

Management des Rechtsherzversagens bei akuter Lungenembolie

Mareike Lankeit

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie Campus Virchow Klinikum (CVK) Charité – Universitätsmedizin Berlin

Die akute Lungenembolie (LE) ist eine häufige und potentiell lebensbedrohliche Erkrankung. In europäischen und amerikanischen Registern beträgt die jährliche Inzidenz einer venösen Thromboembolie (VTE) 150–200 Fälle pro 100.000 Einwohner, ein Drittel davon entfällt auf die Diagnose „Lungenembolie“. Basierend auf einem epidemiologischen Modell wurden in Europa (bezogen auf eine Gesamtpopulation von 454,4 Millionen Einwohnern) im Jahre 2004 über 370.000 Todesfälle in Zusammenhang mit einer VTE gebracht. Davon waren 34 % der Todesfälle durch eine plötzlich aufgetretene fatale LE bedingt, 59 % aufgrund einer zu Lebzeiten nicht erkannten LE und bei nur 7 % der früh verstorbenen Patienten wurde vor dem Tod die Diagnose einer LE korrekt gestellt [1]. Bei einer durchschnittlichen Letalitätsrate von bis zu 10 % innerhalb der ersten drei Monate versterben in Deutschland schätzungsweise 40.000 Patienten pro Jahr an den Folgen einer LE; davon bis zu 80 % innerhalb der ersten zwei Stunden.

Die Symptomatik der Patienten variiert in ihrer Ausprägung vom asymptomatischen Verlauf bis hin zum kardiogenen Schock und stellt aufgrund der Vielzahl an möglichen klinischen Präsentationen und uncharakteristischen Symptomen eine Herausforderung für die Diagnosestellung, differentialdiagnostische Abgrenzung und Einleitung einer risikoadaptierten Therapie dar. Aufgrund der prognostischen Heterogenität von Patienten mit akuter LE werden durch aktuelle Leitlinien [2, 3] risikoadaptierte diagnostische und therapeutische Algorithmen empfohlen. Während hämodynamisch instabile Patienten eine Letalitätsrate von über 15 % – in einigen Studien bis zu 65% – haben, liegt die Letalität bei hämodynamisch stabilen Patienten ohne rechtsventrikuläre (RV) Dysfunktion bei weniger als 1 %. Patienten mit hämodynamischer Instabilität (persistierende arterielle Hypotonie oder kardiogener Schock) werden daher als „Hochrisiko“-LE eingeteilt [2] und so ein an die Dringlichkeit der Situation angepasstes diagnostisches und therapeutisches Vorgehen ermöglicht.

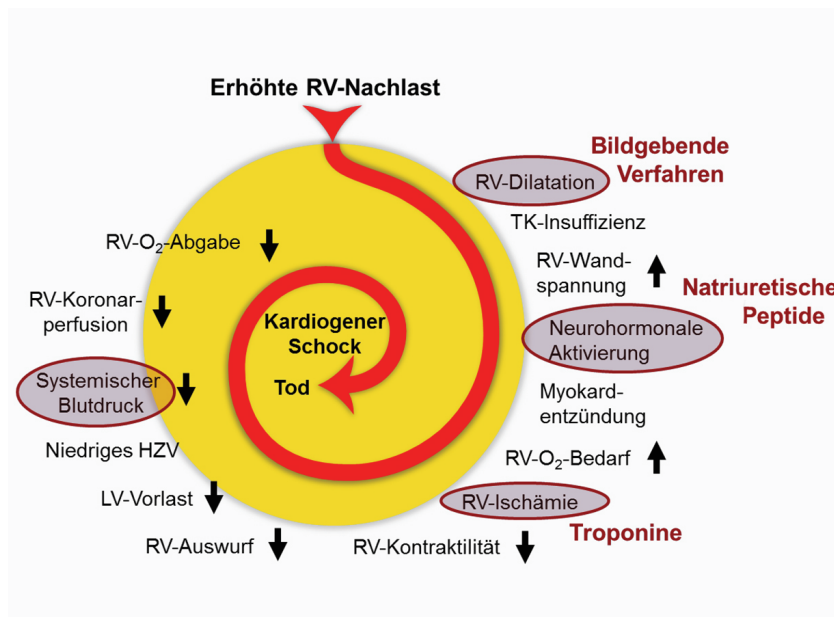


Abb. 1: Pathophysiologie der rechtsventrikulären Dysfunktion bei akuter Lungenembolie – modifiziert nach [2].

Entstehung einer rechtsventrikulären Dysfunktion bei akuter Lungenembolie

Das Auftreten und Ausmaß einer RV Dysfunktion ist die kritische Determinante für die Akutprognose von Patienten mit akuter LE. Infolge der Verlegung der pulmonalarteriellen Strombahn durch den Embolus kommt es zu einem abrupten Anstieg des pulmonalvaskulären Widerstands und pulmonalarteriellen Drucks mit konsekutiver Erhöhung der rechtsventrikulären Nachlast. Hämodynamische Konsequenzen sind dabei ab einer Obstruktion von 30–50 % der pulmonalarteriellen Strombahn zu erwarten. Wie in ► Abbildung 1 dargestellt, „reagiert“



der rechte Ventrikel da-rauf mit einer Dilatation, die bei ca. 60 % aller Patienten mit akuter LE nachweisbar ist. Bei fortschreitender rechtsventrikulärer Dilatation und Anstieg des rechtsventrikulären Drucks kommt es zu einem Anstieg der Wandspannung mit Entstehung einer endomyokardialen Ischämie durch Kompression von submyokardialer verlaufender Arterienendäste sowie zur Aktivierung verschiedener neurohumoraler Systeme wie dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), dem sympathischen Nervensystem und dem natriuretischen Peptidsystem (► Abb. 1). Die Dilatation des Trikuspidalklappenannulus bewirkt eine Trikuspidalklappeninsuffizienz, die durch zusätzliche Volumenbelastung die Dilatation des rechten Atriums und Rückstau des Blutes in die Vena cava und Lebervenen verstärkt. Klinisch kann dieses als Stau der Halsvenen auffällig werden – periphere Ödeme sind hingegen ein Zeichen einer chronischen (und nicht akuten) Rechtsherzinsuffizienz.

Das Missverhältnis aus (unveränderter) Ventilation und (reduzierter) Perfusion bei LE bedingt einen ineffizienten Gasaustausch und resultiert in einer variabel ausgeprägten Hypoxämie (häufig in Abhängigkeit von bestehenden kardiopulmonalen Begleiterkrankungen), welche über einen verstärkten Atemantrieb zur Hyperventilation und Hypokapnie führt. Die Hypoxie-bedingte reflektorische Vasokonstriktion von pulmonalarteriellen Gefäßen bewirkt eine zusätzliche Reduktion des pulmonalarteriellen Gefäßquerschnittes und verstärkt über einen weiteren Anstieg des pulmonalvaskulären Widerstandes und pulmonalarteriellen Drucks den entstehenden Circulus vitiosus. Im klinischen Alltag sollte daher auf eine **großzügige Sauerstoffgabe** bei Patienten mit aku-

ter LE geachtet werden, um eine (über die rein mechanische Obstruktion der Pulmonalarterien hinausgehende) zusätzliche Hypoxievermittelte pulmonalarterielle Vasokonstriktion zu vermeiden. Verstärkt wird die pulmonalarterielle Vasokonstriktion darüber hinaus durch die endotheliale oder thrombozytäre Freisetzung von vasoaktiven Substanzen wie Endothelin, Thromboxan A₂ und Serotonin (welche außerdem eine Bronchospastik auslösen können). Der rechtsventrikuläre Druckanstieg und die Verlängerung der rechtsventrikulären Kontraktionszeit führen zur Abflachung des interventrikulären Septums und Hypokinesie der freien rechten Wand. Echokardiographisch imponiert das abgeflachte Septum in der parasternalen kurzen Achse als D-Zeichen. Der resultierende dyssynchrone Kontraktionsablauf stellt sich echokardiographisch als „Schaubelbewegung“ dar. Durch Anstieg der Herzfrequenz kann das abfallende Schlagvolumen zunächst kompensiert und das Herzzeitvolumen aufrechterhalten werden; allerdings steigt durch die Tachykardie der myokardiale Sauerstoffbedarf. Darüber hinaus ist die rechte Koronararterie (im Gegensatz zur linken Koronararterie) unter physiologischen Bedingungen sowohl in der Diastole als auch in der Systole perfundiert – bei Anstieg des rechtsventrikulären enddiastolischen Drucks kommt es folglich zur einer reduzierten Koronarperfusion mit Verstärkung der rechtsventrikulären myokardialen Ischämie bis hin zur Infarzierung [4]. Die Reduktion der rechtsventrikulären Kontraktilität und Erschöpfung der Kompensationsfähigkeit des rechten Ventrikels führen über den Abfall des rechtsventrikulären Herzzeitvolumens zu einer Reduktion der linksventrikulären Vorlast und schließlich zum Abfall des systemischen Herzzeitvolumens. Klinisch

imponiert dieses als systemische Hypotonie bis hin zum kardiogenen Schock (► Abb. 1); echokardiographisch ist ein ballonierter rechter Ventrikel mit eingeschränkter Pumpfunktion und ein „leerer“, kleiner, häufig hyperkontraktiler linker Ventrikel mit reduziertem enddiastolischem Volumen auffällig. Der Tod durch Rechtsherzversagen entsteht durch eine pulslose elektrische Aktivität (PEA), welche zumeist in eine Asystolie (seltener in Kammerflimmern) übergeht [5].

Die hämodynamischen Auswirkungen einer akuten LE sind dabei von der individuellen rechtsventrikulären Kompensationsmöglichkeit eines jeden Patienten abhängig. Vorbestehende Schädigungen des rechten Ventrikels sowie begleitende Komorbiditäten sind dabei prognostisch ungünstig. Dahingegen korreliert die Größe oder Lokalisation von Thromben in der pulmonalarteriellen Strombahn nur gering mit der Prognose – während der rechte Ventrikel bei rezidivierenden kleineren Embolien (die dann jedoch im Computertomogramm als ausgedehnte Thrombusmassen imponieren) mit Adaptionsmechanismen auf die ansteigende Nachlast reagieren kann, sind kleinere Embolien bei einem vorgeschädigten rechten Ventrikel häufig ausreichend, um die Kompensationsfähigkeit des rechten Ventrikels zu erschöpfen (► Abb. 2).

Therapie des Rechtsherzversagens bei Lungenembolie

Hämodynamisch instabile Hochrisiko-Patienten mit Zeichen des rechtsventrikulären Versagens benötigen abgesehen von einer sofortigen therapeutischen Antikoagulation in Form von unfraktioniertem Heparin (UFH, 80 internationale Einheiten [IE] pro kg Körpergewicht als Bolus intravenös) bereits

bei Formulierung der Verdachtsdiagnose LE, eine kreislaufunterstützende Therapie und nach Bestätigung der Diagnose (mittels bettseitiger Echokardiographie oder Computertomographie) eine (potentiell lebensrettende) reperfundierende Therapie in Form einer systemischen Thrombolyse, chirurgischen Embolektomie oder interventionellen Katheter-gestützten Verfahren zur Reduktion der Nachlast des versagenden rechten Ventrikels. Leider liegen für Patienten mit kardiogenem Schock infolge eines Rechts-herzversagens bei LE nur limitierte Studiendaten vor, sodass die meisten Empfehlungen [2, 3, 5] auf pathophysiologischen Überlegungen oder auf klinischen Erfahrungen beruhen. Beim Einsatz kreislaufunterstützender Medikamente zur Aufrechterhaltung eines ausreichenden systemischen Perfusionsdrucks sind neben den allgemeinen Überlegungen zur differenzierten medikamentösen Therapie deren Auswirkungen auf den pulmonalvaskulären Widerstand zu berücksichtigen. Basierend auf pathophysiologischen Überlegungen ist daher die Gabe von (überwiegenden) *Inotropika* (Dobutamin, Levosimendan) gegenüber der Gabe von (überwiegenden) *Vasopressoren* (Epinephrin, Norepinephrin, Vasopressin) zu bevorzugen, sofern *Inotropika* ausreichen, um den systemischen Blutdruck aufrecht zu erhalten.

Dobutamin ist ein unselektiver α_1 -, β_1 - und β_2 -Agonist, wobei die β_1 -agonistische Wirkung dominiert (positiv inotrop, lusitrop und chronotrop). Die in der Wirkung gegensätzliche α_1 -(Vasokonstriktion) und β_2 -adrenerge Stimulation (Vasodilatation) ist dosisabhängig, wobei bei höheren Dosierungen (ab ca. 10 $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{min}$) die α_1 -vermittelte Vasokonstriktion überwiegt [6, 7] und es sowohl zu einem Anstieg des

systemischen als auch des pulmonalvaskulären Widerstandes kommen kann. Des Weiteren ist bei höherer Dosierung der mit einem erhöhten myokardialen Sauerstoffverbrauch einhergehende positiv chronotrope Effekt von Dobutamin ausgeprägter. Beide Effekte können im Falle eines akuten Rechts-herzversagens durch eine LE den Circulus vitiosus des Rechts-herzversagens verschlimmern, so dass Dobutamin im Hochdosisbereich bei Patienten mit LE vermieden werden sollte. Im Gegensatz dazu führt Dobutamin in niedrigeren Dosierungen (bis ca. 5 $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{min}$) zu einer Steigerung der myokardialen Kontraktilität bei gleichzeitiger Reduktion des systemischen und auch des pulmonalvaskulären Widerstandes [6], so dass eine Dobutamin-gabe im niedrigen bis mittleren Dosisbereich bei kreislaufinstabiler LE sinnvoll erscheint.

Der *Kalziumsensitizer* **Levosimendan** bewirkt über eine Erhöhung der Empfindlichkeit kardialer Myofilamente auf Kalziumionen eine Steigerung der myokardialen Kontraktilität, ohne dass dabei der kardiale Sauerstoffverbrauch ansteigt. Zusätzlich hat Levosimendan (Kaliumkanal-vermittelte) vasodilatative Effekte und bewirkt eine Reduktion des systemischen sowie des pulmonalvaskulären Widerstandes [7].

In einer tierexperimentellen Studie zu Nachlast-induziertem Rechts-herzversagen konnte durch Levosimendan im Vergleich zu Dobutamin – aufgrund der stärkeren Reduktion des pulmonalvaskulären Widerstandes – eine größere Verbesserung der RV-/PA-Kopplung erreicht werden [8]. Einschränkend muss festgestellt werden, dass es bislang keine klinischen Vergleichsdaten hierzu gibt und das Levosimendan in Deutschland nur für die Kurzzeit-Behandlung bei akut de-

kompensierter schwerer chronischer (Links-) Herzinsuffizienz zugelassen ist.

Aufgrund der gefäßvermittelten Effekte bewirken beide *Inotropika* (Dobutamin, Levosimendan) oft keinen oder nur einen geringen Anstieg oder – insbesondere im Falle von Levosimendan – sogar einen Abfall des systemischen Blutdruckes, so dass eine Kombination mit *Vasopressoren* nötig wird, um einen systemischen Blutdruck oberhalb des rechtsventrikulären Druckes zu erhalten. Da die *Vasopressoren* Epinephrin (=Adrenalin), Norepinephrin (=Noradrenalin) und Vasopressin sowohl eine Steigerung des systemischen als auch des pulmonalvaskulären Widerstandes bewirken und potentielle unerwünschte Wirkungen (beispielsweise Arrhythmien, Gewebeischämie) auslösen können, sollte eine *Vasopressor*-Therapie bei LE nur bei Patienten im Schock und hier vorsichtig und so niedrig dosiert wie möglich erfolgen.

Norepinephrin und **Epinephrin** haben sowohl α - als auch β -adrenerge Wirkung, wobei bei Norepinephrin die α -vermittelte systemische Vasokonstriktion überwiegt. Ein durch Norepinephrin verursachter Anstieg des pulmonalvaskulären Widerstandes tritt insbesondere bei hohen Dosierungen auf, wohingegen bei niedrigen und mittleren Dosierungen (bis ca. 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) der Anstieg des systemischen vaskulären Widerstandes überwiegt. Durch aktuelle Leitlinien [2, 3, 5] wird Epinephrin zur Therapie des LE-bedingten kardiogenen Schocks empfohlen, da Epinephrin die positiven Effekte von Norepinephrin und Dobutamin vereint. Andererseits bewirkt Epinephrin gegenüber Norepinephrin einen stärkeren Anstieg der Herzfrequenz mit konsekutiv steigendem koronarem Sau-



erstoffbedarf bei gleichzeitig – aufgrund der kürzeren Diastolendauer – schlechterer Koronarperfusion. Daher, sowie aufgrund von weiteren gegenüber Norepinephrin stärker ausgeprägten unerwünschten Nebenwirkungen (verminderte Darmperfusion, Laktatanstieg, Arrhythmogenität), sollte Norepinephrin als *Vasopressor* der ersten Wahl bei Patienten mit LE-bedingtem kardiogenem Schock angewendet werden [5, 7, 9].

Vasopressin bewirkt eine ausgeprägte periphere Vasokonstriktion und kann – insbesondere in höheren Dosierungen – zu einer Störung der Mikrozirkulation und zu einem Abfall des Herzzeitvolumens führen. Deshalb wird Vasopression meist nur als Ultima Ratio zur Kurzzeitbehandlung bei katecholaminrefraktärem vasodilatativem Schock in Ergänzung zu Norepinephrin verwendet. Da in niedriger Dosierung (bis ca. 0,05 U/ min) neben dem Anstieg des systemischen vaskulären Widerstandes ein NO-vermittelten Abfall des pulmonal-

vaskulären Widerstandes bewirkt wird, kann eine niedrig dosierte Vasopressingabe in Ergänzung zu Norepinephrin bei Patienten mit katecholaminrefraktärem LE-bedingtem kardiogenem Schock möglicherweise sinnvoll sein.

Die Anwendung von intravenösen **pulmonalvaskulären Vasodilatoren** zur Senkung des pulmonalarteriellen Widerstandes kann – bei unzureichender Datenlage und unerwünschten systemischen Effekte – aktuell nicht empfohlen werden. Durch inhalative Anwendung kann das Ausmaß einer systemischen Hypotonie reduziert werden, so dass eine inhalative Applikation von Stickstoffmonoxid (NO), Epoprostenol und Iloprost eine Therapieoption darstellen könnte.

Eine weitere Säule der supportiven Therapie des kardiogenen Schocks ist die Optimierung der rechtsventrikulären Vorlast durch ein angemessenes **Volumenmanagement**. Entsprechend dem Frank-Starling-Mechanismus bewirkt eine Vorlast-

erhöhung bis zu einem gewissen Maß eine Steigerung des Schlagvolumens. Bei weiterer Vorlasterhöhung kommt es zu einer Überdehnung der Sarkomere und konsekutiven Abfall des Schlagvolumens. Aufgrund der Nachlasterhöhungsbedingten, rechtsventrikulären Vordehnung tritt diese Situation bei Patienten mit LE schneller ein, so dass das Volumenmanagement besonders vorsichtig und unter enger Überwachung erfolgen muss. Eine moderate (bis 500 ml) Flüssigkeitsgabe erscheint jedoch bei Patienten mit akuter LE sinnvoll [2, 3, 5, 7, 10].

Eine **mechanische Beatmung** sollte bei Patienten mit LE möglichst vermieden werden, da positive Beatmungsdrücke zu einer Erhöhung des intrathorakalen Druckes und konsekutiv zu einer Verminderung des venösen Rückflusses sowie zu einer (weiteren) Steigerung der rechtsventrikulären Nachlast (durch Kompression der Kapillaren infolge der Steigerung des Alveolardruckes) führen. Als Alternative kann zunächst eine nichtinvasive Beatmung oder Atemunterstützung mittels transnasaler Hochfluss-Sauerstoffgabe versucht werden. Eine Hypoxämie, Hyperkapnie und Azidose führen zu einer Erhöhung des pulmonalvaskulären Widerstandes und sollten daher korrigiert werden: Oxygenierungsstörungen sollten vorzugsweise über eine Steigerung der inspiratorischen Sauerstofffraktion (FiO₂) als über eine Steigerung des positiven endexpiratorischen Drucks (PEEP), eine Hyperkapnie und respiratorische Azidose vorzugsweise über eine Steigerung der Atemfrequenz als über eine Steigerung des maximalen Beatmungsdruck behandelt werden. Um eine pulmonalvaskuläre Vasodilatation zu bewirken, kann eine kontrollierte milde Hyperventilation (Ziel paCO₂ 30–35 mmHg) und milde Alkalisierung (pH >7,45) er-

Substanz	Regime	
Alteplase	100 mg über 2 Stunden (10 mg Bolus gefolgt von 90 mg über 2 Stunden)	
	Akzeleriertes Regime: 0,6 mg pro kg über 15 Minuten (maximale Dosis 50 mg)	
Streptokinase	250.000 IE als Initialdosis über 30 Minuten, gefolgt von 100.000 IE pro Stunde über 12-24 Stunden	
	Akzeleriertes Regime: 1,5 Millionen IE über 2 Stunden	
Urokinase	4.400 IE pro kg als Initialdosis über 10 Minuten gefolgt von 4.400 IE pro kg pro Stunde über 12–24 Stunden	
	Akzeleriertes Regime: 3 Millionen IE über 2 Stunden	
Retepase	Zwei Bolusgaben von je 10 IE mit einem zeitlichen Abstand von 30 Minuten	
Desmoteplase	250 µg/kg Bolus über 1–2 Minuten	
Tenecteplase	30 bis 50 mg Bolus über 5–10 Sekunden abhängig des Körpergewichts	
	<60 kg:	30 mg
	≥60 bis <70 kg:	35 mg
	≥70 bis <80 kg:	40 mg
	≥80 bis <90 kg:	45 mg
≥90 kg:	50 mg	

Tab. 1: Systemische (intravenöse) Thrombolytika – modifiziert nach [2,13]



wogen werden. Die **extrakorporale Membranoxygenierung** stellt eine Methode des extrakorporalen Organersatzes dar, bei der je nach Kanülierung die pulmonale Funktion (ECMO, veno-venöse Kanülierung) oder auch die kardiale Funktion (ECLS = **Extracorporeal Life Support**, venoarterielle Kanülierung) übernommen wird. Bei lebensbedrohlicher LE stellt die veno-arterielle ECLS eine potentiell lebensrettende Behandlungsoption dar; entscheidend für den therapeutischen Erfolg ist eine sofortige Indikationsstellung und zügige Implantation des Systems. Mittels Oxygenator wird eine Decarboxylierung und Oxygenierung des Blutes und mittels mechanischer Pumpe die Aufrechterhaltung des arteriellen Blutdrucks mit konsekutiver Entlastung des Herzens erreicht. Die drainierende Kanüle wird in das venöse Gefäßsystem (zumeist V. femoralis) und die zum Patienten zurückführende Kanüle in das arterielle Gefäßsystem (zumeist A. femoralis) eingebracht. Allerdings stellt die perkutane Kanülierung unter hypotonen oder Reanimationsbedingungen eine besondere Herausforderung dar und durch die großen zu verwendenden Kanülen sind Blutungskomplikationen häufig.

Systemische Thrombolyse

Eine systemische (intravenöse) Thrombolyse führt bei > 90 % der Patienten zu einer raschen Auflösung von Thromben und Wiedereröffnung der pulmonalarteriellen Strombahn und somit einer schnellen Entlastung des rechten Ventrikels. Somit ist die systemische Thrombolyse die (potentiell lebensrettende) **Therapie der Wahl bei Hochrisiko-Patienten**, die nicht nur durch eine hohe, sondern auch durch eine frühe (bis zu 80 % der Patienten versterben innerhalb zwei Stunden) Sterblichkeit gefährdet sind. Epidemiologische Daten

des Nationwide Inpatient Sample der USA belegen, dass bei hämodynamisch instabilen Patienten eine thrombolytische Therapie die LE-bedingte Letalität relativ um 80 % reduziert (RR: 0,20; 95 % KI: 0,19–0,22; P<0,0001) verglichen mit einer alleinigen therapeutischen Antikoagulation [11]. Obwohl nur wenige (ältere) Studien die Effektivität einer thrombolytischen Therapie bei Hochrisiko-Patienten untersucht haben (und der Vorenthalt einer Thrombolyse bei LE mit hämodynamischer Instabilität unethisch und damit weitere randomisierte Studien unrealisierbar sind), besteht Konsensus, dass durch eine thrombolytische Therapie die LE-bedingte Letalität (OR: 0,48; 95 % KI: 0,20–1,15) im Vergleich zur alleinigen therapeutischen Antikoagulation reduziert werden kann [12].

In ► Tabelle 1 sind **thrombolytische Substanzen und Regime zur Therapie der LE** aufgelistet; in Deutschland ist jedoch nur rekombinanter Gewebe-Plasminogenaktivator (rtPA) (Alteplase) sowie die beiden älteren Substanzen Streptokinase und Urokinase zugelassen. Dabei sollten akzelerierte (<2-stündige) Infusionen bevorzugt werden. Unfraktioniertes Heparin (UFH) sollte nicht gemeinsam mit Streptokinase

und Urokinase gegeben werden; die Applikation kann jedoch während einer systemischen Thrombolyse mit Alteplase (und Reteplase, Desmoteplase oder Tenecteplase) fortgeführt werden. Bei Patienten, die niedermolekulare Heparine (NMH) oder Fondaparinux erhalten haben, sollte die UFH-Infusion bis zu 12 Stunden (bei zweimal täglicher Verabreichung) bzw. bis zu 24 Stunden (bei einmal täglicher Verabreichung) nach der letzten NMH-Injektion aufgeschoben werden. Aufgrund des mit der Thrombolyse assoziierten Blutungsrisikos und der Möglichkeit, dass eine sofortige Unterbrechung oder Antagonisierung des Antikoagulations-effektes von Heparin notwendig werden kann, erscheint es sinnvoll, die Antikoagulation mit UFH für einige Stunden nach dem Ende der Thrombolyse fortzusetzen, bevor zu NMH oder Fondaparinux gewechselt wird [2]. Nach Herz-Kreislaufstillstand infolge einer akuten LE sollte eine Fortführung der Reanimationsmaßnahmen bis zu 60–90 Minuten nach thrombolytischer Therapie erwogen werden.

Eine systemische thrombolytische Therapie ist mit einem relevant **erhöhten Risiko für schwere Blutungen** assoziiert. In einer Metaanalyse von

Absolute Kontraindikationen
<ul style="list-style-type: none"> • Z.n. hämorrhagischen Schlaganfall / intrakranieller Blutung • Z.n. ischämischen Schlaganfall <6 Monate • Malignome des zentralen Nervensystems • Z.n. schwerem Trauma, Operation oder Schädelhirntrauma <3 Wochen • Z.n. gastrointestinaler Blutung <1 Monat • Bekanntes hohes Blutungsrisiko
Relative Kontraindikationen
<ul style="list-style-type: none"> • Z.n. TIA (transitorisch ischämischer Attacke) <6 Monate • Therapeutische orale Antikoagulation • Schwangerschaft oder 1. Woche postpartal • Nicht-komprimierbare Punktionsstelle • Traumatische kardiopulmonale Reanimation • Refraktäre systemische Hypertonie (systolischer Blutdruck >180 mmHg) • Fortgeschrittene Lebererkrankung • Infektiöse Endokarditis • Ulcus pepticum

Tab. 2: Kontraindikationen für eine systemische Thrombolyse – modifiziert nach [2].

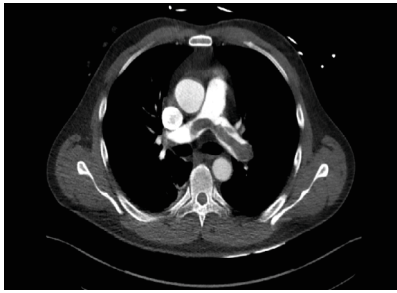


Abb. 2a: CTPA mit Nachweis einer Lungenembolie – zentrale Lungenembolie (reitender Thrombus in der Pulmonalarterie)

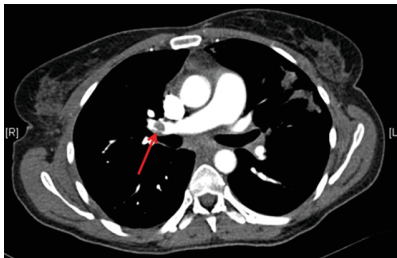


Abb. 2b: Thrombus in der rechten Pulmonalarterie (Pfeil)

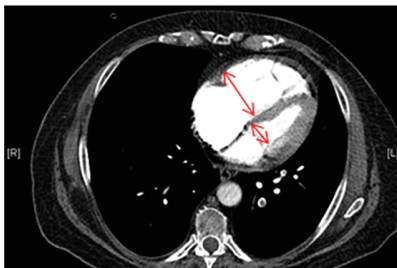


Abb. 2c: RV Dilatation

> 2.000 Patienten konnte gezeigt werden, dass durch eine thrombolytische Therapie zwar eine signifikante Reduktion der LE-bedingten Sterblichkeit (OR: 0,29; 95 % KI: 0,14–0,60) und LE-Rezidiven (OR: 0,50; 95 % KI: 0,27–0,94) im Vergleich zur alleinigen therapeutischen Antikoagulation erreicht werden konnte. Allerdings war eine Thrombolyse mit einem signifikanten Anstieg schwerer Blutungen (OR: 2,91; 95 % KI: 1,95–4,36) und tödlicher bzw. intrakranieller Blutungen (OR: 3,18; 95 % KI: 1,25–8,11) assoziiert [12]. Daher ist neben der konsequenten Beachtung von relativen und absoluten Kontraindikationen (aufgelistet in ► Tab. 2) die Berücksichtigung von wei-

teren Risikofaktoren für das Auftreten von schweren (intrakraniellen) Blutungen wie ein erhöhtes Alter und eine eingeschränkte Nierenfunktion von Bedeutung. Bei Vorliegen einer hämodynamisch relevanten lebensbedrohlichen LE sind jedoch auch absolute Kontraindikationen im Einzelfall als relativ zu betrachten. Bei Vorliegen von Kontraindikationen und ausreichend Zeit für einen Transport in den Operationssaal sollte eine chirurgische Embolektomie angestrebt werden.

Bei hämodynamisch stabilen **Nicht-Hochrisiko-Patienten** wird aufgrund des hohen Blutungsrisikos eine thrombolytische Therapie nicht routinemäßig empfohlen [2,3]. Jedoch beträgt das Risiko für LE-bedingte Komplikationen bei Patienten mit **intermediär-hohem Risiko** (hämodynamisch stabile Patienten mit Zeichen der RV Dysfunktion und Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Troponinen und/oder natriuretischen Peptiden) in Kohortenstudien bis zu 20 %, so dass bei hämodynamischer Verschlechterung (oder ausbleibender Verbesserung) und niedrigem Blutungsrisiko auch bei diesen Patienten eine reperfundierende Therapie erwogen werden sollte. In der Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) Studie betrug die Komplikationsrate (Tod oder hämodynamischer Kollaps innerhalb sieben Tagen) bei Patienten mit Nachweis einer RV Dysfunktion (in der Echokardiographie oder Computertomographie) und erhöhten Troponin Plasmakonzentrationen unter Therapie mit UFH 5,6%. Durch Thrombolyse mit Tenecteplase konnte eine relative Risikoreduktion von 56% erreicht werden (OR: 0,44; 95% KI: 0,23–0,87; $p = 0,02$) [14]. Allerdings war dieser Benefit getrübt von einem relevanten Anstieg schwerer extrakranieller (1,2 % im Heparinarm versus 6,3 % im Tenecteplasearm,

$p < 0,001$) wie auch intrakranieller (0,2 % im Heparinarm versus 2,0 % im Tenecteplasearm, $p < 0,001$) Blutungen. Die Ergebnisse einer kleinen Pilotstudie lassen annehmen, dass für Patienten mit intermediär-hohem Risiko eine niedrig-dosierte thrombolytische Therapie (halbierte Alteplase-Standarddosis) erwogen werden könnte [15]. In einer Metaanalyse von fünf Studien mit 440 Patienten [16] wurde eine Reduktion des relativen Risikos für schwere Blutungen bei Patienten, die mit einer halbierten Alteplase-Standarddosierung behandelt wurden im Vergleich zu Patienten, welche die Standarddosis erhielten (OR: 0,33, 95 % KI: 0,12–0,91, $p = 0,03$), beobachtet. Im Vergleich zu Patienten, die mit UFH allein behandelt wurden, zeigte sich kein signifikanter Anstieg von schweren Blutungen (OR: 0,73, 95 % KI: 0,14–3,98, $p = 0,72$).

Chirurgische Embolektomie

Die chirurgische Embolektomie unter extrakorporaler Kreislaufunterstützung mittels Herz-Lungen-Maschine ist eine technisch relativ simple Operation und bei Vorliegen von Kontraindikation gegen eine systemische Thrombolyse oder Versagen einer thrombolytischen Therapie die (potentiell lebensrettende) Therapie der Wahl für Hochrisiko-Patienten und ausgewählte Patienten mit intermediär-hohem Risiko. Eine weitere Indikation besteht bei großen flottierenden Thromben in den rechten Herzhöhlen (rechtes Atrium oder rechter Ventrikel) – insbesondere bei Vorliegen eines Thrombus in Transit in einem Persistierenden Foramen Ovale (PFO) und somit Gefahr einer (paradoxen) arteriellen Embolie. Aufgrund dessen sollte eine frühzeitige Involvierung von Kollegen der Herz-/Thorax-/Gefäß-Chirurgie zur interdisziplinären Planung des optimalen therapeutischen Managements dieser kritisch



kranken Patienten angestrebt werden. In den vergangenen Jahren haben der interdisziplinäre individualisierte Behandlungsansatz, die Verfügbarkeit transportabler externer Systeme zur Kreislaufunterstützung und Optimierung des chirurgischen, anästhesiologischen und intensivmedizinischen Managements zu einer Reduktion der perioperativen Sterblichkeitsrate auf < 6 % geführt.

Interventionelle Kathetergestützte Verfahren

Interventionelle Maßnahmen wie die:

- Thrombusdefragmentation (beispielsweise mittels Pigtail Katheter oder Ballonangioplastie),
- rheolytische Thrombektomie (AngioJet 6 F PE®),
- Aspirationsthrombektomie oder
- Rotationsthrombektomie (Aspirex®)

stellen eine Alternative für Patienten mit Kontraindikationen für eine systemische Thrombolyse oder Patienten, die ohnehin im Herzkatheterlabor untersucht wurden (beispielsweise bei initialem Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom) dar. Obwohl die vorhandene Evidenz noch auf unkontrollierten Daten und auf der Erfahrung einzelner Zentren basiert, zeigten sich in einer Metaanalyse von 29 retrospektiven und sechs prospektiven Patientenserien erfolgversprechende Ergebnisse [17].

Kombinierte pharmakomechanische Verfahren

(interventionelle Verfahren mit lokaler Thrombolyse) wie die:

- ultraschallverstärkte, katheterassistierte, niedrig-dosierte Thrombolyse (EkoSonic®) oder
- katheterassistierte lokale Thrombolyse mit Thrombektomie (AngioJet 6 F PE® Power Pulse™)

wurden in den letzten Jahren technisch weiterentwickelt und optimiert. Die Ergebnisse der ULTIMA

[18] und SEATTLE-II Studie [19] sowie kürzlich publizierte Registerdaten deuten darauf hin, dass die ultraschallverstärkte, katheterassistierte, niedrig-dosierte lokale Thrombolyse (10 bis 24 mg rtPA über 12 bis 15 Stunden) eine effektive (Reduktion des echokardiographischen RV/LV-Verhältnisses nach 24 Stunden) und sichere (keine schweren Blutungskomplikationen) Behandlungsoption auch für hämodynamisch stabile Patienten mit intermediärem Risiko darstellen könnte. Limitationen für den Einsatz des Verfahrens beinhalten jedoch die mangelnde Erfahrung und Expertise in den meisten Krankenhäusern, eine fehlende Kostenerstattung in den meisten Ländern, lange Prozedurdauer (12 bis 15 Stunden) sowie fehlenden Daten zum Langzeitverlauf.

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; 98:756–764.
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, 3069a–3069k.
3. Hach-Wunderle V. S2-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Register Nr. 065/002.
4. van Wolferen SA, Marcus JT, Westerhof N et al. Right coronary artery flow impairment in patients with pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2008; 29:120–127.
5. Harjola VP, Mebazaa A, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016; 18:226–241.
6. Overgaard CB, Dzavik V. Inotropes and vasopressors: review of physiology and clinical use in cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 118:1047–1056.
7. Price LC, Wort SJ, Finney SJ et al. Pulmonary vascular and right ventricular

dysfunction in adult critical care: current and emerging options for management: a systematic literature review. *Crit Care* 2010; 14:R169.

8. Kerbaul F, Rondelet B, Demester JP et al. Effects of levosimendan versus dobutamine on pressure load-induced right ventricular failure. *Crit Care Med* 2006; 34:2814–2819.

9. Ventetuolo CE, Klinger JR. Management of acute right ventricular failure in the intensive care unit. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11:811–22.

10. Mercat A, Diehl JL, Meyer G et al. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med* 1999; 27:540–544.

11. Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med* 2012; 125:465–470.

12. 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; 36:605–614.

13. Lankeit M, Konstantinides S. Thrombolyse bei akuter Lungenembolie – Risikostratifizierung, risikoadaptierte Diagnostik und Therapie. *Kliniker* 2014; 433 (S1): 6–11.

14. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, et al. PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014; 370:1402–1411.

15. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, et al. “MOPETT” Investigators. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the „MOPETT” Trial). *Am J Cardiol* 2013; 111:273–277.

16. Zhang Z, Zhai ZG, Liang LR, et al. Lower dosage of recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in the treatment of acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2014; 133:357–363.

17. Kuo WT, Gould MK, Louie JD, et al. Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20:1431–1440.

18. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* 2014; 129:479–486.

19. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, et al. SEATTLE II Investigators. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism: The SEATTLE II Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8:1382–92.

Alle Literaturstellen finden Sie auf unserer Homepage: www.herzmedizin.info



Zusammenfassung

Das Vorhandensein und Ausmaß einer RV Dysfunktion ist die kritische prognostische Determinante bei Patienten mit akuter LE. Der abrupte Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes und der rechtsventrikulären Nachlast infolge eines plötzlichen thromboembolischen Verschlusses der pulmonalarteriellen Strombahn initiiert einen Circulus vitiosus aus erhöhtem myokardialen Sauerstoffbedarf, Myokardischämie bis hin zur Infarzierung, Reduktion der linksventrikulären Vorlast und schließlich Abfall des Herzzeitvolumens. Die Risikostratifizierung dient dabei nicht nur der Abschätzung des individuellen Risikos für LE-assoziierte Komplikationen, sondern erlaubt die Einleitung von risiko-adaptierten diagnostischen und therapeutischen Algorithmen. Häodynamisch instabile Hochrisiko-Patienten benötigen, abgesehen von einer sofortigen therapeutischen Antikoagulation und supportiven kreislaufunterstützenden Maßnahmen, eine unverzügliche reperfundierende Therapie vorzugsweise in Form einer systemischen Thrombolyse (und bei Kontraindikation für eine thrombolystische Therapie in Form einer chirurgischen Embolektomie oder mittels interventionellen Katheter-gestützten Verfahren) zur Reduktion der Nachlast des versagenden rechten Ventrikels.

Schlüsselwörter: Risikostratifizierung, Thrombolyse, PEITHO, Blutungsrisiko, kardiogener Schock

Summary

The presence and extent of right ventricular (RV) dysfunction is the critical determinant of prognosis in patients with acute pulmonary embolism (PE). The abrupt increase of pulmonary arterial pressure and right ventricular afterload due to the sudden thromboembolic occlusion of pulmonary arteries initiate a circulus virtuosus with increased myocardial oxygen demand, myocardial ischemia and infarction, reduction of left ventricular preload and finally decrease of cardiac output. Risk stratification does not only allow for the assessment of the individual risk for PE-related complications, but is mandatory to define the appropriate risk-adapted diagnostic and therapeutic strategy. Haemodynamic unstable high-risk patients require, besides the prompt initiation of therapeutic anticoagulation and supportive measures to treat cardiogenic shock, an immediate reperfusion therapy preferably with systemic thrombolysis (or, in case of absolute contraindication for thrombolytic treatment, with surgical embolectomy or interventional catheter-based strategies) to reduce the afterload of the failing right ventricle.

Keywords: Risk stratification, thrombolysis, PEITHO, bleeding risk, cardiogenic shock

Interessenskonflikt:

M. L. erhält Referenten- oder Beraterhonorare von Bayer Vital GmbH/Bayer Pharma AG, Pfizer Pharma GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Daiichi Sankyo Deutschland GmbH, Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH und MSD Sharp & Dohme GmbH.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. med. Mareike Lankeit
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie
Campus Virchow Klinikum (CVK)
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin
Tel.: +49 (0) 30 / 450 665 381
Fax: +49 (0) 30 / 450 7 565 381
E-Mail: mareike.lankeit@charite.de

Priv.-Doz. Dr. med.
Mareike Lankeit

