

## Fibrinolytische Behandlung von akuten und subakuten Thrombosen der tiefen Venen des Schultergürtels

W. Theiss und A. Wirtzfeld

I. Medizinische Klinik der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar

19 Patienten wurden wegen einer 2 bis 28 Tage alten primären Thrombose der V. subclavia und (oder) axillaris mit Streptokinase und (oder) Urokinase behandelt. Bei elf Patienten ließ sich eine phlebographisch nachweisbare Vollrekanalisation, bei sieben eine Teilrekanalisation erzielen. Bei den 17 Patienten mit einer Anamnesedauer bis zu 2 Wochen erwiesen sich die Ergebnisse innerhalb dieser Zeit als unabhängig vom Intervall zwischen Auftreten der Beschwerden und Behandlungsbeginn, und selbst von den beiden Patienten mit noch längerer Verzögerung der fibrinolytischen Behandlung konnte beim einen (nach 3 Wochen) eine Vollrekanalisation und beim anderen (nach 4 Wochen) immerhin noch eine Teilrekanalisation erreicht werden. Da sich die akuten Stauungsbeschwerden meist auch spontan weitgehend zurückbilden, ist eine klare Indikation zur fibrinolytischen Behandlung allerdings nur bei jungen Patienten gegeben und bei solchen, die auf eine einwandfreie Funktion der oberen Extremitäten angewiesen sind. Das gute Ansprechen auch auf eine verzögerte Fibrinolyse-therapie bietet ferner die Möglichkeit, diese recht differente und eingreifende therapeutische Maßnahme auf jene Patienten zu beschränken, bei denen ein zunächst konservativer Behandlungsversuch mit Heparin und Armhochlagerung allein keine ausreichende Besserung erbracht hat.

### Fibrinolytic treatment of acute and subacute thromboses of the deep veins of the shoulder girdle

19 patients were treated with streptokinase and (or) urokinase for primary thrombosis of the subclavian and (or) axillary vein (Paget-von-Schroetter-syndrome) of 2 to 28 days' duration. Phlebograms revealed significant improvement in 18 of the 19 patients (complete recanalization in 11, partial recanalization in 7). In those 17 patients whose symptoms had been present for up to 2 weeks the clinical outcome was entirely independent of the delay between the appearance of first symptoms and the start of fibrinolytic therapy, and even in the 2 patients with an even longer delay complete recanalization was achieved in one (delay of 3 weeks) and partial recanalization in the other (delay of 4 weeks). However, since major clinical improvement occurs also spontaneously in most patients, a clear indication for fibrinolytic therapy exists only in particularly young patients and in those patients who depend on an absolutely perfect function of their upper extremities. In addition, the good results obtained with delayed fibrinolytic therapy justify extending this indication to those of the remaining patients in whom prior conservative management with elevation of the arm and anticoagulant therapy does not result in sufficient clinical improvement.

Obwohl die grundsätzliche Möglichkeit, auch mehrere Wochen alte Thrombosen der Vena subclavia aufzulösen, seit 10 Jahren bekannt ist (2, 6, 12, 20), fehlen

genauere Zahlen über die Erfolgchancen einer fibrinolytischen Behandlung beim Paget-von-Schroetter-Syndrom in Abhängigkeit vom Thrombosealter. Wir haben daher die phlebographisch gesicherten Ergebnisse von 19 mit Streptokinase und (oder) Urokinase behandelten Patienten mit einem klinischen Thrombosealter von 2 bis 28 Tagen unter diesem Gesichtspunkt überprüft.

## Patienten und Methoden

Alle Patienten, die in den vergangenen acht Jahren an unserer Klinik wegen einer primären Thrombose der Vena subclavia und (oder) axillaris fibrinolytisch behandelt worden waren und von denen Phlebogramme vor und nach dieser Behandlung vorlagen, wurden retrospektiv ausgewertet. Diese Patienten stellen lediglich eine Untergruppe aus der Gesamtzahl aller bei uns zur Behandlung gekommenen Patienten mit Paget-von-Schroetter-Syndrom dar, da wir bei dieser Erkrankung die Indikation zur fibrinolytischen Behandlung zunehmend auf junge Patienten mit besonders ausgeprägten Symptomen eingeschränkt haben.

Die fibrinolytische Behandlung beginnen wir im Regelfall mit Streptokinase und setzen sie bedarfsweise mit Urokinase fort, wenn der meist zwischen dem fünften und neunten Behandlungstag zu beobachtende Anstieg der Streptokinaseantikörper eintritt, bevor ein befriedigendes Therapieergebnis erreicht wurde. Vereinzelt haben wir auch von Anfang an Urokinase eingesetzt. Bei der Streptokinasebehandlung passen wir die Erhaltungsdosis individuell an den Laboratoriumswerten an (15). Urokinase geben wir als Dauerinfusion von etwa 42 000 IE/h (1 000 000 IE/d) und verabreichen im Regelfall gleichzeitig Heparin in einer Dosis, welche die partielle Thromboplastinzeit auf 60 bis 100 s verlängert (16).

Die Behandlungsdauer richtet sich im wesentlichen nach dem Behandlungserfolg, den wir laufend mittels klinischer Untersuchung und Ultraschall-Doppler und schließlich phlebographisch überprüfen; beim Ausbleiben einer vollständigen Rekanalisierung wird – in Abhängigkeit vom Schweregrad des Befundes – die fibrinolytische Behandlung nach 6 bis 14 Tagen abgebrochen.

Die Erfolgsbeurteilung stützt sich in dieser Studie ausschließlich auf den Vergleich der Phlebogramme vor und nach fibrinolytischer Behandlung. Dabei wurde das Ergebnis als Vollrekanalisation eingestuft, wenn das ursprüngliche Venenlumen vollständig und auf ganzer Strecke wiederhergestellt wurde. Als Teilrekanalisation wurde eine Wiedereröffnung auf ganzer Länge, aber mit wandständiger Restthrombose bzw. die Wiederherstellung des ursprünglichen Lumens in einem Teilabschnitt von mindestens der Hälfte des anfänglich verschlossenen Venensegmentes bezeichnet. Jedes geringere Ergebnis wurde als klinisch bedeutungslos und somit als Mißerfolg gewertet.

## Ergebnisse

Fibrinolytisch behandelt wurden 19 Patienten im Alter von 20 bis 60 Jahren, bei denen Stauungsbeschwerden im Arm seit 2 bis 28 Tagen bestanden; Männer und rechtsseitiger Befall überwogen jeweils etwa im Verhältnis 2 : 1 (Tabelle 1). Bezüglich Anamnesedauer und betroffener Seite ließen sich keine Geschlechtsunterschiede feststellen.

Tab. 1. Patienten- und Thrombosecharakteristika

Patientenalter	20–60 Jahre	(Median: 36 Jahre)
Anamnesedauer	2–28 Tage	(Median: 7 Tage)
Männer : Frauen		13 : 6
rechts : links		12 : 7

Zehn Patienten wurden ausschließlich mit Streptokinase behandelt, zwei ausschließlich mit Urokinase und die übrigen sieben hintereinander mit beiden Medikamenten. Die Behandlungsdauer (Abbildung 1) war unabhängig vom Thrombosealter. Sie war jedoch signifikant

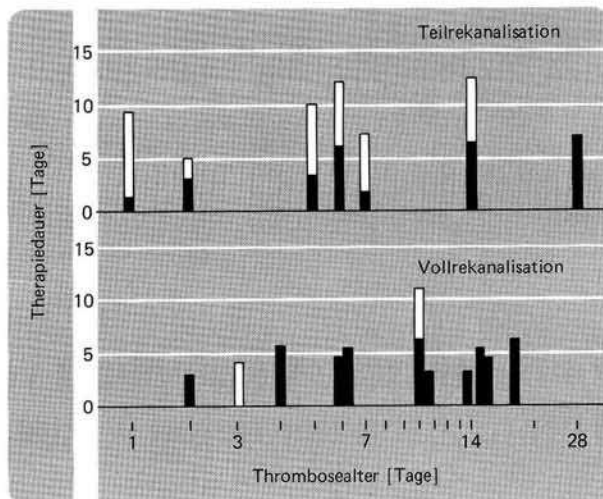


Abb. 1. Behandlungsergebnisse und Behandlungsdauer, bezogen auf das Thrombosealter. Jede Säule stellt einen Patienten dar; schwarze Säulen entsprechen einer Behandlung mit Streptokinase, helle Säulen einer Behandlung mit Urokinase. (Nicht dargestellt ist der einzige Therapieversager, bei dem mit einer Urokinasebehandlung von 9 Tagen eine 9 Tage alte Thrombose nicht beeinflusst werden konnte.)

kürzer ( $2\alpha < 0,01$ ) bei Patienten, bei denen eine Vollrekanalisation erreicht werden konnte (Median: 4,5 Tage), als bei Patienten mit Teilrekanalisation oder Mißerfolg (Median 9 Tage); bei zehn von elf Patienten mit Vollrekanalisation wurde dieses Ergebnis in 3 bis 6 Behandlungstagen erzielt.

Die Ergebnisse waren insgesamt ausgezeichnet mit einer klinisch bedeutsamen Besserung bei 95% der Patienten (vollständige Rekanalisation in elf, Teilrekanalisation in sieben Fällen). Dabei war die Erfolgsquote bei einer Anamnesedauer von 8 bis 14 Tagen genauso gut wie bei einer Anamnesedauer von einer Woche und weniger. Nur zwei Patienten hatten eine Anamnesedauer von mehr als 14 Tagen: Bei dem einen bestanden Beschwerden seit 19 Tagen, und es wurde eine Vollrekanalisation erzielt, bei dem anderen mit Beschwerden seit 28 Tagen konnte noch eine Teilrekanalisation erreicht werden (Abbildung 1). Die Behandlungsergebnisse waren bei Männern und Frauen gleich gut; bei linksseitigem Befall zeigte sich ein deutlicher Trend zu besseren Therapieergebnissen als bei Erkrankung der rechten Seite (Tabelle 2).

Tab. 2. Geschlechts- und Seitenabhängigkeit des Therapieerfolges

	Anzahl	Vollrekanalisation	Signifikanz
alle	19	11 (58%)	
Männer	13	7 (54%)	} 0,6 > P > 0,5
Frauen	6	4 (67%)	
rechts	12	5 (42%)	} 0,1 > P > 0,05
links	7	6 (86%)	

## Diskussion

Mitbedingt durch das – im Vergleich zu Thrombosen der Becken- und Beinvenen – relativ seltene Vorkommen eines Paget-von-Schroetter-Syndroms (1, 3, 13) sind die in der Literatur veröffentlichten Fallzahlen von fibrinolytischer Behandlung bei dieser Erkrankung gering. Aussagen über die Erfolgsquote sind daher mit gewissen Unsicherheiten behaftet; jedoch darf nach den mitgeteilten, phlebographisch kontrollierten Ergebnissen bei ausreichender Behandlungsdauer mit einem guten Ansprechen der überwiegenden Mehrzahl der Patienten gerechnet werden (5, 7, 12, 21–23). Das wird durch unsere Ergebnisse bestätigt.

Unklar blieb, bis zu welchem Zeitpunkt Venenthrombosen des Schultergürtels durch Fibrinolyse aufgelöst werden können. Einerseits liegen Mitteilungen über einzelne Erfolge trotz Beschwerdedauer bis zu 8 Wochen vor Therapiebeginn vor (2, 6, 12, 20, 21). Andererseits wurde kürzlich berichtet, daß bei sieben Patienten »mit einem Thrombosealter von mehr als 10 Tagen« im Gegensatz zu frischeren Thrombosen in keinem Fall eine phlebographische Besserung erreicht werden konnte; allerdings fehlt hier die exakte Angabe sowohl der Anamnesedauer als auch der Behandlungsdauer (23). Nach unseren Ergebnissen kann jedenfalls davon ausgegangen werden, daß während der ersten zwei Wochen nach dem Auftreten der Beschwerden die Erfolgschancen der fibrinolytischen Behandlung gleichbleibend gut sind. Hier ist also der zeitliche Ablauf anders als bei iliofemorale Venenthrombosen, deren Lysierbarkeit während der ersten zwei Wochen zwar nur mäßiggradig, aber eindeutig abnimmt (17). Selbst in der dritten und vierten Behandlungswoche darf beim Paget-von-Schroetter-Syndrom wohl noch mit guten Ergebnissen gerechnet werden, jedoch sind hier die Fallzahlen – auch bei Mitberücksichtigung der in der Literatur mitgeteilten Patienten (2, 6, 12, 20, 21) – so gering, daß genauere Aussagen über diesen Zeitraum nicht möglich sind; in einer Serie von Tilsner und Mitarbeitern (20) wurde bei sieben derartigen Patienten je zweimal eine Voll- und Teilrekanalisation erreicht, drei Patienten konnten durch Fibrinolyse nicht mehr gebessert werden. An gleicher Stelle wird auch von sieben Patienten mit noch älterer Achselvenenthrombose berichtet: Bei je einem Patienten mit einer Verschlussdauer von 5 und 8 Wochen wurde eine Teilrekanalisation erzielt, während bei sieben Patienten mit einem Verschlussalter von 2 bis 9 Monaten keine Besserung mehr möglich war. Ebenfalls erfolglos blieb der Fibrinolyseversuch einer anderen Arbeitsgruppe bei einer 9 Monate alten doppelseitigen Achselvenenthrombose (14).

Bezüglich der Behandlungsdauer, die erforderlich ist, um eine Vollrekanalisation zu erreichen, schneiden die Thrombosen des Schultergürtels auch besser ab als die des Iliofemoralebereiches: Während an der oberen Extremität bei etwa 90% aller Patienten, bei denen eine Voll-

rekanalisation gelingt, dieses Ziel in 3 bis 6 Tagen erreicht wird, sind hierfür im Becken-Bein-Bereich 3 bis 10 Tage erforderlich (17).

Trotz der guten Erfolgschancen der fibrinolytischen Therapie gerade beim Paget-von-Schroetter-Syndrom bleibt doch bei dieser Thromboselokalisation die Indikation zur fibrinolytischen Behandlung umstritten, da im Schultergürtelbereich die klinische Bedeutung der postthrombotischen Beschwerden, die ja durch die fibrinolytische Therapie vermieden werden sollen, sehr unterschiedlich eingeschätzt wird (1, 9, 10, 13, 18). Zwar herrscht weitgehende Einigkeit über die Häufigkeit der später anhaltenden Beschwerden (bei etwa der Hälfte bis drei Viertel der Patienten) und die geringe Neigung zur Spontanrekanalisation bei der Mehrzahl der konservativ behandelten Patienten; bei der Wertung der Beschwerden jedoch reicht das Urteil von »stationärer Zustand, der in den meisten Fällen einer funktionellen Heilung gleichkommt« (10) bis zu »disabling symptoms in 48% of the patients« (18). Geringere und seltenere Dauerschäden werden vor allem von jenen Autoren mitgeteilt, die bei der Mehrzahl ihrer Patienten eine prompte Antikoagulantienbehandlung einleiteten (3, 9), was bei vielen der häufig zitierten älteren Arbeiten nicht oder nur unregelmäßig der Fall war. Fest steht jedenfalls, daß aufgrund der guten Kollateralisierungsmöglichkeiten im Schulterbereich und der im Vergleich zum Bein weitaus geringeren hydrostatischen Belastung am Arm trophische Schäden allein aufgrund einer Thrombose der V. subclavia auch bei jahrelangem Weiterbestehen des Verschlusses so gut wie nie beobachtet werden; bei symptomatischen Patienten stellt sich das endgültige Beschwerdebild innerhalb einiger Monate ein und bleibt dann über Jahre unverändert bestehen (13). Für eine relativ geringe Langzeitbelästigung, zum mindesten beim körperlich weniger aktiven Patienten, spricht auch eine sehr sorgfältig angelegte Untersuchung, bei der Träger von Herzschrittmachern mit transvenösen Sonden klinisch und phlebographisch nachuntersucht wurden: Bei Spätuntersuchungen mindestens 6 Monate nach der Schrittmacherimplantation wurden zwar im Phlebogramm bei 24% thrombotische Veränderungen und bei 12% ein ausgedehnter Kollateralkreislauf aufgrund eines kompletten Verschlusses der venösen Hauptachse gesehen, klinische Befunde im Sinne eines postthrombotischen Syndroms wurden jedoch nur bei 2% festgestellt (8).

Bei diesem insgesamt wohl doch eher milden Verlauf des postthrombotischen Syndroms im Bereich der oberen Extremität einerseits und den häufigen Nebenwirkungen und einer Letalität um 1% bei mehrtägiger fibrinolytischer Behandlung (11, 18) andererseits haben wir die Indikation zur Fibrinolyse bei Thrombose der V. subclavia in zunehmendem Maße eingeschränkt. So hat an unserer Klinik bei insgesamt zunehmender Häufigkeit fibrinolytischer Behandlungen, vor allem von Iliofemorale Venenthrombosen, der Anteil an Venenthrombosen des Schulterbereiches stetig abgenommen: Von den hier

geschilderten 19 Patienten wurden 15 in den Jahren 1973 bis 1976 und nur vier in den Jahren 1977 bis 1980 behandelt. Eine fibrinolytische Behandlung bei Paget-von-Schroetter-Syndrom halten wir jetzt eigentlich nur noch bei jüngeren Patienten mit schwersten Stauungsbeschwerden für gerechtfertigt, wobei natürlich auch zusätzliche Gesichtspunkte wie Beanspruchung der betroffenen Extremität bei Beruf und Hobby berücksichtigt werden müssen. Bei der somit im Einzelfall oft schwierigen Entscheidung für oder gegen eine fibrinolytische Behandlung bietet die Kenntnis einer während (zum mindesten) der ersten zwei Wochen gleichbleibenden Erfolgchance der aggressiveren Behandlungsmethode dem Therapeuten bei grenzwertigen Fällen die Möglichkeit, zunächst einen konservativen Therapieversuch mit Heparin und physikalischen Maßnahmen zu unternehmen, ohne damit bei unzureichendem Ansprechen auf diese Maßnahmen die Erfolgchancen eines aktiveren Vorgehens mittels Fibrinolyse verspielt zu haben.

#### Literatur

- (1) Adams, J. T., R. K. McEvoy, J. A. de Weese: Primary deep venous thrombosis of upper extremity. *Arch. Surg.* 91 (1965), 29.
- (2) Alexander, K., H. G. Jester, H. Poliwoda, T. Wuppermann, G. Bargon, H. Dowidat, M. Lange, H. H. Wagner: Fibrinolytische Therapie chronischer Phlebothrombosen. *Dtsch. med. Wschr.* 96 (1971), 1873.
- (3) Coon, W. W., P. W. Willis III: Thrombosis of axillary and subclavian veins. *Arch. Surg.* 94 (1967), 657.
- (4) Dotter, C. T., J. Rösch, A. J. Seaman, D. Dennis, W. H. Massey: Streptokinase treatment of thromboembolic disease. *Radiology* 102 (1972), 283.
- (5) Fritschy, J., A. Bollinger, P. W. Straub: Zur Rolle des kostoklavikulären Kompressionssyndroms im Rahmen der fibrinolytischen Therapie tiefer Armenthrombosen. *Schweiz. med. Wschr.* 106 (1976), 847.
- (6) Kriessmann, A., A. Wirtzfeld, G. Weiss: Erfolgreiche Langzeit-Fibrinolyse bei subchronischer Thrombose der Vena axillaris. *Med. Klin.* 66 (1971), 1198.
- (7) Lübcke, P., J. Weber, U. Bartscher: Lysierbarkeit und Frischhaltephänomen von akuten und älteren Phlebothrombosen unter Streptokinase-(SK)-Einfluß. *Herz/Kreisl.* 11 (1979), 126.
- (8) Marx, E., H. D. Schulte, J. Balau, K. A. Buysch: Phlebographische und klinische Früh- und Spätfunde bei transvenös implantierten Schrittmacherelektroden. *Z. Kardiologie* 61 (1972), 115.
- (9) Prescott, S. M., G. Tikoff: Deep venous thrombosis of the upper extremity. A reappraisal. *Circulation* 59 (1979), 350.
- (10) Schulze-Bergmann, G.: Das Paget-von-Schroetter Syndrom. *Med. Welt (Struttg.)* 26 (1975), 1952.
- (11) Six, P., G. A. Marbet, M. Walter, D. Nyman, F. Duckert, G. Madar, A. da Silva, L. K. Widmer, R. Ritz: Nebenwirkungen bei verschiedenen Thrombolysemethoden. In Neuhaus, K., F. Duckert (Hrsg.): Blutgerinnung und Antikoagulation. Aktuelle Probleme für Klinik und Praxis (Schattauer: Stuttgart 1976), 111.
- (12) Storch, H., F. Scharschmidt, E. Perlick, H. G. Schulz: Der akute Achselvenenstau und die thrombolytische Therapie des Krankheitsbildes. *Z. ges. inn. Med.* 26 (1971), 245.
- (13) Swinton jr., N. W., J. W. Edgett jr., R. J. Hall: Primary subclavian-axillary vein thrombosis. *Circulation* 38 (1968), 737.
- (14) Tamm, D., K. Uhlenbruch, D. Maaß: Doppelseitiges Paget-v.-Schrötter-Syndrom. Kasuistischer Beitrag zum Problem des Thromboserisikos bei hormonaler Kontrazeption. *Dtsch. med. Wschr.* 99 (1974), 836.
- (15) Theiss, W., E. Hofer, A. Kriessmann, L. Lutlisky, E. Sauer, A. Wirtzfeld: Tiefe Venenthrombosen. Streptokinase-Behandlung mit angepaßter Erhaltungsdosis. *Med. Klin.* 75 (1980), 580.
- (16) Theiss, W., J. Schlund, A. Kriessmann, L. Lutlisky, E. Sauer, A. Wirtzfeld: Die Behandlung tiefer Venenthrombosen mit Urokinase. *Klin. Wschr.* 58 (1980), 521.
- (17) Theiss, W., A. Wirtzfeld, U. Fink, P. Maubach: The success rate of fibrinolytic therapy in fresh and old thrombosis of the iliac and femoral veins. *Angiology (im Druck)*.
- (18) Tilney, N. L., H. J. G. Griffiths, E. A. Edwards: Natural history of major venous thrombosis of the upper extremity. *Arch. Surg.* 101 (1970), 792.
- (19) Tilsner, V.: Nebenwirkungen. In Heinrich, F. (Hrsg.): Streptokinase-Therapie bei chronischer arterieller Verschlusskrankheit (Medizinische Verlagsgesellschaft: Marburg/Lahn 1975), 55.
- (20) Tilsner, V., E. Johannes, P. Kalmar, K. W. Westermann, M. Marcsek: Thrombolytische Therapie bei älteren venösen Gefäßverschlüssen. *Med. Klin.* 67 (1972), 16.
- (21) Trübestein, G., T. Brecht, K. Glänzer, D. Koischwitz, F. Erzel: Die fibrinolytische Therapie mit Urokinase bei älterer Phlebothrombose. *Med. Klin.* 74 (1979), 1404.
- (22) Vogel, G., H. Eger, W. Zuber, R. Huyke, R. Fuchs, S. Raith, H. Warzok: Beitrag zum klinischen Bild des Paget-von-Schroetter-Syndroms unter besonderer Berücksichtigung der thrombolytischen Therapie. *Dtsch. Gesundh.-Wes.* 27 (1972), 2020.
- (23) Zimmermann, R., H. Mörl, P. Gerhardt, J. Harenberg: Urokinase-Therapie bei venösen Thrombosen der oberen Extremität. In Deutsch, E., K. Lechner (Hrsg.): Fibrinolyse, Thrombose, Hämostase (Schattauer: Stuttgart 1980), 161.

Privatdozent Dr. W. Theiss, Prof. Dr. A. Wirtzfeld  
I. Medizinische Klinik der Technischen Universität  
Klinikum rechts der Isar  
8000 München 80, Ismaninger Str. 22