

Zeitschrift für Gefäßmedizin

Bildgebende Diagnostik • Gefäßbiologie • Gefäßchirurgie •
Hämostaseologie • Konservative und endovaskuläre Therapie •
Lymphologie • Neurologie • Phlebologie

Die lokale Thrombolysetherapie arterieller Gefäßverschlüsse - Indikation, Nutzen, Risiken Technik

Haumer M, Minar E

Zeitschrift für Gefäßmedizin 2005;
2 (1), 12-18

Homepage:

www.kup.at/gefaessmedizin

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

**Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
für Phlebologie und
dermatologische Angiologie**



**Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin**



**Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für
Internistische Angiologie (ÖGIA)**



Indexed in EMBASE/COMPENDEX/GEOBASE/SCOPUS

SITZ GUT, TUT GUT!

EINFACH SCHLUSS MIT
HÄMORRHOIDALLEIDEN!

EASY-TO-USE
AKUT
THERAPIE

✓ Einfache Einnahme

✓ Auf eine Akut-Therapie abgestimmt

✓ Wirkt gezielt von innen



Eine Innovation von Dioscomb®, **Österreichs Nr. 1** bei Venenpräparaten*

*IQVIA Hinausverkauf aus der Apotheke in Einheiten YTD April 2026

Fachkurzinformation: Bezeichnung des Arzneimittels: Dioscomb® 1000 mg Filmtabletten; **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 1000 mg mikronisierte Flavonoide, bestehend aus 900 mg Diosmin und 100 mg anderen Flavonoiden, dargestellt als Hesperidin. Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Magnesiumstearat, Talkum, Maisstärke, Gelatine, mikrokristalline Zellulose (Typ 102). Filmüberzug: Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid gelb (E172), Macrogol 3350, partiell hydrolysiertes Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Talkum (E553b), Maltodextrin, Guargalactomannan (E412), Hypromellose (E464), mittelkettige Triglyzeride. **Anwendungsgebiete:** Dioscomb ist bei Erwachsenen angezeigt zur: Behandlung von chronischer Veneninsuffizienz der unteren Extremitäten bei folgenden funktionellen Symptomen: schwere Beine und Schwellungen, Schmerzen, nächtliche Krämpfe der unteren Extremitäten. Symptomatische Behandlung von akuten Hämorrhoidalbeschwerden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Kapillarstabilisierende Mittel; Bioflavonoide, Diosmin, Kombinationen. ATC-Code: C05CA53. **Inhaber der Zulassung:** ExtractumPharma zrt. H-1044 Budapest, Megyeri út 64. Ungarn. **Zulassungsnummer:** 141737 **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezeptfrei, apothekenpflichtig. **Stand der Information:** 07/2024; **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft, Stillzeit und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Über Wirkung und mögliche unerwünschte Wirkungen dieses Arzneimittels informieren Gebrauchsinformation, Arzt oder Apotheker.

ERWO
P H A R M A

Die lokale Thrombolysetherapie arterieller Gefäßverschlüsse – Indikation, Nutzen, Risiken, Technik

M. Haumer, E. Minar

Kurzfassung: Die lokale Thrombolysetherapie (LTLT) hat sich in den letzten zwanzig Jahren als wichtige Ergänzung und Alternative zur chirurgischen Therapie des akuten Arterienverschlusses etabliert. Das grundsätzlich erhöhte Blutungsrisiko muß dem allgemeinen Operationsrisiko gegenübergestellt, individuell abgewogen und durch praktische Überlegungen ergänzt werden. Die LTLT sollte daher primär bei der schweren, die betroffene Extremität aber nicht unmittelbar bedrohenden, Ischämie mit kurzer Anamnesedauer (< 14 Tage) und bevorzugt bei popliteocruralen Verschlüssen angewendet werden. Der beste Therapieerfolg kann durch die direkte kathetervermittelte Verabreichung von

Plasminogen-Aktivatoren in den Thrombus und die anschließende Behebung der Verschlusursache erreicht werden. Eine weitere Verbesserung dieser interventionellen Therapieform ist durch neuere Thrombolytika, eine optimierte Begleittherapie und vor allem durch kontrollierte Studien zu erwarten.

Abstract: Local Thrombolytic Therapy of Arterial Occlusions – Indication, Profit, Risks, Technique. Within the last twenty years, local thrombolytic therapy (LTLT) has evolved as a therapeutic concept which complements or obviates surgery in acute arterial occlusion. The inherent risk of bleeding complica-

tions must be balanced against the risks of surgery and practical considerations in each patient. LTLT should be applied primarily for severe, not immediately limb-threatening, ischemia due to popliteo-crural arterial occlusions with a short history of duration (< 14 days). The catheter-directed application of plasminogen activators directly into the thrombus and the subsequent correction of the underlying cause of occlusion will achieve the best results. An improvement of this interventional therapeutic modality can be expected from newer thrombolytics, an optimised adjunctive therapy, and, above all, controlled trials. **Z Gefäßmed 2005; 2 (1): 12–8.**

■ Einleitung

Die akute Extremitätenischämie stellt ein beträchtliches Risiko sowohl für die betroffene Extremität als auch das Leben des Patienten dar [1, 2]. Daher ist neben der raschen diagnostischen Abklärung eine sorgfältige Einschätzung der therapeutischen Optionen für den weiteren klinischen Verlauf entscheidend. Während die systemische Thrombolyse zur Behandlung der akuten Extremitätenischämie wegen der niedrigen Erfolgsrate bei gleichzeitig hohem Blutungsrisiko aufgegeben wurde, hat sich die kathetervermittelte lokale Thrombolysetherapie (LTLT) als wertvolle Alternative oder Ergänzung zu chirurgischen Rekanalisationsmaßnahmen etabliert und stellt einen festen Bestandteil im therapeutischen Repertoire des interventionellen Gefäßmediziners dar [1–5]. In der folgenden Übersicht sollen die wichtigsten Aspekte dieses Behandlungskonzeptes dargestellt werden. Auf Besonderheiten der LTLT von verschlossenen Kathetersystemen, Dialysehunts, der Venenthrombose und auf die intraoperative Thrombolysetherapie wird in diesem Rahmen nicht eingegangen.

■ Ätiologie und Schweregrad der Extremitätenischämie

Thrombotische arterielle Gefäß- oder Bypassverschlüsse stellen die Hauptursache der akuten extremitätenbedrohenden Ischämie dar. Das ätiologische Spektrum reicht von der kardiogenen Makroembolie bis zur arterioarteriellen Mikroembolie und von der thrombotischen Mikroangiopathie der disseminierten intravasalen Gerinnung oder bei der Phlegmasia coerulea dolens zum akuten „autochthonen“ Gefäßverschluß. Letzterer ist zumeist atherothrombotischer oder post-traumatischer Natur, weitere Auslöser eines lokalen thrombo-

tischen Geschehens sind aneurysmatische Gefäßwandveränderungen oder die selteneren Kompressionssyndrome, insbesondere im Bereich der Kniekehle und des Schultergürtels. Bypassverschlüssen liegen in der Regel flußlimitierende Faktoren, wie Stenosen oder ein geringer peripherer Abstrom, zugrunde. Somit ist klar, daß ein anhaltender Erfolg der thrombolytischen Therapie nur durch eine unmittelbar daran anschließende interventionelle oder chirurgische Beseitigung der Verschlusursache und eine optimale Sekundärprophylaxe erzielt werden kann. Gelingt dies nicht, ist die Rate an Frührezidiven mit rund 80 % inakzeptabel hoch [2, 6, 7]. Sowohl der lokale und der systemische Schweregrad als auch die Prognose der Ischämie werden durch die Dauer der Perfusionsstörung, das Ausmaß der kollateralen Gefäßversorgung und durch das Volumen des ischämischen Gewebes bestimmt [8]. Die Ischämiedauer (Intervall zwischen dem Auftreten von Ischämiesymptomen und Therapiebeginn) soll möglichst eindeutig erhoben und dokumentiert werden [2]. Die klinische Beurteilung des Schweregrades einer Durchblutungsstörung ist oft unsicher und besonders beim bewußtlosen Patienten erschwert, wenn die Kardinalsymptome der schweren kritischen Ischämie – Schmerz, Parästhesie und Paralyse – nicht geprüft werden können. Zur klinischen Kommunikation und Entscheidungsfindung wurde eine Klassifikation nach dem Schweregrad der Extremitätenischämie und dem möglichen Behandlungserfolg vorgeschlagen (Tab. 1) [1, 2]. Selbst nach erfolgreicher Wiederherstellung der arteriellen Strombahn droht bei fortgeschrittener schwerer Ischämie das Reperfusionssyndrom als gefürchtete Komplikation. Einerseits verstärkt die lokale Schwellung die ischämische Gewebsschädigung, andererseits führen die systemischen Auswirkungen zu einem mitunter tödlichen Multiorganversagen [8].

■ Lokale Thrombolyse vs. chirurgische Revaskularisation

Die Wertigkeit der LTLT im Vergleich zur primär chirurgischen Revaskularisation wurde in insgesamt fünf prospektiv angelegten, randomisierten Studien untersucht [9–17]. In der kleinsten dieser Studien wurden an 20 Patienten bei fehlenden Komplikationen keine Unterschiede bei den Erfolgsraten von

Aus der ¹Klinischen Abteilung für Angiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Wien

Korrespondenzadresse: OA Dr. med. Markus Haumer, Klinische Abteilung für Angiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: markus.haumer@meduniwien.ac.at

primärer Thrombektomie und Thrombolyse mit r-tPA festgestellt [11].

In der **Rochester-Studie** wurden insgesamt 114 Patienten mit schwerer, die betroffene Extremität unmittelbar bedrohender Ischämie (Schweregrad IIb; vgl. Tab. 1) und einer Anamnesedauer von weniger als 7 Tagen entweder thrombolytisch mit Urokinase oder primär chirurgisch behandelt [12]. Während die Amputationsrate nach 12 Monaten in beiden Therapiegruppen 18 % betrug, war die Mortalitätsrate, die in enger Beziehung zur perioperativen kardiovaskulären Ereignisrate stand, in der chirurgisch behandelten Gruppe signifikant höher (16 % vs. 42 %; $p = 0,01$).

In der **STILE- (Surgery vs. Thrombolysis for Ischemia of the Lower Extremities-) Studie** wurden 393 Patienten mit nicht-embolischer Extremitätenischämie und einer Anamnesedauer von weniger als 6 Monaten in drei Behandlungsgruppen zur kathetervermittelten Thrombolyse mit Urokinase ($n = 112$) bzw. r-tPA ($n = 137$) oder Operation ($n = 144$) randomisiert [13]. Diese ursprünglich für etwa 1000 Patienten konzipierte Studie wurde bereits nach der ersten Zwischenanalyse beendet, nachdem der primäre klinische Endpunkt aus einer Kombination nachteiliger Ereignisse nach einem Monat in der Thrombolysegruppe signifikant häufiger aufgetreten war (55 % vs. 35 %; $p < 0,001$). Die detaillierte Analyse zeigte das gehäufte Auftreten anhaltender oder rezidivierender Ischämien (45 % vs. 24 %; $p < 0,001$), lebensbedrohlicher Blutungen (6 % vs. 1 %; $p < 0,001$) und vaskulärer Komplikationen (11 % vs. 3 %; $p = 0,01$) in der interventionell behandelten Gruppe, jedoch keinen Unterschied bei Major-Amputationen und tödlichen Ereignissen. Weiters fanden sich bei einer Anamnesedauer von weniger als 14 Tagen keine signifi-

kanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen und hinsichtlich Major-Amputation nach einem Monat, nach 6 Monaten zeigte sich sogar ein Vorteil zugunsten der LTLT (11 % vs. 30 %; $p = 0,02$). In ergänzenden Subgruppenanalysen war die LTLT den chirurgischen Verfahren bei nativen Gefäßverschlüssen unterlegen (1-Jahres-Rate an Major-Amputationen 10 % vs. 0 %; $p = 0,0024$), aber bei akuten Verschlüssen von Kunststoffprothesen deutlich überlegen (1-Jahres-Rate an Major-Amputationen 20 % vs. 48 %; $p = 0,026$) [14, 15].

In die beiden **TOPAS- (Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery-) Studien** wurden ausschließlich Patienten mit thrombotischen oder embolischen Arterien- bzw. Bypassverschlüssen der unteren Extremitäten innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung aufgenommen und entweder initial mit rekombinanter Urokinase behandelt oder einem chirurgischen Eingriff zugeführt [16, 17]. In der Dosisfindungsstudie (TOPAS I) bestand zwischen den beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich Mortalität und amputationsfreiem Überleben kein Unterschied. Auch in der TOPAS II-Studie unterschieden sich die beiden Verfahren an je 272 Patienten bezüglich des amputationsfreien Intervalls nach 6 Monaten bzw. einem Jahr nicht (72 % vs. 75 %, bzw. 65 % vs. 70 %; jeweils n. s.). Die initiale Thrombolysetherapie reduzierte allerdings die Rate der späteren operativen Eingriffe (315 vs. 551), während Blutungskomplikationen erwartungsgemäß in der Thrombolyse-Gruppe häufiger auftraten (13 % vs. 6 %; $p = 0,005$).

Gepoolte Analysen der o. a. Studien zur Initialtherapie der akuten Extremitätenischämie ergaben bezüglich Extremitäterhalt und Überleben nach einem Jahr keinen eindeutigen Vorteil einer bestimmten Strategie [9, 10]. Die LTLT ist naturgemäß mit einem höheren Risiko für Blutungen, Schlaganfall und anhaltende Extremitätenischämie verknüpft. Generell ist die thrombolytische Therapie bei hämorrhagischen Diathesen oder blutungsgefährdenden anatomischen Läsionen kontraindiziert (Tab. 2). Das grundsätzlich erhöhte Blutungsrisiko muß dem allgemeinen Operationsrisiko gegenübergestellt,

Tabelle 1: Klinisches Klassifikationssystem der akuten Extremitätenischämie zur Einschätzung des Schweregrades, der Prognose und des möglichen Behandlungserfolges (mod. nach [1, 2])

Kategorie	Charakter	Prognose	Beschreibung
I	Extremität lebensfähig („viable“)	Extremität nicht unmittelbar bedroht	• Rekapillarisation erhalten • Kein Sensibilitätsverlust und keine Muskelschwäche • Arteriell und venöses Dopplersignal nachweisbar
IIa	Extremität marginal bedroht	Extremitäten-erhalt durch rasche Behandlung möglich	• Rekapillarisation erhalten oder verzögert • Partieller Sensibilitätsverlust aber keine Muskelschwäche • Nur venöses Dopplersignal nachweisbar
IIb	Extremität unmittelbar bedroht	Extremitäten-erhalt durch unverzügliche Behandlung möglich	• Rekapillarisation verzögert oder fehlend • Sensibilitätsverlust mit Ruheschmerz (nicht nur auf Zehen beschränkt) und Muskelschwäche • Nur venöses Dopplersignal nachweisbar
III	Irreversible Ischämie	Größerer Gewebsverlust oder bleibende Nervenschädigung	• Rekapillarisation fehlend • Schwere Parästhesie und Lähmung • Kein Dopplersignal nachweisbar

Tabelle 2: Kontraindikationen zur Thrombolysetherapie (mod. nach [1, 2])

Absolut

1. Gesichertes zerebrovaskuläres Ereignis (inklusive TIA) während der letzten 2 Monate
2. Aktive Blutungsneigung
3. Gastrointestinale Blutung während der letzten 10 Tage
4. Neurochirurgischer Eingriff (intrakraniell, spinal) während der letzten 3 Monate
5. Intrakranielles Trauma während der letzten 3 Monate

Relativ (major)

1. Kardiopulmonale Reanimation während der letzten 10 Tage
2. Großer nichtvaskulärer chirurgischer Eingriff während der letzten 10 Tage
3. Unkontrollierte Hypertonie: >180 mmHg systolisch oder >110 mmHg diastolisch
4. Punktion eines nichtkomprimierbaren Gefäßes
5. Rezenter augenchirurgischer Eingriff

Relativ (minor)

1. Leberversagen, insbesondere mit Gerinnungsstörung
2. Bakterielle Endokarditis
3. Schwangerschaft
4. Diabetische hämorrhagische Retinopathie

individuell abgewogen und durch praktische Überlegungen ergänzt werden [1, 2, 4, 5, 9]. Je geringer der Schweregrad der Ischämie ist, desto größer ist der therapeutische und zeitliche Spielraum (vgl. Tab. 1). Bei Arterienverschlüssen mit kurzer Anamnesedauer (< 2 Wochen) und geringem Risiko einer Myonekrose oder ischämischen Nervenschädigung während der Zeit bis zur präsumptiven Wiederherstellung einer suffizienten Perfusion (i.e. Schweregrade I und IIa; vgl. Tab. 1) kann die Thrombolysetherapie bevorzugt werden [1, 2, 18]. Bei schwereren Ischämien bietet die LTLT durch die langsamere graduelle Wiedereröffnung der arteriellen Strombahn zumindest den theoretischen Vorteil eines geringeren Risikos systemischer Auswirkungen im Rahmen des Reperfusionssyndroms. Bezüglich der Anamnesedauer stellt der thrombotisch verschlossene Kunststoffbypass möglicherweise eine Ausnahme dar, da hier die Thrombusorganisation verzögert abläuft. Die Rekanalisation eines verschlossenen Venenbypasses kann zwar sehr aufwendig, aber lohnend sein, um erweiterte chirurgische Rezidiveingriffe zu vermeiden. Kurzstreckige embolische Gefäßverschlüsse sind einer chirurgischen Embolektomie meist sehr gut und u. U. sogar in Lokalanästhesie zugänglich, während der chirurgische Aufwand bei popliteocruralen Verschlüssen beträchtlich und insbesondere bei distaler Verschlusslokalisation häufig vergeblich ist (Abb. 1) [2, 19].

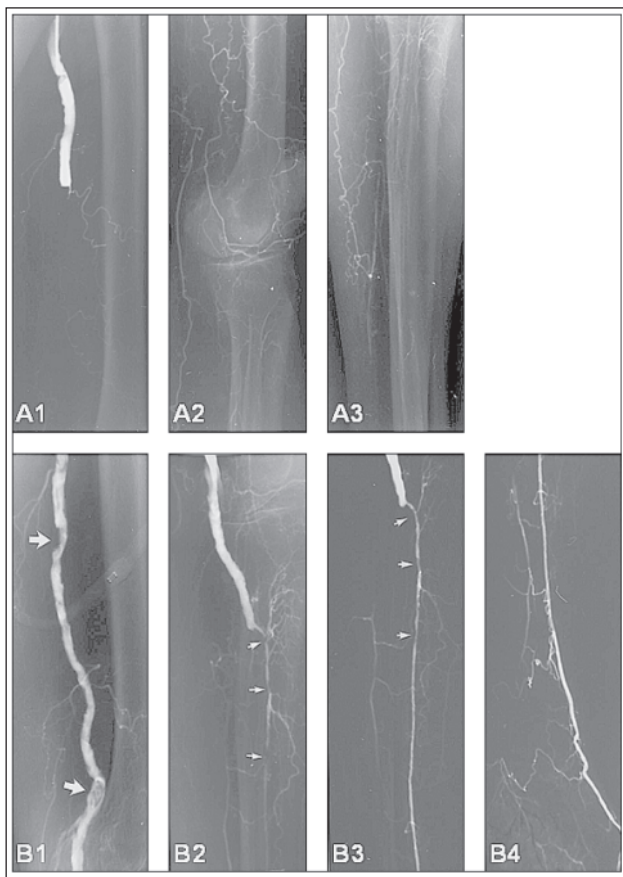


Abbildung 1: Akute schwere Beinischämie (Kategorie IIa) mit thrombotischem Verschluss der femoropoplitealen Strombahn (A1, A2) und fehlender Kontrastierung der nativen Unterschenkelgefäße (A3). Nach LTLT ist die femoropopliteale Achse wieder frei durchgängig (B1, B2). Restthromben finden sich noch im Adduktorenkanal und am femoropoplitealen Übergang (B1, Pfeile). Der distale Abstrom erfolgt lediglich über die A. tibialis anterior, die proximal mehrere höchstgradige Stenosen aufweist (B2, Pfeile). Nach Ballonangioplastie ist der crurale Abstrom über die A. tibialis anterior verbessert (B3) und bis zur A. dorsalis pedis frei durchgängig (B4).

Fibrinolyse vs. Thrombolyse

Fibrin und Thrombozyten machen die Hauptbestandteile arterieller Thromben aus, wobei die Größe des thrombozytären Anteils variieren kann. Dieser ist im Falle einer paradoxen Embolie vergleichsweise gering, während der typische athrothrombotische Gefäßverschluss reich an Blutplättchen ist. Arterioarterielle Embolien nach Kathetereingriffen oder „Cholesterin-Embolien“ können hingegen nur sehr wenig lysierbare thrombotische Anteile enthalten. Zur Fibrinolyse, also der gezielten Spaltung des Fibrinnetzwerkes, werden seit langem Thrombolytika aus der Klasse der Plasminogen-Aktivatoren (Tab. 3) eingesetzt, während mit Prostanoiden oder den GPIIb/IIIa-Antagonisten Substanzen mit einem direkten Angriffspunkt an den Thrombozyten-Aggregaten zur Verfügung stehen.

Fibrinolytika

In Österreich sind derzeit drei verschiedene Fibrinolytika für die Behandlung peripherer arterieller Verschlüsse erhältlich und zugelassen (Tab. 3). Streptokinase wurde 1956 erstmals mit dem Ziel einer intravaskulären Thrombolyse verabreicht [32]. Daraus wurde in weiterer Folge das Konzept der niedrig-dosierten kathetervermittelten intraarteriellen LTLT entwickelt und bei akuten und chronischen Verschlüssen angewendet [20, 33–36]. Aufgrund ihrer Nebenwirkungen und der potentiell selektiveren Wirkung wurde Streptokinase durch Urokinase (UK) und später auch durch rekombinanten Gewebe-Plasminogen-Aktivator (r-tPA) ersetzt [35, 37, 38]. Diese beiden Substanzen finden heute im klinischen Routinebetrieb breite Anwendung, ein direkter prospektiv randomisierter Vergleich der einzelnen Substanzen wurde nur in vier Untersuchungen an insgesamt 635 Patienten vorgenommen [13, 39–41]. Zusammenfassend war die Thrombolyserate in diesen Studien mit r-tPA etwas besser und rascher als mit Urokinase, die klinischen Endpunkte (Lyse-Erfolg, Amputations- und Blutungsrate) unterschieden sich aber nicht. In einer ausführlichen Literaturanalyse entsteht der Eindruck einer Überlegenheit von UK aufgrund einer geringeren Komplikationsrate (Blutungen: 6,2 % vs. 8,4 %; $p = 0,007$; Transfusionsrate: 11,1 % vs. 16,1 %; $p = 0,002$; intrakranielle Blutung: 0,4 % vs. 1,1 %; $p = 0,020$) bei gleicher Amputationsrate (7,9 % vs. 7,2 %; n. s.) und niedrigerer Mortalitätsrate (3,0 % vs. 5,6 %; $p < 0,001$) [42]. Dieser Eindruck bestätigte sich auch in der retrospektiven Analyse einer nationalen Datenbank, in welcher 1460 Patienten, die im Zeitraum zwischen 1999 und 2000 mittels LTLT behandelt worden waren, erfaßt wurden [23]. Einschränkend wird wiederholt darauf hingewiesen, daß für r-tPA im Gegensatz zu UK keine generell etablierten Dosierungsschemata vorliegen [23, 25, 42]. Nicht zuletzt muß an dieser Stelle erwähnt werden, daß die Untersuchung von 41.000 Patienten nötig war, um die Überlegenheit von r-tPA gegenüber Streptokinase (SK) in der Behandlung des akuten Myokardinfarktes zu beweisen [43].

Im Vergleich zu den konventionellen Plasminogen-Aktivatoren erscheinen die neueren Thrombolytika Reteplase und Tenecteplase in ersten Pilotuntersuchungen als vielversprechende Alternativen [26–31]. Ebenso erwiesen sich Staphylokinase und rekombinante Pro-Urokinase in wesentlich grö-

Tabelle 3: Zur peripheren arteriellen kathetervermittelten Thrombolyse arterieller Gefäßverschlüsse erprobte Plasminogen-Aktivatoren (mit † markierte Arzneimittelspezialitäten in Österreich für die Behandlung peripherer Arterienverschlüsse zugelassen; HWZ = Halbwertszeit)

Bezeichnung	Beschreibung	Eigenschaften	Dosierung	Literatur
Streptokinase (SK) <i>Streptase</i> ®†	– Bakteriellies Enzym (Beta-hämolysierende Streptokokken, Gruppe C) – Gereinigtes Protein – Thrombolytikum der ersten Generation	– Indirekter Plasminogen-Aktivator – HWZ 16 bzw. 90 Min. – Immunogen, anaphylaktische Reaktion und neutralisierende Antikörper möglich – Keine Fibrin-Affinität und keine Fibrin-Spezifität	1000–3000 IU alle 2, 3, 5–15 Min.	[2, 20]
Staphylokinase (SAK) r-Staphylokinase (r-SAK)	– Bakteriellies Enzym (<i>S. aureus</i>) – Gereinigtes oder rekombinant hergestelltes Protein	– Indirekter Plasminogen-Aktivator – Immunogen, anaphylaktische Reaktion und neutralisierende Antikörper möglich – HWZ 6 bzw. 37 Min. – Keine Fibrin-Affinität aber hohe Fibrin-Spezifität	0,5–1,0 IU/Min. ± 2 mg Bolus	[21, 22]
Urokinase (UK) <i>Abbokinase</i> ® <i>Actosolv</i> ®† <i>Urokinase Torrex</i> ®†	– Humanes Enzym – Gereinigtes Protein aus Harn oder Zellkultur-Überständen	– Direkter Plasminogen-Aktivator – HWZ 15 Min. – Keine Fibrin-Spezifität	„Low-Dose“-Schema: ≤ 100.000 IU/h ± 50.000–250.000 IU Bolus „High-Dose“-Schema: 100.000–250.000 IU/h ± 50.000–1.5 Mio IU Bolus	[2, 23]
r-Urokinase (r-UK)	– Rekombinant hergestelltes humanes Enzym	– Etwas geringere HWZ als UK – Geringe Fibrin-Affinität und Fibrin-Spezifität	4000 IU/min für 4 Stunden, dann 2000 IU/min für ≤ 44 Stunden	[16, 17]
Pro-Urokinase (proUK) Nasaruplase beta <i>Prolyse</i> ®	– Rekombinant hergestelltes humanes Proenzym – Inaktives Proenzym von UK	– Indirekter Plasminogen-Aktivator – Aktivierung vorzugsweise durch Fibrin-gebundenens Plasmin – HWZ 7–10 Min. – Keine Fibrin-Affinität, im Vergleich zu UK relative Fibrin-Spezifität	2, 4 oder 8 mg/h für 8 Stunden, dann 0,5 mg/h	[24]
Alteplase (r-tPA) <i>Actilyse</i> ®†	– Rekombinanter humaner Gewebe-Plasminogen-Aktivator	– Direkter Plasminogen-Aktivator – HWZ 5 Min. – Hohe Fibrin-Affinität und -Spezifität	0,5–10 mg/h ± 3–5 mg Bolus	[2, 23, 25]
Reteplase (r-PA) <i>Rapilysin</i> ®	– Modifizierter rekombinanter humaner Gewebe-Plasminogen-Aktivator – Deletion der Finger-, EGF- und Kringel 1-Domänen von tPA	– Direkter Plasminogen-Aktivator – HWZ 15 Min. – Geringere Fibrin-Affinität bei hoher Fibrin-Spezifität	0,125–1,0 U/h	[26–29]
Tenecteplase (TNK-tPA) <i>Metalyse</i> ®	– Modifizierter rekombinanter humaner Gewebe-Plasminogen-Aktivator – Austausch von 6 Aminosäuren in den Kringel 1- und Protease-Domänen von tPA	– Direkter Plasminogen-Aktivator – HWZ 22 Min. – Sehr hohe Fibrin-Affinität und -Spezifität	0,25–0,5 mg/h ± 5 mg Bolus	[30, 31]

Beren Einzelstudien in der lokalen kathetervermittelten Anwendung als effektiv und sicher [21, 22, 31].

■ Antithrombotika

Heparin, Thrombozytenfunktionshemmer

Die Zweckmäßigkeit einer therapeutischen Antikoagulation mit unfractioniertem Heparin zur Prävention des Thrombuswachstums oder einer Rezidiv-Embolie ist als Erstmaßnahme in der Behandlung der akuten Extremitätenischämie unumstritten und soll den Beginn der thrombolytischen Therapie nicht verzögern [1, 2]. Eine an die LTLT anschließende Langzeitantikoagulation ist beim Fehlen einer lokalen Verschlussursache, insbesondere einem kardiogen embolischen Geschehen, darüber hinaus aber nur im Ausnahmefall indiziert. Nach erfolgreicher Thrombolyse und interventioneller Beseitigung der Verschlussursache besteht in der Regel eine klare Indikation zur Dauertherapie mit Thrombozytenfunktionshemmern [2, 18]. Die verlässliche Einschätzung des Nutzen/Risiko-Ver-

hältnisses einer begleitenden Heparin-gabe während der kathetervermittelten Thrombolyse ist schwierig, da diesbezüglich kaum systematisch erhobene Daten vorliegen und in der Literatur sehr verschiedene bzw. häufig ungenaue Dosisangaben wie „low-dose“, „subtherapeutisch“ oder „therapeutisch“ gemacht werden [42, 44]. In einer kleinen Studie erbrachte niedrig dosiertes Heparin (250 IE/h i.a.) bei 15 von 30 Patienten keinen Behandlungsvorteil gegenüber der alleinigen Verwendung von r-tPA [45]. Weniger überraschend erscheint das mehrfach beobachtete direkte Verhältnis zwischen Heparinwirkung und Blutungsrisiko [17, 46]. Zur Prophylaxe von Perikatheter-Thrombosen während der Thrombolysetherapie wird daher in der Regel eine niedrig dosierte intra-arterielle Heparin-gabe (z. B. 100–500 IE/h) ohne meßbare Verlängerung der aPTT empfohlen [2, 5, 47]. Bei höher dosierter Heparin-gabe ist auf regelmäßige aPTT-Kontrollen (Zielbereich 60–150 s) neben der Bestimmung des Fibrinogen-Spiegels (Zielbereich > 100 mg/dl), beispielsweise alle 4 bzw. alle 12 Stunden nach Therapiebeginn, zum Ausschluß einer Über-Antikoagulation oder einer systemischen Wirkung des

Thrombolytika zu achten. Allfällige Blutungskomplikationen, insbesondere im Bereich der Punktionsstelle, können so reduziert oder differenziert behandelt werden [48].

Prostanoide

Prostanoide mit vasodilatatorischer und antithrombozytärer Wirkung, wie Prostaglandin E1 oder Prostazyklin, werden seit langem zur Therapie der kritischen Extremitätenischämie eingesetzt. Es ist daher naheliegend, dieses duale Wirkprinzip auch während der LTLT zur Anwendung zu bringen. In einigen experimentellen und wenigen klinischen Untersuchungen wirkte sich die intraarterielle Verabreichung von r-tPA und Prostaglandin E1 tatsächlich günstig auf den Lyseerfolg aus. Für eine generelle Empfehlung dieser Kombination ist die aktuelle Datenlage aber nicht ausreichend, echte Nachteile sind aber durch die unterstützende Anwendung von Prostanoide nicht zu befürchten [49–53].

GPIIb/IIIa-Antagonisten

Eine Kombination von verschiedenen Plasminogen-Aktivatoren und GPIIb/IIIa-Antagonisten wurde bei der „Facilitated Thrombolysis“ in unterschiedlichen Kombinationen bereits mehrfach erprobt [54–62]. In Hinblick auf Blutungskomplikationen belegen diese Studien die Sicherheit einer solchen Kombinationstherapie, wobei in Anlehnung an die koronaren Thrombolyse- und Interventionsstudien die verabreichte Dosis des Thrombolytikums und von Heparin im Vergleich zur Monotherapie häufig reduziert wurde. In zwei randomisierten Studien wurde eine signifikante Verkürzung der Lysedauer bei gleichzeitig geringerer Amputationsrate nachgewiesen, in der RELAX-Studie (ReoPro and Retavase Lysis of Arterial Occlusions in the Lower Extremities) wurde die periphere Embolierate durch Abciximab (ReoPro®) reduziert [54, 55, 60]. In einer Kostenanalyse der Daten aus der PROMPT- (Platelet Receptor Antibodies in Order to Manage Peripheral Artery Thrombosis-) Studie konnten Duda und Mitarbeiter auch eine Kosteneffektivität der Kombination von Urokinase und Abciximab zur Behandlung subakuter Gefäßverschlüsse mit einer Anamnesedauer von maximal 6 Wochen nachweisen [63]. Zusammenfassend sind die vorliegenden Daten zur Kombinationstherapie im Sinne der „Facilitated Thrombolysis“ vielversprechend, die Ergebnisse größer angelegter Phase-III-Studien bleiben aber abzuwarten [4, 64].

■ Technik der kathetervermittelten LTLT

Im Vergleich zur systemischen intravenösen Gabe eines Thrombolytikums ermöglicht die regionale intraarterielle Verabreichung theoretisch eine drastische Dosisreduktion und damit auch eine Reduktion der Blutungskomplikationen. Die klinische Erfahrung bestätigt zwar die Richtigkeit dieser Annahme, macht aber auch deutlich, daß die intraarterielle Gabe höher dosierter Plasminogen-Aktivatoren nicht *per se* vor einer systemischen Wirkung schützt [2, 25, 48]. Mehr durch praktische Erfahrung und sorgfältige Literaturanalyse als durch systematische Vergleichsstudien wurden Empfehlungen zur technischen Durchführung der LTLT erarbeitet [2, 4]. Verschiedene Formen der LTLT wurden mit unterschiedlichen Techniken und Kathetersystemen erprobt. Die besten Lyse-

erfolge können bei Passage des Verschlusses mit einem Führungsdraht erzielt werden. Diese soll daher den aktuellen Empfehlungen folgend angestrebt, aber keinesfalls forciert werden [2, 4, 65]. Die Plasminogen-Aktivatoren werden dann gemäß unterschiedlichen Dosierungsalgorithmen entweder kontinuierlich mit konstanter Dosis („kontinuierliche Infusion“) oder mit abnehmender Dosis („graduierte Infusion“) über einen intraarteriellen Katheter, dessen Ende knapp proximal des Verschlusses oder im Verschluß liegt, infundiert. Bei Verwendung von Seitloch-Kathetern und/oder einer speziell gefertigten Lyse-Spirale mit geeigneter Infusionslänge wird das Thrombolytikum direkt an den Thrombus über dessen gesamte Länge herangebracht. Bei den forcierten Infusions- oder Infiltrationstechniken wird eine intensive Durchtränkung des Thrombus mit dem Ziel einer beschleunigten Thrombolyse angestrebt. Gelingt die Verschlußpassage nicht, kann die „Thrombus-Infiltration“ durch die stufenweise intermittierende Applikation des Fibrinolytikums über einen Endlochkatheter, dessen Spitze im proximalen Thrombusende platziert und mit fortschreitendem Lyseerfolg weiter vorgeschoben wird, mit sehr geringen Mengen an Thrombolytikum – aber großem Zeitaufwand – im Katheterlabor erzielt werden [20]. Nach erfolgreicher Verschlußpassage kann eine initiale Infiltration des Thrombus über einen Seitlochkatheter durch die forcierte periodische Bolus-Verabreichung („Bolusing“, „Lacing“) erreicht werden. Bei der „pharmakomechanischen Thrombolyse“ wird das Thrombolytikum intermittierend mit hohem Druck mittels einer speziellen Infusionspumpe und geeigneten Kathetern (AngioDynamics™) oder über einen Ballonkatheter mit Mikroporen (Schneider™) appliziert.

Hochdosierte Lyseschemata sowie die Infiltrationstechniken haben im Vergleich zur niedrig dosierten Infusionstechnik keinen sicheren Einfluß auf den Lyseerfolg, können die Behandlungsdauer aber drastisch verkürzen [2, 4, 5, 42]. Mahler et al. ermittelten in einer Metaanalyse von 16 Studien an insgesamt 785 mit r-tPA behandelten Patienten eine Verkürzung der Lysedauer von 928 ± 965 Minuten auf 106 ± 263 Minuten und eine gleichzeitige Reduktion der Menge an verabreichtem r-tPA von $24,7 \pm 21,8$ mg auf $7,8 \pm 13,0$ mg [66]. Eine weitere Möglichkeit zur Beschleunigung der LTLT ist die primäre Reduktion des Thrombusvolumens durch die perkutane Aspiration von frischem thrombotischem Material mit einem großlumigen Katheter oder diversen mechanischen Thrombektomiesystemen (ClotBuster™, Hydrolyser™, Rotarex™, X-Sizer™, u. a.) [1, 66–68].

Einen Überblick über verwendete Dosierungen einzelner Plasminogen-Aktivatoren gibt Tabelle 3. Zur detaillierten Übersicht der gängigen Dosierungsrichtlinien der in Österreich zugelassenen Thrombolytika sei an dieser Stelle auf die Konsensus-Dokumente der „Working Party on Thrombolysis in the Management of Limb Ischemia“ und des „American College of Chest Physicians“ sowie auf die rezenten Literaturübersichten von Razavi et al., Ouriel und Kandarpa, bzw. Semba et al. verwiesen [2, 5, 18, 25, 42]. An unserer Abteilung wird in der Regel primär eine Thrombusaspiration und Verschlußpassage versucht und im Anschluß daran eine LTLT nach einem niedrig dosierten Urokinase-Schema angewendet. Zu Beginn der Intervention wird Heparin, wie bei peripheren Katheterinterventionen üblich, als Bolus (5000 IE unfraction-

niertes Heparin i.a.) und in weiterer Folge in Form einer Dauerinfusion i.a. über die Schleuse mit 400–600 IE stündlich verabreicht. Eine signifikante Verlängerung der aPTT wird nicht angestrebt. Nach erfolgter Thrombusaspiration und Passage des Verschlusses wird zunächst ein Bolus von 250.000 IE manuell mit hohem Druck möglichst direkt in den Verschluss zur Infiltration des Thrombus appliziert. Die weitere Thrombolyse erfolgt durch die kontinuierliche Infusion von stündlich 100.000 IE Urokinase (10.000 IE/ml), meist zu gleichen Teilen über einen Seitlochkatheter (Mewissen™ Thrombolysis Catheter, Boston Scientific, USA) in den Thrombus und über einen Thrombolyse-Draht (Katzen™ Thrombolysis Wire, Boston Scientific, USA) in die distale Abstrombahn zur Lyse allfällig während der LTLT auftretender peripherer Embolien. Bei entsprechender Fixierung des Kathetersystems kann die Thrombolyse auf der Bettenstation unter engmaschiger klinischer und hämodynamischer Überwachung außerhalb des Katheterlabors in der Regel über Stunden fortgesetzt werden. Der Lysefortschritt wird regelmäßig sonographisch und meist nach etwa 6 Stunden angiographisch überprüft. Bei atherothrombotischen Verschlüssen werden verbleibende, durch die LTLT demaskierte, Stenosen zur Reizidivprophylaxe in herkömmlicher Weise mittels Angioplastie behandelt. Nach Beendigung der Intervention wird die Punktionsstelle, wenn möglich, mit einem Verschluss-System versorgt.

■ Zusammenfassung und Ausblick

Die LTLT hat sich in den vergangenen zwanzig Jahren in vielen Fällen als wichtige Ergänzung und Alternative zur chirurgischen Therapie der akuten Extremitätenischämie etabliert. Erfahrung im Umgang mit diesem Krankheitsbild und eine genaue Kenntnis der Vorteile und Gefahren der Thrombolyse tragen zweifellos wesentlich zum Erfolg dieser Behandlungsform bei. Dies gilt umso mehr, als eine Vielzahl von Aspekten zur optimalen Durchführung der LTLT immer noch auf dem wissenschaftlichen Prüfstand steht. Es bleibt zu hoffen, daß die laufende Entwicklung und Erprobung neuer Thrombolytika, Antithrombotika sowie interventioneller Techniken Anlaß zu wissenschaftlich aussagekräftigen Untersuchungen auf dem Gebiet eines Krankheitsbildes, das nach wie vor mit einem hohen Risiko für die betroffenen Patienten behaftet ist, bieten werden.

Literatur:

- Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg* 2000; 31: S1–S296.
- Working Party on Thrombolysis in the Management of Limb Ischemia. Thrombolysis in the management of lower limb peripheral arterial occlusion – a consensus document. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14: S337–S349.
- Ouriel K. Current status of thrombolysis for peripheral arterial occlusive disease. *Ann Vasc Surg* 2002; 16: 797–804.
- Kessel DO, Berridge DC, Robertson I. Infusion techniques for peripheral arterial thrombolysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1: CD000985.
- Razavi MK, Lee DS, Hofmann LV. Catheter-directed thrombolytic therapy for limb ischemia: current status and controversies. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14: 1491–501.
- Sullivan KL, Gardiner GA Jr, Kandarpa K, Bonn J, Shapiro MJ, Carabasi RA, Smullens S, Levin DC. Efficacy of thrombolysis in infrainguinal bypass grafts. *Circulation* 1991; 83 (Suppl 2): 199–1105.
- McNamara TO, Bomberger RA. Factors affecting initial and six month patency rates after intra-arterial thrombolysis with high dose urokinase. *Am J Surg* 1986; 152: 709–12.
- Blaisdell FW. The pathophysiology of skeletal muscle ischemia and the reperfusion syndrome: a review. *Cardiovasc Surg* 2002; 10: 620–30.
- Palfreyman SJ, Booth A, Michaels JA. A systematic review of intra-arterial thrombolytic therapy for lower-limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 19: 143–57.
- Berridge DC, Kessel D, Robertson I. Surgery versus thrombolysis for acute limb ischemia: initial management. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 3: CD002784.
- Nilsson L, Albrechtsson U, Jonung T, Ribbe E, Thorvinger B, Thorne J, Astedt B, Norgren L. Surgical treatment versus thrombolysis in acute arterial occlusion: a randomised controlled study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1992; 6: 189–93.
- Ouriel K, Shortell CK, DeWeese JA, Green RM, Francis CW, Michael VU, Gutierrez OH, Manzione JV, Cox C, Marder VJ. A comparison of thrombolytic therapy with operative revascularization in the initial treatment of acute peripheral arterial ischemia. *J Vasc Surg* 1994; 19: 1021–30.
- STILE Investigators. Results of a prospective randomized trial evaluating surgery versus thrombolysis for ischemia of the lower extremity. The STILE Trial. *Ann Surg* 1994; 220: 251–60.
- Weaver F, Comerota A, Youngblood M, Froehlich J, Hosking JD, Papanicolaou G, and the STILE Investigators. Surgical revascularization versus thrombolysis for nonembolic, lower extremity native artery occlusions: Results of a prospective randomized trial. *J Vasc Surg* 1996; 24: 513–23.
- Comerota AJ, Weaver FA, Hosking JD, Froehlich J, Folander H, Sussman B, Rosenfield K. Results of a prospective, randomized trial evaluating surgery versus thrombolysis for occluded lower extremity bypass grafts. *Am J Surg* 1996; 172: 105–12.
- Ouriel K, Veith FJ, Sasahara A, for the Thrombolysis Or Peripheral Arterial Surgery (TOPAS) Investigators. Thrombolysis or peripheral arterial surgery: phase I results. *J Vasc Surg* 1996; 23: 64–73.
- Ouriel K, Veith FJ, Sasahara A, for the Thrombolysis Or Peripheral Arterial Surgery (TOPAS) Investigators. A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. *N Engl J Med* 1998; 338: 1105–11.
- Clagett GP, Sobel M, Jackson MR, Lip GYH, Tangelder M, Verhaeghe R. Anti-thrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease. The seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic disease. *Chest* 2004; 126: 609S–626S.
- Greenberg R, Ouriel K. The role of thrombolytic therapy in the management of acute and chronic lower extremity ischemia. *J Endovasc Ther* 2000; 7: 72–7.
- Hess H, Ingrisch H, Mietasch A, Rath H. Local low-dose thrombolytic therapy of peripheral arterial occlusions. *New Engl J Med* 1982; 307: 1627–30.
- Vanderschueren S, Stockx L, Wilms G, Lacroix H, Verhaeghe R, Vermeylen J, Collen D. Thrombolytic therapy of peripheral arterial occlusion with recombinant staphylokinase. *Circulation* 1995; 92: 2050–7.
- Heymans S, Vanderschueren S, Verhaeghe R, Stockx L, Lacroix L, Nevelsteen A, Laroche Y, Collen D. Outcome and one year follow-up of intraarterial staphylokinase in 191 patients with peripheral arterial occlusion. *Thromb Haemost* 2000; 83: 666–71.
- Ouriel K, Kaul AF, Leonard MC. Clinical and economic outcomes in thrombolytic treatment of peripheral arterial occlusive disease and deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 2004; 40: 971–7.
- Ouriel K, Kandarpa K, Schuerr DM, Hultquist M, Hodgkinson G, Wallin B. Prourokinase versus urokinase for recanalization of peripheral occlusions, safety and efficacy: the PURPOSE trial. *J Vasc Interv Radiol* 1999; 10: 1083–91.
- Semba CP, Murphy TP, Bakal CW, Calis KA, Matalon TAS. Thrombolytic therapy with the use of alteplase (rt-PA) in peripheral arterial occlusive disease: review of the clinical literature. *J Vasc Interv Radiol* 2000; 11: 149–61.
- Ouriel K, Katzen B, Mewissen M, Flick P, Clair DG, Benenati J, McNamara TO, Gibbens D. Reteplase in the treatment of peripheral arterial and venous occlusions. A pilot study. *J Vasc Interv Radiol* 2000; 7: 894–54.
- Kiproff PM, Yammine K, Potts JM, Nahum E. Reteplase infusion in the treatment of acute lower extremity occlusions. *J Thromb Thrombolysis* 2002; 13: 75–9.
- Castañeda F, Swischuk LJ, Li R, Young K, Smouse B, Brady T. Declining-dose study of reteplase treatment for lower extremity arterial occlusions. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13: 1093–8.
- Davidian MM, Powell A, Benenati JF, Katzen B, Becker GJ, Zemel G. Initial results of reteplase in the treatment of acute lower extremity arterial occlusions. *J Vasc Interv Radiol* 2000; 11: 289–94.
- Burkart DJ, Borsia JJ, Anthony JP, Thurlow SR. Thrombolysis of occluded peripheral arteries and veins with tenecteplase: a pilot study. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13: 1099–102.
- Razavi MK, Wong H, Sze DY, Semba CP, Dake MD. Initial clinical results of tenecteplase (TNK) in catheter-directed thrombolytic therapy. *J Endovasc Ther* 2002; 9: 593–8.
- Clifford EE. The use of plasmin in humans. *Ann NY Acad Sci* 1957; 68: 209–29.
- Kordenat KR, Kozdi P, Powley D. Experimental intracoronary thrombolysis and in situ lysis by catheter technique. *Am J Cardiol* 1972; 30: 640–5.
- Dotter CT, Rosch J, Seaman AJ. Selective clot lysis with low-dose streptokinase. *Radiology* 1974; 111: 31–7.
- Hess H, Mietasch A, Ingrisch H. Niedrig dosierte thrombolytische Therapie zur Wiederherstellung der Strombahn bei arteriellen Verschlüssen. *Dtsch Med Wochenschr* 1980; 105: 787–91.
- Katzen BT, van Breda. Low-dose streptokinase in the treatment of arterial occlusions. *Am J Roentgenol* 1981; 136: 1171–8.
- Fiessinger JN, Aiach M, Capron L, Devanlay M, Vayssairat M, Juillet Y. Effect of local urokinase on arterial occlusion of lower limbs. *Thromb Haemost* 1981; 45: 230–2.
- Risius B, Graor RA, Geisinger MA, Zelch MG, Lucas FV, Young JR, Grossbard EB. Recombinant human tissue-type plasminogen activator for thrombolysis in peripheral arteries and bypass grafts. *Radiology* 1986; 160: 183–8.
- Schweizer J, Altmann E, Stöcklein F, Florek HJ, Kauken R. Comparison of tissue plasminogen activator and urokinase in the local infiltration thrombolysis of peripheral arterial occlusions. *Eur J Radiol* 1996; 22: 129–32.
- Meyerovitz MF, Goldhaber SZ, Reagan K, Polak JF, Kandarpa K, Grassi CJ, Donovan BC, Bettmann MA, Harrington DP. Recombinant tissue-type plasminogen activator versus urokinase in peripheral arterial and graft occlusions: a randomized trial. *Radiology* 1990; 175: 75–8.
- Mahler F, Schneider E, Hess H. Recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase for local thrombolysis of femoropopliteal occlusions: a prospective, randomized multicenter trial. *J Endovasc Ther* 2001; 8: 638–47.
- Ouriel K, Kandarpa K. Safety of thrombolytic therapy with urokinase or recombinant tissue plasminogen activator: a comprehensive compilation of published work. *J Endovasc Ther* 2004; 11: 436–46.
- The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 753–70.

44. Sugimoto K, Hofmann LV, Razavi MK, Kee ST, Sze DY, Dake MD, Semba CP. The safety, efficacy and pharmacoeconomics of low-dose alteplase compared with urokinase for catheter-directed thrombolysis of arterial and venous occlusions. *J Vasc Surg* 2003; 37: 512–7.
45. Berridge DC, Gregson RH, Makin GS, Hopkinson BR. Tissue plasminogen activator in peripheral arterial thrombolysis. *Br J Surg* 1990; 77: 179–82.
46. Decrinis M, Pilger E, Stark G, Lafer M, Obernosterer A, Lammer J. A simplified procedure for intra-arterial thrombolysis with tissue-type plasminogen activator in peripheral arterial occlusive disease: primary and long-term results. *Eur Heart J* 1993; 14: 297–305.
47. Belli A-M. Thrombolysis in the peripheral vascular system. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1998; 21: 95–101.
48. McNamara TO, Goodwin SC, Kandarpa K. Complications of thrombolysis. *Semin Intervent Radiol* 1994; 11: 134–44.
49. Stamler JS, Vaughan DE, Loscalzo J. Synergistic disaggregation of platelets by tissue-plasminogen activator, prostaglandin E₁, and nitroglycerin. *Circ Res* 1988; 65: 796–804.
50. Vaughan DE, Plavin SR, Schafer AI, Loscalzo J. PGE₁ accelerates thrombolysis by tissue plasminogen activator. *Blood* 1989; 73: 1213–7.
51. Valji K, Bookstein JJ. Effects of intra-thrombotic administration of prostaglandin E₁ during pulse-spray thrombolysis with tissue-type plasminogen activator in experimental thrombosis. *Radiology* 1993; 186: 873–6.
52. Bertuch H, Pilger E, Stark G, Lammer J. Selektive Thrombolyse mit rekombinantem Gewebsplasminogenaktivator in Kombination mit Prostaglandin E₁. *Vasa* 1989; 27 (Suppl): 240.
53. Kröger K, Buss C, Rudofsky G. Retrospective analysis of rt-PA thrombolysis combined with PGE₁ in patients with peripheral arterial occlusion. *Angiology* 2000; 51: 377–84.
54. Schweizer J, Kirch W, Koch R, Müller A, Hellner G, Forkmann L. Short- and long-term results of abciximab versus aspirin in conjunction with thrombolysis for patients with peripheral occlusive disease and arterial thrombosis. *Angiology* 2000; 11: 913–23.
55. Duda SH, Tepe G, Luz O, Ouriel K, Dietz K, Hahn U, Pereira P, Marsalek P, Ziemer G, Erley CM, Claussen CD. Peripheral artery occlusion: treatment with abciximab plus urokinase versus with urokinase alone – a randomized pilot trial (the PROMPT Study). Platelet Receptor Antibodies in Order to Manage Peripheral Artery Thrombosis. *Radiology* 2001; 221: 689–96.
56. Haumer M, Atteneder M, Ahmadi R, Schillinger M, Minar E. Coadministration of low-dose urokinase and abciximab in thrombolysis for lower limb ischemia: A safety study. *Thromb Res* 2001; 103: S143–9.
57. Schweizer J, Kirch W, Koch R, Müller A, Hellner G, Forkmann L. Use of abciximab and tirofiban in patients with peripheral arterial occlusive disease and arterial thrombosis. *Angiology* 2003; 54: 155–61.
58. Burkart DJ, Borsia JJ, Anthony JP, Thurlow SR. Thrombolysis of acute peripheral arterial and venous occlusions with tenecteplase and eptifibatide: a pilot study. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14: 729–33.
59. Drescher P, McGuckin J, Rilling WS, Crain MR. Catheter-directed thrombolytic therapy in peripheral artery occlusions: combining reteplase and abciximab. *Am J Roentgenol* 2003; 180: 1385–91.
60. Ouriel K, Castaneda F, McNamara T, Swischuk J, Tepe G, Smith JJ, Clark J, Duda S. Reteplase monotherapy and reteplase/abciximab combination therapy in peripheral arterial occlusive disease: results from the RELAX trial. *J Vasc Interv Radiol*. 2004; 15: 229–38.
61. Hull JE, Hull MK, Urso JA. Reteplase with or without abciximab for peripheral arterial occlusions: efficacy and adverse events. *J Vasc Interv Radiol*. 2004; 15: 557–64.
62. Allie DE, Herbert CJ, Lirtzman MD, Wyatt CH, Keller VA, Khan MH, Khan MA, Fail PS, Stagg SJ Jr., Chaisson GA, Vitrella DA, Allie SD, Allie AA, Mitran EV, Walker CM. Continuous tenecteplase infusion combined with peri/postprocedural platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in peripheral arterial thrombolysis: initial safety and feasibility experience. *J Endovasc Ther* 2004; 11: 427–35.
63. Duda SH, Tepe G, Bala M, Luz O, Ziemer G, Ouriel K, Pusich B, Wiskirchen J, Claussen CD, Banz K. Economic value of thrombolysis with adjunctive abciximab in patients with subacute peripheral arterial occlusion. *Pharmacoeconomics* 2002; 20: 203–13.
64. Shlansky-Goldberg R. Platelet aggregation inhibitors for the use in peripheral vascular interventions: what can we learn from the experience in the coronary arteries? *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13: 229–46.
65. Ouriel K, Shortell CK, Azodo MVU, Guiterrez OH, Marder VJ. Acute peripheral arterial occlusion: predictors of success in catheter-directed thrombolytic therapy. *Radiology* 1994; 193: 561–6.
66. Mahler F, Do DD, Baumgartner I, Triller J. Technique of catheter aspiration and local thrombolysis. In: Biamino G (ed). *Euro PCR – The Paris Course on Revascularization*. Verlag Europa Edition, 2003; 555–61.
67. Starck EE, McDermott JC, Crummy AB, Turnispeed WD, Archer CW, Burgess JH. Percutaneous aspiration thromboembolectomy. *Radiology* 1985; 156: 61–6.
68. Zehnder T, Do DD, Baumgartner I, Triller J, Nachbur B, Mahler F. Percutaneous catheter thrombus aspiration for acute or subacute arterial occlusion of the legs: how much thrombolysis is needed? *Eur J Endovasc Vasc Surg* 2000; 20: 41–6.

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