

GerinnungsForum

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

„Beine, Becken: Brutstätten für Lungenembolien“ – titelt die Ärztliche Praxis am 18. Februar 2003. In dem Beitrag heißt es weiter: In vier von fünf Fällen sind Thromben aus diesem venösen Gebiet Ursache einer Lungenembolie. THALHOFER (Berlin) nennt als prädisponierende Faktoren Immobilisierung, Alter, kardiale Krankheiten und invasive Maßnahmen wie Arthroskopien. In dem Artikel wird auch auf die prophylaktischen Maßnahmen hingewiesen: Frühmobilisation, Physiotherapie, Wickeln der Beine, Kompressionsstrümpfe und perioperative Heparinisierung.

Lesen Sie in dieser Ausgabe über die Folgen eines Fahrradunfalls ...

Warum kommt es bei einigen Patienten zur Phlebothrombose? Gibt es eine erbliche Disposition zur Hyperkoagulabilität? Vielleicht finden Sie den einen oder anderen interessanten Aspekt zur Pathophysiologie von Phlebothrombose und Lungenembolie. Zur Erinnerung haben wir die unterschiedlichen Diagnoseverfahren zusammengestellt und gewertet.

In der Therapie hat die Datenlage zu einem Konsens geführt. Dennoch müssen – wie immer – im Einzelfall Nutzen und Risiko abgewogen werden. Doch lesen Sie selbst!

Dr. med. Peter Kohler
Facharzt für Anästhesiologie

Inhalt

Der aktuelle Fall Lungenembolie nach Fahrradunfall.....	1
Zum aktuellen Fall Hintergründe zur Lungenembolie	3
Expertenforum Thrombolysetherapie der Lungenembolie	6

Der aktuelle Fall

Lungenembolie nach Fahrradunfall

Ein 61-jähriger Mann stürzt mit dem Fahrrad schwer. Am Unfallort entwickelt er akute Atembeschwerden und ist leicht somnolent. In der Notaufnahme des Krankenhauses wird eine Rippenserienfraktur 4. bis 5. Rippe rechts diagnostiziert sowie ein beginnender Spannungspneumothorax. Zusätzlich wird eine BWK-Fraktur am 9. und 10. Brustwirbel sowie ein Schädelhirntrauma ersten Grades festgestellt.

Therapie

Nach Anlage der Thorax-Saugdrainage, Durchführung einer entsprechenden Wundversorgung sowie der externen Fixierung der BWK-Fraktur erfolgt sechs Tage später die ventrale Fusion des 8., 9. und 10. Brustwirbelkörpers. Diese Operation verläuft unauffällig. Der Patient wird in Einlungenanästhesie in einem dreistündigen Eingriff erfolgreich versorgt und pulmonal sowie kreislaufstabil primär extubiert auf die nachsorgende Station verlegt.

Postoperative Nachsorge

In den weiteren Tagen verläuft die Wundheilung komplikationslos. Unter Atemtherapie, geplanten Blut- und Kreislaufkontrollen

sowie standardisierter Volumentherapie erholt sich der Patient adäquat. Er befindet sich zu diesem Zeitpunkt auf der peripheren orthopädischen Station. Entsprechend der Anweisung der Station erhält er täglich dreimal 7.500 Einheiten Heparin subkutan und wird krankengymnastisch betreut.

Die Thorax-Saugdrainage ist inzwischen entfernt, der Patient ist mobilisierbar und sitzt für kurze Zeitphasen im Stuhl. Die Röntgen-Thoraxaufnahme, die Blutgasanalysen, sämtliche Laborwerte und das subjektive Befinden entsprechen dem altersgemäßen und postoperativen Zustand.

6. postoperativer Tag

Gegen 22 Uhr wird die Schwester auf der Station von Mitpatienten benachrichtigt. Sie findet den Patienten mit einem starken **Hustenreiz** und der Klage über **Luftnot** vor. Er ist blassgrau, unruhig und hat leicht **bläuliche Lippen**. Der Blutdruck beträgt 180/110 mmHg, die Herzfrequenz liegt knapp über 150 Schläge/Minute. Beim Anschluss des Pulsoxymeters fällt eine O₂-Sättigung von **nur 55 %** auf.

Der hinzu gerufene Stationsarzt auskultiert bronchovesikuläres

Atmen, Atemgeräusche auf beiden Thoraxseiten und kontinuierliche tieffrequente Rasselgeräusche. Er findet kein Hautemphysem und mäßig gestaute Halsvenen. Der Klopfeschall an beiden Thoraxhälften ist nicht seitenunterschiedlich. Die Blutgasanalyse ergibt einen CO₂-Partialdruck von 5,2 kPa und einen pH von 7,49.

Unter sofortiger **O₂-Gabe** lässt sich lediglich eine O₂-Sättigung von 72 % erreichen. Der Patient wird ohne Verzug auf die benachbarte Intensivstation verlegt. Bereits auf dem Transport treten **massive Blutdruckabfälle** auf (Werte unter 80 mmHg systolisch). Bei Ankunft auf der Intensivstation wird der Patient **intubationspflichtig**.

Akutphase Intensivstation

Kurzfristig muss der Patient **reanimiert** werden, da ein messbarer Blutdruck trotz laufender Druckinfusion nur noch mit einer Adrenalin-Injektion erzielt werden kann. Differenzialdiagnostisch wird eine Thoraxaufnahme im Bett zum **Ausschluss eines Pneumo- bzw. Spannungspneumothorax** durchgeführt sowie ein **EKG** abgeleitet. Gleichzeitig wird neben einem Blutbild sowie arterieller und zentralvenöser Blutgasanalyse eine Bestimmung der **D-Dimere** angeordnet. Auf der Röntgenthoraxaufnahme ist weder ein Pneu noch eine akute Infiltration bzw. Verschattung erkennbar. Im EKG zeigt sich neben einem neu aufgetretenen inkompletten Rechtschenkelblock und einer **Sinustachykardie** keine Besonderheit gegenüber den Vor-EKGs.

Innerhalb der nächsten fünf Minuten wird der Patient **erneut** massiv hämodynamisch instabil und muss mechanisch **reanimiert** werden. Eine Druckinfusion von 250 ml hypertoner Kochsalzstärkelösung (Hyper-HAES®) stabilisiert für kurze Zeit den Blutdruck auf Werte um 100 mmHg systolisch. In der Blutgasanalyse ist trotz einer 100 %-igen O₂-Beatmung nur eine O₂-Sättigung von 92,6 % erreichbar. Trotz Hyperventilation schwankt der CO₂-Partialdruck zwischen 6,44 und 10,4 kPa in wiederholten Messungen. Der pH-Wert liegt bei 7,28.

Verdacht: Lungenembolie!

Unter dem dringenden Verdacht einer akuten Lungenembolie wird eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt (Abb. 1).

Obwohl nur ein subkostaler Anschnitt möglich ist, zeigen sich ein normal weiter linker Ventrikel und eine gute linksventrikuläre Funktion ohne regionale Kontraktionsstörungen. Der rechte Ventrikel ist auffallend dilatiert. Angedeutet zeigt sich eine paradoxe Septumbewegung, VCI ist gestaut (23 mm), die Lebervenen sind dilatiert. Es findet sich kein hämodynamisch relevanter Perikarderguss. Der pulmonalarterielle Druck wird auf ca. 50 mmHg eingeschätzt. Der zentralvenöse Druck beträgt etwa 22 mmHg und im inzwischen eingetroffenen Laborbericht werden die D-Dimere mit 9.720 ng/ml angegeben.

Da der Patient sich erneut hämodynamisch verschlechtert und wieder reanimationspflichtig wird, entschließt sich der Intensivarzt ohne

weitere Diagnostik zu dem Versuch einer Lyse.

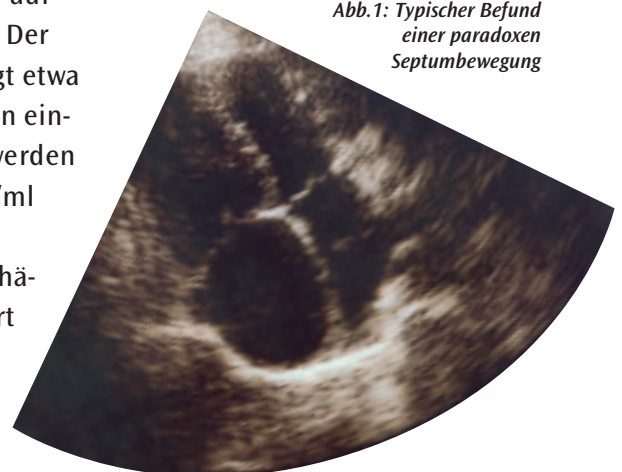
Lysetherapie und akuter Verlauf

Dem Patienten werden 50 mg rt-PA injiziert (entspricht ca. 0,6 mg pro kg KG) und anschließend über einen Perfusor weitere 50 mg über zwei Stunden verabreicht. Unter kurzzeitiger Herzdruckmassage sowie weiterer Volumensubstitution und Katecholamingabe (Kombination aus Dobutamin und Adrenalin) gelingt es, den Patienten innerhalb der nächsten halben Stunde zu stabilisieren. Über die nächsten sechs Stunden bleibt der Patient hämodynamisch jedoch katecholaminpflichtig und bedarf intermittierend einer weiteren Zufuhr von Adrenalin und Volumensubstitution. Der ZVD sinkt auf Werte von 16 mmHg. Im Bereich der Punktionsstelle des zentral-venösen Zuganges bildet sich ein faustgroßes Hämatom. Ansonsten zeigen sich keine äußerlichen Blutungen.

Weiterer Verlauf

Innerhalb der nächsten Tage bleibt der Patient beatmungspflichtig. Im Bereich des rechten Mittel- und Unterlappens zeigen

Abb. 1: Typischer Befund einer paradoxen Septumbewegung



sich Infiltrationen, die sich radiologisch im Mittelfeld auch als ausgebildete **segmentale Infarktpneumonie** deuten lassen. Sonographie und Phlebographie ergeben keine Hinweise auf periphere venöse Thrombosen.

Der Patient lässt sich hämodynamisch gut stabilisieren und ist nicht mehr katecholaminpflichtig. Unter entsprechender Antibiotikatherapie und kontinuierlicher intravenöser Heparinisierung von 500 Einheiten pro Stun-

de kann der Patient sechs Tage nach dem Ereignis extubiert werden. Im weiteren Verlauf erholt er sich sukzessive und kann anschließend in die Rehabilitation verlegt werden.

Prof. Dr. med. D. M. Albrecht, Dresden

Zum aktuellen Fall

Hintergründe zur Lungenembolie

Eine Venenthrombose ist die häufigste Ursache für eine Lungenembolie. Grundsätzlich gilt noch immer, was Virchow schon vor mehr als 100 Jahren postulierte. Drei Faktoren fördern die Entstehung: eine lokale Gefäßwandläsion, eine Hyperkoagulabilität und eine Störung des Blutflusses. Heute geht man davon aus: Einige Patienten mit Lungenembolie besitzen eine vererbte Prädisposition, die klinisch bei Stresssituationen wie Operation und Trauma manifest wird. Doch ist diese Prädisposition nicht die einzige Voraussetzung für die Entstehung einer Lungenembolie.

Im Vordergrund: Die Hyperkoagulabilität

Neben Gefäßwandveränderungen und Zirkulationsstörungen bei verschiedensten Grunderkrankungen/Risikofaktoren (Diabetes mellitus, Hypertonus, Varizen, Rauchen etc.) ist die Hyperkoagulabilität als wesentlicher Auslöser einer Lungenembolie hervorzuheben. Ihr liegt ein multifaktorielles Geschehen zugrunde. Es wirken angeborene und er-

worbene (endogene und exogene) Stimuli zusammen¹.

Erbliche Prädispositionen

Am häufigsten scheint eine erbliche Resistenz gegen das aktivierte Protein C (aPC) als endogenes antikoagulatorisches Protein zu sein. Sie ist verbunden mit einer Einzelpunkt-Mutation auf dem Faktor-V-Gen – nach dem Ort der Entdeckung Faktor-V-Leiden genannt. Einzelpunkt-Mutation bedeutet: In der DNA ist nur ein Baustein (Nukleotid) ausgetauscht, in diesem Falle Arginin durch Glutamin an Position 506. Mutationen am Prothrombin-Gen bedingen hingegen höhere Prothrombinspiegel (Faktor-II, Vorstufe des Thrombins). Sie haben ein etwa doppelt erhöhtes Risiko für venöse Thrombosen zur Folge.

Seltenere vererbte Gerinnungsstörungen mit erhöhtem Risiko der Hyperkoagulabilität sind z. B.:

- Mangel an Antithrombin III
- Mangel an Protein C
- Mangel an Protein S^{1,2}

Die oben genannten Mangelzustände können ebenso erworben sein, z. B. durch Lebererkrankungen, Verbrauchskoagulopathien, Sepsis, Heparintherapie etc.

Exogene und endogene Faktoren

Typische **exogene Ursachen** einer Hyperkoagulabilität sind:

- Kontakt mit Fremdoberflächen (extrakorporale Zirkulation, Gefäßimplantate)
- Infektion
- Intoxikation
- Operation
- Schock
- Trauma
- Verbrennung
- Fehltransfusion

Die **endogenen Ursachen** sind vielfältig. Sie reichen z. B. vom diabetischen Koma über Hämostasedefekte, Leberfunktionsstörungen, Malignome, Pankreatitis, geburtshilfliche Komplikationen bis zur Herzinsuffizienz.

Im Brennpunkt: Die Phlebothrombose

Die Inzidenz der tiefen Phlebothrombose beträgt ca. 1/1000 pro Jahr und stellt somit ein häufiges Krankheitsbild dar. Meist bildet sich ein Initialthrombus in den unteren Extremitäten. Diese bevorzugte Lokalisation bestätigt

die pathophysiologische Bedeutung eines gestörten Blutflusses. Typische Ursachen für tiefe Phlebothrombosen zeigt Tabelle 1. 95 % der in die Lunge embolisierenden Thromben stammen aus den tiefen Becken- und Beinvenen, die verbleibenden 5 % aus Armvenen, Nierenvenen oder intrakardialen Thromben im rechten Herzen. In Deutschland schätzt man die Zahl der symptomatischen Lungenembolien auf jährlich 200.000 Fälle. Mindestens 10 % davon verlaufen tödlich. Nur 29 % der autoptisch gefundenen Lungenembolien werden zuvor klinisch diagnostiziert².

Vom Thrombus zum Embolus

Eine Hyperkoagulabilität kann sich als lokale Thrombusbildung außer im venösen auch im arteriellen System manifestieren. Klinisch wird daher unterschieden zwischen venösen Thrombosen (mit der Komplikation Lungenembolie) und arteriellen Throm-

bosen (mit Embolien in anderen Organen wie z. B. der ischämische Insult als Komplikation von Vorhofflimmern).

Löst sich ein Thrombus ins Gefäßsystem, wird er begrifflich zum Embolus (griech: embole = hineindringen). Besonders gefährlich sind frische Thromben, da sie noch nicht so gefestigt sind und einen hohen Anteil lockeren Materials besitzen.

Bei der Lungenembolie dringt der Embolus aus dem venösen System über das rechte Herz in die Lungenarterie. Das Ausmaß des nicht-perfundierten Lungenareals hängt von der Größe und Lokalisation des okkludierenden Embolus in der Lungenstrombahn ab. Von diesem Ausmaß wird auch das klinische Bild bestimmt.

Makrohämodynamik und Gasaustausch

Kleinere Verschlüsse in der Lungenstrombahn können einen erhöhten Sympathikotonus mit systemischer Vasokonstriktion bewirken. Über eine Zunahme des venösen Rückstromes und somit eine erhöhte Vordehnung kann das Herzzeitvolumen (HZV) sogar steigen.

Bei **ausgeprägteren Embolien** jedoch hat die Erhöhung des pulmonal-vaskulären Widerstandes (PVR) gegenteiligen Effekt. Der erhöhte PVR entsteht neben dem mechanischen Verschluss auch durch Vasokonstriktion aufgrund der Freisetzung neurohumoraler Transmitter (z. B. Serotonin). Die Nachlast für das rechte Herz steigt. Das rechtsventrikuläre Schlagvolumen nimmt ab. Durch rechtsventrikuläre Druckerhöhung wölbt sich das interventrikuläre Septum trotz der höheren Drücke

im linken Herzen immer wieder in den linken Ventrikel (paradoxe Septumbewegung). Dies ist durch den Zeitversatz von Systole und Diastole zwischen rechtem und linkem Herzen erklärt. Letztlich sinken die Füllung des linken Ventrikels und die linksventrikuläre Vorlast. Das HZV nimmt ab. Eine **massive Lungenembolie** führt zum drastischen Druckanstieg mit Rechtsherzinsuffizienz. Der plötzliche Abfall des HZV verursacht einen akuten Druckabfall im großen Kreislauf. Bei nicht vorgeschädigter Lunge führt ein Verschluss von 60 bis 70 % der Lungenstrombahn meist innerhalb von Minuten zum Tode. Bei Vorschädigung reicht schon ein wesentlich geringeres Ausmaß. Der alveoläre Totraum wird je nach Ausmaß der verlegten Gefäßabschnitte entsprechend erhöht. Durch Reduktion der Gasaustauschfläche kommt es zum gestörten CO₂-Transfer. Es besteht ein Rechts-Links-Shunt. Eine reflektorische Stimulation der Chemorezeptoren hat oft eine alveoläre Hyperventilation zur Folge. Durch Bronchokonstriktion wird der Atemwegswiderstand erhöht. Schließlich kann die Compliance der Lunge durch Ödembildung, Verlust an Surfactant oder durch Lungenblutung vermindert sein.

Auswirkungen auf das Myokard

Die gesteigerte myokardiale Arbeit hat einen erhöhten Sauerstoffbedarf zur Folge. Es besteht meist ein Missverhältnis zwischen Angebot und Bedarf. Durch eine erhöhte Wandspannung des rechten Ventrikels ist eine Kompression der rechten Koronararterie möglich. Der Abfall der linksventrikulären Auswurfsleistung bedeutet

TAB. 1: URSACHEN TIEFER PHLEBOTHROMBOSEN MIT HÄUFIGKEIT

Operation	15–25 %
Unbekannte Ursache	15–25 %
Schwangerschaft, Wochenbett	6–15 %
Hormonbehandlung	5–10 %
Trauma	5–10 %
Immobilisation	5–10 %
Körperl. Anstrengung	5–10 %
Malignome	3– 6 %
Venenkatheter	0– 4 %
Oberflächliche Thrombophlebitis	0– 3 %

Tabelle 1: Modifiziert nach Hiller E, Riess H¹

ebenfalls eine verminderte Perfusion der Koronarien. Alles zusammen kann schließlich eine Ischämie bis hin zum Infarkt auslösen.

Klinik

Am häufigsten imponieren klinisch Dyspnoe und Tachypnoe. Typisch für kleinere, pleuranahe Embolien sind pleurale Schmerzen, Husten oder Hämoptysen. Verdächtig sind zudem Tachykardie, subfebrile Temperaturen, erweiterte Halsvenen und ein betonter zweiter Herzton über der Pulmonalklappe. Dyspnoe, Synkopen, Hypotonie und Zyanose erhärten den Verdacht auf eine massive Lungenembolie. Die Symptome können denen einer koronaren Herzkrankung entsprechen: Unruhe, Angst, „Angina pectoris“, Schweißausbruch. Somit kann eine lebensbedrohliche Lungenembolie übersehen werden. Differenzialdiagnostisch kommen z. B. in Frage:

- Myokardinfarkt
- Pneumonie
- COPD (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
- Herzvitien
- Asthma
- Perikarditis
- primäre pulmonale Hypertonie
- Rippenfraktur und Pneumothorax³

Das richtige diagnostische Vorgehen ist für die Prognose von entscheidender Bedeutung.

Diagnostik

Bevor es um die Frage Lungenembolie geht, muss das diagnosti-

sche Augenmerk der tiefen Beinvenenthrombose als potenziellen Auslöser gelten. Hierfür gibt es körperliche Untersuchungsmethoden, die mit typischen Schmerzen beantwortet werden und Druckschmerzpunkte de-couvrieren. Die Phlebothrombose muss durch entsprechende Prophylaxe verhindert oder rechtzeitig adäquat therapiert werden.

Gerinnungsparameter ...

Bei Blutuntersuchungen muss man unterscheiden zwischen der Diagnostik bei Verdacht auf Lungenembolie und genereller Aufdeckung einer Hyperkoagulabilität.

... bei akuter Embolie ...

Bei akuter Lungenembolie sind die quantitativen Plasmaspiegel des D-Dimers im ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) bei über 90 % der Patienten erhöht (>500 ng/ml). Dies ist erklärt durch plasminvermittelte Spaltung des Fibrins als Zeichen einer kompensatorischen, klinisch aber insuffizienten endogenen Thrombolyse. Ein Latex-Agglutinin-Test auf D-Dimere ist kostengünstiger, aber weniger sensitiv. Ist er normal, sollte ein ELISA-Test folgen. Aber es muss bedacht werden: Beide Tests sind nicht spezifisch für eine Lungenembolie. Erhöhte Spiegel werden auch bei systemischen Erkrankungen, Myokardinfarkt und Sepsis gefunden³.

... und bei Hyperkoagulabilität

In Speziallabors können vor allem die aPC-Resistenz- und die AT-III-Bestimmung durchgeführt werden. Das Thromboserisiko ist bei Wer-

ten unter 70 % der Norm erhöht. Das Protein C (PC) hemmt die prokoagulatorische Aktivität der Faktoren Va und VIIIa. Protein S (PS) ist ein Kofaktor für aktiviertes Protein C (aPC). Ein Mangel von PC und PS erhöht das Thromboserisiko weniger stark als Antithrombin.

Weitere Diagnostik

Die **Blutgasanalyse** gilt heute nicht mehr als zuverlässig für den Nachweis einer Lungenembolie³. Dennoch sollte sie zur Verlaufskontrolle durchgeführt werden. Meist besteht bei hämodynamisch wirksamer Embolie eine Hypoxämie und Hypokapnie. Das **EKG** kann folgende typische Zeichen zeigen: Sinustachykardie, neu aufgetretenes Vorhofflimmern oder -flattern, in Ableitung I eine S-Zacke, in Ableitung V3 eine Q-Zacke und T-Negativierung. Letztere weist in V1 bis V4 auf eine Rechtsherzbelastung hin.

Ein **Thorax-Röntgenbild** ist meist wenig aussagekräftig. Hinweise sind eine herdförmig vermehrte Transparenz sowie erweiterte Pulmonalarterien mit Gefäßabbrüchen oder periphere keilförmige Verdichtungen.

Die **Ventilations-Perfusionsszintigraphie** ist das diagnostisch entscheidende bildgebende Verfahren. Damit lassen sich Perfusionsausfälle nachweisen. Die Embolie kann nur bei Normalbefund ausgeschlossen werden. Oft finden sich unspezifische Veränderungen, die durch weitere Diagnostik bestätigt werden sollten.

Wird mit der **Beinvenensonographie** eine tiefe Beinvenenthrombose (TBVT) nachgewiesen, verhärtet sich bei entsprechender

ABB. 2: DIAGNOSESTRATEGIE
BEI VERDACHT AUF LUNGENEMBOLIE



Symptomatik der Verdacht auf eine Lungenembolie. Mit der **Computertomographie des Thorax** können zentrale Embolien besser als periphere dargestellt werden.

Die **Echokardiographie** ist als nicht-invasive Maßnahme zuverlässig und schnell, z. B. für den Nachweis der Rechtsherzbelastung und der linksventrikulären Füllungszustände.

Die **Pulmonalis-Angiographie** ist zwar invasiv, aber das genaueste Verfahren. Sie gilt als Goldstandard zur Diagnose. Hier lassen sich Emboli von ein bis zwei Millimeter Größe darstellen. Ein zusätzlicher Vorteil der Methode

mit Hilfe spezieller Katheter (Pigtail-Katheter). Wegen des Zeitaufwandes und der Kosten wird das Verfahren jedoch nur angewendet, wenn andere Maßnahmen bei bleibendem Verdacht nicht zur Diagnose geführt haben.

Welches Verfahren wann?

Im Notfall sind auf der Intensivstation folgende Maßnahmen schnell durchführbar: Die Echokardiographie, ein EKG sowie die Blutgasanalyse. Laborchemisch stehen die D-Dimere im Vordergrund. Die Kombination aus verdächtiger Echokardiographie und positivem Befund bei der Bein-

ist die Möglichkeit der Messung hämodynamischer Parameter in der pulmonalen Strombahn. Die Methode ist Voraussetzung für die mitunter indizierte Thrombolyse vor Ort

venensonographie ist beweisend für eine Lungenembolie. Abbildung 2 zeigt schematisch die Diagnosestrategie, wenn es sich nicht um einen Notfall handelt.

Immer nur Thrombus?

Abschließend soll noch daran erinnert werden: Nicht immer ist ein Thrombus Auslöser einer Lungenembolie. Nicht thrombotische Embolien dürfen nicht übersehen werden. Nach stumpfen Traumata und Frakturen größerer Röhrenknochen kann es zu Fettembolien kommen. Ebenso findet man in der Geburtshilfe Fruchtwasserembolien. Tumorteile können in die pulmonale Strombahn versprengt werden. Und last but not least sind Luftembolien möglich – wenn auch selten. pk

Quellen und weiterführende Literatur:

- 1: Hiller E, Riess H: *Hämorrhagische Diathese und Thrombose – Grundlagen, Klinik, Therapie. Ein praxisbezogener Leitfaden für Ärzte und Studierende*, 3. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2002
- 2: Wilkens H, Sybrecht GW: *Erkrankungen des Lungenkreislaufs*. Aus: *Thiemes Innere Medizin*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 2001
- 3: Goldhaber Z, Luck K, Wagner U: *Lungenembolie*. In: *Harrisons Innere Medizin* 2, 15. Auflage, ABW-Wissenschaftsverlag, 2003

Thrombolysetherapie der Lungenembolie

Die unbehandelte akute Lungenembolie weist eine hohe Letalität (ca. 30 %) auf. Diese ist durch die heute übliche umgehende Antikoagulation wesentlich zu senken. Betrachtet man alle Lungenembolien, so beträgt die Letalitätsrate mit suffizienter Antikoagulation lediglich 1 bis 3 %.

Heparin

Die Behandlung kann mit niedermolekularem Heparin ebenso effektiv durchgeführt werden wie mit Standardheparin. Dies ist daher oft ambulant möglich. Trotz dieser Ergebnisse bleibt die Prognose der Patienten mit

schwerer Lungenembolie unter alleiniger Antikoagulation schlecht. Bei einer Verlegung der Lungenstrombahn ab ca. 50 % kommt es, je nach bestehender Vorbelastung des Patienten, zu einer hämodynamischen Beeinträchtigung (siehe Abschnitt Diagnostik).

In dieser Situation können Akutmaßnahmen ergriffen werden, um den Thrombus rasch wieder zu beseitigen. Hierzu sind folgende Möglichkeiten gegeben:

- 1. Embolektomie
- 2. Katheterfragmentierung
- 3. Thrombolyse

Embolektomie

Die Embolektomie zur Behandlung einer Lungenembolie wurde erstmals 1908 von TRENDELENBURG beschrieben. Insgesamt wurde diese logistisch aufwändige (Herz-Lungenmaschine notwendig) und sehr eingreifende Maßnahme in letzter Zeit selten eingesetzt. Bei den publizierten Erfahrungen handelt es sich häufig um extrem kritische Patienten, die unter Reanimationsbedingungen oder im Schock behandelt wurden. Die größte publizierte Zahl an Fällen sind 96 in Paris embolektomierte Patienten. Damit machten sie ca. 3 % der im Berichtszeitraum behandelten akuten Lungenembolien aus. Die Letalität lag bei ca. 40 %. Aktuelle Daten aus Boston legen nahe: Durch eine sorgfältige Patientenauswahl kann bei standardisierter Operationstechnik die Letalität auf 10 % gesenkt werden. Allerdings waren diese Patienten zum größten Teil nicht im Schock. Insgesamt ist wegen der hohen Letalität und der guten Ergebnisse der Thrombolysetherapie die Thrombektomie bei Patienten mit massiver Lungenembolie weitgehend durch die Thrombolysetherapie verdrängt worden.

Katheterfragmentierung

Über die Fragmentierung eines pulmonalen Embolus mittels eines Katheters im Rahmen einer Pulmonalisangiographie – zum Teil kombiniert mit einer Thrombolysetherapie – ist im wesent-

lichen in kleineren Fallserien berichtet worden.

Thrombolyse

Da es sich bei der Lungenarterienembolie um einen fibrinhaltigen Thrombus handelt, liegt es nahe, die Auflösung desselben durch ein Thrombolytikum zu versuchen. Drei verschiedene Thrombolytika stehen hierbei zur Verfügung:

- Streptokinase
- Urokinase
- Rekombinanter Gewebetyp Plasminogenaktivator (rt-PA)

Die Erfahrungen mit **Streptokinase** zur thrombolytischen Therapie der akuten Lungenarterienembolie beruhen auf mittlerweile 30 Jahren. Streptokinase kann allerdings allergische Reaktionen aus-

lösen. Ihre Effektivität kann durch das Vorhandensein von Antikörpern vermindert sein, zu deren Neutralisierung eine zusätzliche Initialdosis von 250.000 I.E. empfohlen wird.

Urokinase und das **rekombinant** hergestellte **t-PA** sind demgegenüber zwar nicht allergen, ein Blutungsrisiko (die Hauptnebenwirkung der Thrombolytika) besteht jedoch bei allen drei genannten Substanzen in etwa gleicher Höhe.

Bisherige Erfahrungen

Welche Erfahrungen mit der Thrombolysetherapie bei akuter Lungenembolie gibt es? Zwar sind mittlerweile einige Studien zur Lysetherapie publiziert, schwierig bleibt die Identifikation geeigneter Patienten. Gerade da die Ergebnisse der alleinigen Antikoa-

ABB. 3: THERAPIESCHEMA



gulation so gut sind, muss berücksichtigt werden: In einigen Studien (z. B. UPET und USPET) wurden **stabile Patienten** einer Thrombolyse unterzogen, die mit einer Antikoagulation ebenso gut behandelbar gewesen wären. Bei diesen Patienten kann zwar eine schnellere Lyse des Thrombus im Vergleich zur körpereigenen Fibrinolyse beobachtet werden. Ob dies sich jedoch in einem langfristigen Überlebensvorteil niederschlägt, bleibt unklar.

Bei Patienten mit submassiver Lungenembolie (Zeichen der Rechtsherzbelastung, hämodynamisch stabil, jedoch ohne Risikofaktoren für eine Blutungskomplikation) zeigte eine randomisierte Studie, dass durch die zusätzliche Gabe von rt-PA die Notwendigkeit der Therapieeskalation (meist zusätzliche Lysetherapie) in der Heparin-Gruppe häufiger war. Die Letalität wurde durch die Kombinationstherapie nicht gesenkt.

Wenig Zweifel besteht heute zum Einsatz der Thrombolyse bei Patienten mit hämodynamisch instabiler Lungenembolie. Die Evidenz beruht allerdings lediglich auf Fallserien, in denen eine rasche Auflösung des Thrombus und Verbesserung der Hämodynamik beschrieben wurde.

Kontrollierte randomisierte Studien zum Einsatz einer Thrombolyse vs. einer alleinigen Antikoagulation existieren nicht. Obwohl formal eine Senkung der Letalität der massiven Lungenembolie durch die Lysetherapie bisher nicht gezeigt werden konnte, besteht jedoch Konsens: Patienten mit hämodynamisch instabiler

Lungenembolie sollten eine Thrombolyse erhalten. Die Kontraindikationen, die generell bei einer Lysetherapie beachtet werden sollten (z. B. bekannte Blutungsneigung, operative Eingriffe in letzter Zeit, Beeinflussung der Blutgerinnung durch Medikamente) sind bei einer lebensbedrohenden Lungenembolie oft als relative Kontraindikationen anzusehen. Nutzen und Risiko müssen im Einzelfall gegeneinander abgewogen werden.

Welches Thrombolytikum?

Grundsätzlich ist eine kurzzeitige intensiv dosierte Therapie sinnvoll, um einen möglichst raschen Erfolg zu erreichen. Vergleichende Untersuchungen zu den einzelnen Thrombolyse-Schemata in der oben aufgeführten Indikation gibt es nur wenige. Daten aus den USPET-Studien haben jedoch gezeigt: Bei der Thrombolyse der nicht massiven Lungenembolie gibt es keinen Unterschied zwischen der Effektivität von Streptokinase oder Urokinase.

Die Erfolge von rt-PA in der Thrombolyse des Myokardinfarkts haben auch zu Studien bei der Lungenembolie geführt. Wiederum sind allerdings vorwiegend Patienten mit nicht massiver Embolie behandelt worden.

Der rt-PA führt zu einer rascheren initialen Lyse des Thrombus. Allerdings ist schon nach einer Stunde im Vergleich zu Streptokinase kein Vorteil bezüglich der Hämodynamik mehr festzustellen. Insgesamt ist daher die Frage offen, welches Thrombolytikum zur Therapie der massiven Lungenembolie eingesetzt werden

soll. Die früher übliche Lysetherapie über 12 bis 24 Stunden wurde heute zugunsten einer Kurzzeitlyse (1 bis 2 Stunden, evtl. kombiniert mit einem initialen Bolus) oder einer reinen Boluslyse verlassen. Die Dosierungen betragen dabei für rt-PA 100 bis 120 mg, für Streptokinase ca. 1,5 Mio. Einheiten und für Urokinase ebenfalls ca. 1,5 Mio. Einheiten. Streptokinase ist dabei im Vergleich mit den anderen Thrombolytika das deutlich preisgünstigste. Im Sinne der notwendigen, sehr raschen Behandlung sollten in einer Klinik Festlegungen für ein bestimmtes Thrombolyse-Schema getroffen werden.

Insgesamt erscheint eine Thrombolyse indiziert bei Patienten mit einer lebensbedrohenden massiven Lungenembolie. Die Wahl des Thrombolytikums spielt dabei weniger eine Rolle als die Auswahl geeigneter Patienten.

Prof. Dr. med. H. Ostermann, München

Quellen:

- Goldhaber S Z: Thrombolysis in pulmonary embolism: a debatable indication. *Thromb Haemost* 2001; 86: 444–451
- Agnelli G, Becattini C, Kirschstein T: Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2537–2541
- Konstantinides S, Geibel A, Kasper W: Submassive and massive pulmonary embolism: a target for thrombolytic therapy? *Thromb Haemost* 1999; 82(Suppl.): 104–108
- 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: 1143–1150

Impressum

Schriftleitung:

Prof. Dr. med. D. Michael Albrecht
Prof. Dr. med. Helmut Ostermann

Herausgeber und verantwortlicher Redakteur:

Dr. med. Peter Kohler (pk)

Verlag:

Medi Didac GmbH, Friedrich-Wilhelm-Str. 160, 56077 Koblenz
Tel. (0261) 9730700, Fax (0261) 9730702
E-Mail ask@medi-didac.de, Internet www.medi-didac.de

Redaktion:

Rotraut Flörkemeier
Dr. rer. nat. Benedikta Langenfeld-Oster (bl-o)
Dr. oec. troph. Rita Hermann (rh)

Gestaltung:

Q, Wiesbaden
Druck: Görres Druckerei, Koblenz

Ein Projekt der Aventis Behring GmbH

ISSN 1619-747X

Herausgeber, Autoren und Verlag können keine Gewähr für die Richtigkeit der Angaben zur Medikation und den Dosierungen übernehmen. Der Leser muss sich in eigener Verantwortung, z.B. an Hand von Beipackzetteln und Herstellerunterlagen, kritisch informieren.