9. 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.
10. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jäckle S, Binder L. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2002; 106: 1263–8.
11. Janata K, Holzer M, Laggner AN, Müllner M. Cardiac troponin T in the severity assessment of patients with pulmonary embolism: cohort study. *BMJ* 2003; 326: 312–3.
12. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyńska M, Fijałkowska A, Kuch-Wociał A. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2003; 123: 1947–52.
13. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, Garcia M, de Lourdes Garcia M, Arriaga-Nava R, Valencia S, Rosado-Busso A, Pierzo JA, Rosas E. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis* 1995; 2: 227–9.
14. Agnelli G, Becattini C, Kirschstein T. Thrombolysis vs. heparin in the treatment of pulmonary embolism: a clinical outcome-based meta analysis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2537–41.
15. Kasper W, Geibel A, Tiede N, Bassenge D, Kauder E, Konstantinides S, Meinertz T, Just H. Distinguishing between acute and subacute massive pulmonary embolism by conventional and Doppler echocardiography. *Br Heart J* 1993; 70: 352–6.
16. Miller GAH, Sutton GC. Acute massive pulmonary embolism. Clinical and hemodynamic findings in 23 patients studied by cardiac catheterization and pulmonary arteriography. *Br Heart J* 1970; 32: 518–23.
17. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002; 347: 1143–50.

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