



Lyse bei Reanimation -

Noch eine Indikation ...





Thrombolyse und Reanimation prähospital - intrahospital

Reanimation nach Thrombolyse

Thrombolyse nach Reanimation
Kurzfristiger ROSC oder stabil

Thrombolyse unter laufender Reanimation
“Ultima ratio” Lyse



Thrombolyse und Reanimation prähospital - intrahospital

Reanimation nach Thrombolyse

Thrombolyse nach Reanimation
Kurzfristiger ROSC oder stabil

Thrombolyse unter laufender Reanimation
“Ultima ratio” Lyse



Therapieansatz Reanimation

Symptomatische* vs. Spezifische Therapien

Aufrechterhalten des
Kreislaufes, Sicherstellen
der Oxygenierung*

Frühdefibrillation,
Therapeutische
Hypothermie

*CAVE: keine Therapie der zugrundeliegenden Erkrankung



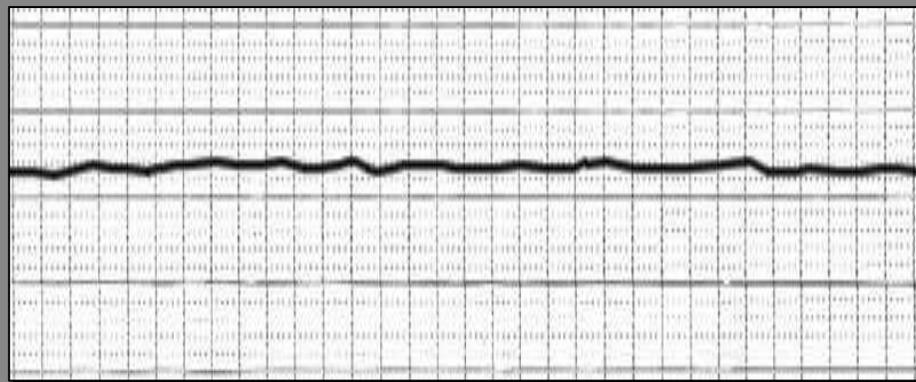
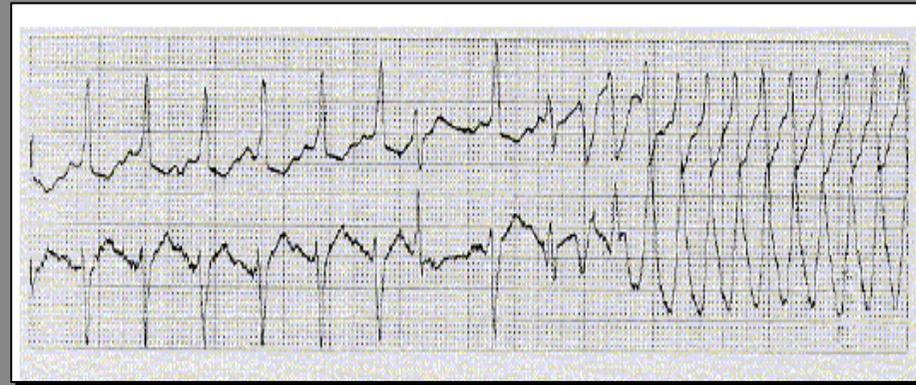
Kammerflimmern

UNIVERSITÄT LEIPZIG
HERZZENTRUM

QuickTime™ and a
H.264 decompressor
are needed to see this picture.

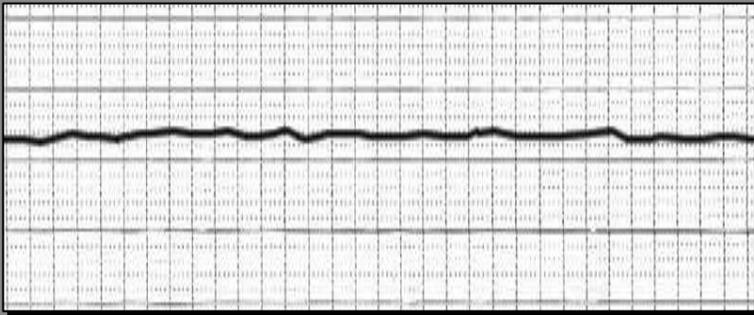
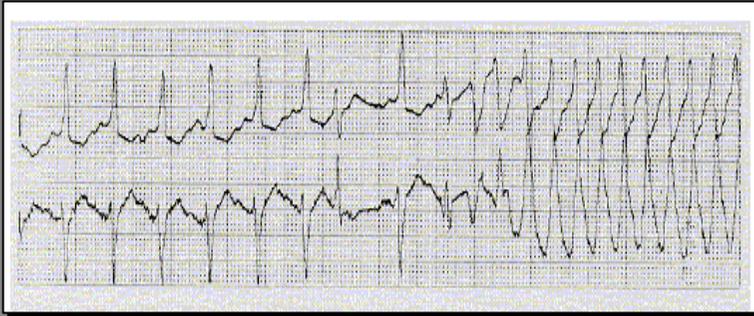


No flow-Phase



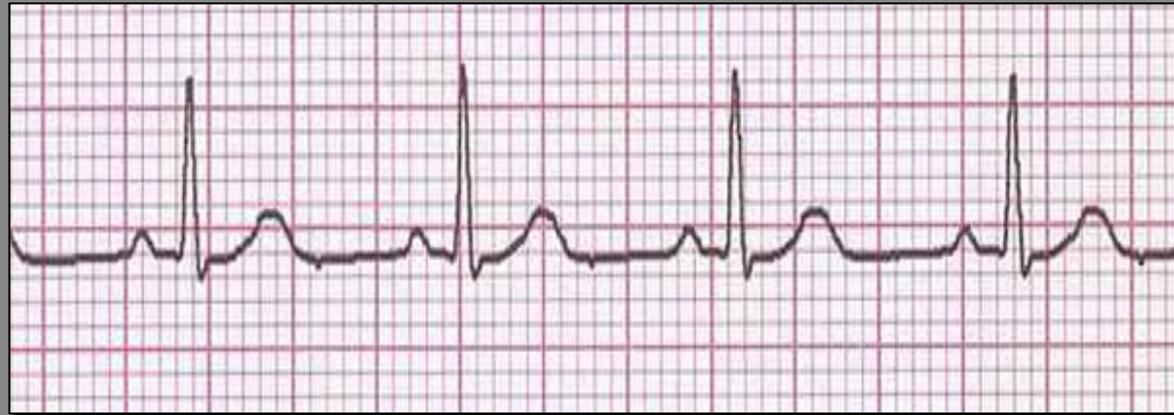


No flow- und Low flow-Phase



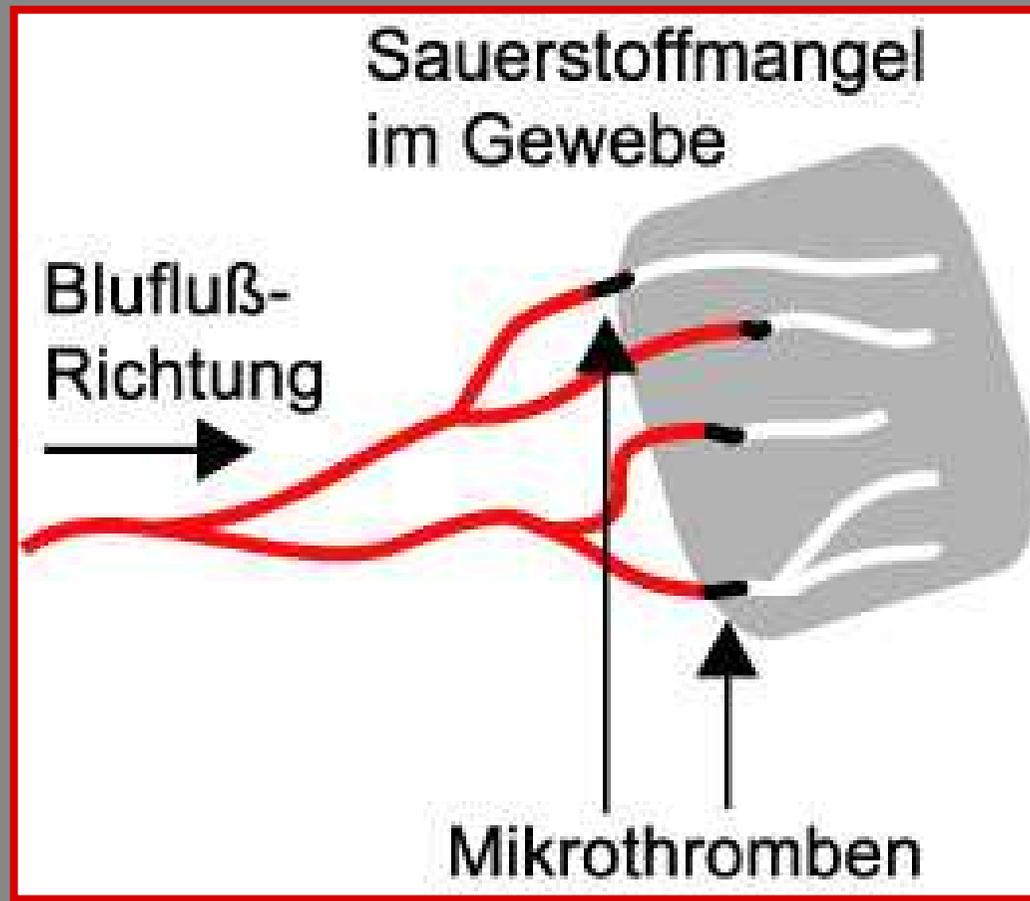


Ende gut - alles gut ???





No Reflow-Phase



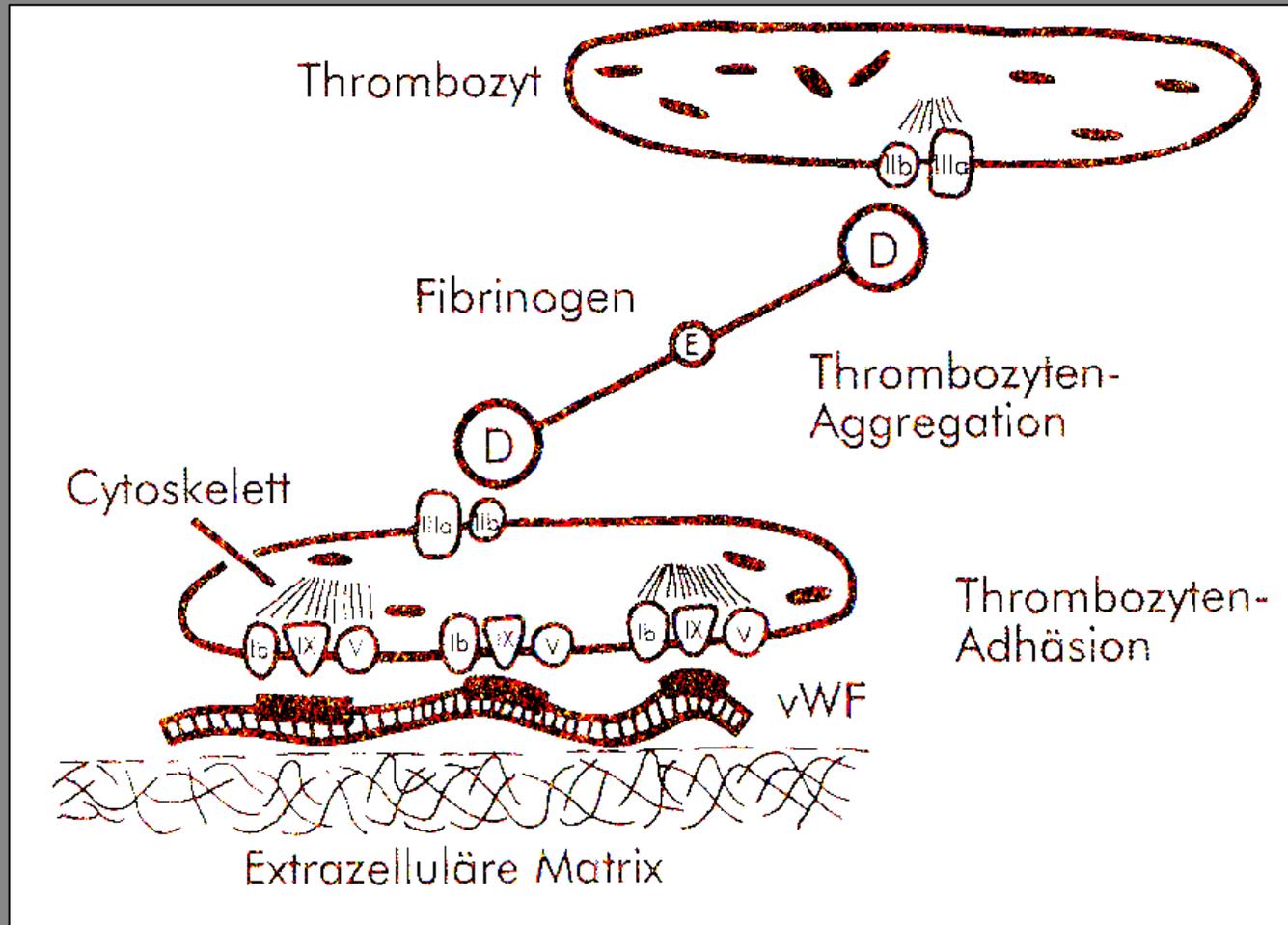


Primäre und sekundäre Hämostase

QuickTime™ and a
decompressor
are needed to see this picture.

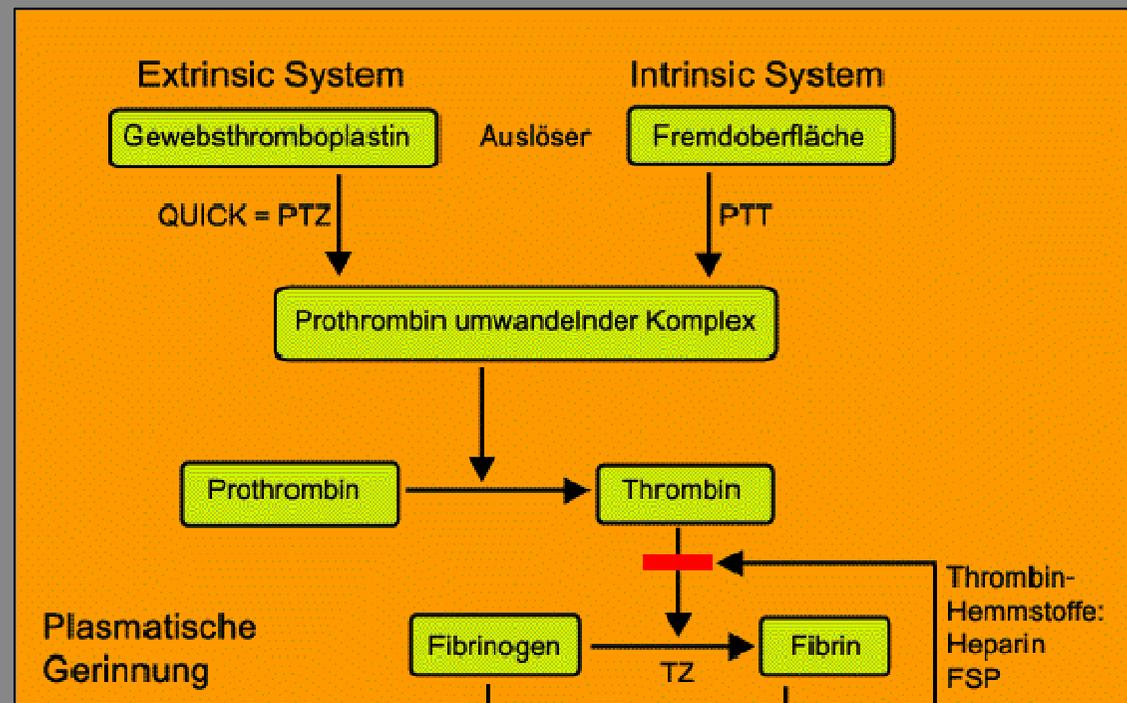


Thrombozytenfunktion



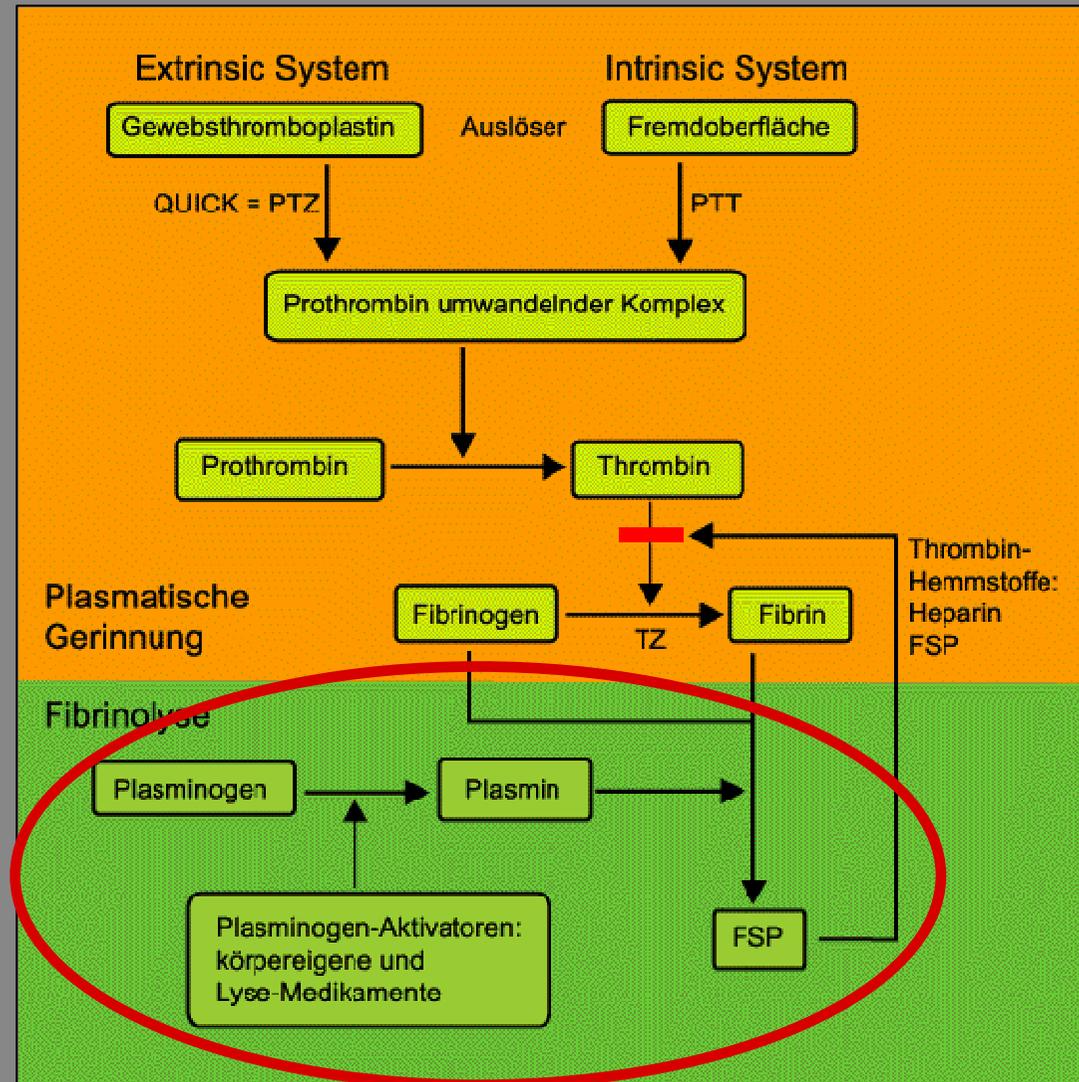


Gerinnungskaskade: Sekundäre Hämostase



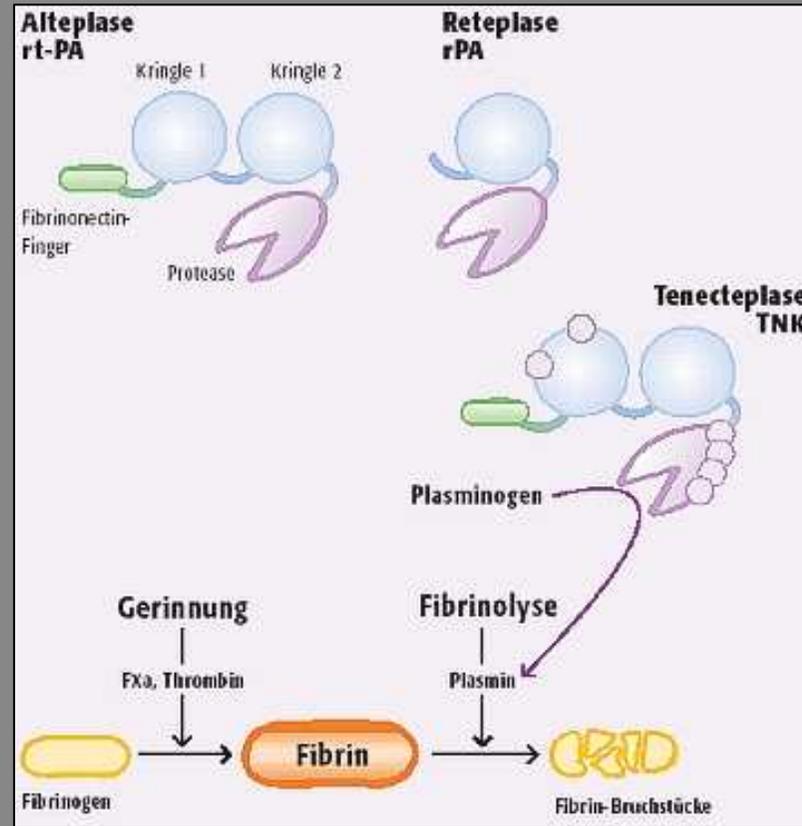
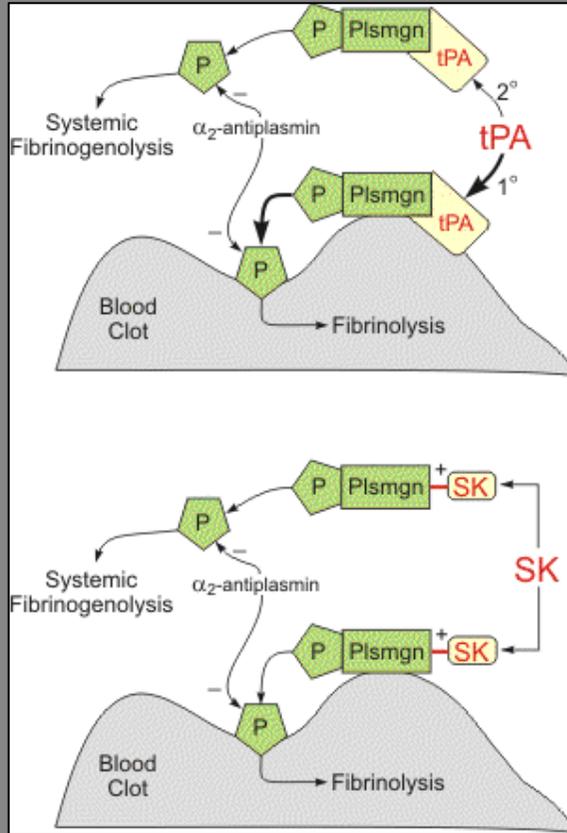


Hämostase und Fibrinolyse





Medikamentöse Thrombolyse



Fibrin
Specificity

Varidase Rapilyse Actilyse Metalyse

24.1

SK

r-PA / n-PA

t-PA

TNK-tPA



Zur Anzeige wird der QuickTime™
Dekompressor „TIFF (Unkomprimiert)“
benötigt.

Varidase Rapilyse Actilyse Metalyse

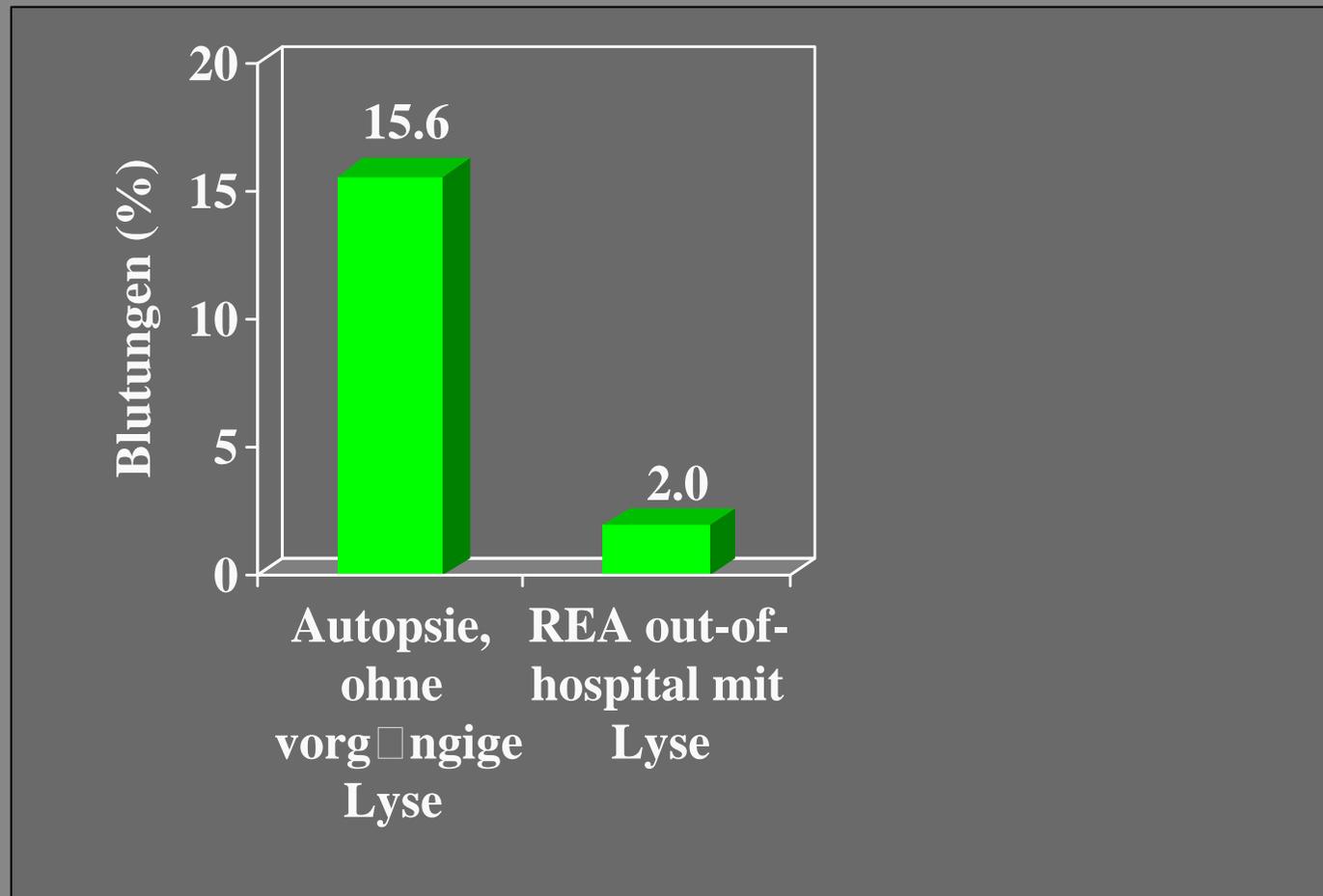


Komplikationen Thrombolyse

- Blutungen 8-16%
 - Reanimationsbedingte Blutungen
 - Leberruptur, Hämatothorax/-perikard mit Tamponade
 - Thrombolytika-assoziierte Blutungen
 - Intrazerebrale, gastrointestinale, urogenitale, Schleimhautblutungen, Blutungen aus Punktionsstellen
 - Blutungen nach operativen Eingriffen

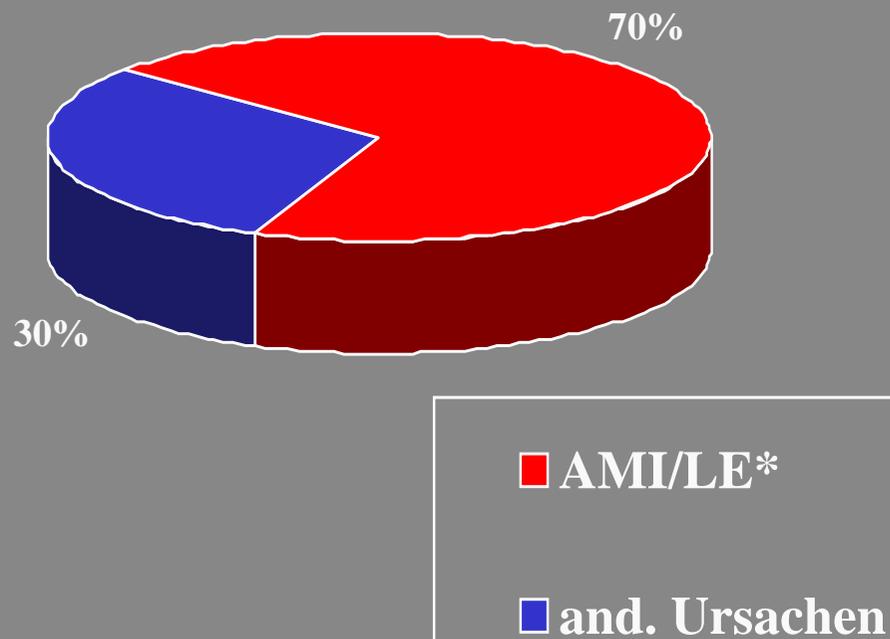


Blutungs-Komplikationen





SCA Ursachen



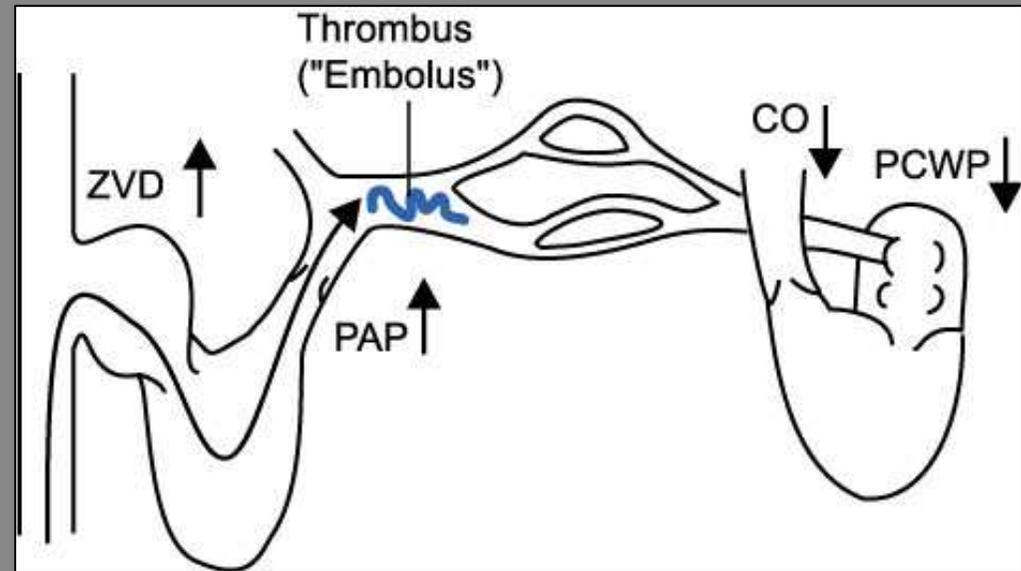
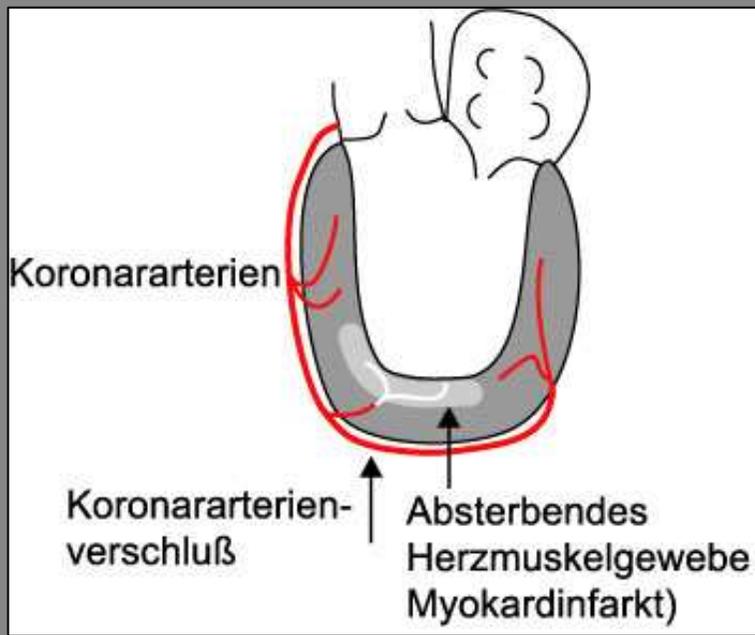
* Akuter Myokardinfarkt: AMI, Lungenembolie: LE

24.10.2009

Zipes & Welles. Circulation 1998;98(21):2334



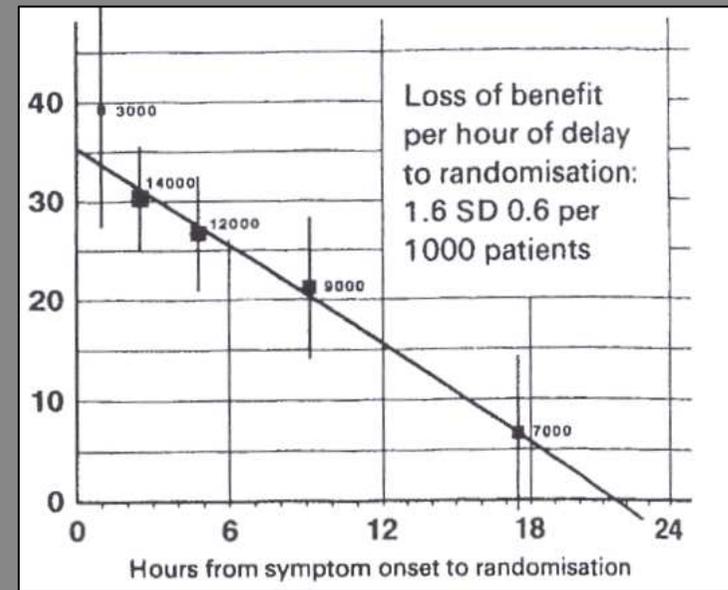
Mechanismus AMI und LE





Lyse bei AMI

- 20-30 Leben pro 100.000 Patienten gerettet
- Lyse innerhalb 1 Stunde:
Risikoreduktion > 30%



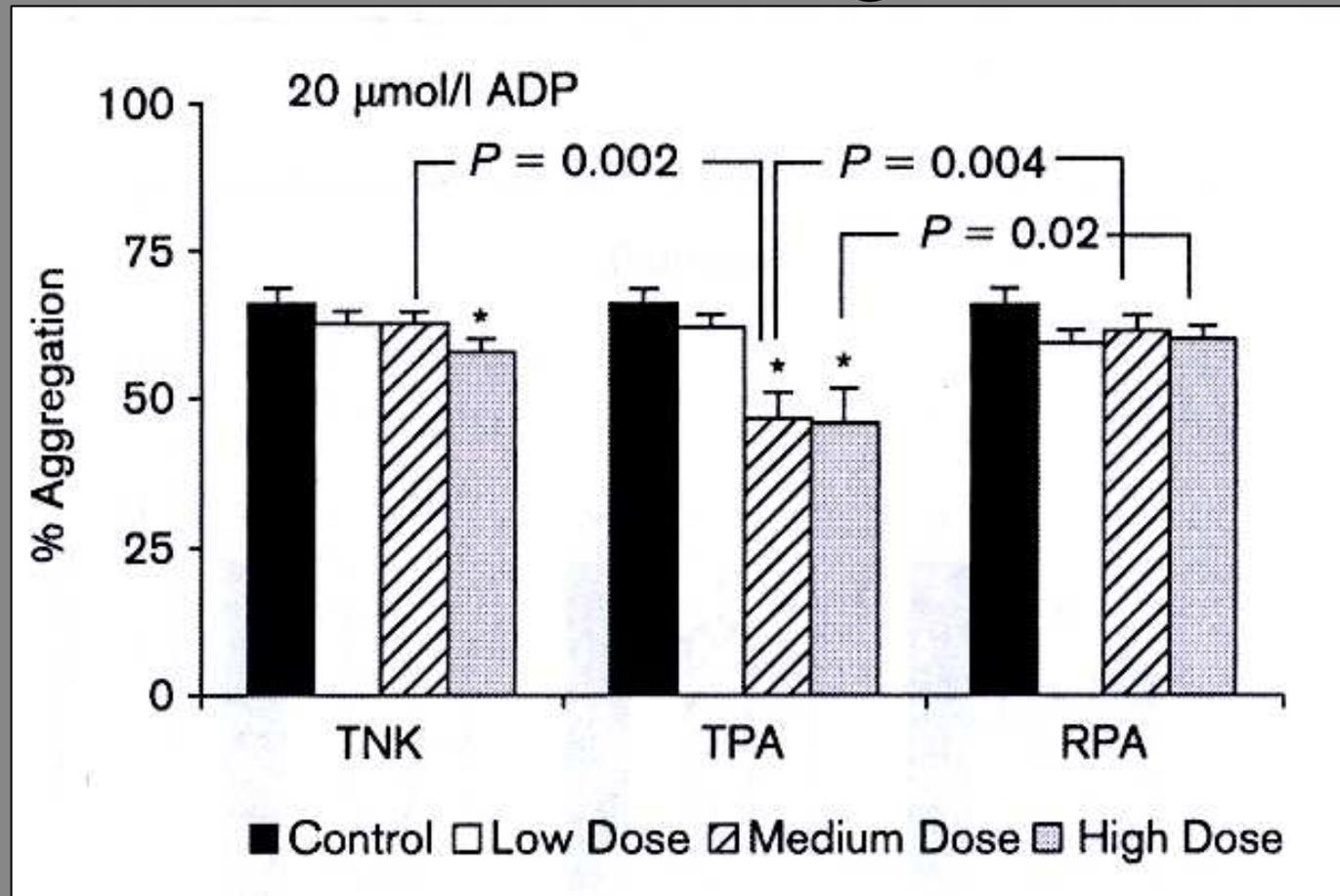


Begleitmedikation beim Akuten Myokardinfarkt

- Aspirin:
 - Reduktion der Mortalität ohne relevante Erhöhung des Blutungsrisikos
- Heparin/Enoxaparin (Pat. \geq / $<$ 75 J.):
 - Verbesserung der Koronarperfusion, erhöhte Blutungsrate
 - Empfohlen bei Alteplase, Reteplase, Tenecteplase
 - Streptokinase nur bei Hochrisikopatienten (Vorderwandinfarkt, VHFli, LV-Thrombus)

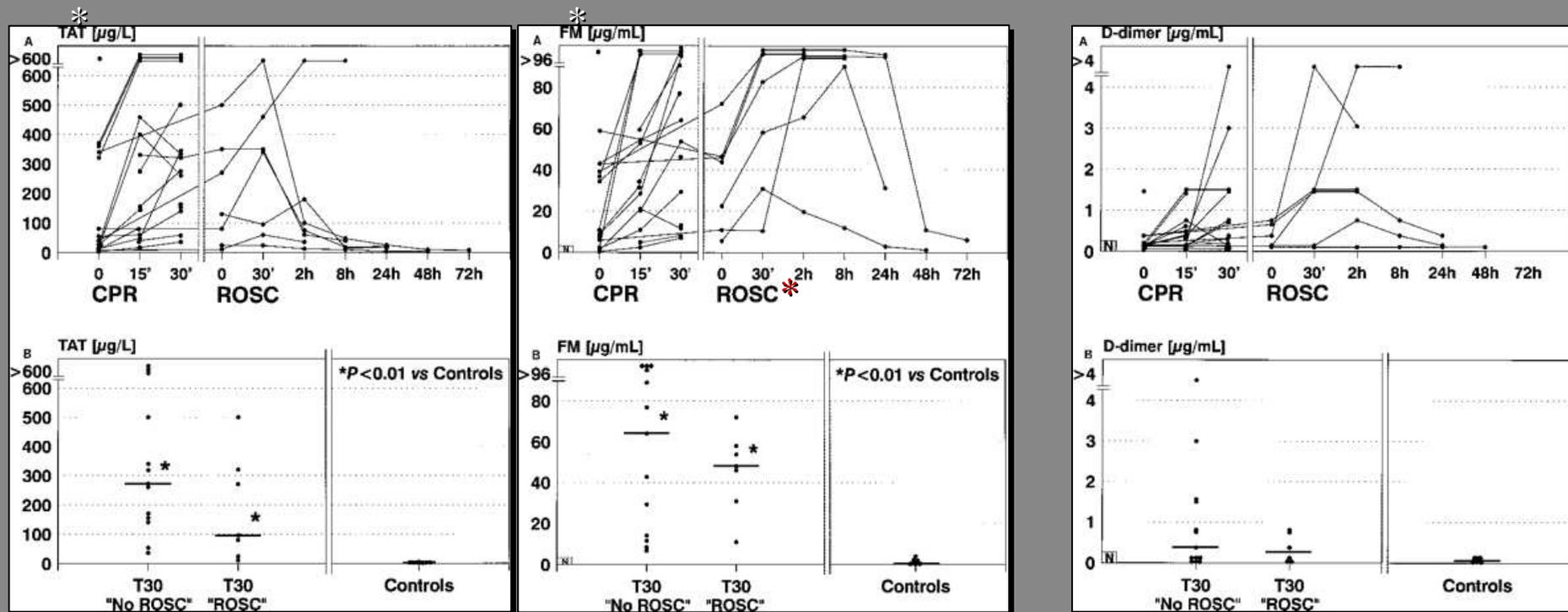


Thrombolytika +/- Tc-Aggr-Hemmung?





Gerinnung und Fibrinolyse während und nach der Reanimation



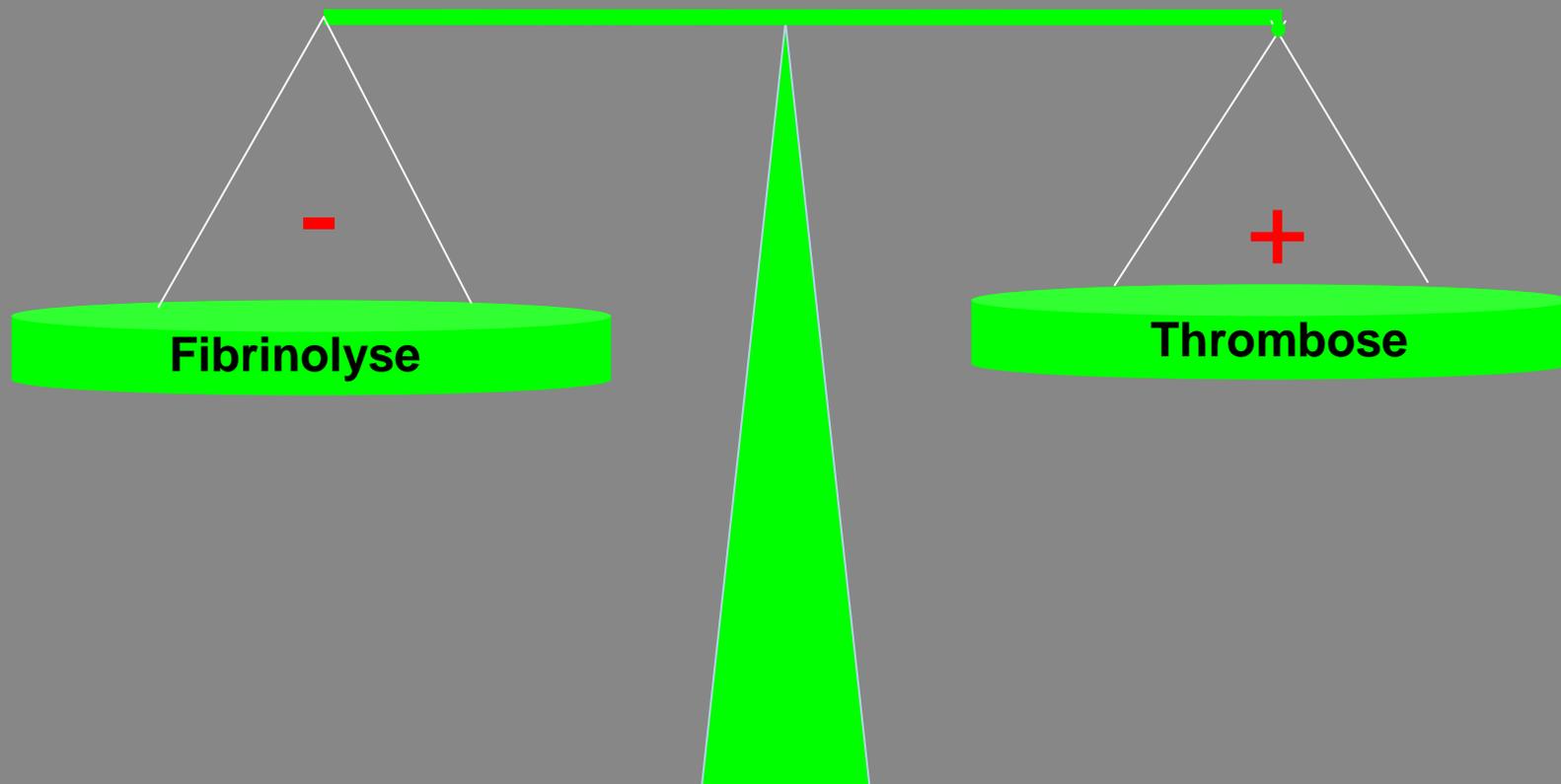
* TAT: Thrombin-Antithrombin-Komplexe
FM: Lösliche Fibrinmonomere

* ROSC:
return of spontaneous circulation =
wiederhergestellter Spontankreislauf

24.10.2009



Hämostaseologisches Ungleichgewicht





Therapiemechanismus Lyse unter Reanimation

- Sofortige Koronarperfusion
- Freimachen der pulmonalen Strombahn durch partielle oder totale Auflösung von Thromboembolien
- Verbesserung der pulmonalen und systemischen Zirkulation durch Reduktion der Blutviskosität und Verbesserung des Kollateralflusses
- Verbesserung des zerebralen Blutflusses durch Beendigung des zerebralen No-Reflows



Therapieansatz Reanimation

Symptomatische* vs. Spezifische Therapien

Aufrechterhalten des
Kreislaufes, Sicherstellen
einer Oxygenierung*

Frühdefibrillation, Therapeutische Hypothermie

LYSE ?

*CAVE: keine Therapie der zugrundeliegenden Erkrankung



Lysedaten während Reanimation

	Charakteristik	Patientenzahl (Lyse/ Kontrolle), Besonderheiten	Initialer Rhythmus in % (n)	SCA bis Lyse in Minuten	Thrombolyse, TAH	Outcome in %, Lyse/Kontrolle (n)	Blutungs-Komplikation in %, Lyse/Kontrolle (n)	Hochgradiger V.a. AMI u/o LE in % (gesicherte Diagnosen, %)
Köhler 1984 ²⁸	Prospektiv Observationsstudie Intrahospitale, lokale Lyse	20, Arteriographie rLE-Nachweis	k.A.	k.A.	SK-Bolus 10 ⁶ E, gewichtsadapt. Erhaltungsdosis, k.A. zu TAH	ROSC 55% (11)	0	100% (100%)
Gramann 1991 ²⁹	Prospektiv Observationsstudie Pr.hospitale Lyse	28, frustrane REA	61% (17) VF	15-90 min	SK oder TPA, mind. 30 min REA weiter, k.A. zu TAH	ROSC 32% (9) Entlassung und CPC 111% (3)	3,6% (1) letales H. matoperikard	100% der ROSC
Böttiger 2001 ¹⁵	Kontrollgruppe Observationsstudie prospektiv Pr.hospitale Lyse	90 (40/50), mind 15 min REA	k.A.	k.A.	50 mg TPA > 2 min, nach weiteren 30 min REA ohne ROSC erneut, 5.000 E Heparin vor Lyse	ROSC 68(27)/44%(22)* ICU-Aufnahme 58(23)/30%(15) 24 h-†berleben 35(14)/22%(11) Entlassung 15(6)/8%(4) CPC 113(5)/6%(3)	5% (2) gastrointestinale Ulcusblutungen in der Lyse-Gruppe	k.A.
Lederer 2001 ¹⁶	Kontrollgruppe Observationsstudie retrospektiv Pr.hospitale Lyse	324 (108/216)	54,6% (177) VF 31,5% (102) Asystolie	k.A.	TPA (Neuhauser-Regime [®]), weitere 20-30 min REA, 42,4% 500 mg Aspirin oder Heparin	ROSC 70,4(76)/51%(110)* 24 h-†berleben 48,1(52)/32,9%(71)* Entlassung 25,0(27)/15,3%(33)*	0,9% (3) schwere zerebrale Blutungen: 0,9% (1) Lyse-, 0,9% (2) Kontroll-Gruppe	77,8%
Ruiz-Bailón 2001 ¹⁷	Multizentrisch Observationsstudie retrospektiv pr.hospitale und intrahospitale Lyse	303 (67/236) Reanimation bei gesichertem AMI	k.A.	k.A.	TPA (94%), SK u.a., k.A. zu TAH	Mortalität 17,9(12)/46,2%(109)* Beatmung 42,8/80,8%* Erneute REA 33,3/70,0%* Kardiogener Schock 14,3/39,0% Hypoxischer Hirnschaden 8,6/39,9%	3,0% (2) intrakranielle Blutungen in Lyse-Gruppe, 0,4% (1) H. matothorax ohne Lyse	100% (2 auf 3: typ. Klinik, typ. EKG, 2-facher CK-Anstieg)
Abu-Laban 2002 ¹⁸	Doppel-blind, multizentrisch, prospektiv, placebo-kontrolliert, randomisiert Pr.hospitale Lyse	233 (117/116) > 1/3 nichtbeob. SCA	Indiff. PEA/O 22,3% (52) Asystolie 23,6% (55) VF	35 min	100 mg TPA > 15 min, keine TAH	Entlassung: 1/0	0,8% (2) 1 pulmonale, 1 schwere Blutung	24% (18%)
Kleiner 2003 ³⁰	Multizentrisch prospektiv Observationsstudie Intrahospitale Lyse	30 Pat ohne ROSC nach ACLS	k.A.	31 min	TNK, k.A. zu TAH	ROSC 30%, ICU-Aufnahme 17%, 24 h-†berleben 10% Entlassung 7%, CPC 1-2: alle †berlebenden	0	k.A.
Fatovich/TICA 2004 ¹³	Doppel-blind prospektiv placebo-kontrolliert randomisiert Intrahospitale Lyse	35 (19/16) intrahospitale. Lyse als 1. Medikament!	63% (12) VF in Lyse-Pat, 19% (3) in Placebo-Gruppe	40 min	TNK 50 mg, k.A. zu TAH	ROSC 42(8)/6%(1)* ICU-Aufnahme 10(2)/6%(1) Entlassung 5(1)/6%(1) CPC 1 0/6%(1)	0	k.A.
Bozeman 2006 ¹²	Kontrollgruppe multizentrisch prospektiv Observationsstudie Pr. (77%) und intrahospitale (23%) Lyse	163 (50/113) frustrane REA, historische Kontrollgruppe	22% (36) VF	30 min	TNK-Einmaldosis 30-50 mg, k.A. zu TAH	ROSC 26(13)/12,4%(14)* ICU-Aufnahme 12(6)/0%* 24 h-†berleben 4(2)/0% Entlassung 4(2)/0% CPC 1-2 4%(2)	0,6% (1) intrakranielle Blutung	k.A.
Böttiger/TROICA 2008 ¹⁴	Doppel-blind multizentrisch prospektiv placebo-kontrolliert randomisiert Pr.hospitale Lyse	1050 (525/525) beobachteter O-o-h kardialer SCA	54% (567) VF: 33 erfolglose Defibrillation, 44% (462) PEA/Asystolie: iv-Zugang	18 min	TNK gewichtsadaptiert., mindestens 30 min Rea weiter, keine TAH	ROSC 55(283)/54,6%(279) ICU-Aufnahme 53,5(281)/55%(289) Entlassung 15,1(78)/17,5%(90) CPC 1 47,7(41)/46,9%(45) 30 d-†berleben 14,7(77)/17%(89)	Intrakranielle Blutungen 2,7(14)/0,4%(2)*	TNK: 80,8% (k.A.) Placebo: 79,5% (k.A.)
Alle (n)	-	2310 (1038/1272)	-	-	-	ROSC 866 (440/426) Entlassung 251 (123/128)	29 (24/5)	-

24.10.2009



Präklinische Lyse bei frustraner REA

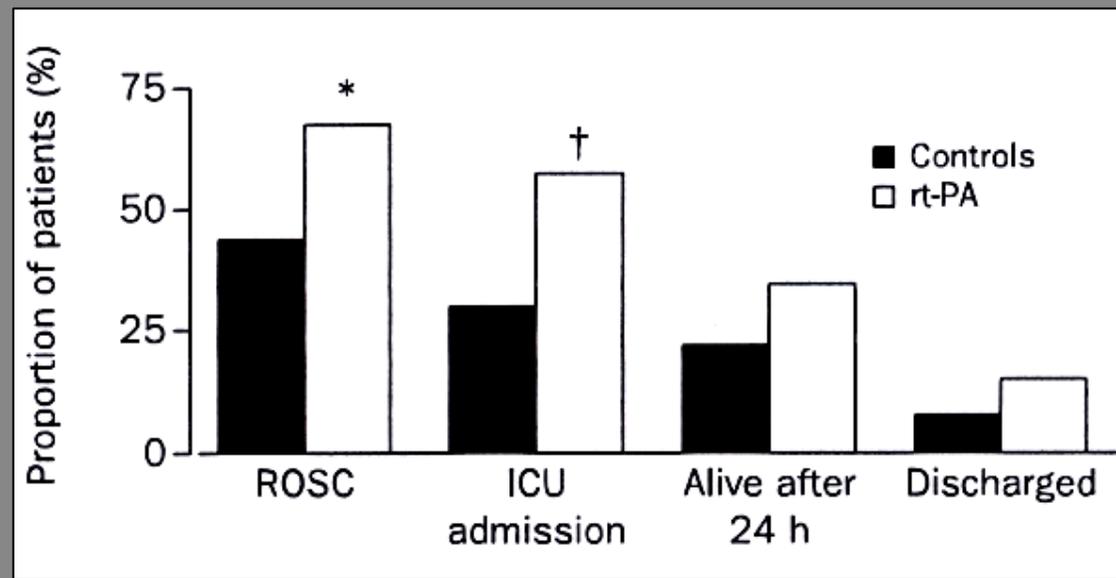
- Retrospektive Analyse von Notarzteinsätzen
- Einschluss-Kriterien
 - therapierefraktäres oder rezidivierendes Kammerflimmern
 - therapierefraktärer kardiogener Schock
 - anhaltende PEA/Asystolie

CPR initialer Rhythmus	Alle Patienten (Pat.)			Thrombolyse (T)			konventionelle CPR (k)		
	Pat.	Exitus	% von Pat.	n (T)	Überlebende*	% von Pat.	n (k)	Überlebende*	% von n (k)
KF	89	38	43	21	11	52	69	40	58
Asystolie	65	57	88	6	1	17	59	7	12
PEAH	43	31	70	7	0	0	36	12	33
Σ n (T, k)	197	126	64	34	12	35	164	59	36



Prähospitale Lyse nach 15' REA ohne ROSC

- Prospektive Observationsstudie (40 Pat.)
mit historischer Kontrollgruppe (50 Pat.)





Prähospitale Lyse nach Indikation des Notarztes

- Retrospektive Observationsstudie mit 1:2-gepaarter Kontrollgruppe

Parameter	Lysis (n = 108)	Control (n = 214)	P
<i>Return of spontaneous circulation</i>			
Spontaneous circulation restored (%)	76 (70.4)	110 (51.0)	0.001
Survival > 24 h (%)	52 (48.1)	71 (32.9)	0.003
Survival to discharge	27 (25.0)	33 (15.3)	0.048
<i>Bleeding complications on autopsy in 91 patients</i>			
	(n = 45)	(n = 46)	
Intracerebral haemorrhage	1	1	
Subarachnoidal haemorrhage	0	1	
Ruptured aortic aneurysm	2	2	
Pericardiac tamponade	2	3	
Haemothorax	1	0	



Prähospitale Lyse

bei PEA/Pulslosigkeit > 3 min

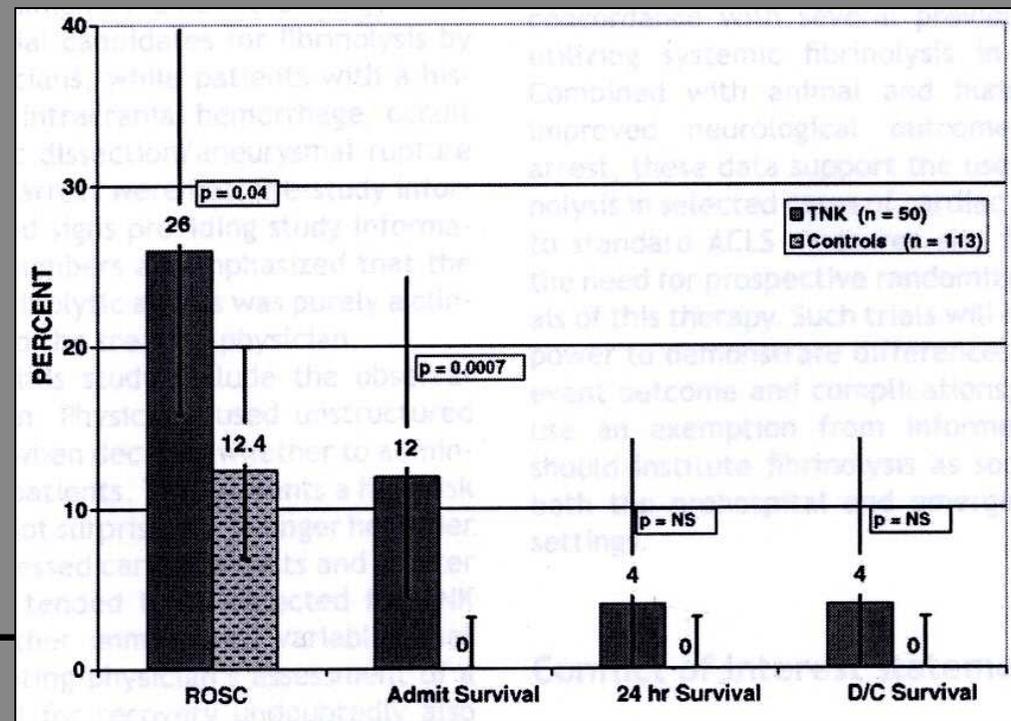
- Doppel-blind, multizentrisch, prospektiv, placebo-kontrolliert, randomisiert

VARIABLE	TISSUE PLASMINOGEN ACTIVATOR GROUP (N=117)	PLACEBO GROUP (N=116)	ABSOLUTE DIFFERENCE (95% CI)* %	P VALUE
Return of spontaneous circulation — no. (%)	25 (21.4)	27 (23.3)	-1.9 (-12.6 to +8.8)	0.85
Median maximal duration — min†	28	11	+17 (-4 to +26)	0.45
Mean maximal duration — min†	395	182		
Died at scene — no. (%)	73 (62.4)	74 (63.8)	-1.4 (-13.8 to +11.0)	0.93
Transported to hospital — no. (%)	39 (33.3)	38 (32.8)	+0.5 (-11.6 to +12.6)	0.96
Arrived with pulse	19 (16.2)	10 (8.6)	+7.6 (-1.0 to +16.5)	0.12
Arrived without pulse	20 (17.1)	28 (24.1)	-7.0 (-17.4 to +3.4)	0.24
Enrolled at hospital and died in emergency department — no. (%)	5 (4.3)	4 (3.4)	+0.9 (-5.2 to +6.9)	0.99
Survived to hospital admission — no. (%)	7 (6.0)	6 (5.2)	+0.8 (-5.9 to +7.8)	0.99
Major hemorrhage — no. (%)	2 (1.7)	0	+1.7 (-1.7 to +6.4)	0.50
Minor hemorrhage — no. (%)	1 (0.9)	1 (0.9)	0.0 (-4.1 to +4.1)	0.99
Length of hospital stay — days				
Median	0.4	0.5	-0.1 (-0.4 to +2.5)	0.62
Mean	6.3	0.5		
Survival to hospital discharge — no. (%)	1 (0.9)‡	0§	+0.9 (-2.6 to +4.8)	0.99



Prä-/Intrahospitale Lyse nach Indikation des Not-/Notaufnahmearztes

- Multizentrische prospektive
Observationsstudie mit Kontrollgruppe



24.10.2009

Bozeman et al. Resuscitation
2006; 69:399-406



Begleitmedikation in den Studien

Heparin iv	Keine Standard-Heparinisierung
Gramann et al 1991	Kleiner et al 2003
Böttiger et al 2001	Fatovich et al 2005
Lederer et al 2001	Bozeman et al 2006
Ruiz-Bailen et al 2001	Böttiger et al 2008
Abu-Laban et al 2002	

Gramann et al. Intensiv- u. Notfallbehandlung 1991; 16 (3): 134-137

Böttiger et al. The Lancet 2001; 375:1583-1585

Lederer et al. Resuscitation 2001; 50:71-76

Ruiz-Bailen et al. Intensive Care Med 2001; 27: 1050-1057

Abu-Laban et al. NEJM 2002; 346(20):1522-8

Kleiner et al. Circulation 2003; 108 (17):Abstr. 1502

Fatovich et al. Resuscitation 2004; 61: 309-313

Bozeman et al. Resuscitation 2006; 69:399-406

Böttiger et al. NEJM 2008; 359: 2651-2662

24.10.2009



TROICA

UNIVERSITÄT LEIPZIG
HERZZENTRUM

Thrombolysis in Cardiac Arrest

QuickTime™ and a
decompressor
are needed to see this picture.

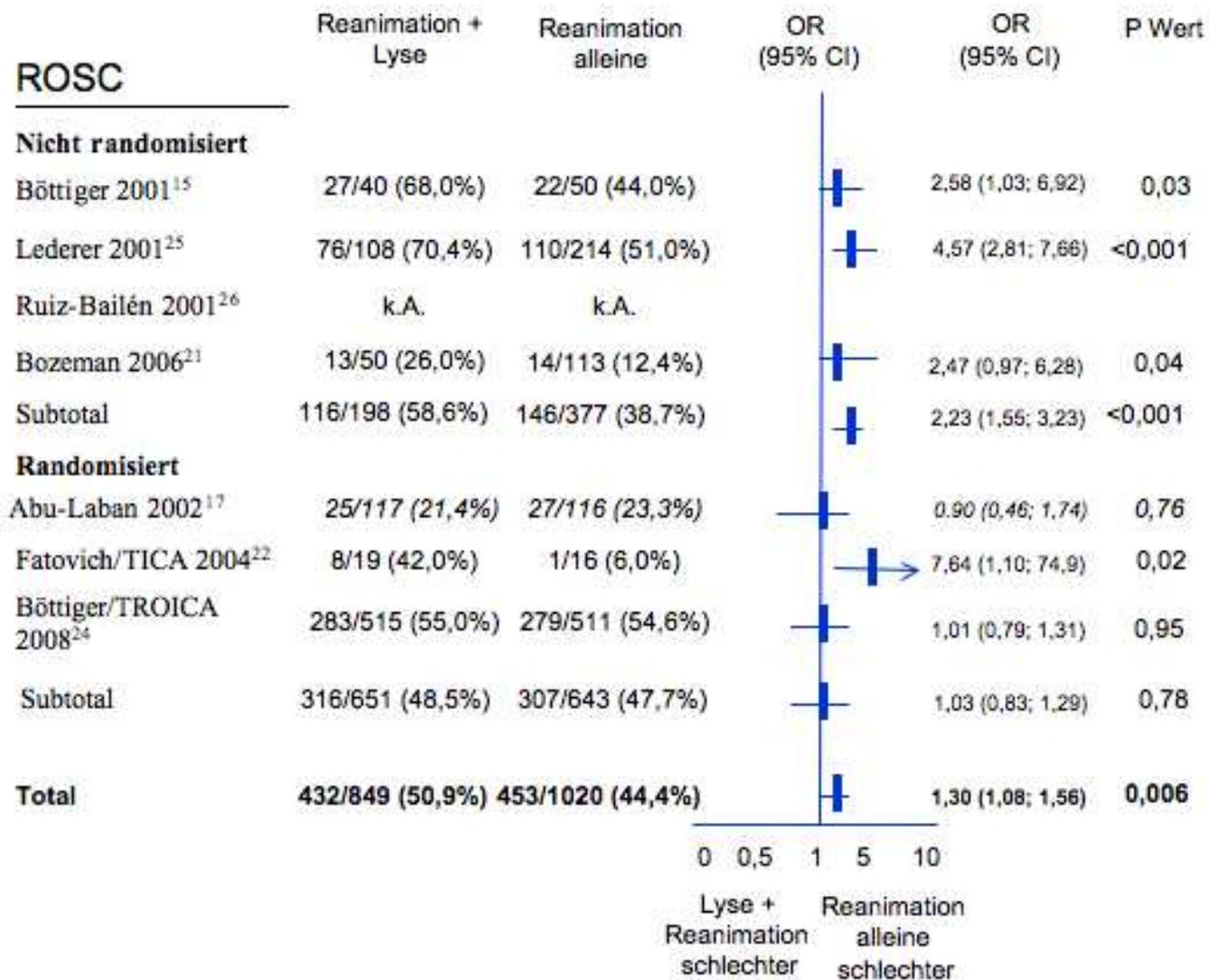
24.10.2009

Böttiger et al. NEJM 2008, 39;25: 2651-62

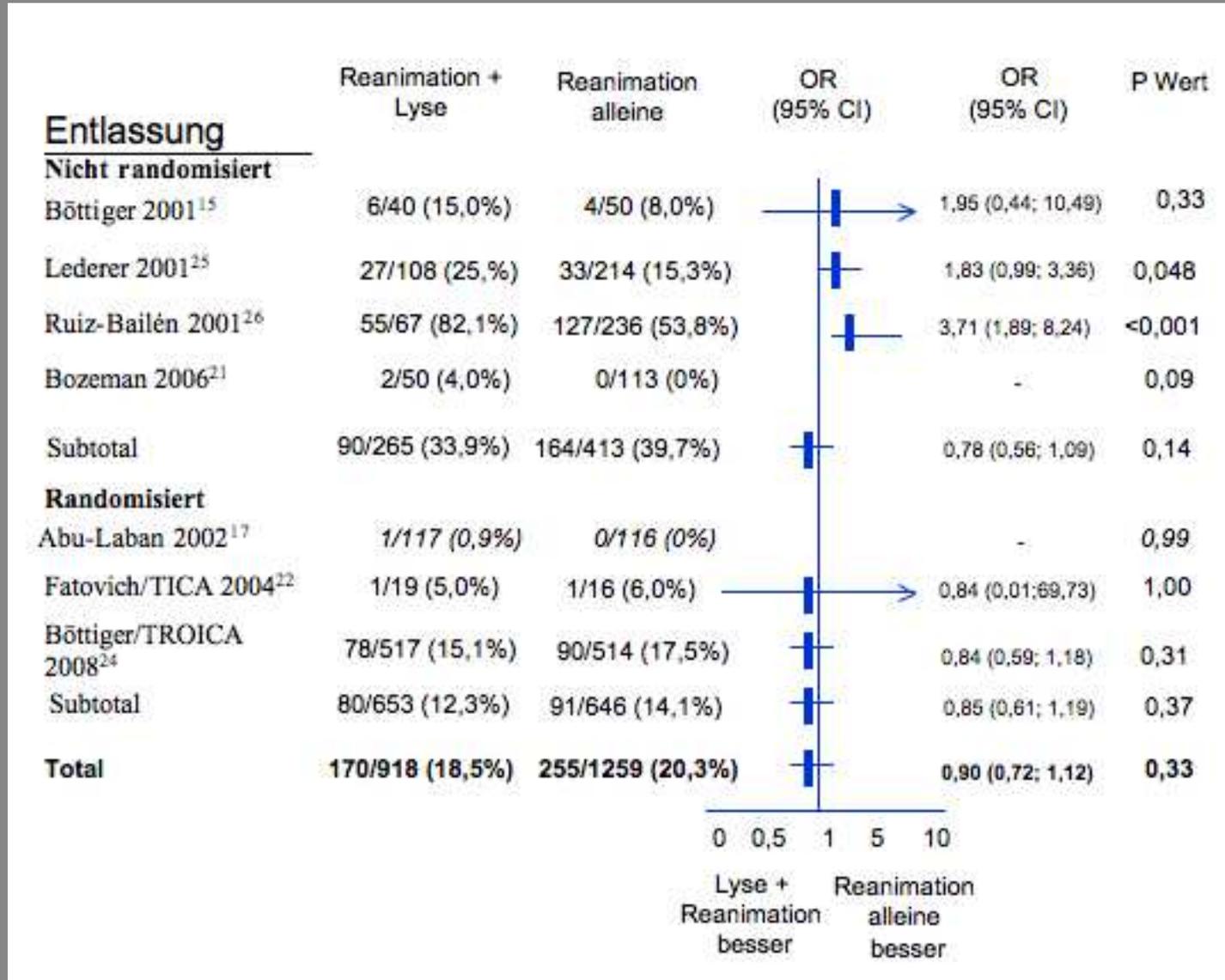


TROICA

QuickTime™ and a
decompressor
are needed to see this picture.



24.10.2009



24.10.2009



Zusammenfassung

- Imbalance der Blutgerinnung und Fibrinolyse während der Reanimation



Zusammenfassung

- Imbalance der Blutgerinnung und Fibrinolyse während der Reanimation
- TROICA u.a.
 - keine Verbesserung des klin./neurol. Outcomes, vermehrt intrakranielle Blutungen



Zusammenfassung

- Imbalance der Blutgerinnung und Fibrinolyse während der Reanimation
- TROICA u.a.
 - keine Verbesserung des klin./neurolog. Outcomes, vermehrt intrakranielle Blutungen
- Thrombolyse \neq spezifische Therapie der Reanimation



Zusammenfassung

- Imbalance der Blutgerinnung und Fibrinolyse während der Reanimation
- TROICA u.a.
 - keine Verbesserung des klin./neurolog. Outcomes, vermehrt intrakranielle Blutungen
- **Thrombolyse \neq spezifische Therapie der Reanimation**
 - Ziel: kontrollierte Studien mit „perfektem“ Studiendesign