

Erweiterte Indikationen für eine Thrombolyse bei Lungenembolie

S. V. Konstantinides, S. Wärtges

Centrum für Thrombose und Hämostase (CTH), Universitätsmedizin Mainz

▲ Die Lungenembolie (LE), eins der beiden klinischen Erscheinungsbilder der venösen Thromboembolie (VTE), zeigt ein breites Symptomenspektrum, das von asymptomatisch bis hin zum Multiorganversagen reicht. Etwa 10% aller Patienten mit akuter Lungenembolie versterben innerhalb der ersten drei Monate nach Diagnosestellung; die 30-Tages-Mortalität schwankt zwischen 1% und über 30%.

Entsprechend dem Risiko der Patienten hinsichtlich einer frühen Letalität werden unterschiedliche therapeutische Strategien verfolgt. Die systemische Fibrinolyse (Tab.1) ist eindeutig bei Patienten mit (kardiogenem) Schock und/oder persistierender arterieller Hypotension (sog. „Hochrisiko-LE“, Häufigkeit <5% aller LE-Patienten) indiziert, da sie die Mortalitätsrate zu senken vermag. Sie verspricht den größten Erfolg, wenn sie innerhalb der ersten 48 Stunden durchgeführt wird (1).

Pulmonary Embolism Severity Index

Hämodynamisch stabile Patienten haben dagegen ein „nicht-hohes“ (intermediäres oder niedriges) Todesrisiko

in der Akutphase. Der nächste Risikostratifizierungsschritt ist bei diesen Patienten die Anwendung eines robusten, extern validierten klinischen Risiko-Scores, nämlich des **Pulmonary Embolism Severity Index (PESI)** (2) bzw. seiner vereinfachten Version (sPESI) (3). Patienten mit niedrigem Risiko (niedrige PESI-Klasse bzw. sPESI von 0) können ohne weitere Risikostratifizierung mit Antikoagulanzen alleine behandelt werden, es besteht keine Notwendigkeit für Reperusionsmaßnahmen.

Bei intermediärem Risiko (hohe PESI-Klasse bzw. sPESI von 1 oder höher) erfolgt dagegen als nächster Schritt eine Abschätzung der Dimensionen und Funktion des rechten Ventrikels mittels eines Bildgebungsverfahrens (Echokardiographie oder Computertomographie) sowie ein Troponintest. Wenn beide Untersuchungen positive (pathologische) Befunde ergeben, handelt es sich um eine LE mit intermediär-hohem Risiko. Bei diesen Patienten erfolgt initial eine parenterale Antikoagulation mit niedermolekularem (oder unfraktioniertem) Heparin oder Fondaparinux unter Überwachung (Monitoring) über

mindestens 48 bis 72 Stunden, um bei einer etwaigen hämodynamischen Dekompensation eine Notfall-Fibrinolyse einleiten zu können (4).

PEITHO-Studie

Zu beachten bleibt in diesem Zusammenhang, dass die PEITHO-Studie (5) ein eher ungünstiges Risiko-Nutzen-Verhältnis der primären systemischen Volldosis-Fibrinolyse in dieser Patientengruppe zeigte, da sie zwar das Auftreten einer hämodynamischen Dekompensation bzw. eines Kollaps reduzierte, aber gleichzeitig das Risiko intrakranieller und anderer schwerwiegender Blutungen signifikant erhöhte. Um dementsprechend die Sicherheit der fibrinolytischen Behandlung zu verbessern, wurde einerseits die Reduktion der intravenösen Fibrinolytika-Dosis um circa 50% vorgeschlagen (aber noch nicht offiziell zugelassen) und andererseits pharmakomechanische, katheterassistierte Verfahren entwickelt. Hierbei handelt es sich insbesondere um die ultraschallunterstützte Fibrinolyse mit lokaler Infusion von niedrig-dosierten Fibrinolytika direkt in die Pulmonalarterien. Dieses Verfahren ist mit einem niedrigen Blutungsrisiko verbunden und scheint sowohl für Patienten mit hohem als auch für jene mit intermediär-hohem Risiko und erhöhter Blutungsge-

Streptokinase 250.000 IE als Initialdosis über 30 min, gefolgt von 100.000 IE/h über 12–24 h	Kontraindikationen gegen die Fibrinolyse (aus (4)) <i>absolut</i> <ul style="list-style-type: none"> • hämorrhagischer Schlaganfall oder Schlaganfall unbekannter Ursache zu irgendeinem Zeitpunkt • ischämischer Schlaganfall in den vergangenen sechs Monaten • Schädigung oder Neoplasien des zentralen Nervensystems • schweres Trauma/Operation/Kopfverletzung in den vergangenen drei Wochen • gastrointestinale Blutung innerhalb des vergangenen Monats • bekanntes Blutungsrisiko <i>relativ</i> <ul style="list-style-type: none"> • transiente ischämische Attacke in den vergangenen sechs Monaten • Therapie mit oralen Antikoagulanzen • Schwangerschaft oder erste postpartale Woche • nicht komprimierbare Punktionsstelle • traumatische Reanimation • therapieresistente arterielle Hypertonie (systolischer Blutdruck >180 mmHg) • fortgeschrittene Lebererkrankung • infektiöse Endokarditis • aktives Magengeschwür
Urokinase 4400 IE/kg als Initialdosis über 10 min, gefolgt von 4400 IE/kg pro Stunde über 12–24 h	
Beschleunigtes Regime: 1,5 Mio. IE über 2 h	
Beschleunigtes Regime: 3 Mio. IE über 2 h	
alteplase (rtPA) 100 mg über 2 h	
oder	
0,6 mg/kg über 15 min (maximale Dosis 50 mg)	

IE = internationale Einheiten; Mio. = Millionen;
 rtPA = rekombinanter Tissue (Gewebe)-Plasminogenaktivator.

Tab. 1: Zugelassene thrombolytische Behandlungsschemata für die Lungenembolie und Kontraindikationen der systemischen Fibrinolyse (aktualisiert und modifiziert nach (6)).

Thrombosemanagement, das den Unterschied macht!

Einfach im Alltag
 Effektiv* in der Wirkung
 Sicher* in der Anwendung



arixtra®
 fondaparinux

Einfach. Effektiv. Sicher.

* Turpie AGG, Bauer KA, Eriksson BI et al. Arch Intern Med 2002; 162: 1833–1840

ARIXTRA® 1,5 mg/0,3 ml Injektionslösung, Fertigspritze. ARIXTRA® 2,5 mg/0,5 ml Injektionslösung, Fertigspritze. ARIXTRA® 5 mg/0,4 ml Injektionslösung, Fertigspritze. ARIXTRA® 7,5 mg/0,6 ml Injektionslösung, Fertigspritze. ARIXTRA® 10 mg/0,8 ml Injektionslösung, Fertigspritze. Wirkstoff: Fondaparinux-Natrium. Zusammensetzung: Fertigspritzen enthalten Fondaparinux-Natrium 1,5 mg/0,3 ml, 2,5 mg/0,5 ml, 5 mg/0,4 ml, 7,5 mg/0,6 ml und 10 mg/0,8 ml. Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure, Natriumhydroxid. Anwendungsgebiete 1,5 und 2,5 mg: Zur Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) bei Erwachsenen, die sich größeren orthopädischen Eingriffen an den unteren Extremitäten unterziehen müssen, wie beispielsweise Hüftfrakturen, größere Knie- oder Hüftersatzoperationen, sowie bei Erwachsenen, die sich abdominalen Eingriffen unterziehen müssen und voraussichtlich einem hohen Risiko thromboembolischer Komplikationen ausgesetzt sind, wie beispielsweise bei einer abdominalen Krebsoperation, sowie bei erwachsenen internistischen Patienten mit einem erhöhten Risiko für VTE und bei Immobilisation wegen einer akuten Erkrankung wie beispielsweise Herzinsuffizienz und/oder akuter Atemwegserkrankung und/oder akuter infektiöser oder entzündlicher Erkrankung. Therapie akuter, symptomatischer, spontaner, oberflächlicher Venenthrombosen (OVT) der unteren Extremitäten ohne begleitende tiefe Venenthrombose bei Erwachsenen. Anwendungsgebiete 2,5 mg: Behandlung der instabilen Angina pectoris oder des Myokardinfarkts ohne ST-Strecken-Hebung (IA/NSTEMI) bei Erwachsenen, bei denen ein dringender (<120 min) invasiver Eingriff (PCI) nicht angezeigt ist sowie Behandlung des Myokardinfarkts mit ST-Strecken-Hebung (STEMI) bei Erwachsenen, die mit Thrombolytika behandelt werden oder die initial keine andere Form einer Reperfusionstherapie erhalten. Anwendungsgebiete 5 mg, 7,5 mg, 10 mg: Therapie von Erwachsenen mit tiefen Venenthrombosen (TVT). Therapie von Lungenembolien (LE), außer bei hämodynamisch instabilen Patienten oder Patienten, die einer Thrombolysen oder einer pulmonalen Embolotomie bedürfen. Gegenanzeigen: Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Fondaparinux oder einem der sonstigen Bestandteile, aktive klinisch relevante Blutungen; akute bakterielle Endokarditis; schwere Nierenfunktionsstörungen (VTE-Prophylaxe, Therapie von OVT, IA/NSTEMI und STEMI: Kreatinin-Clearance < 20 ml/min; Therapie von TVT und LE: Kreatinin-Clearance < 30 ml/min). Nebenwirkungen operativer Bereich: Häufig (≥ 1% < 10%): postoperative Blutungen, Anämie. Gelegentlich (≥ 0,1% < 1%): Blutungen (Epistaxis, gastrointestinale Blutungen, Hämoptysen, Hämaturie, Hämatoeme), Thrombozytopenie, Purpura, Thrombozythämie, veränderte Blutplättchen, Gerinnungsstörungen, Übelkeit, Erbrechen, erhöhte Leberenzyme, Leberfunktionsstörung, Rash, Pruritus, Ödeme, periphere Ödeme, Fieber, Wundsekretion. Selten (≥ 0,01% < 0,1%): postoperative Wundinfektionen, allergische Reaktionen, Hypokaliämie, Angstlichkeit, Somnolenz, Schwindel, Benommenheit, Kopfschmerz, Verwirrung, Blutdruckabfall, Dyspnoe, Husten, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Gastritis, Verstopfung, Diarrhö, Hyperbilirubinämie, Brustschmerzen, Müdigkeit, Hitzeempfindlichkeit, Beinschmerzen, Genitalödeme, Erötten, Synkope. Nebenwirkungen internistische Patienten: Häufig (≥ 1% < 10%): Blutungen (Hämatoeme, Hämaturie, Hämoptysis, Zahnfleischblutungen). Gelegentlich (≥ 0,1% < 1%): Anämie, Thrombozytopenie, Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Leberfunktionsstörung, Schmerzen, Ödeme. Selten (≥ 0,01% < 0,1%): andere Blutungen (hepatisch, retroperitoneal, intrakraniell/intracerebral), Thrombozythämie, Allergische Reaktion, Erhöhung der nicht-eiweißgebundenen Stickstoffanteile (Npn)², Benommenheit, erythematöser Hautausschlag, Reaktionen an der Injektionsstelle. Verschreibungspflichtig. Stand: Dezember 2011. Aspen Europe GmbH, Montgelasstraße 14, 81679 München. www.aspenpharma.com



fahr bzw. Kontraindikationen gegen eine systemische Volldosis-Fibrinolyse geeignet zu sein.

Bei hämodynamisch instabilen LE-Patienten, bei denen die Fibrinolyse kontraindiziert ist oder durchgeführt wurde und versagt hat, kann eine chirurgische Embolektomie der Lungenarterien indiziert sein. Sie kann auch – als Alternative zur Fibrinolyse – als „Rescue“-Eingriff bei LE mit intermediär-hohem Risiko erwogen werden, wenn eine hämodynamische Dekompensation auftritt (4). Details zur Risikostratifizierung und zu risikoadaptierten Managementstrategien bei akuter LE, welche aus den kürzlich veröffentlichten prospektiven randomisierten bzw. Management-Studien entwickelt wurden, sind in den 2014 aktualisierten Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zum Management der Lungenembolie (4) hinterlegt.

Literatur

1. Daniels LB, Parker JA, Patel SR et al. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997;80:184-188.
2. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1041-1046.
3. Jimenez D, Aujesky D, Moores L et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010;170:1383-1389.
4. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2014;35:3033-3073.
5. Meyer G, Vicaut E, Danays T et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370:1402-1411.
6. Konstantinides S. Clinical practice. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008;359:2804-2813.

Der Beitrag beruht auf einem Vortrag bei der 59. Jahrestagung der GTH am 24.-27. Februar 2015 in Düsseldorf.

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. Stavros V. Konstantinides
Centrum für Thrombose und Hämostase (CTH)
Universitätsmedizin Mainz
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
Langenbeckstr. 1, Geb. 403
55131 Mainz
E-Mail: stavros.konstantinides@unimedizin-mainz.de



Stavros V.
Konstantinides



Simone
Wärtnges