Der heutige Stand der fibrinolytischen Therapie

Autor(en): **Koller, F.**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **29 (1973)**

PDF erstellt am: **27.05.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-307958

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

Erste Medizinische Universitätsklinik Basel – Vorsteher: Prof. F. Koller

Der heutige Stand der fibrinolytischen Therapie

F. Koller

Morawitz hat 1932 am Kongress für innere Medizin in Wiesbaden sein Hauptreferat über Thrombose und Embolie mit der resignierten Feststellung geschlossen, dass diese Krankheit nichts von ihrem Schrecken verloren habe! Wenige Jahre später wurde das Heparin in die Therapie eingeführt, Anfang der 40er Jahre folgten die oralen Antikoagulantien. Damit konnten zum mindesten Venenthrombosen bis zu einem gewissen Grad verhütet und bereits bestehende an der Weiterentwicklung verhindert werden. Lungenembolien wurden ebenfalls verhütbar, und bei bereits erfolgter Embolie konnte das Auftreten einer zweiten, vielleicht tödlichen, mit grosser Wahrscheinlichkeit verhindert werden. Etwas weniger regelmässig, aber dennoch statistisch gesichert, erwies sich die Verhütung arterieller Thrombosen. Die Wirkung der Antikoagulantien ist somit in erster Linie eine prophylaktische; die kurative beschränkt sich, wie erwähnt, auf die Arretierung des Thrombuswachstums. Von einer häufigen Wiederauflösung des Thrombus, von einer Restitutio ad integrum, konnte indessen nicht die Rede sein.

Fortschritte in dieser Richtung kamen von ganz anderer Seite. 1761 hatte Morgagni [16] beobachtet, dass das Blut bei plötzlichem Tod flüssig bleibt; 1892 fand Dastre [4], der Schüler und Nachfolger von Claude Bernard an der Sorbonne in Paris, dass normales Plasma die Fähigkeit besitzt, Gerinnsel aufzulösen, ein Vorgang, den er erstmals als «Fibrinolyse» bezeichnete. 1933 machten die amerikanischen Kliniker Tillet und Garner [28] in New York die wichtige Beobachtung, dass Filtrate von Streptokokkenkulturen Plasmagerinnsel sehr rasch zur Auflösung bringen. Die experimentelle Forschung zeigte sodann, dass damit ein körpereigenes fibrinolytisches System aktiviert wird, das dem Gerinnungssystem diametral entgegengesetzt ist.

Trotzdem es sich um zwei antagonistische Systeme handelt, indem die Gerinnung Fibrin bildet, die Fibrinolyse Fibrin zerstört, ist der Mechanismus der beiden auffallend ähnlich (Abb. 1). In beiden wird schliesslich ein proteolytisches Ferment gebildet: Thrombin bzw. Fibrinolysin oder Plasmin. Beide Fermente entstehen aus einer inaktiven Vorstufe, dem Prothrombin bzw. Profibrinolysin oder Plasminogen. Diese Umwandlung wird durch die Ein-

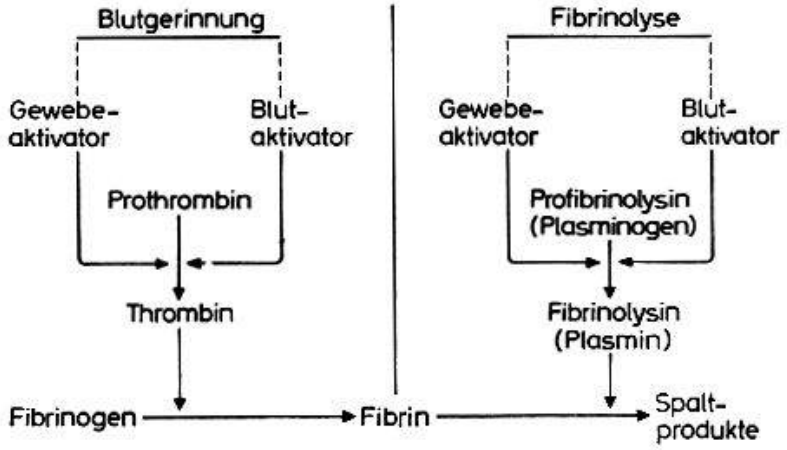

Abb. 1.

wirkung von Aktivatoren ermöglicht, und zwar konnten in beiden Systemen Blutaktivatoren und Gewebeaktivatoren unterschieden werden. Auch die Inhibitoren verhalten sich analog: in beiden Systemen existieren Hemmkörper der proteolytischen Fermente: Antithrombine und Antiplasmine, ebenso Antiaktivatoren.

Das fibrinolytische System kann durch direkt oder indirekt wirkende Wirkstoffe aktiviert werden. Als direkt wirkende kommen nur Streptokinase, ein aus Streptokokken isolierter Wirkstoff, und Urokinase, ein Bestandteil des menschlichen Urins, in Betracht. Die Urokinase besitzt gegenüber der Streptokinase verschiedene Vorteile: Als körpereigene Substanz wirkt sie nicht antigen, verursacht weniger häufig Temperatursteigerungen und zeigt weniger grosse individuelle Unterschiede der wirksamen Dosis. Die für *eine* Behandlung benötigte Urokinase muss aber aus einer Urinmenge extrahiert werden, die von einem normalen Menschen in etwa einem Jahr produziert wird! Es ist daher nicht erstaunlich, dass der Preis, der schon für die Streptokinase sehr hoch ist, für die Urokinase prohibitiv wird.

Das Endprodukt der Aktivierung, das Plasmin (Fibrinolysin), oder eine Mischung von Plasminogen und Streptokinase, wird in der fibrinolytischen Therapie kaum mehr angewandt, da die Wirkung auf den Thrombus in einer Aktivierung in loco des an das Fibringerüst adsorbierten Plasminogens durch Strepto- oder Urokinase zu bestehen scheint (Sherry).

Wenden wir uns nun den *klinischen Ergebnissen* zu, die mit diesen Pharmaka erzielt werden konnten. Ich möchte dabei denselben Weg beschreiten, dem die therapeutische Forschung auf diesem Gebiet in den letzten 20 Jahren gefolgt ist.

Zunächst wurde die Wirkung beim *arteriellen Gefässverschluss der unteren Extremitäten* untersucht, und zwar sowohl beim embolischen wie auch bei dem durch eine Thrombose entstandenen. Arteriographische Untersuchungen haben gezeigt, dass die fibrinolytische Therapie imstande ist, thromboembolische Gefässverschlüsse zum Verschwinden zu bringen, und zwar auch in grossen Arterien (Aorta, A. iliaca) [vgl. 23, 31].

Die Dauer der Lyse hängt ab: 1. vom Intervall zwischen dem Auftreten

des Gefässverschlusses (d. h. dem plötzlichen Schmerz) und dem Beginn der fibrinolytischen Therapie; 2. von der Länge des Thrombus bzw. Embolus. SCHMUTZLER hat an unserer Klinik auf Grund arteriographischer Untersuchungen berechnet, dass in 24 Std. durchschnittlich ein etwa 5–8 cm langer Teil des Thrombus bzw. Embolus aufgelöst werden kann, sofern die Therapie nicht später als 3 Tage nach Beginn der Symptome einsetzt. Die durchschnittliche Dauer der Lyse beträgt nach unserer Erfahrung bei Embolien 2 Tage (Extremwerte: 1½–2½ Tage), bei Thrombosen 3½ Tage (Extremwerte: 3–5 Tage).

Diese relativ lange Dauer bis zur Wiedereröffnung der Strombahn ist zweifellos ein Nachteil, weil damit die Ausbildung der Nekrosen, der Gangrän, nicht in allen Fällen verhütet werden kann. Da die Gefässchirurgie in den letzten Jahren wesentliche Fortschritte erziehlt hat, wird ihr heute beim akuten arteriellen Gefässverschluss allgemein der Vorrang eingeräumt; dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Behebung eines embolischen Verschlusses im allgemeinen keine technischen Schwierigkeiten bereitet, weil das Gefäss meist normal ist, während beim thrombotischen Verschluss, der sich nur in einem veränderten, oft schwer sklerotischen Gefäss ausbilden kann, ein erfahrener Gefässchirurg zugezogen werden sollte.

Es ergibt sich somit folgende Priorität für die Behandlung des akuten arteriellen Verschlusses: 1. Chirurgie, 2. Thrombolyse, 3. Heparin.

Die Kriterien für die Wahl der Behandlung sind folgende: a) Die Embolien eignen sich besonders gut für die chirurgische Behandlung, die Thrombosen – wie erwähnt – nur bedingt; die fibrinolytische Therapie ist dagegen bei letzteren durchaus möglich. – b) Lokalisation des Verschlusses: Distal von der Bifurkation der A. femoralis in die Aa. femorales profunda und superficialis, wird man im allgemeinen der Fibrinolyse, proximal davon, in den grossen Gefässen, jedoch der Chirurgie den Vorzug geben. – c) Ischämiegrad: Je ausgeprägter er ist, je unmittelbarer also die Gefahr der Gangrän, um so dringender die Indikation für die Chirurgie. – d) Lebenserwartung: Ist sie nurmehr gering, so wird man mit einem chirurgischen Eingriff zurückhaltend sein. Zwischen fibrinolytischer und Heparintherapie werden die Intensität der Beschwerden sowie eventuelle Kontraindikationen gegen die Streptokinasebehandlung entscheiden.

Was die Therapie *chronischer arterieller Verschlüsse* anbetrifft, ist es SCHOOP u. Mitarb. [25, 26] gelungen, bereits mehrere Monate alte Gefässobstruktionen und -stenosen ganz oder teilweise mit Streptokinase zum Verschwinden zu bringen. Diese überraschenden Erfolge lassen sich unseres Erachtens nur so erklären, dass der Thrombus, der an einer arteriosklerotisch veränderten Gefässwand haftet, offenbar nicht oder nicht regelmässig organisiert wird und daher der fibrinolytischen Therapie zugänglich bleibt. Damit stimmt die Erfahrung überein, dass nur alte Thrombosen, nicht aber alte Embolien (bei denen die Gefässwand meist intakt ist) lysiert werden können. Die Erfolge sind um so besser, je grösser das Gefäss ist: Thrombosen der Aorta und der A. iliaca können noch nach 3–6 Monaten, solche der A. femoralis höchstens

bis zu 6 Wochen aufgelöst werden. Neben der Wiedereröffnung konnte auch eine Erweiterung stark stenosierter Gefässe in geeigneten Fällen erreicht werden.

Wie reagieren arterielle Gefässverschlüsse anderer Lokalisation, vor allem in den Koronarien, auf die fibrinolytische Therapie? Ist es möglich, mit dieser Behandlung den Koronarthrombus aufzulösen, damit den *Herzinfarkt* ganz oder teilweise zu verhüten und vor allem seine Ausbreitung zu verhindern?

Diese Frage konnte nur durch eine kontrollierte vergleichende klinische Prüfung beantwortet werden, wobei die eine Gruppe Strepto- oder Urokinase erhielt, die andere nicht. Es sind bereits mehrere derartige Prüfungen durchgeführt worden, wovon aber einige zu Kritik Anlass gaben, sei es, dass die Zuteilung der Patienten zu den beiden Gruppen nicht strikte nach den Gesetzen des Zufalls (Randomisierung) erfolgte, sei es, dass die Auswahl und klinische Kontrolle der Patienten zu wünschen übrig liess.

Es wurde daher beschlossen, eine multizentrische[1], einwandfrei kontrollierte, vergleichende klinische Studie durchzuführen, in die insgesamt 338 Patienten mit akutem Herzinfarkt in den Jahren 1969–1972 aufgenommen worden sind.

Die Auswahl der Patienten erfolgte nach strengen diagnostischen Kriterien, ihre Zuteilung zu den beiden Gruppen nach den Gesetzen der Randomisierung. Die eine Gruppe erhielt während 18 Std. Urokinase, die uns freundlicherweise von der Firma Hoffmann-La Roche, Basel, zur Verfügung gestellt worden war, die Kontrollgruppe gleichzeitig Glukose. Nach 18 Std. wurde beiden Gruppen Heparin und Dicumarol verabreicht. Die Behandlung während des Spitalaufenthalts (Intensivpflege) sowie die weitere Kontrolle während eines Jahres in bezug auf Antikoagulantien, klinischen Status und physische Belastbarkeit erfolgte nach einheitlichen Kriterien. Die statistische Analyse zeigte, dass die beiden Gruppen in jeder Hinsicht vergleichbar waren: die Verteilung von Alter, Geschlecht, Übergewicht sowie folgende anamnestische Daten und Komplikationen erwiesen sich als weitgehend gleich: Angina pectoris, frühere Infarkte, Herzinsuffizienz, Hypertonie, Diabetes mellitus, Claudicatio, Herzklappenfehler.

Die Resultate ergaben keine signifikante Beeinflussung der Frühmortalität (d. h. während der ersten 3 Wochen): 27 Todesfälle auf 159 Patienten in der Urokinasegruppe, 22 auf 158 in der Kontrollgruppe. Nach einem Jahr zeigte der Vergleich mit 35 Todesfällen bei 102 (Urokinase) und 28 bei 108 (Kontrolle) ebenfalls keinen signifikanten Unterschied. Einzig die Ekg.-Kontrollen ergaben eine raschere Normalisierung des ST-Segments und eine geringere Ausdehnung der «Nekrosezeichen» bei den mit Urokinase behandelten Patienten.

Ein Teil der Spätresultate nach einem Jahr müssen noch abgewartet werden. Es scheint aber schon jetzt festzustehen, dass die fibrinolytische Therapie die in sie gesetzten Hoffnungen beim frischen Herzinfarkt nicht

---

[1] Es beteiligten sich folgende medizinische Universitätskliniken an der Prüfung: Basel, Glasgow, Leiden, Oslo, Wien, Zürich, Vgl. European Urokinase Trial on Myocardial Infarction: Lancet 1973 (im Druck).

erfüllt hat. Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass in die erwähnte Studie nur Patienten mit diagnostisch einwandfreiem, d. h. vollentwickeltem Infarkt aufgenommen worden sind. Es war somit höchstens eine Verhütung der weiteren Ausdehnung des Infarkts zu erwarten.

Entsprechende, negative Resultate sind von dänischen [9], finnischen [10] und italienischen [5] Autoren erhalten worden.

Diese Resultate schliessen nicht aus, dass man bei Einsetzen der fibrinolytischen Therapie vor Ausbildung der irreversiblen Nekrose, d. h. in den ersten 2–4 Std. [8], eine Wirkung durch Wiedereröffnung der Koronararterien unter Umständen nachweisen könnte.

Andere multizentrische europäische Untersuchungen [21, 24, 1, 7], die zum Teil aus den Jahren 1966 und 1969 stammen, ergaben ein günstigeres Ergebnis in bezug auf die Frühmortalität; ich kann hier auf die Analyse dieser Resultate nicht näher eingehen.

Noch rascher als im Herzen bildet sich eine Nekrose aus bei *Gefässverschluss im Gehirn*. Nach wenigen Minuten ist der Gewebsschaden irreversibel, sofern kein gutausgebildeter Kollateralkreislauf existiert.

Unter ausnahmsweise günstigen Verhältnissen (sofortige Fibrinolyse nach Auftreten des zerebrovaskulären Insults) sind schon ganz vereinzelte erfolgreiche Fälle veröffentlicht worden, auch aus unserer Klinik [27, 2]. Wenn aber eine Nekrose bereits vorhanden ist, was nie mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann, wird die Wiedereröffnung der dazu gehörenden Arterie Blut unter hohem Druck in das malazische Gebiet einströmen lassen und eine schwere Hirnblutung verursachen. Ausserdem ist die Differentialdiagnose zwischen primärer Blutung und Malazie oft schwierig. – Aus diesen Gründen möchten wir von einer fibrinolytischen Therapie bei zerebrovaskulärem Insult abraten.

Die *tiefen Venenthrombosen der Extremitäten* eignen sich wesentlich besser für die fibrinolytische Therapie, weil bei ihnen (ausser bei der Phlegmasia caerulea dolens) eine Gangrän nicht zu befürchten ist, weil infolgedessen für die Wiedereröffnung der Strombahn genügend Zeit vorhanden ist, auch wenn dazu 5–7 Tage benötigt werden. *Die akuten tiefen Venenthrombosen* stellen daher heute unseres Erachtens die *Hauptindikation für die fibrinolytische Therapie* dar.

Tabelle 1 orientiert über die Resultate dieser Behandlung an unserer Klinik, über die Kollege SCHMITT ausführlich berichtet hat [15, 17]. Unser angiologisches, gerinnungsphysiologisches und radiologisches Team hat auf diesem Gebiet eine gewisse Pionierarbeit geleistet, indem es heute über eine Erfahrung mit über 100 Lysen bei tiefen Beinvenenthrombosen verfügt. Das Alter der Thrombosen kann oft nicht genau ermittelt werden. Bis 6 oder 7 Tage alte Thrombosen sind einer Lyse durchaus zugänglich, oft auch noch ältere (2–3 Wochen alte).

Gewiss kann die unmittelbar lebensbedrohliche Komplikation der venösen Thrombose, die Lungenembolie, ebensogut mit Heparin verhütet werden; das postthrombotische Syndrom, die chronisch venöse Insuffizienz, kann

Tabelle 1
Beinvenenthrombose (phlebographische Ergebnisse)

	Streptokinase (73 Patienten)	Heparin (27 Patienten)
Voller Erfolg	45%	0%
Partieller Erfolg	25%	7%
Keine Änderung	29%	89%
Verschlimmerung	1%	4%

jedoch nur durch Fibrinolyse oder chirurgische Intervention vermieden werden und auch damit nicht in allen Fällen[2]. Wir geben der Fibrinolyse gegenüber der chirurgischen Behandlung den Vorzug, trotzdem uns ein sehr erfahrener Gefässchirurg zur Seite steht, weil die Lyse doch weniger eingreifend ist und weil man bessere Chancen hat, damit die Venenklappen funktionstüchtig zu erhalten. Eine Ausnahme bilden die bereits erwähnte Phlegmasia caerulea dolens, bei der eine rasche chirurgische Behebung der Venenverschlüsse wegen der Gangrängefahr dringend notwendig ist, sowie die Thrombose der meist klappenlosen Vv. iliacae communis und externa, allerdings nur dann, wenn sie auf die erwähnten Venen beschränkt ist, was nach unserer Erfahrung selten zutrifft, da sie meist die Fortsetzung einer Femoralvenenthrombose darstellt.

Entscheidend für den Wert der Behandlung sind die phlebographisch verifizierten Spätresultate. Die bisher vorliegenden Ergebnisse nach 2–7 Jahren sind um so besser, je proximaler der Verschluss lag. Bei Thrombosen auf der Höhe der Einmündung der V. saphena in die V. femoralis ist die Prognose günstiger als bei Thrombosen des Unterschenkels oder der Kniegegend: die Zahlen sind jedoch noch zu gering, um definitive Schlüsse zu erlauben.

Es stellt sich naturgemäss die Frage, ob sich der Aufwand der fibrinolytischen Therapie bei der tiefen Venenthrombose lohnt. Eine Behandlung, die – wie erwähnt – oft 5–7 Tage dauert, kommt auf mehrere Tausend Franken (im allgemeinen 3000–6000 Franken) zu stehen. Berücksichtigt man aber, wieviel Kosten durch die Verhütung des postthrombotischen Syndroms erspart werden, so erscheint der Preis für die fibrinolytische Behandlung nicht übersetzt.

Beispiel: Ein 30jähriger Mann erkrankt nach einer Meniskusoperation an einer tiefen Beinvenenthrombose, die nicht behandelt wird. 2 Jahre später tritt bereits ein Ulcus cruris auf, das immer wieder rezidiviert und den Patienten zur Unterbrechung seiner Arbeit zwingt. Zwischen 1962 und 1970 ist er 100% arbeitsunfähig während 556 Tagen, 50% arbeitsunfähig während 79 Tagen, 20% arbeitsunfähig während 1475 Tagen. Die Leistungen der Versicherung belaufen sich während dieser Periode auf Heilungskosten Fr. 9476.– + Rente Fr. 41 676.– = Fr. 51 152.–. Die Gesamtkosten entsprechen nach 8 Jahren etwa dem 10fachen einer fibrinolytischen Behandlung!

[2] Fibrinolyse sowohl wie Chirurgie (in erfahrenen Händen) sind in etwa der Hälfte der Fälle erfolgreich.

Wesentlich für die Beurteilung ist auch die Tatsache, dass wir in zunehmendem Masse junge Frauen mit Venenthrombosen (und Lungenembolien) zur Behandlung erhalten, bei denen die Wiedererlangung der vollen Arbeitsfähigkeit von grösster Bedeutung ist, und bei welchen in erster Linie Ovulationshemmer als Ursache in Betracht kommen.

Bei der *Lungenembolie* scheinen günstige Voraussetzungen für eine wirksame fibrinolytische Therapie vorzuliegen. Die Emboli entsprechen in der Regel einem frisch angelagerten Teil des Venenthrombus, die Gefässwand ist an der Stelle des Verschlusses meist normal, d. h. nicht schwer sklerotisch verändert, und der Infarkt, sofern er sich schon ausgebildet hat, ist in der Regel reversibel.

Es liegen bis heute erstaunlich wenig einwandfrei kontrollierte klinische Prüfungsresultate vor. Die grösste diesbezügliche Untersuchung an 160 Patienten von 16 Kliniken stammt aus den USA und wurde mit Urokinase durchgeführt (die eine Gruppe erhielt während der ersten 12 Std. Urokinase, die andere Heparin, anschliessend wurden beiden Heparin und orale Antikoagulantien verabreicht).

Für die Beurteilung des Behandlungserfolges wurden folgende Parameter herangezogen: die pulmonale Arteriographie, die Lungen-Perfusions-Szintigraphie, die Hämodynamik (Druckmessung im rechten Vorhof, im rechten Ventrikel und in der A. pulmonalis).

24 Std. nach Beginn der Behandlung war – wie aus Tabelle 2 hervorgeht – die Besserung der Befunde aller drei Parameter in der Urokinasegruppe deutlicher ausgeprägt als in der Heparingruppe. Trotz dieser Differenz ergab die Frühmortalität (während der ersten 2 Wochen) keinen signifikanten Unterschied der beiden Gruppen (7 Todesfälle in der Heparin-, 6 in der Urokinasegruppe). Die Perfusions-Szintigraphie, die nach 24 Std. eine deutliche Überlegenheit der Urokinase gegenüber Heparin zeigte, liess bereits nach 5 Tagen keinen Unterschied in der Wirkung der beiden Pharmaka mehr erkennen, ebensowenig nach 1 Jahr. Es stellt sich allerdings die Frage, ob die 12 Std. dauernde Urokinaseinfusion nicht zu kurz bemessen war.

Miller u. Mitarb. [15] in England haben Streptokinase während 72 Std. infundiert, zusammen mit Kortisol, und wiederum mit Heparin verglichen. Die Zahl der Patienten war auf 23 beschränkt (Tab. 3). Die Beurteilung der therapeutischen Wirkung erfolgte auf Grund der Arteriographie und der Hämodynamik. Für erstere wurde je nach Zahl und Grösse der verschlossenen Äste der A. pulmonalis ein Index des Schweregrades berechnet. Nach 72 Std. betrug die Besserung dieses Index 60% in der Streptokinase- und nur 9% in der Heparingruppe. Auch der Druck in der A. pulmonalis nahm unter Streptokinase stärker ab (um 35%) als unter Heparin (um 14%). Keiner der Patienten starb während der Beobachtungszeit; dagegen verschlimmerte sich der Zustand von 2 mit Heparin allein behandelten Patienten derart, dass beim einen auf Streptokinase gewechselt, beim andern eine erfolgreiche operative Entfernung des Embolus durchgeführt wurde. – Spätresultate werden nicht angegeben.

Tabelle 2
Therapie der Lungenembolie: Besserung nach 24 Std. (National Cooperative Trial [3])

	Urokinase	Heparin
Arteriographie[1]	53%	9%
Szintigraphie[2]	22%	8%
Hämodynamik[3]	++	+

[1] Zahl der Patienten: mittlere Besserung oder mehr (beste Resultate bei massiver Embolie).
[2] Verschwinden der initialen Läsion.
[3] Druck: rechter Vorhof, rechter Ventrikel, A. pulmonalis.

Tabelle 3
Therapie der Lungenembolie: Besserung nach 72 Std. (nach MILLER et al. [15]

	Streptokinase	Heparin
Arteriographie (nach Index des Schweregrades, Mittel)	60%	9%
Hämodynamik (systolischer Druck A. pulmonalis)	–35%	–14%

Die erwähnten und einige weitere Mitteilungen [11] lassen die fibrinolytische Therapie der Lungenembolie, besonders der schweren, als einen möglichen Fortschritt gegenüber der bisherigen Heparinbehandlung bewerten. Die Abgrenzung der Indikation der fibrinolytischen Behandlung gegenüber der Heparintherapie einerseits, der chirurgischen Intervention anderseits ist aber noch keineswegs klargestellt. Über weitere Indikationen, wie Augenaffektionen (Zentralvenenthrombose, Hyphema), Priapismus usw., liegen noch zu wenig kontrollierte Untersuchungen vor, als dass ein Urteil gefällt werden könnte.

Welches sind die unerwünschten *Nebenwirkungen der fibrinolytischen Therapie?* Die Streptokinase verursacht bei der Mehrzahl der Patienten *Fieber* (oft über 38°), wenn sie mit Kortikosteroiden kombiniert wird. Hochgereinigte Urokinase bewirkt dagegen meist keine oder nur ganz geringe Fieberreaktion.

Paradoxerweise verursacht die fibrinolytische Therapie – offenbar durch direkte Reizung der Venenwand – nicht selten harmlose oberflächliche *Phlebitiden*, die am besten mit Umschlägen (essigsaure Tonerde) oder Diadynamic behandelt werden.

Eine *Lungenembolie* als Komplikation der fibrinolytischen Therapie kommt seltenerweise bei der Behandlung der akuten tiefen Beinvenenthrombose vor. Durch die Lyse kann ein Teil des Thrombus offenbar abgelöst und verschleppt werden. Die Embolien sind jedoch nicht häufiger als bei der Heparin- oder der chirurgischen Therapie. Bei bereits erfolgter Lungenembolie stellt die Heparin- und Streptokinasetherapie die beste Sicherung gegen weitere Embolien dar. Der Schutz ist aber nicht absolut: In der oben-

erwähnten amerikanischen Studie mit 160 Patienten wurden rezidivierende Lungenembolien während der ersten 2 Wochen in 19% der mit Heparin behandelten und in 15% der mit Urokinase behandelten festgestellt. Diese unter Antikoagulation oder Fibrinolyse auftretenden Lungenembolien wurden im allgemeinen (mit einer Ausnahme) gut vertragen. Bei Embolien in den grossen Kreislauf, die von Thrombosen im Herzen, vor allem in flimmernden Vorhöfen ausgehen, besteht die Gefahr, dass sich unter der Fibrinolyse weitere Emboli ablösen. Das ist ein weiterer Grund, bei peripheren arteriellen Embolien der chirurgischen Behandlung den Vorrang einzuräumen.

Die bei weitem wichtigste Nebenwirkung ist die *Blutung*. Sie tritt vor allem auf an den Einstichstellen intravenöser und besonders intraarterieller, aber auch intramuskulärer Injektionen sowie in Operationswunden, die vor weniger als 7–10 Tagen gesetzt wurden. Bei den hämodynamischen Messungen (mit Katheter) der Lungenemboliestudie aus den USA wurden häufig Blutungen festgestellt: Bei 45% der Patienten, die Urokinase oder Streptokinase und bei 27% derjenigen, die Heparin erhielten. Keine der Blutungen war letal; auch wir hatten unter mehr als 500 Behandelten glücklicherweise keinen Todesfall durch Verblutung zu beklagen.

Aus den Blutungszwischenfällen ergeben sich die *Gegenindikationen für die fibrinolytische Therapie:* sie umfassen sämtliche Kontraindikationen der Antikoagulantien[3] und zusätzlich: 1. chirurgische Interventionen, die weniger als 7–10 Tage zurückliegen; 2. Arterienpunktionen und intramuskuläre Injektionen (letztere auch bei den Antikoagulantien); 3. hohe Antistreptokinasetiter (über 200 E/ml), weil die zu einer Überwindung nötige Streptokinasedosis (initial über 600 000 E) toxisch wirken kann; 4. frische oder nur wenige Monate alte Enzephalomalazie; 5. metastasierende Tumoren (Arrosion von Gefässen, Auflösung des Gerinnungspfropfs).

Schlussfolgerung. – Bei der Beurteilung einer neuen Behandlungsmethode müssen die erwünschten Wirkungen und die Nebenwirkungen gegeneinander abgewogen werden. Die Nebenwirkungen der fibrinolytischen Therapie sind nicht harmlos und nicht zu vernachlässigen. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass sie eine Therapie von Notsituationen darstellt, von akuten Gefässverschlüssen sowohl arterieller wie venöser Natur, bei denen ein gewisses Risiko in Kauf genommen werden muss und darf.

Die Fibrinolyse steht immer mehr in Konkurrenz mit der in rascher Entwicklung begriffenen Gefässchirurgie. Beim peripheren arteriellen Verschluss hat sie den ersten Platz bereits an die Chirurgie abgetreten; beim peripheren Venenverschluss dagegen kommt der Fibrinolyse nach unserer Ansicht der Primat zu.

Bei der Lungenembolie ist die Indikation noch nicht endgültig geklärt, die Fibrinolyse scheint aber vielversprechend. Dagegen ist beim voll ausgebildeten Herzinfarkt die fibrinolytische Therapie nicht angezeigt.

---

[3] Hypertonie über 200/110 mm Hg, Ulzera, besonders des Magendarmtraktes, Endocarditis lenta, vorbestehende hämorrhagische Diathesen. Die Leber- und Niereninsuffizienz sowie die Hiatushernie stellen relative Gegenanzeigen dar.

Schon heute kann gesagt werden, dass die Fibrinolyse einen wertvollen, wenn auch begrenzten Beitrag zur Behandlung der Thromboemboliekrankheit geleistet hat. Sie vermag in geeigneten Fällen eine Restitutio ad integrum zustandezubringen, einen Erfolg, der bisher mit andern Methoden nicht oder kaum je erreichbar war.

Auf die eingangs erwähnte Feststellung von MORAWITZ zurückkommend, kann man wohl ohne Übertreibung sagen, dass die Thromboembolie heute etwas von ihrem Schrecken verloren hat.

Zusammenfassung

Beim akuten arteriellen Gefässverschluss der unteren Extremität wird folgende Rangordnung vorgeschlagen: 1. Chirurgie, 2. Fibrinolyse, 3. Heparin. – Die Wahl der Behandlungsart hängt ab von der Natur des Verschlusses (Embolie oder Thrombose), der Lokalisation desselben, vom Ischämiegrad und von der Lebenserwartung. Chronische (mehrere Wochen bis Monate alte) arterielle Verschlüsse und Stenosen lassen sich erstaunlicherweise oft ebenfalls durch Fibrinolyse bessern.

Beim voll ausgebildeten Herzinfarkt bietet die fibrinolytische Therapie keine Vorteile; bei arteriellen Verschlüssen des Gehirns ist sie kontraindiziert. – Die beste Indikation für die Fibrinolyse stellen unseres Erachtens die Venenthrombosen (besonders der Extremitäten) dar. Die Lysezeit beträgt bis 7 Tage. In etwa der Hälfte der Fälle ist der Erfolg sehr gut, in einem Viertel partiell und im letzten Viertel fehlend. – Bei der Lungenembolie ist ein Urteil zur Zeit noch nicht möglich. Nebenwirkungen und daraus resultierende Kontraindikationen werden kurz dargestellt.

Résumé

Pour le traitement des thromboses artérielles aiguës des membres inférieurs on envisage l'ordre d'intervention suivant: 1. la chirurgie, 2. la fibrinolyse, 3. l'héparine. – Le choix du traitement dépend de la nature de l'obturation (thrombose ou embolie), de la localisation de celle-ci, du degré de l'ischémie et de l'âge du patient resp. de sa survie possible. Parfois des thromboses artérielles chroniques (établies depuis des semaines ou même plusieurs mois), ainsi que des sténoses peuvent être étonnamment bien améliorées par la fibrinolyse.

Dans l'infarctus du myocarde établi, la fibrinolyse ne présente aucun avantage; dans les thromboses artérielles du cerveau elle est même contre-indiquée. – L'indication la meilleure pour la fibrinolyse semble être à notre avis la thrombose veineuse des extrémités. La durée de la lyse est de 3 à 7 jours. Dans la moitié des cas le résultat est excellent, dans une quart il n'est que partiel et dans le dernier quart c'est l'insuccès. – Dans les embolies pulmonaires il n'est pas encore possible de se faire une opinion. L'auteur termine en exposant les manifestations secondaires possibles et les contre-indications qui en résultent.

Riassunto

Nei casi di ostruzione acuta di un'arteria dei membri inferiori si propongono, nell'ordine, i seguenti atti terapeutici: 1. chirugia, 2. fibrinolisi, 3. eparina. – La scelta del tipo di terapia dipenderà dalla natura (embolia o trombosi) e dalla localizzazione dell'ostruzione, dall'importanza della reazione ischemica e dalla prognosi vitale. Sorprendente, anche le ostruzioni o le stenosi croniche di un'arteria (datanti da più settimane o da mesi) si lasciano spesso influenzare beneficamente da un trattamento fibrinolitico.

Nei casi di un infarto del miocardio già costituito, la fibrinolisi non offre alcun vantaggio; essa è controindicata nelle ostruzioni di un'arteria cerebrale. – L'indicazione migliore della fibrinolisi è data secondo noi dalle trombosi venose (soprattutto delle estremità). Il tempo di lisi puo raggiungere i sette giorni. Nella metà circa dei casi il successo è molto buono, in un quarto esso è parziale, in un quarto assente. – Nei casi di embolia polmonare un giudizio non è attualmente ancora possibile. Si discutono in breve le azioni collaterali indesiderate e le controindicazioni che ne risultano.

Summary

In acute arterial occlusion of the lower extremities, the following order of treatment is recommended: 1. surgery, 2. fibrinolysis, 3. heparin. – The choice of treatment depends on the nature of the occlusion (emboly or thrombosis), the localisation of the same, the degree of ischaemia and the life expectancy. Chronic (of several weeks to months) arterial occlusions and stenosis can surprisingly often be improved also by fibrinolysis.

In the case of fully developed cardial infarct, fibrinolytic therapy offers no advantage: in arterial occlusion of the brain, it is contra-indicated. – The best indication for fibrinolysis ist, in our opinion, venous thrombosis (especially of the extremities). The lysis time is up to 7 days. In about half the cases, the success is very good, in one-fourth it is partial, and in the remaining one-fourth there is no success. – In pulmonary embolism a judgement is not possible at present. Side effects and contra-indications resulting therefrom are briefly discussed.

1. Amery A., Roeber G., Vermeulen H. J. und Verstraete M.: Single-blind randomised multicentre trial comparing heparin and streptokinase treatment in recent myocardial infarction. Acta med. scand. Suppl. *505* (1969).
2. Atkin N., Nitzberg S. und Dorsey J.: Angiology *15*, 436 (1964).
3. Cooperative Study: Urokinase pulmonary embolism trial. Phase I results. J. Amer. med. Ass. *214*, 2163 (1970).
4. Dastre A.: Fibrinolyse dans le sang. Arch. Physiol. norm. et path. *25*, 601 (1893).
5. Dioguardi N., Lotto A., Levi G. F., Rota M., Proto C., Manucci P. M., Rossi P., Lomanto B., Mattei G. und Fiorelli G.: Controlled trial of streptokinase and heparin in acute myocardial infarction. Lancet *1971*/II, 891.

6. Duckert F.: Le traitement des thromboses veineuses des membres par la streptokinase. Fibrination et défibrination. XXIIe Congrès National d'Anesthésie et Réanimation, 1972.
7. European Working Party: Streptokinase in recent myocardial infarction. A controlled multicentre trial. Brit. med. J. *1971*/II, 325.
8. Fischbacher W.: Beitrag zur fibrinolytischen Therapie mit Streptokinase und Fibrinolysin. Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) *6*, 547–572 (1961).
9. Gormsen J.: Biochemical evaluation of standard treatment with streptokinase in acute myocardial infarction. Acta med. scand. *191*, 77 (1972).
10. Heikinheimo R., Ahrenberg P., Honkapohja H., Iisalo E., Kallio V., Konttinen Y., Leskinen O., Mustaniemi H., Reinikainen M. und Siitonen L.: Fibrinolytic treatment in acute myocardial infarction. Acta med. scand. *189*, 7 (1971).
11. Hirsh J., McDonald J. G., Hale G. A., O'Sullivan E. F. und Jelinek V. M.: Comparison of the effects of streptokinase and heparin on the early rate of resolution of major pulmonary embolism. Canad. med. Ass. J. *104*, 488 (1971).
12. Kakkar V. V., Flanc C., Howe C. T., O'Shea M. und Flute P. T.: Brit. med. J. *1969*/I, 810.
13. Kakkar V. V., Hove C. T., Laws J. W. und Flanc C.: Brit. med. J. *1969*/I, 810.
14. Madar G., Widmer L. K., Schmitt H. E., Müller G. und Lüdin H.: Thrombolytische Behandlung bei akuter tiefer Thrombophlebitis. Schweiz. med. Wschr. *100*, 1337 (1970).
15. Miller G. A. H., Sutton G. C., Kerr I. H., Gibson R. V. und Honey M.: Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. Brit. med. J. *1971*/II, 681.
16. Morgagni J. B.: De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis. 2 Bde. Venedig 1761.
17. Müller G., Schmitt H. E., Widmer L. K., Madar G. und Glaus L.: Therapie der tiefen Thrombophlebitis. Helv. med. Acta Suppl. *50*, 49 (1970).
18. Sasahara A. A., Canilla J. E., Belko J. S., Morse R. L. und Criss A. J. New Engl. J. Med. *277*, 1168 (1967).
19. Sautter R. D., Emmanuel D. A., Fletcher F. W., Wenzel F. J. und Matson J. E.: J. Amer. med. Ass. *202*, 215 (1967).
20. Schmutzler R.: Helv. med. Acta *30*, 608 (1963).
21. Schmutzler R., Heckner F., Kortge P., Van de Loo J., Pezold F. A., Poliwoda H., Praetorius F. und Zekorn D.: Zur thrombolytischen Therapie des frischen Herzinfarktes. I. Einführung, Behandlungspläne, allgemeine klinische Ergebnisse. Dtsch. med. Wschr. *91*, 581 (1966).
22. Schmutzler R.: Angiologica (Basel) *5*, 119 (1968).
23. Schmutzler R. und Koller F.: Thrombolytic therapy; Recent advances in blood coagulation, p. 299–335. J. & A. Churchill Ltd, London 1969.
24. Schmutzler R., Berhoff A., Fritze E., Gebauer D., Gillamnn H., Grosser K. D., Heckner F., Körtge P., Van de Loo J., Orth H. F., Pezold F. A., Poliwoda H., Praetorius F., Schneider B. und Zekorn D.: Fibrinolytic treatment of acute myocardial infarction. 1972.
25. Schoop W., Martin M. und Zeitler E.: Beseitigung von Stenosen in Extremitätenarterien durch intravenöse Streptokinase-Therapie. Dtsch. med. Wschr. *93*, 1629–1633 (1968).
26. Schoop W., Martin M. und Zeitler E.: Beseitigung alter Arterienverschlüsse durch intravenöse Streptokinaseinfusion. Dtsch. med. Wschr. *93*, 2312–2324 (1968).
27. Stricker E. und Schmutzler R.: Schweiz. med. Wschr. *94*, 615 (1964).
28. Tillett W. S. und Garner R. L.: The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. J. exp. Med. *58*, 485 (1933).
29. Tow D. E., Wagner H. N. und Holmes R. A.: New Engl. J. Med. *277*, 1161 (1967).

30. VERSTRAETE M., AMERY A. und VERMYLEN J.: Brit. med. J. *1963*/I, 1499.
31. VERSTRAETE M.: Recent progress and perspectives in thrombolytic therapy. Symposium on Thrombosis, Helsinki 1971.
32. WINCKELMANN G., HIEMEYER V., WEISSLEDER H. und SCHOOP W.: Dtsch. med. Wschr. *88*, 2331 (1963).

Adresse des Autors: Prof. Dr. F. Koller, Vorsteher der 1. Medizinischen Universitätsklinik, Kantonsspital, CH-4056 Basel.