

Zeitschrift für Gefäßmedizin

Bildgebende Diagnostik • Gefäßbiologie • Gefäßchirurgie •
Hämostaseologie • Konservative und endovaskuläre Therapie •
Lymphologie • Neurologie • Phlebologie

Die europäischen

Lungenembolie-Leitlinien 2014:

Fokus auf die Thrombolyse

Hobohm L, Wärentges S

Konstantinides St

Zeitschrift für Gefäßmedizin 2016;

13 (1), 10-15

Homepage:

www.kup.at/gefaessmedizin

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
für Phlebologie und
dermatologische Angiologie



Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für
Internistische Angiologie (ÖGIA)



Indexed in EMBASE/COMPENDEX/GEOBASE/SCOPUS

SITZ GUT, TUT GUT!

EINFACH SCHLUSS MIT
HÄMORRHOIDALLEIDEN!

EASY-TO-USE
AKUT
THERAPIE

✓ Einfache Einnahme

✓ Auf eine Akut-Therapie abgestimmt

✓ Wirkt gezielt von innen



Eine Innovation von Dioscomb®, **Österreichs Nr. 1** bei Venenpräparaten*

*IQVIA Hinausverkauf aus der Apotheke in Einheiten YTD April 2026

Fachkurzinformation: Bezeichnung des Arzneimittels: Dioscomb® 1000 mg Filmtabletten; **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 1000 mg mikronisierte Flavonoide, bestehend aus 900 mg Diosmin und 100 mg anderen Flavonoiden, dargestellt als Hesperidin. Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Magnesiumstearat, Talkum, Maisstärke, Gelatine, mikrokristalline Zellulose (Typ 102). Filmüberzug: Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid gelb (E172), Macrogol 3350, partiell hydrolysiertes Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Talkum (E553b), Maltodextrin, Guargalactomannan (E412), Hypromellose (E464), mittelkettige Triglyzeride. **Anwendungsgebiete:** Dioscomb ist bei Erwachsenen angezeigt zur: Behandlung von chronischer Veneninsuffizienz der unteren Extremitäten bei folgenden funktionellen Symptomen: schwere Beine und Schwellungen, Schmerzen, nächtliche Krämpfe der unteren Extremitäten. Symptomatische Behandlung von akuten Hämorrhoidalbeschwerden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Kapillarstabilisierende Mittel; Bioflavonoide, Diosmin, Kombinationen. ATC-Code: C05CA53. **Inhaber der Zulassung:** ExtractumPharma zrt. H-1044 Budapest, Megyeri út 64. Ungarn. **Zulassungsnummer:** 141737 **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezeptfrei, apothekenpflichtig. **Stand der Information:** 07/2024; **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft, Stillzeit und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Über Wirkung und mögliche unerwünschte Wirkungen dieses Arzneimittels informieren Gebrauchsinformation, Arzt oder Apotheker.

ERWO
P H A R M A

Die europäischen Lungenembolie-Leitlinien 2014: Fokus auf die Thrombolyse

L. Hobohm^{1,2}, S. Wärtges¹, S. V. Konstantinides¹

Kurzfassung: Die akute Lungenembolie ist definiert als thromboembolischer Verschluss der arteriellen Lungenstrombahn und ist gemeinsam mit der tiefen Beinvenenthrombose dem Krankheitsbild der venösen Thromboembolie (VTE) zuzuordnen. Die VTE ist die dritthäufigste akute kardiovaskuläre Erkrankung mit einer jährlichen Inzidenz von 100–200 Fällen pro 100.000 Einwohnern. In den 2014 aktualisierten Leitlinien der europäischen Kardiologengesellschaft (ESC) zum Management der akuten Lungenembolie wurde ein integrierter Algorithmus für das risikoadaptierte Management einer akuten Lungenembolie entwickelt. Umfangreiche Überarbeitungen wurden unter anderem hinsichtlich der Indi-

kation zur Thrombolyse bzw. der chirurgischen oder interventionellen Reperfusionstherapie bei normotensiven Patienten mit intermediärem Risiko unter Berücksichtigung neuer Studiendaten vorgenommen.

Schlüsselwörter: Lungenembolie, VTE, ESC-Guidelines

Abstract: European Guidelines 2014 on Acute PE. Acute pulmonary embolism (PE) represents a clinical manifestation of venous thromboembolism which constitutes the third most frequent acute cardiovascular disease with an overall annual incidence of 100–200 per 100.000

inhabitants. In recent years, significant progress was made in diagnostic modalities and risk stratification tools as well as in the treatment (i.e. anticoagulation and reperfusion) options. The recently (2014) updated pulmonary embolism guidelines of the European Society of Cardiology offer an integrated, evidence-based risk-adjusted approach to the management of PE, and critically review the indications for thrombolytic and other reperfusion treatment for normotensive patients with intermediate-risk PE. **Z Gefäßmed 2016; 13 (1): 10–5.**

Key words: pulmonary embolism, PE, ESC-guidelines

■ Einleitung

Eine akute Lungenembolie (LE) ist definiert als ein thromboembolischer Verschluss der arteriellen Lungenstrombahn und gemeinsam mit der tiefen Beinvenenthrombose (TVT) dem Erkrankungsbild der venösen Thromboembolie (VTE) zuzuordnen. Die VTE gehört nach dem Myokardinfarkt und dem Schlaganfall zur dritthäufigsten akuten kardiovaskulären Erkrankung mit einer jährlichen Inzidenz von 100–200 Fällen pro 100.000 Einwohner und ist eine der führenden Ursachen für Mortalität, Morbidität und Krankenhausaufenthalte. Ein epidemiologisches Modell errechnete für das Jahr 2004, dass in sechs Ländern der Europäischen Union mit ca. 454 Millionen Einwohnern etwa 370.000 Todesfälle auf eine VTE zurückzuführen sind [1]. In den ersten 30 Tagen nach Diagnosestellung bzw. während des stationären Aufenthaltes ist – abhängig vom klinischen Schweregrad der LE – mit einer Mortalität zwischen etwa 1 % und 50 % zu rechnen. Eine Risikostratifizierung der LE ist daher von entscheidender Bedeutung und Voraussetzung für die Wahl einer dem klinischen Schweregrad angepassten effektiven und sicheren Behandlung [2].

■ Pathophysiologie Lungenembolie: Bedeutung der rechtsventrikulären (Dys-) Funktion

Das Mortalitätsrisiko der LE ist von Schweregrad und Art der pathophysiologischen Ereignisse in der Akutphase abhängig. Das Vorhandensein einer Drucküberlastung des rechten Ventrikels (RV) mit nachfolgender RV-Dysfunktion ist dabei von entscheidender prognostischer Bedeutung [3]. Der pulmonal-

arterielle Druck steigt ab einem Verschluss von ca. 30–50 % des gesamten pulmonalarteriellen Gefäßquerschnitts an. Der akute Anstieg der Nachlast führt zur RV-Dilatation. Parallel dazu führt eine Kombination aus einerseits inotroper und chronotroper Stimulation des Herzens durch neurohormonale Aktivierung und andererseits systemischer Vasokonstriktion zur Druckerhöhung in der Pulmonalarterie, wodurch zumindest temporär ein adäquater Blutfluss durch die verlegten Lungengefäße erhalten bleibt. Wenn allerdings die adaptiven Mechanismen des Ventrikels an die persistierende Drucküberlastung nicht mehr ausreichen oder erschöpft sind, kommt es zu einem *Circulus vitiosus* aus erhöhtem myokardialen Sauerstoffbedarf, Septumverlagerung zum linken Ventrikel (LV), Ischämie bis hin zur Infarzierung, Reduktion der linksventrikulären Vorlast und schließlich Abfall des Herzzeitvolumens, welche – wenn sie nicht unterbrochen wird – zum kardiogenen Schock und zum Tode führen kann [2].

■ Risikostratifizierung der Patienten mit akuter Lungenembolie

Auf diesen pathophysiologischen Mechanismen basierend werden Patienten mit klinisch manifestem RV-Versagen, d. h. Schock oder persistierende arterielle Hypotonie, der Kategorie Hochrisiko-LE zugeordnet. In dieser Notfallsituation ist – zusätzlich zu der Antikoagulationsbehandlung sowie zu der Unterstützung des Kreislaufs und der Atmung – eine primäre Reperfusionstherapie erforderlich (in der Regel Thrombolyse, alternativ chirurgische Embolektomie oder perkutane katetergeführte Thrombusentfernung), um den *Circulus vitiosus* der hämodynamischen Dekompensation zu unterbrechen.

Weniger als 5 % aller Patienten mit LE befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnose im kardiogenen Schock; die überwiegende Mehrheit der Patienten ist bzw. erscheint dagegen bei der Vorstellung hämodynamisch „stabil“. Innerhalb der großen Gruppe der normotensiven Patienten mit einer Nicht-Hochrisiko-LE wird initial zwischen intermediärem und niedrigem Risiko unterschieden. Diese initiale Risikoeinschätzung

Eingelangt und angenommen am 14.12.2015

Aus dem ¹Centrum für Thrombose und Hämostase (CTH) und dem ²Zentrum für Kardiologie, Kardiologie I, Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

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

Tabelle 1: Original- und vereinfachte Version des Pulmonary Embolism Severity Index (PESI). Mod. nach [4, 5].
© S. V. Konstantinides.

Parameter	Originalversion [4]	Vereinfachte Version [5]
Alter	Alter in Jahren	1 Punkt (wenn Alter > 80 Jahre)
Männliches Geschlecht	+10 Punkte	–
Krebserkrankung	+30 Punkte	1 Punkt
Chronische Herzinsuffizienz	+10 Punkte	1 Punkt
Chronische Lungenerkrankung	+10 Punkte	–
Puls $\geq$ 110 Schläge/min	+20 Punkte	1 Punkt
Systolischer Blutdruck < 100 mmHg	+30 Punkte	1 Punkt
Atemfrequenz > 30 Atemzüge pro Minute	+20 Punkte	–
Temperatur < 36 °C	+20 Punkte	–
Veränderter mentaler Status	+60 Punkte	–
Arterielle Hämoglobinsättigung < 90 %	+20 Punkte	1 Punkt
Risikostata (basierend auf der Summe der Punkte)		
Klasse I: $\leq$ 65 Punkte sehr geringes Risiko für 30-Tage-Mortalität (0–1,6 %)		0 Punkte 30-Tage-Mortalitätsrisiko 1,0 % (95%-CI: 0,0–2,1 %)
Klasse II: 66–85 Punkte geringes Mortalitätsrisiko (1,7–3,5 %)		$\geq$ 1 Punkt(e) 30-Tage-Mortalitätsrisiko 10,9 % (95%-CI: 8,5–13,2 %)
Klasse III: 86–105 Punkte moderates Mortalitätsrisiko (3,2–7,1 %)		
Klasse IV: 106–125 Punkte hohes Mortalitätsrisiko (4,0–11,4 %)		
Klasse V: > 125 Punkte sehr hohes Mortalitätsrisiko (10,0–24,5 %)		

erfolgt durch einen Prognose-Score auf Grundlage der klinischen Befunde und eventuellen Komorbiditäten der Patienten. Der bisher am ausführlichsten validierte klinische Prognose-Score ist der in Tabelle 1 dargestellte Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) und seine vereinfachte Version [4].

Etwa 25–30 % aller Patienten mit akuter LE fallen in die PESI-Klassen I oder II, bzw. haben einen sPESI-Score von 0 und zählen somit zur LE-Gruppe mit niedrigem Risiko. Diese Patienten benötigen nach aktuellem Kenntnisstand keine weitere Risikostratifizierung und – über eine therapeutische Antikoagulation hinaus – keine weiteren therapeutischen Maßnahmen. Sie sind mögliche Kandidaten für eine frühe Entlassung und ambulante Behandlung [6].

Bei hämodynamisch stabilen Patienten deutet dagegen ein PESI-Score von III–V oder ein sPESI von $\geq$ 1 Punkt(en) auf ein intermediäres Risiko hin. Aufgrund der prognostischen Heterogenität wird für hämodynamisch stabile Patienten mit intermediärem Risiko eine weiterführende Risikostratifizierung empfohlen. Eine Einteilung in intermediär-hohes und intermediär-niedriges Risiko wird anhand der Abschätzung der RV-Funktion mittels bildgebender Verfahren und der Messung laborchemischer Marker vorgenommen. Das Verhältnis vom rechtsventrikulären zum linksventrikulären Durchmesser (RV/LV-Quotient) kann mit der transthorakalen Echokardiographie schnell am Krankenbett visualisiert und dokumentiert werden. Neben der RV-Dilatation gehören auch die Hypokinese der freien RV-Wand, eine paradoxe Septumbewegung, eine erhöhte Regurgitationsgeschwindigkeit durch die Trikuspidalklappe und/oder eine verminderte systolische Exkursionsbewegung des Trikuspidalklappenrings (TAPSE) – insbesondere in Kombination mit Stauung und fehlendem inspiratorischem

Kollaps der Vena cava inferior – zu den typischen Befunden einer RV-Drucküberlastung. Alternativ kann der RV/LV-Quotient in der computertomographischen Pulmonalisangiographie (CTPA), welche in den meisten Häusern im Rahmen der LE-Diagnostik durchgeführt wird, bestimmt werden. Wie in der Echokardiographie liegt auch hier der Grenzwert für die Diagnose einer RV-Vergrößerung bei einem RV/LV-Quotienten von $\geq$ 0,9 bzw. $\geq$ 1,0. Ein normaler RV/LV-Quotient in der CTPA schließt mit hoher Zuverlässigkeit einen ungünstigen Verlauf in der Akutphase aus [7].

Neben der Beurteilung der RV-Funktion stellt die Bestimmung laborchemischer Marker einen weiteren Bestandteil zur Risikostratifizierung hämodynamisch stabiler Patienten mit akuter LE dar. Erhöhte Plasmaspiegel an Troponin I oder T weisen auf eine Myokardschädigung und -nekrose hin, die ebenfalls mit einer ungünstigen Prognose in der Akutphase der LE assoziiert ist. Kardiale Troponine sind bisher die einzigen Biomarker, welche prospektiv, in einer randomisierten Studie, als Teil einer risikoadaptierten Management-Strategie für Patienten mit akuter LE evaluiert worden sind [8]. Außerdem führt die RV-Drucküberlastung und -Dilatation zu myokardialen Stress und zur Freisetzung des Brain-natriuretischen Peptids (BNP) bzw. des N-terminalen- (NT-) proBNP. Der optimale Grenzwert (Cut-off) des NT-proBNP für die Vorhersage bzw. den Ausschluss eines erhöhten Risikos bei akuter LE wurde in einer multizentrischen Validierungskohorte mit 600 pg/ml berechnet [9].

Zusammenfassend haben normotensive Patienten mit sowohl Zeichen einer RV-Dysfunktion in der Echokardiographie bzw. CTPA als auch einem positiven Troponin-Test ein erhöhtes frühes Todes- oder Dekompensationsrisiko von ca. 6 % [8].

Tabelle 2: Zugelassene und in Studien erprobte thrombolytische Behandlungsschemata für die Lungenembolie.
© S. V. Konstantinides.

Thrombolytikum	Behandlungsschema	Kontraindikationen der thrombolytischen Therapie
Streptokinase	250.000 IE als Initialdosis über 30 Minuten, gefolgt von 100.000 IE/h über 12–24 Stunden Beschleunigtes Regime: 1,5 Mio. IE über 2 Stunden (empfohlen)	<u>Absolut</u> – Hämorrhagischer Schlaganfall oder Schlaganfall unbekannter Ursache zu irgendeinem Zeitpunkt – Ischämischer Schlaganfall in den vergangenen 6 Monaten – Schädigung oder Neoplasien des zentralen Nervensystems – Schweres Trauma/Operation/Kopfverletzung in den vergangenen 3 Wochen – Gastrointestinale Blutung innerhalb des vergangenen Monats – Bekanntes Blutungsrisiko
Urokinase (noch erhältlich in einigen europäischen Ländern)	4400 IE/kg als Initialdosis über 10 min, gefolgt von 4400 IE/kg pro Stunde über 12–24 Stunden Beschleunigtes Regime: 3 Mio. IE über 2 Stunden (empfohlen)	<u>Relativ</u> – Transiente ischämische Attacke in den vergangenen 6 Monaten – Therapie mit oralen Antikoagulanzen – Schwangerschaft oder erste postpartale Woche – Nicht-komprimierbare Punktionsstelle – Traumatische Reanimation – Therapierefraktäre arterielle Hypertonie (systolischer Blutdruck > 180 mmHg) – Fortgeschrittene Lebererkrankung – Infektiöse Endokarditis – Aktives Magenulkus
Alteplase	100 mg über 2 Stunden Beschleunigtes Regime: 0,6 mg/kg über 15 Minuten (maximale Dosis 50 mg)	
Reteplase (erprobt, nicht zugelassen)	2 Bolus-Injektionen von je 10 IE im Abstand von 30 Minuten	
Tenecteplase (erprobt, nicht zugelassen)	Entsprechend dem Körpergewicht Bolus von 30–50 mg über 5–10 Sekunden: < 60 kg: 30 mg ≥ 60–< 70 kg: 35 mg ≥ 70–< 80 kg: 40 mg ≥ 80–< 90 kg: 45 mg ≥ 90 kg: 50 mg	

IE: internationale Einheiten; Mio: Millionen

Diese Befundkombination definiert ein intermediär-hohes Risiko und stellt die Indikation zur initialen (über die ersten 2–3 Tage) Überwachung der Patienten und ggf. (bei hämodynamischer Verschlechterung im Verlauf) thrombolytischer Notfallbehandlung dar.

■ Systemische Thrombolyse bei Lungenembolie

Bereits 1971 wurde gezeigt, dass eine Infusion eines Thrombolytikums den systolischen Pulmonaldruck, den Lungengefäßwiderstand und den angiographischen Index des LE-Schweregrades signifikant reduziert [10]. Eine Reihe randomisierter Studien bestätigte anschließend die schnelle Auflösung des thromboembolischen Verschlusses durch die Thrombolyse und ihren vorteilhaften Effekt auf die RV-Funktion und Hämodynamik im Pulmonalkreislauf. Beobachtungsstudien zeigten ferner, dass mindestens 90 % der Patienten von der thrombolytischen Therapie durch rasche (innerhalb von 36 Stunden) Verbesserung der klinischen und echokardiographischen Befunde profitierten [11]. Die Patienten profitieren am meisten, wenn die Behandlung innerhalb von 48 Stunden nach Symptombeginn initiiert wurde. Die Thrombolyse kann aber auch noch innerhalb der ersten 14 Tage ab Symptombeginn erfolgreich sein [12].

Die in klinischen Studien erprobten und zugelassenen thrombolytischen Behandlungsschemata für LE sowie die Kontraindikationen gegen diese Behandlungsform sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Falls die Therapie mit einer intravenösen Infusion von unfractioniertem Heparin (UFH) begonnen wurde, sollte diese während der Applikation von Streptokinase oder Urokinase unterbrochen werden, um das Risiko von Blu-

tungskomplikationen zu reduzieren. Die UFH-Applikation kann aber während der Infusion von rekombinantem Gewebehypofibrinogen-Aktivator (rtPA) beibehalten werden. Falls allerdings die Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin (NMH) oder Fondaparinux begonnen wurde, sollte nach der Thrombolyse mit der Infusion von UFH fortgesetzt werden. Es ist empfehlenswert, die Infusion von UFH nach Beendigung der Thrombolyse für bis zu 48 Stunden fortzusetzen, um im Falle einer notwendigen Unterbrechung oder Antagonisierung der Antikoagulation sofort eingreifen zu können. Anschließend kann wieder auf subkutanes NMH oder Fondaparinux umgestellt werden.

Die systemische Thrombolyse ist bei Hochrisiko-LE indiziert, also bei Schock und/oder arterieller Hypotonie. In einer Meta-Analyse von 15 randomisierten Thrombolyse-Studien (davon vier mit Einschluss von Patienten mit Hochrisiko-LE) wurde die Gesamtmortalität und insbesondere die LE-assoziierte Mortalität durch die thrombolytische Therapie signifikant reduziert [13]. Auch bei Patienten mit frei flottierenden Thromben in den rechten Herzhöhlen kann die Thrombolyse eine wirksame und sichere Alternative zur Operation sein [14].

Im Gegensatz zur Hochrisiko-LE ist allerdings der Nutzen einer thrombolytischen Behandlung für hämodynamisch stabile Patienten umstritten, da der mögliche positive Effekt dem erheblichen Blutungsrisiko – einschließlich intrakranieller Blutungen – gegenübersteht. Vergleiche der Thrombolyse mit alleiniger Antikoagulation sowie von verschiedenen thrombolytischen Schemata miteinander zeigten, dass schwerwiegende Blutungen in bis zu 13 % der Fälle und intrakranielle/tödliche Blutungen bei ca. 2 % der Patienten auftraten [8, 15].

Siehe Printversion

Abbildung 1: Risiko-adjustierte Managementstrategie für die akute Lungenembolie. Übersetzt aus [2]; Nachdruck mit freundlicher Genehmigung der Oxford University Press. © ESC, www.escardio.org/guidelines.
A/K: Antikoagulation; CT: computertomographische Pulmonalisangiographie; LE: Lungenembolie; PESI: Pulmonary Embolism Severity Index; RV: rechtsventrikulär; sPESI: simplified Pulmonary Embolism Severity Index.

Ein multizentrischer randomisierter Vergleich von Tenecteplase plus Heparin versus Placebo plus Heparin bei bestätigter LE mit intermediär-hohem Risiko zeigte eine signifikante Reduktion des primären Endpunktes (Tod oder Kreislaufkollaps innerhalb der ersten 7 Tage) durch die Thrombolyse [8]; jedoch betrug die Inzidenz eines hämorrhagischen Schlaganfalls 2 % verglichen mit nur 0,2 % in der Placebo-Gruppe. Entsprechend wird in den aktuellen LE-Leitlinien eine Thrombolyse nur noch bei Vorliegen einer hämodynamischen Instabilität (Hochrisiko-LE) unter Berücksichtigung der Kontraindikationen empfohlen.

Normotensive Patienten mit intermediär-hohem Risiko sollten initial parenterales Heparin erhalten und über mindestens 48–72 Stunden engmaschig überwacht werden. Erst bei klinischen Zeichen der hämodynamischen Dekompensation oder eines Kollaps im Verlauf ist eine sofortige („rescue“) thrombolytische Therapie indiziert [2], sofern keine absoluten Kontraindikationen bestehen.

■ Dosisreduzierte Thrombolyse und pharmakomechanische Reperfusionstherapie

Um das Risiko von schweren Blutungskomplikationen durch eine systemische Thrombolyse zu reduzieren, wurde in einer kleinen randomisierten Studie bei 118 Patienten mit akuter LE und „erhöhtem“ Risiko der Ansatz einer dosisreduzierten Thrombolyse (100 mg rtPA vs. 50 mg rtPA) untersucht. Es zeigte sich eine niedrigere Rate an Blutungskomplikationen

in der Gruppe der dosisreduzierten Thrombolyse, insbesondere bei Patienten < 65 kg KG zeigte sich eine signifikante Reduktion von Blutungskomplikationen. Interessanterweise war die dosisreduzierte Thrombolyse der normal-dosierten Thrombolyse bezüglich Effektivität der Thrombolyse im Sinne einer Reduktion der Gesamtmortalität und LE-assoziiierter Mortalität nicht unterlegen [16]. Eine weitere Pilotstudie zeigte bei Patienten mit bestätigter akuter LE und „moderatem“ Risiko, dass die dosisreduzierte Thrombolyse im Vergleich zur Antikoagulation alleine (50 mg rtPA plus Heparin vs. Placebo plus Heparin) das Auftreten einer erneuten Lungenembolie und/oder eine persistierende pulmonale Hypertonie während des 28-monatigen Beobachtungszeitraumes ebenfalls reduziert [17]. Die Wirksamkeit einer reduzierten thrombolytischen Therapie konnte darüber hinaus auch in der Behandlung eines akuten Myokardinfarkts nachgewiesen werden [18]. Nichtsdestotrotz kann aufgrund der derzeit nicht ausreichend vorhandenen Datenlage und der fehlenden Zulassung eine dosisreduzierte Thrombolyse bei LE nicht empfohlen werden.

Bei relativen oder absoluten Kontraindikationen einer systemischen Fibrinolyse können bei Hochrisiko-Patienten sowie in ausgewählten Einzelfällen auch bei normotensiven Patienten mit intermediär-hohem Risiko interventionelle Rekanalisationsverfahren wie beispielsweise die ultraschallunterstützte, katheterassistierte, niedrig-dosierte (pharmakomechanische) Thrombolyse in Erwägung gezogen werden [19]. Dieses Verfahren gewinnt aktuell in einigen Zentren an Bedeutung. Dieses Konzept wurde unter anderem in einer randomisierten

multizentrischen Studie untersucht. Ein Vergleich der alleinigen Applikation von UFH vs. UFH plus ultraschallassistierter Thrombolyse mittels 10–20 mg rtPA über 15 Stunden wies bei 59 Patienten mit akuter LE und einem RV/LV-Quotienten von $\geq 1,0$ darauf hin, dass das lokal applizierte Thrombolytikum rtPA den RV/LV-Quotienten innerhalb von 24 Stunden signifikant reduzierte, ohne dass lebensbedrohliche Blutungskomplikationen auftraten [20]. Diese Ergebnisse wurden kürzlich durch eine US-amerikanische prospektive Kohortenstudie bestätigt [21]. Gegenwärtig werden pharmakomechanische Ansätze oder andere katheterbasierte Techniken – Verfügbarkeit und Expertise vor Ort vorausgesetzt – als Alternative für Patienten mit akuter LE, die eine Reperfusionstherapie benötigen, aber absolute oder relative Kontraindikationen gegen eine systemische Thrombolyse haben, empfohlen.

■ Integrierter risiko-adaptierter Managementalgorithmus der akuten LE

Basierend auf dem klinischen und hämodynamischen Schweregrad der akuten Lungenembolie ist in Abbildung 1 eine risikoadaptierte therapeutische Strategie dargestellt:

- Patienten mit Hochrisiko-LE, d. h. mit (kardiogenem) Schock oder Hypotonie, sollen sofort eine hämodynamische und respiratorische Unterstützung erhalten. Die primäre Antikoagulation sollte (angesichts der Kreislaufinstabilität) mit intravenösem UFH beginnen und es sollte eine systemische Thrombolyse zur primären Reperfusion durchgeführt werden. Sofern Kontraindikationen zur Thrombolyse bestehen oder diese durchgeführt wurde, aber ineffektiv war, werden eine chirurgische Embolektomie oder eine perkutane kathetergeführte Intervention empfohlen.
- Patienten ohne Schock oder Hypotonie benötigen eine weitere Risikostratifizierung nach bestätigter LE-Diagnose. Zur Risikoeinschätzung sollte vorzugsweise der validierte PESI- oder sPESI-Score herangezogen werden. LE-Patienten mit niedrigem Risiko – entsprechend den PESI-Klassen I oder II bzw. dem sPESI-Punktwert 0 – kommen in Abhängigkeit von ihrer Compliance und sozialem Hintergrund für eine frühe Entlassung und ambulante Behandlung infrage.
- Bei hämodynamisch stabilen LE-Patienten mit intermediärem Risiko – entsprechend den PESI-Klassen III–V oder sPESI ≥ 1 – sollte die RV-Funktion mittels Echokardiographie oder CT-Angiographie und zusätzlich das Vorliegen einer Myokardschädigung/-nekrose mittels kardialer Biomarker (vorzugsweise Troponin) ermittelt werden. Sind sowohl Zeichen einer RV-Dysfunktion als auch ein positiver Troponintest vorhanden, haben diese Patienten ein intermediär-hohes Risiko. Sie profitieren wahrscheinlich am meisten von einer initialen parenteralen Heparin-Therapie und einer Überwachung über die ersten 48–72 Stunden in „Reperusionsbereitschaft“ für den Fall, dass im Verlauf eine hämodynamische Dekompensation auftritt.
- Bei Patienten mit intermediär-niedrigem Risiko sind der RV/LV-Quotient im Echokardiogramm bzw. CT und/oder der Troponintest normal. In diesen Fällen ist die Krankenhausaufnahme mit (alleiniger) Antikoagulationstherapie angezeigt. Die Antikoagulation kann entweder mittels der „klassischen“ Heparin-VKA-Kombination oder mittels eines NOAK erfolgen.

■ Zusammenfassung

Ein umfassender Algorithmus für das risikoadaptierte Management der akuten LE (Abb. 1) wurde auf der Basis zahlreicher neuer Erkenntnisse in den vergangenen sechs Jahren erstmals 2014 in der ESC-Leitlinie entwickelt. Weitere umfangreiche Überarbeitungen wurden unter anderem auch hinsichtlich der Indikation zur Thrombolyse bei normotensiven Patienten mit intermediärem Risiko vorgenommen. Das Risiko-Nutzen-Verhältnis primärer systemischer Volldosis-Thrombolyse bei Patienten mit intermediär-hohem Risiko ist derzeit aufgrund des erhöhten Risikos für schwere (auch intrazerebrale) Blutungen nicht zufriedenstellend. Neben Ansätzen einer dosisreduzierten Thrombolyse erscheinen interventionelle Rekanalisationskonzepte der katheterassistierten, niedrig-dosierten pharmakomechanischen Thrombolyse bei erfolgloser oder absoluter Kontraindikation als eine effektive und sichere Therapieoption bei Hochrisiko-Patienten sowie in Einzelfällen auch bei Patienten mit intermediär-hohem Risiko und zu erwartender hämodynamischer Instabilität.

■ Relevanz für die Praxis

- Bereits beim klinischen Verdacht auf eine akute Lungenembolie ist die Initiierung der Antikoagulation indiziert.
- Die Therapie der akuten Lungenembolie richtet sich nach der Einschätzung des Mortalitätsrisikos. Als erster Schritt des Management-Algorithmus wird das Vorhandensein eines Schocks bzw. einer persistierenden arteriellen Hypotonie beurteilt.
- Die Hochrisiko-LE (Schock oder persistierende Hypotonie bei Aufnahme) erfordert eine sofortige Reperfusionstherapie mittels Thrombolyse oder – im Falle von Kontraindikationen oder Therapieversagen – operativer bzw. kathetergestützter Thrombusentfernung.
- Die Nicht-Hochrisiko-LE (kein Schock oder Hypotonie) wird durch klinische Parameter sowie bildgebende und laborchemische Untersuchungen weiter stratifiziert und entsprechend der Risikoeinschätzung stationär mit Überwachung oder ggf. ambulant behandelt.
- Die Fortsetzung der Antikoagulation über die ersten drei Monate hinaus ist abhängig von den begleitenden Risikofaktoren für ein thromboembolisches Rezidiv.

■ Interessenkonflikt

Prof. Konstantinides erhielt Honorare für wissenschaftliche Beratung bei Boehringer Ingelheim. Die anderen Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur:

1. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007; 98: 756–64.
2. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35: 3033–69.
3. Konstantinides S, Goldhaber SZ. Pulmonary embolism: risk assessment and management. *Eur Heart J* 2012; 33: 3014–22.
4. 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: 1041–6.
5. Jimenez D, Aujesky D, Moeres L, et al. Simplification of the pulmonary embolism se-

- verity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1383–9.
6. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011; 378: 41–8.
7. Becattini C, Agnelli G, Germini F, Vedovati MC. Computed tomography to assess risk of death in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2014; 43: 1678–90.
8. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014; 370: 1402–11.
9. Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, et al. Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2014; 43: 1669–77.
10. Miller GA, Sutton GC, Kerr IH, Gibson RV, Honey M. Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. *Br Heart J* 1971; 33: 616.
11. Meneveau N, Seronde MF, Blonde MC, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006; 129: 1043–50.
12. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997; 80: 184–8.
13. Marti C, John G, Konstantinides S, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2015; 36: 605–14.
14. Chartier L, Bera J, Delomez M, et al. Free-floating thrombi in the right heart: diagnosis, management, and prognostic indexes in 38 consecutive patients. *Circulation* 1999; 99: 2779–83.
15. Konstantinides S, Marder VJ. Thrombolysis in venous thromboembolism. In: Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ (eds). *Hemostasis and Thrombosis*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA; 2006: 1317–29.
16. Wang C, Zhai Z, Yang Y, et al. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: a randomized, multicenter, controlled trial. *Chest* 2010; 137: 254–62.
17. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the "MOPETT" Trial). *Am J Cardiol* 2013; 111: 273–7.
18. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013; 368: 1379–87.
19. Engelberger RP, Moschovitis A, Fahmi J, et al. Fixed low-dose ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for intermediate- and high-risk pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2015; 36: 597–604.
20. Kucher N, Boekstegers P, Muller DJ, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* 2014; 129: 479–86.
21. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, et al. A prospective, single-arm, multicenter trial of ultrasound-facilitated, catheter-directed, low-dose fibrinolysis for acute massive and sub-massive pulmonary embolism: The SEATTLE II Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8: 1382–92.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung