

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Thrombolyse bei Lungenembolie - Status 2004

Hief C, Geppert A, Haoula D

Huber K, Koch J

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2004; 11

(12), 497-502

Homepage:

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

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

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

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 Lungenembolie – Status 2004

C. Hief, A. Geppert, D. Haoula, J. Koch, K. Huber

Kurzfassung: Bei der Lungenembolie handelt es sich um ein häufiges Krankheitsbild, welches durch rasche und effektive Diagnostik risikostratifiziert werden kann und damit eine entsprechend angepasste Therapie ermöglicht. Von einer Thrombolyse profitieren praktisch nur Patienten mit massiver Lungenembolie oder mit nachgewiesener akuter Rechtsherzbelastung, wobei das Echokardiogramm und Troponin-Bestimmungen zur Erkennung hilfreich sind. Neben dem „Goldstandard“

rt-PA (100 mg über 2 Stunden) ist in Österreich derzeit noch Streptokinase als Thrombolytikum in Gebrauch. Die neue Substanz TNK-tPA ist bei der Indikation Lungenembolie noch in klinischer Testung.

Abstract: Thrombolysis in Pulmonary Embolism – Status 2004. Pulmonary embolism is a frequent disease. Early and efficient diagnosis contributes to risk

stratification and consecutive therapeutics options. Only patients with pulmonary embolism or patients with proven right ventricular stress benefit from thrombolytic therapy. Echocardiography and determination of troponins are helpful diagnostic tools. Besides the "goldstandard" rt-PA (100 mg over 2 hours), streptokinase is used in Austria. The new lytic agent TNK-tPA is still under clinical evaluation. **J Kardiologie 2004; 11: 497–502.**

■ Einleitung

Bis zu 15 % aller Todesfälle im Krankenhaus werden durch eine Lungenembolie verursacht [1–3]. Die Diagnosestellung ist durch die variable Symptomatik oft schwierig, sodaß bei nur einem Drittel der Patienten, die an einer Lungenembolie versterben, *ante mortem* die richtige Diagnose gestellt wird [4]. In der ICOPER-Studie (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry), in der 2454 konsekutive Patienten mit akuter Lungenembolie in 52 Zentren eingeschlossen wurden, lag die kumulative Mortalität nach 3 Monaten bei 17,5 % [5].

Die Antikoagulation mit Antithrombinen ist eine effektive Behandlung. Studien haben nachgewiesen, daß Heparin sowohl die Mortalität als auch die Rezidivrate an Lungenembolien senkt [6–10]. Die Antikoagulation verhindert ein appositionelles Wachstum am Thrombus, während der bestehende Thrombus durch Aktivierung der endogenen Fibrinolyse aufgelöst wird. In der Regel vergehen Wochen bis Monate bis zu einer kompletten Thrombusauflösung. Bei manchen Patienten kommt es auch nach Monaten nur zu einer inkompletten Thrombusauflösung. Dies hat chronische Veränderungen in der Lungenstrombahn zur Folge und kann zu einer pulmonalen Hypertonie führen [11, 12].

Die Thrombolysetherapie hingegen bewirkt eine schnellere Thrombusauflösung durch Fibrinolyse und führt daher zu einer rascheren Verbesserung der Lungenperfusion, der hämodynamischen Alteration und des Gasaustausches. Durch gleichzeitige Auflösung der häufig zugrundeliegenden Venenthrombosen wird die Inzidenz an Rezidivembolien reduziert. Die komplette und rasche Auflösung des Thrombus soll chronische Veränderungen, wie Gefäßobstruktionen mit Ausbildung von pulmonaler Hypertonie und Cor pulmonale, verhindern. Ungeachtet der in vielen Studien nachgewiesenen angiographischen, hämodynamischen und szintigraphischen Verbesserungen durch den Einsatz von Thrombolytika gibt es mit Ausnahme bei der hämodynamisch kompromittierenden

Lungenembolie keinen Konsens in der Anwendung der Thrombolyse bei der akuten Lungenembolie. Die Bedenken der Thrombolysegegner umfassen folgende Punkte: Die hämodynamischen Vorteile der Thrombolyse gegenüber einer konventionellen Therapie mit Heparin und anschließender Antikoagulation mit Marcoumar sind unumstritten, beschränken sich jedoch nur auf die ersten Stunden und Tage. Der Einsatz von Thrombolytika ist mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert. Letztlich konnte ein signifikanter Vorteil der Thrombolyse gegenüber der Standardtherapie in Bezug auf Mortalitätssenkung nur bei einer massiven Lungenembolie mit kardiogenem Schock nachgewiesen werden.

Es ist daher auch im Jahr 2004 sinnvoll, eine Nutzen/Risiko-Analyse der Thrombolysetherapie durchzuführen. Auf der Basis vorliegender publizierten Studien sollen folgende Themen besprochen werden: 1. Welche Vorteile sind durch die Thrombolyse belegt? 2. Welche Komplikationen der Thrombolyse sind dokumentiert? 3. Wann ist der optimale Zeitpunkt zur Einleitung einer thrombolytischen Therapie gegeben? 4. Wie haben sich die Indikationen zur Thrombolyse bei Lungenembolie entwickelt?

■ Thrombolytika

Seit 1970 wurden in vielen Studien Streptokinase, Urokinase und rt-PA als Thrombolytika zur Behandlung von Lungenembolien eingesetzt. In Tabelle 1 sind die Thrombolytika und ihre Dosierungen aufgelistet. Alle drei Substanzen bewirken direkt oder indirekt die Umwandlung von Plasminogen in

Tabelle 1: Thrombolytika im Einsatz zur Behandlung von Lungenembolien

Substanz	Dosierungsschema (i. v.)	Zulassung
Streptokinase	250.000 U in 30 Minuten, dann 100.000 U/h für 24 Stunden	1977
Urokinase	4.400 U/kg in 10 Minuten, dann 4.400 U/kg/h für 24–48 Stunden	1978
rt-PA	100 mg in 2 Stunden	1990

Antithrombotische Begleittherapie:

5.000 IE unfractioniertes Heparin als i.v. Bolusgabe, 1.000 IE/Stunde unfractioniertes Heparin als Dauerinfusion, Dosisanpassung nach Meßwert der partiellen Thromboplastinzeit (2–2,5fach vom oberen Normalwert), Beginn mit Coumarinderivaten am 3.Tag

Eingelangt und angenommen am 24. August 2004.

Aus der 3. Medizinischen Abteilung (Kardiologie und internistische Notaufnahme), Wilhelminenspital, Wien

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Kurt Huber, 3. Medizinische Abteilung (Kardiologie und internistische Notaufnahme), Wilhelminenspital, A-1171 Wien, Montleartstraße 37; E-Mail: kurt.huber@univie.ac.at

Plasmin. Plasmin bewirkt eine Fibrinspaltung am Thrombus und damit eine Wiedereröffnung der thrombotisch verschlossenen Lungengefäße.

Streptokinase

Streptokinase besitzt keine Bindungsspezifität für Fibrin, daher kommt es neben der fibrinolytischen Wirkung auch zum systemischen Abbau von Fibrinogen, Plasminogen und Gerinnungsfaktoren und damit zu höheren Blutungsraten. Durch die geringe Halbwertszeit ist eine Dauerinfusion notwendig, um therapeutische Plasmaspiegel aufrecht zu erhalten. Durch ein erhöhtes immunogenes Potential sollte Streptokinase nur einmal innerhalb von 6 Monaten verabreicht werden, da durch zirkulierende Antikörper die Wirkung von Streptokinase inaktiviert werden kann und/oder schwere allergische Reaktionen auftreten können.

Urokinase

Urokinase wirkt nicht antigen und bewirkt eine direkte Umwandlung von Plasminogen in Plasmin. Die Wirkung von Urokinase in unterschiedlichsten Dosierungsschemata wurde bei Patienten mit akuter Lungenembolie untersucht. Der Einsatz dieser Substanz spielt allerdings in Europa in der täglichen Praxis keine Rolle.

Alteplase (rt-PA)

Alteplase ist ein rekombinanter Gewebs-Plasminogen-Aktivat. Dieses Thrombolytikum ist fibrinspezifisch, hat kein immunogenes Potential und baut Plasminogen direkt in Plasmin ab. Trotz Fibrinspezifität ist eine geringe systemische Fibrinolyse nach Verwendung von rt-PA möglich. Alteplase wird in der Behandlung von Lungenembolien als „Goldstandard“ angesehen und auch mehrheitlich in Österreich verwendet.

■ Studienlage: Vergleichsstudien Lyse vs. Antikoagulation

1970 wurde die erste größere prospektive Studie publiziert, die 160 Patienten mit angiographisch nachgewiesener Lungenembolie untersuchte [14]. Die Patienten wurden entweder

zu Urokinase und anschließender Heparininfusion oder zu alleiniger Heparininfusion randomisiert. Es zeigte sich eine signifikante Überlegenheit von Urokinase nach 24 Stunden sowohl in den hämodynamischen Messungen als auch im vermehrten Blutfluß in der Lungenstrombahn. Serielle Untersuchungen im Lungenscan zeigten jedoch, daß sich die Ergebnisse in den beiden Gruppen nach 24 Stunden annäherten. Nach 5 und 14 Tagen sowie nach 3, 6 und 12 Monaten war kein Unterschied in den beiden Behandlungsregimen nachweisbar. Ebenso wurde kein Unterschied in der Mortalität und in der Anzahl von Rezidivinfarkten festgestellt.

In den folgenden Jahren wurden viele Studien publiziert, in denen unterschiedliche Thrombolytika in verschiedenen Dosierungen im Vergleich zu Heparin untersucht wurden (Tab. 2). Die Ergebnisse zeigten keinen Unterschied bezüglich Mortalität und Rezidivrate zwischen den beiden Gruppen. Die Thrombolytika verbesserten die Hämodynamik innerhalb der ersten Stunden nach Therapiebeginn, in den folgenden Tagen war jedoch kein Unterschied im Ausmaß der Perfusionsausfälle im Lungenscan in den beiden Gruppen nachweisbar [14, 19, 20, 21, 22].

1993 untersuchten Goldhaber et al. [16] 101 Patienten mit Lungenembolie, die entweder zu rt-PA (100 mg Infusion über 2 Stunden) oder zu Heparin randomisiert wurden. In dieser Studie wurde in der Akutphase die rechtsventrikuläre Funktion echokardiographisch bestimmt. Die Untersuchung wurde 3 und 24 Stunden nach Beginn der Therapie wiederholt. Außerdem wurde die Perfusion im Lungenscan untersucht. Patienten, die rt-PA erhielten, hatten häufiger eine Verbesserung der rechtsventrikulären Funktion und der pulmonalen Perfusion. Kein Patient, der rt-PA erhielt, hatte ein Rezidiv einer Lungenembolie. In der Heparingruppe erlitten in den ersten 14 Tagen fünf Patienten ein Infarktrezidiv, davon verstarben zwei Patienten. Diese Ergebnisse erreichten jedoch bei einem bezüglich des Schweregrades der akuten Lungenembolie unselektionierten Patientenkollektiv keine statistische Signifikanz. Zum ersten Mal wurde in einer großen Studie die Echokardiographie in der Lungenembolie-Diagnostik eingesetzt. Diese unkomplizierte, rasch durchführbare Untersuchung ist besonders in der Akutsituation geeignet, den Schweregrad der Lungenembolie und insbesondere die rechtsventrikuläre Funktion zu beurteilen.

Zusammenfassend konnten diese Studien eine Überlegenheit der Thrombolytika gegenüber alleiniger Heparininfusion

Tabelle 2: Randomisierte Studien, die eine thrombolytische Therapie mit Heparin bei akuter Pulmonalembolie vergleichen

Studie/Autor (Jahr) [Literatur]	Patienten N	Therapie	Mortalität N (%)	Pulmonal-embolierrezidiv N (%)	Blutungskomplikationen N (%)
UPET (1970) [14]	78	Heparin	7 (8,9)	15 (19)	21 (27)
	82	Urokinase	6 (7,3)	12 (15)	37 (45)
LY et al. (1978) [15]	11	Heparin	2 (18,2)	nicht angegeben	2 (18)
	14	Streptokinase	1 (7,1)	angegeben	4 (29)
PIOPED (1990) [13]	4	Heparin	0	nicht angegeben	0
	9	rt-PA	1 (11,1)	angegeben	1 (11,1)
Goldhaber (1993) [16]	55	Heparin	2 (3,6)	5 (9,1)	1 (1,8)
	46	rt-PA	0	0	2 (4,3)
J.-Sanchez (1995) [17]	4	Heparin	4 (100)	nicht angegeben	0
	4	Streptokinase	0	angegeben	0
Konstantinides (2002) [18]	138	Heparin	3 (2,2)	4 (2,9)	5 (3,6)
	118	rt-PA	4 (3,4)	4 (3,4)	1 (0,8)

der schnelleren Thrombusauflösung zeigen. Es konnte aber in keiner Studie ein signifikanter Unterschied in der Mortalität und der Rezidivrate einer Lungenembolie nachgewiesen werden. Die Diskussion über den Nutzen einer Thrombolyse bei der akuten Lungenembolie wurde aufgrund dieser Datenlage nicht beendet. Es machte jedoch deutlich, daß künftige Studien sich auf klinische Einschlusskriterien und Endpunkte konzentrieren müssen, um den Einfluß der Thrombolytika auf den Krankheitsverlauf zu überprüfen. Neben den unbestrittenen, kurzfristig positiven hämodynamischen Effekten der Thrombolyse soll auch die Prognose der Patienten mit Lungenembolie verbessert werden. Welche Patienten profitieren jedoch von einer Thrombolyse und wie können „Hochrisikopatienten“ identifiziert werden?

■ Akute Rechtsherzinsuffizienz und Prognose: Bedeutung von Echokardiographie und Troponinen

Patienten mit einer Lungenembolie versterben am akuten Rechtsherzversagen. Das Auftreten einer Rechtsherzinsuffizienz ist abhängig vom Ausmaß der embolischen Obstruktion im Pulmonalgefäßbett, von der kardialen und pulmonalen Vorschädigung und von der Möglichkeit einer Rezidivembolie durch verbleibende Restthromben im peripheren venösen System. In 4 größeren Studien wurde der Zusammenhang zwischen Rechtsherzversagen bei Patienten mit Lungenembolie und Krankenhausmortalität mit Hilfe der Echokardiographie untersucht. Faßt man diese 811 Patienten zusammen, so findet sich bei Patienten ohne Rechtsventrikeldysfunktion eine Krankenhausmortalität von 0,4 %, hingegen bei Patienten mit Veränderungen eine Mortalität von 15,3 % [23–26]. Die Erhöhung der herzspezifischen Laborparameter Troponin I oder T bei Patienten mit Lungenembolie wird häufig mit rechtsventrikulären Veränderungen und kompliziertem Krankheitsverlauf beobachtet und ist mit einer erhöhten Krankenhausmortalität assoziiert. Die 30-Tages-Mortalität lag bei Patienten mit Troponin T-negativem Befund bei 3 %, hingegen verstarben 44 % der Patienten mit Troponin T-Werten von $\geq 0,1 \mu\text{g/l}$ [27]. Eine Erhöhung des Troponins lag bei 32 % der Patienten mit massiver oder moderater Lungenembolie, aber bei keinen Patienten mit kleiner Lungenembolie vor. Konstantinides et al. [28] fanden eine Korrelation zwischen erhöhtem Troponin und Mortalität bzw. kompliziertem Krankheitsverlauf (Schock, Intubation, Reanimation, Rezidivembolie, Notfallthrombolyse). Die Mortalität war signifikant erhöht bei Patienten mit Troponin I-Werten $> 1,5 \text{ ng/ml}$ im Vergleich zu Patienten mit geringfügig erhöhten Werten (Troponin I $0,07\text{--}1,5 \text{ ng/ml}$). Der Prozentsatz am komplizierten Krankenhausaufenthalt war 5fach höher bei Patienten mit deutlich erhöhten Werten im Vergleich zu Patienten mit nur gering erhöhten Werten (15,5 % vs. 3,2 %).

Ähnliche Ergebnisse konnten mit Troponin T erhoben werden. Die Unterschiede waren jedoch weniger ausgeprägt. Troponin I und T sind einfach und rasch bestimmbare Parameter. Insbesondere ist ein negativ-prädiktiver Wert mit $> 90 \%$ so hoch, daß bei fehlendem Troponin I- oder Troponin T-Anstieg von einem guten klinisch Verlauf mit niedriger Mortalität und Komplikationsrisiko ausgegangen werden kann [28].

■ Massive Lungenembolie

Bei einer massiven Lungenembolie kann durch Anstieg der rechtsventrikulären Nachlast ein rechtsventrikuläres Pumpversagen mit Entwicklung von Hypotonie und Schocksymptomatik entstehen. Dies ist mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet [16, 29]. Thrombolytika haben einen günstigen Einfluß auf die hämodynamischen Parameter, reduzieren den mittleren Pulmonalarteriendruck (PAP) auf 30 % des Ausgangswertes und bewirken eine Zunahme des Cardiac Index um 15 % zwei Stunden nach Beginn der Therapie [22]. Nach 72 Stunden konnte sogar eine Verbesserung des Cardiac Index um 80 % und eine Senkung des PAP um 40 % nachgewiesen werden [20].

Allgemein ist die Thrombolyse bei Patienten mit massiver Pulmonalembolie akzeptiert, obwohl dies nur in einer kleinen Studie [17] untersucht wurde. Patienten mit Schocksymptomatik wurden entweder zu einer Behandlung mit Streptokinase (1,5 Millionen Einheiten in einer Stunde) oder zu alleiniger Heparin-gabe randomisiert. Die Studie mußte nach Einschluss von 8 Patienten vorzeitig abgebrochen werden, da vier mit Heparin behandelte Patienten verstarben. Hingegen überlebten in der mit Streptokinase behandelten Gruppe alle Patienten. Die Analyse der Daten zeigt, daß Heparin später als das Thrombolytikum nach Symptombeginn verabreicht wurde. Ob dies die Ergebnisse beeinflusst hat, läßt sich nicht beantworten. Die Prognose der hämodynamisch instabilen Patienten ist jedoch so kritisch zu beurteilen, daß die Gabe eines Thrombolytikums als Rettungsversuch in der lebensbedrohlichen Situation angesehen wird. Obwohl es keine großen klinischen Studien gibt, die eine Effektivität dieser Therapie überprüft haben, erscheint es unethisch, diesen Patienten eine Lysetherapie vorzuenthalten.

■ Submassive Lungenembolie

Seit Jahren wird über den Einsatz von Thrombolytika bei hämodynamisch stabilen Patienten mit Lungenembolie kontrovers diskutiert. Bei Patienten mit einer kleinen Lungenembolie, d. h. eine Lungengefäßobstruktion von weniger als 50 %, ist eine Mortalität von unter 5 % zu erwarten. Wenn mehr als 1/3 der Lungenperfusion betroffen ist, kann bei 90 % der Patienten eine Hypokinesie der rechtsventrikulären freien Wand im Echokardiogramm nachgewiesen werden [30]. Man spricht von submassiver Lungenembolie, wenn bei hämodynamisch stabilen Patienten rechtsventrikuläre Veränderungen vorliegen.

Ein großes multizentrisches Register hat diese Patienten-gruppe analysiert [29, 31]. Zwischen 1993 und 1994 wurden 1001 Patienten mit Lungenembolien in Deutschland zusammengefaßt. 719 Patienten hatten eine rechtsventrikuläre Dysfunktion und/oder pulmonale Hypertonie im Echokardiogramm oder im Rechtsherzkatheter. 169 Patienten erhielten ein Thrombolytikum. 550 Patienten wurden mit Heparin behandelt. Patienten mit Schocksymptomatik wurden ausgeschlossen. In der Thrombolysegruppe waren die 30-Tages-Mortalität (4,7 % vs. 11,1 %) und die Rezidivrate (7,7 % vs. 18,7 %) signifikant niedriger. Obwohl es sich hier um keine randomisierte Studie handelt, lieferten die Ergebnisse erste Hinweise für den möglichen klinischen Vorteil einer thrombo-

Tabelle 3: Submassive Lungenembolie – Definitionen (nach Konstantinides et al. [18])**1. RV-Funktionsstörung (Echokardiographie)**

RV-Dilatation ohne LV-Funktionsstörung mit Hypokinesie der freien RV Wand und kein inspiratorischer VCI-Kollaps

2. Pulmonale Hypertonie (Echokardiographie)

Trikuspidaljet > 2,8 m/s und Nachweis der Lungenembolie mittels Angiographie/Szintigraphie oder Spiral-CT

3. Pulmonale Hypertonie (Rechtsherzkatheter)

PAP Mittelwert > 20 und PCP < 18 mmHg und Nachweis der Lungenembolie mittels Angiographie/Szintigraphie oder Spiral-CT

4. Rechtsherzbelastung (EKG)

Neuer Rechtsschenkelblock oder T-Negativierung in V1–V3 oder SIQIII-Typ und Nachweis der Lungenembolie mittels Angiographie/Szintigraphie oder Spiral-CT

lytischen Behandlung der stabilen, hämodynamisch wirksamen Lungenembolie.

Aufgrund der Ergebnisse dieses Registers wurde eine randomisierte, placebokontrollierte Studie [18] angeschlossen, um den Einfluß der Therapie (Alteplase vs. Placebo bei gleichzeitiger Heparinabgabe) bei Patienten mit submassiver Lungenembolie zu untersuchen. Eine Lungenembolie wurde als submassiv bezeichnet, wenn Zeichen einer Rechtsherzbelastung oder einer pulmonalen Hypertonie bei hämodynamisch stabilen Patienten vorlag (Tab. 3).

Patienten mit massiver Lungenembolie mit Schock sowie Patienten mit Kontraindikationen gegen die thrombolytische Behandlung wurden ausgeschlossen. Der systolische Blutdruck war in den beiden Gruppen nicht unterschiedlich und betrug 133 ± 19 mmHg (Alteplasegruppe) und 133 ± 20 mmHg (Placebogruppe). Primärer Endpunkt war Mortalität oder eine Therapieeskalation gemessen an der Notwendigkeit einer Intubation, Reanimation, Katecholaminbedürftigkeit, einer Notfallthrombolyse oder interventionellen Embolektomie während des Krankenhausaufenthaltes oder nach 30 Tagen. Der primäre Endpunkt wurde in der Alteplasegruppe signifikant seltener erreicht. Patienten die Heparin/Placebo erhielten, hatten ein 3fach höheres Risiko zu sterben oder eine Therapieeskalation zu erleiden. Die Unterschiede ergaben sich durch die häufigere Therapieeskalation in der Placebogruppe (24,6 % vs. 10,2 %). Die Mortalität war insgesamt niedrig und nicht unterschiedlich (3,4 % bzw. 2,2 %). Der Vorteil der Lysetherapie war vor allem durch die seltenere Notwendigkeit der Rescue-Lyse verursacht.

Die sekundären Endpunkte, wie Lungeninfarktrezidiv, Blutung oder ischämischer Insult, waren nicht unterschiedlich. Es trat keine fatale Blutung und keine zerebrale Blutung in der Lysegruppe auf. Die Studie konnte somit nachweisen, daß Patienten mit einer submassiven Lungenembolie, d. h. Nachweis einer rechtsventrikulären Nachlastserhöhung und Funktionsstörung, von einer Lysetherapie mit einem geringen Risiko an Blutungskomplikationen profitieren. Obwohl in der Krankenhausmortalität zwischen den beiden Behandlungsgruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte, konnte zum ersten Mal ein günstiger Einfluß einer thrombolytischen Therapie auf den klinischen Verlauf von Patienten mit Lungenembolie gezeigt werden. Diese Studie zeigt eine signifikante Reduktion der Gefahr einer klinischen, potentiell lebensbedrohlichen Verschlechterung, die eine Eskalation der Therapie unter Notfallbedingungen erfordern könnte.

■ Nebenwirkungen der Thrombolysetherapie

Die meisten durch Thrombolyse bedingten Nebenwirkungen sind Blutungskomplikationen. Blutungen treten zumeist an Gefäßpunktionsstellen auf, aber auch spontan auftretende gastro-intestinale, retroperitoneale oder intrazerebrale Blutungen sind möglich. Bei einer Literaturrecherche lagen die leichten und schweren Blutungskomplikationen unter Heparinbehandlung insgesamt zwischen 0 % und 27 % und unter thrombolytischer Therapie zwischen 0 % und 48 % [10, 13, 16, 17, 19–22, 29]. Da die Definitionen der Komplikationen variieren und in den ersten Studien oft Rechtsherzkatheteruntersuchungen durchgeführt wurden, lagen sehr unterschiedliche und hohe Komplikationsraten vor. Wenn man eine schwere Blutungskomplikation als Blutung mit fatalem Ausgang, als intrazerebrale Blutung oder als Blutung, die eine Operation oder Bluttransfusionen zur Folge hat, definiert, so ergibt sich eine Komplikationsrate von 6,3 % für die Thrombolyse und 1,8 % für die Heparinabgabe. In einer Übersichtsarbeit von 1997 lag bei 559 Patienten, die mit rt-PA lysiert wurden, die Inzidenz von intrakraniellen Blutungen bei 2,1 % und von fatalen intrazerebralen Blutungen bei 1,6 % [32]. Levine berichtete über 227 Patienten, die rt-PA zur Behandlung einer Lungenembolie erhielten. Große Blutungskomplikationen traten bei 8,4 % und eine fatale Blutung in 2,2 % auf [33]. Konstantinides et al. berichten, daß nur ein Patient von 118 Patienten eine große Blutungskomplikation aufwies und kein Patient eine intrakranielle Blutung erlitt. Dies sind die geringsten Blutungskomplikationen, die bei der Verabreichung von rt-PA bei Patienten mit Lungenembolie publiziert wurden.

Die Lysebehandlung bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt ist in größeren Kollektiven untersucht. Dabei liegt die Häufigkeit einer intrazerebralen Blutung bei 0,9 % und die der großen Blutungskomplikation bei 5,4 % [34]. Bei strenger Indikationsstellung und bei Nutzen/Risiko-Abschätzung müßten diese Ergebnisse auch bei Patienten mit Lungenembolie mit hämodynamischer Stabilität erreicht werden können. Bei Patienten mit Schocksymptomatik geht man bewußt ein erhöhtes Komplikationsrisiko aufgrund der lebensbedrohlichen Situation ein. Generell steigt die Blutungsbereitschaft mit zunehmendem Alter.

■ Optimaler Zeitpunkt der Thrombolyse

Patienten profitieren bis zu 14 Tagen nach Beginn der Symptomatik durch die Thrombolyse [10, 14, 16]. In einer Metaanalyse von 308 Patienten aus Studien, die zwischen 1986 und 1994 publiziert wurden, fand man eine Abnahme der Effektivität der Thrombolyse in Abhängigkeit der Symptombdauer [35]. Die Lungenperfusion verbesserte sich bei 86 % der Patienten, die innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn ein Thrombolytikum erhalten haben und bei 69 % der Patienten, wenn sie 6 Tage nach Symptombeginn behandelt wurden. Die Thrombolyse ist am effektivsten, wenn sie so früh wie möglich nach Beginn der Symptomatik verabreicht wird, was auch oberstes Ziel der Behandlung sein muß.

■ Indikation zur Thrombolyse bei Lungenembolie

Die Guidelines der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft [36] fassen die Indikation der Thrombolyse bei Lungenembolie wie folgt zusammen:

Tabelle 4: Kontraindikationen für die Thrombolyse bei Patienten mit Lungeninfarkt. Guidelines ESC 2002**Absolute Kontraindikationen**

- Akute innere Blutung
- Rezente, spontan aufgetretene intrazerebrale Blutung

Relative Kontraindikationen

- Große Operationen, Organbiopsien oder Punktion eines nicht komprimierbaren Gefäßes innerhalb der letzten 10 Tage
- Ischämischer Insult innerhalb der letzten 2 Monate
- Gastrointestinale Blutung innerhalb der letzten 10 Tage
- Großes Trauma innerhalb der letzten 15 Tage
- Neurochirurgischer oder ophthalmologischer Eingriff innerhalb des letzten Monats
- Unkontrollierbare schwere Hypertonie (syst. RR > 180 mmHg, diast. RR > 110 mmHg)
- Kardiopulmonale Reanimation
- Thrombozyten < 100.000/mm³
- Prothrombinzeit geringer als 50 %
- Schwangerschaft
- Bakterielle Endokarditis
- Diabetische hämorrhagische Retinopathie

Massive Lungenembolie

Die Indikation zur Lyse ist bei einer massiven Lungenembolie, kompliziert durch Hypotonie und/oder Schock, gegeben. Die meisten Kontraindikation der Lyse sind bei massiver Lungenembolie als relativ einzustufen. In Tabelle 4 sind die Kontraindikationen für die Thrombolyse aufgelistet. Objektive Tests sollten als Grundlage zur Lysetherapie herangezogen werden.

Submassive Lungenembolie

Die Lysetherapie bei submassiver Lungenembolie wird als kontroversiell eingestuft. Die Ergebnisse von Konstantinides et al. [18], die 2002 publiziert wurden, sind in den Guidelines noch nicht berücksichtigt.

Lungenembolie ohne Rechtsherzversagen

Eine Thrombolyse ist bei Lungenembolie ohne rechtsventrikuläre Veränderungen nicht indiziert.

Die Empfehlungen der British Thoracic Society von 2003 [37] unterscheiden sich nicht von jenen der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft und sehen eine Indikation zur Thrombolyse nur bei einer massiven Pulmonalembolie vor.

■ Zusammenfassung

Die thrombolytische Therapie bewirkt eine schnellere Thrombolyse und verbessert daher schneller die pulmonale Perfusion im Vergleich zu einer alleinigen Behandlung mit Heparin. Trotz kontroversieller Diskussion in den letzten Jahren bezüglich des Einsatzes der Thrombolyse bei Patienten mit Lungenembolie ist die Lyse bei einer massiven Lungenembolie mit Schock akzeptiert. Ebenso gibt es keinen Zweifel, daß Patienten ohne pulmonale Hypertonie oder klinische bzw. echokardiographische Zeichen einer Rechtsherzbelastung eine sehr gute Prognose haben. Daher sollte das Risiko einer potentiell gefährlichen – da mit Blutungskomplikationen behafteten – Lysetherapie bei Patienten mit kleinem Lungeninfarkt nicht eingegangen werden. Patienten mit hämodynamisch wirksamer Lungenembolie haben ein erhöhtes Risiko von Mortalität und Morbidität, auch wenn sie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung stabil sind. Mit Hilfe von echokardiographischen und laborchemischen Parameter (Troponin-I und T) kann eine rasche Identifikation dieser „Hochrisikopatienten“ erfolgen. Diese für eine thrombolytische Therapie noch immer umstrittene Patientengruppe kann nun schneller identifiziert, charakterisiert und in Therapiestudien genauer in Hinblick auf Mortalität und Morbidität untersucht werden. Durch zukünftige Studien, in denen Thrombolytika bei diesem Patientenkollektiv verstärkt überprüft werden, könnte die Diskussion um den Stellenwert der Thrombolyse in der Therapie der Lungenembolie beendet werden.

Bis weitere Daten vorliegen, bleibt es dem behandelnden Arzt überlassen, bei Patienten mit großen zentralen Thromben und Zeichen einer rechtsventrikulären Dysfunktion ohne Zeichen einer systemischen Hypoperfusion die Thrombolysetherapie nach sorgfältiger Risiko/Nutzen-Analyse einzusetzen. Wenn man sich akut zu keiner Lysetherapie entscheidet, könnten diese Hochrisikopatienten auf einer Intensivstation engmaschig überwacht werden, um beim ersten Anzeichen einer klinischen Verschlechterung mit einer thrombolytischen Therapie sofort beginnen zu können. In einer rezenten Studie konnte in 3,8 % der Patienten nach Lungenembolie eine pulmonale Hypertonie innerhalb der ersten zwei Jahre nachgewiesen werden. Ob durch eine aggressivere Therapie die Langzeitfolgen beeinflusst werden können, bleibt abzuwarten [38]. Ebenso ist der Einsatz des neuen Thrombolytikums TNK-tPA noch in klinischer Austestung. In Tabelle 5 ist ein Algorithmus zur Diagnose und Therapiestrategie bei Patienten mit suspekter Lungenembolie zusammengefaßt.

Tabelle 5: Algorithmus zur Diagnose und Therapie einer akuten Lungenembolie

Klinischer Verdacht auf eine Lungenembolie (Klinik, EKG, Blutgasanalyse, Thoraxröntgen): 5000 I.E. Heparin i.v. als Bolus

1. D-Dimer-Test: falls negativ: Lungenembolie, Diagnostik beenden
2. Echokardiographie, Bestimmung von Troponin I oder Troponin T
 - RV-Dysfunktion und/oder Dilatation (Troponinerhöhung): Diagnose einer submassiven/massiven Lungenembolie: Überwachung, Thrombolyse, Heparin
 - Großer mobiler Thrombus: Notfallembolektomie (Thrombolyse)
 - Echo nicht diagnostisch (eingeschränkte LV-Funktion, Vitium, Adipositas): Spiral-CT (Angiographie): Bestätigung der Lungenembolie: Heparin, Thrombolyse (wenn Troponinerhöhung vorliegt)
 - Echo normal (keine submassive/massive L.E.): Lungenszintigramm, Spiral-CT, Venendoppler: Bestätigung der Lungenembolie und/oder TVT: Heparin, Antikoagulation, keine Thrombolyse

Literatur:

1. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975; 17: 259–70.
2. Morrell MT, Dunnill MS. The post-mortem incidence of pulmonary embolism in a hospital population. *Br J Surg* 1968; 55: 347–52.
3. Karwinsky B, Svendsen E. Comparison of clinical and postmortem diagnosis of pulmonary embolism. *J Clin Path* 1989; 42: 135–9.
4. Goldhaber SZ, Hennekens CH, Evans DA, Newton EC, Godleski JJ. Factors associated with correct ante mortem diagnosis of major pulmonary embolism. *Am J Med* 1982; 73: 822–6.
5. Goldberger SZ. Thrombolysis in pulmonary embolism: large-scale clinical outcomes in the international cooperative pulmonary embolism registry (ICOPE). *Lancet* 1999; 353: 1386–9.
6. Ferrari E, Baudouy M, Carboni P, Tibi T, Guigner A, Leonetti J, Bory M, Morano P. Clinical epidemiology of venous thromboembolic disease: results of a French multicentre registry. *Eur Heart J* 1997; 18: 685–91.
7. 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 THESEE study group. THESEE Study group: A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated Heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1997; 337: 663–9.
8. Columbus Investigators. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; 337: 357–62.
9. van Beek EJR, Kuijter PMM, Buller HR, Brandjes DP, Bossuyt PM, ten Cate JW. The clinical course of patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2593–8.
10. Goldhaber SZ, Visani L. The international cooperative pulmonary embolism registry. *Chest* 1995; 108: 302–4.
11. Sharma GVRK, Burleson VA, Sasahara AA. Effect of thrombolytic therapy on pulmonary-capillary blood volume in patients with pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1980; 303: 842–5.
12. Tibbitt DA, Davies JA, Anderson JA, Fletcher EW, Hamill J, Holt JM, Thomas ML, Lee G, Miller GA, Sharp AA, Sutton GC. Comparison by controlled clinical trial of streptokinase and heparin in treatment of life-threatening pulmonary embolism. *Br Med J* 1974; 1: 343–7.
13. PIOPED Investigators. Tissue plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary embolism: a collaborative study by the PIOPED Investigators. *Chest* 1990; 97: 528–33.
14. Urokinase Pulmonary Embolism Trial: phase 1 result – a cooperative study. *J Am Med Assoc* 1970; 214: 2163–71.
15. Ly B, Arnesen H, Erie H, Ly B, Arnesen H, Eie H, Hol R. A controlled clinical trial of streptokinase and heparin in the treatment of major pulmonary embolism. *Acta Med A Scand* 1978; 203: 465–70.
16. 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: randomized trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993; 341: 507–11.
17. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, Garcia M de L, Arriaga-Naya R, Valencia S, Rosao-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.
18. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W, for the management and prognosis of pulmonary embolism – 3 trial investigation. Heparin plus Alteplase compared with Heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002; 347: 1143–50.
19. Levine M, Hirsh J, Weitz J, Cruickshank M, Neemeh J, Turpie AG, Gent M. A randomized trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1990; 98: 1473–9.
20. Dalen JE, Banas JS, Brooks HL, Evans GL, Paraskos JA, Dexter L. Resolution rate of acute pulmonary embolism in man. *N Engl J Med* 1969; 280: 1194–9.
21. Tow DE, Wagner NHJ. Recovery of pulmonary arterial blood flow in patients with pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1967; 276: 1053–9.
22. Dalla-Volta S, Palla A, Santolucandro A, Giuntini C, Pengo V, Visiolo O, Zonzin P, Zanuttini D, Barbaresi F, Agnelli G. PAIMS 2: Alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism: Plasminogen Activator Italian Multicentre Study 2. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 520–6.
23. 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: 246–9.
24. Ribeiro A, Lindmaker P, Juhlin-Dannefeldt A, Johansson H, Jorfeldt L. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: Right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J* 1997; 134: 479–87.
25. 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 echocardiography right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 2817–22.
26. Vieillard-Baron A, Page B, Augarde R, Prin S, Qanadi 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.
27. Giannitsis E, Müller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M, Katus H. Independent prognostic value of cardiac Troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102: 211–7.
28. Konstantinides ST, 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.
29. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser K, Rauber K, Iversens S, Redecker M, Kienast J, Just H, Kasper W. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1997; 96: 882–8.
30. Wolfe MW, Lee RT, Feldstein ML, Parker JA, Come PC, Goldhaber SZ. Prognostic significance of right ventricular hypokinesis and perfusion lung scan defects in pulmonary embolism. *Am Heart J* 1994; 127: 1371–5.
31. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser K, Rauber K, Iversens S, Radecker M, Kiensat J. Management strategies and determinations of outcomes in acute major pulmonary embolism: results of a multicentre registry. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1165–71.
32. 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.
33. Levine MN. Thrombolytic therapy for venous thromboembolism: complications and contraindications. *Clin Chest Med* 1995; 16: 321–8.
34. van de Werf F. Single-bolus Tenecteplase compared with front-loaded Alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double blind randomized trial. *Lancet* 1999; 354: 716–22.
35. Daniels LB, Parker JA, Patel SR. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997; 80: 184–8.
36. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000; 21: 1301–36.
37. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 58: 470–84.
38. Pengo V, Lensing A, Prins M, Marchiori A, Davidson B, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro S, Prandoni P. Incidence of chronic Thromboembolic pulmonary Hypertension after Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257–64.

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