

Actilyse®

Hallo zusammen und herzlich willkommen zum Laborteil, wo ich wieder einmal etwas abseits der klassischen Laborwerte unterwegs bin. Heute soll es nämlich um die Thrombolyse gehen, also darum, wie wir unerwünschte Blutgerinnsel im Körper medikamentös auflösen und damit weiteren Schaden verhindern können.

Im Normalfall herrscht bei uns allen ja ein Gleichgewicht zwischen prothrombotischen und thrombolytischen Faktoren. So stellt der Körper sicher, dass wir weder anfangen, spontan zu Bluten, noch, dass sich unerwünschte Gerinnsel bilden und den Blutstrom blockieren.

Aufgrund von Erkrankungen oder äusseren Einflüssen kann nun dieses Gleichgewicht zugunsten prothrombotischer Faktoren kippen. Die Folge sind lebensbedrohliche Gerinnsel, welche zu den euch bekannten und bedrohlichen klinischen Bildern eines ischämischen Hirnschlags, eines Herzinfarkts oder auch zu Mesenterial-Ischämien, Beinvenenthrombosen oder natürlich Lungenembolien führen können.

Zur Behandlung von Blutgerinnseln stehen uns verschiedene Werkzeuge zur Verfügung. Ich möchte heute primär über die medikamentöse Akuttherapie sprechen. Interventionelle respektive mechanische Therapien wie Stenting und Thrombektomien sollen nur am Rande erwähnt bleiben. Das am besten etablierte Medikament zur Auflösung von Thromben ist ein eigentlich körpereigener Stoff, die rTPA. Vielen von euch dürfte das Molekül als Alteplase oder unter dem Markennamen Actilyse bekannt sein. In französischen Supermärkten gibt es übrigens einen aggressiven Allzweckreiniger mit dem gleichen Namen, den ich aber eher nicht zur intravenösen Therapie empfehlen würde. Die im medizinischen Bereich verwendete rTPA bedeutet ausgeschrieben *recombinant tissue plasminogen activator*.

Um das genauer verstehen, sezieren wir am besten den Begriff ein wenig. Rekombinant bedeutet, dass das eigentlich menschliche Molekül industriell mittels Bakterien erzeugt wird, denen der entsprechende genetische Bauplan injiziert wurde, was eine Produktion in grossen Mengen überhaupt erst möglich macht. «TPA» steht wie schon gesagt für *Tissue Plasminogen Activator*, also einen Faktor, der im Gewebe das Vor-Enzym Plasminogen in seine aktive Form Plasmin umwandelt. Zu finden ist dieser Trigger im Endothel von Gefässen, wo er bei Verletzungen dafür sorgt, dass die für die Blutstillung zwar unverzichtbaren thrombogenen Faktoren nicht zu einem vollständigen Verschluss des Gefässes führen respektive dass ein verschlossenes Gefäss im Idealfall rekanalisiert werden kann.

Plasminogen wird in der Leber als inaktive Vorstufe synthetisiert. Gesamthaft etwa 1g davon befindet sich zu jedem Zeitpunkt in unserem Blutkreislauf. Trifft nun ein Plasminogenmolekül auf ein Blutgerinnsel, wird es aktiviert und beginnt, als Plasmin die Fibrinfäden zu zerschneiden. Gleichzeitig aktiviert es weitere Plasminogene, die ihm bei der Arbeit helfen. Der Körper seinerseits inaktiviert das Enzym dann normalerweise rechtzeitig mittels anderen Enzymen, bevor die Fibrinolyse überschiesst und eine Blutung entsteht.

Doch zurück zur Actilyse und ihrer praktischen Anwendung. Wie schon erwähnt gibt es im Notfallmedizinischen Alltag drei Hauptindikationen zur Lyse-Therapie: Zentrale Lungenembolie, akuter ischämischer Schlaganfall und unter gewissen Umständen Herzinfarkte. Während bis in die 1980er Jahre Lyse noch die einzige aktive Therapiemöglichkeit eines Herzinfarktes war, erfolgt dies heute nur noch, wenn eine Koronarangiographie nicht innerhalb eines vernünftigen Zeitrahmens durchgeführt werden kann. Während wir uns heute gewohnt sind, ein Herzkatheterlabor mehr oder weniger ständig zur Verfügung zu haben, musste ein Kollege von mir tatsächlich vor einigen Jahren einen Patienten mit Herzinfarkt mittels Actilyse behandeln, weil er in seinem Bergdorf eingeschneit war und weder Rettungswagen noch Helikopter durchkamen. Hier diente die Actilyse zur Überbrückung bis zur definitiven Katheter-Therapie. Ähnlich verhält es sich mittlerweile auch bei den ischämischen Schlaganfällen. Wenn eine interventionelle Neuroradiologie im Zentrumsspital zur Verfügung steht, kann die lokale Therapie bestimmter Gerinsel im Hirn mittels Kathetereingriff erfolgen; andernfalls bietet Actilyse insbesondere bei interventionell schlecht erreichbaren Gefässen weiterhin eine gute medikamentöse Alternative.

Zuletzt ist die Lysetherapie auch bei ausgeprägten Lungenembolien etabliert. Hier gilt der einfache Merksatz «je instabiler, desto Lyse». Will heissen, die rTPA ist eine hervorragende Methode zur Auflösung zentraler Lungenembolien bei kreislaufinstabilen Patienten.

Vor der Verfügbarkeit von rTPA wurden zur Lysetherapie die etwas weniger effizienten Medikamente Streptokinase und Urokinase verwendet, falls ihr einmal über diese Begriffe stolpern solltet.

rTPA kann sowohl systemisch intravenös als auch lokal intraarteriell eingesetzt werden, so beispielsweise wie erwähnt durch die interventionellen Kollegen bei ischämischen Schlaganfällen oder durch die Gefäss-Spezialisten bei akuten Ischämien von Beinarterien oder eben Lungenembolien.

Die Halbwertszeit von Actilyse beträgt etwa 5 Minuten, entsprechend ist die Wirkdauer relativ kurz. Beim ischämischen Schlaganfall beträgt die Dosierung 0.9mg pro Kilo Körpergewicht (maximal aber 90mg!), wobei 10% als Bolus verabreicht werden, der Rest mittels Perfusor über die folgenden 60 Minuten. Als Rechenbeispiel wären das bei einem 80kg schweren Patienten 7mg als Bolus und dann 65mg über eine Stunde. Wichtig sind auch die Zeitlimiten: Generell steht die Actilyse beim Stroke nur in den ersten 4,5 Stunden nach Symptombeginn zur Verfügung, danach sinkt der Therapieerfolg respektive steigt das Risiko der gefürchten Hirnblutungen. Abweichungen können in Ausnahmefällen erfolgen, insgesamt gilt jedoch der Slogan «Time is Brain» und entsprechend sollte die Therapie unverzüglich – sprich idealerweise bereits auf dem CT-Tisch nach Ausschluss einer intrakraniellen Blutung erfolgen, ob rein medikamentös, interventionell oder kombiniert. Für uns auf dem Notfall ist es wichtig, zu wissen, dass man sich grundsätzlich nichts vergibt mit der Lysetherapie, solange man die Kontraindikationen beachtet, wofür es übrigens online gute Checklisten gibt. Eine Katheterintervention an einem der grösseren Gefässe der vorderen Hirnstrombahn kann auch im Verlauf noch innert bis zu 24h erfolgen, auch wenn zuvor lysiert wurde. Soviel erstmal zu Actilyse im Zusammenhang mit Stroke.

Auch bei der Lungenembolie gibt es verschiedene Empfehlungen bezüglich der Actilyse-Dosis. Im Gegensatz zur Stroke-Behandlung erfolgt die Dosierung der systemischen Lyse nicht gewichtsadaptiert. Manche geben einen 20mg Bolus, gefolgt von 80mg über 2 Stunden, andere einfach 100mg über 2 Stunden. Es gibt keine Studien, die das eine oder andere Vorgehen als überlegen beurteilen. Anstelle der systemischen Behandlung stehen an entsprechenden Zentren auch kathetergestützte Therapien zur Verfügung, welche die Actilyse direkt in die Thromben der Lungenarterien applizieren. Hierbei ist wie zu erwarten die Gefahr von Blutungskomplikationen deutlich geringer. Insgesamt werden nämlich nur um die 12mg rTPA während der 6-stündigen Behandlungsdauer abgegeben. Zusätzliche Effekte erhofft man sich durch eine lokale Applikation von Ultraschallwellen aus dem Lysekatheter, welche die Thromben aufbrechen sollen.

Zuletzt kommt der Actilyse auch eine oft vergessene Rolle in der Reanimation zu. Statistisch gesehen ist etwa jeder zwanzigste Herz-Kreislaufstillstand durch eine Lungenembolie bedingt. Die Guidelines der American Heart Association empfehlen in der Arrest- oder Periarrest-Situation mit wahrscheinlichster oder gar gesicherter Diagnose einer Lungenembolie die Gabe von 50mg Actilyse als Bolus, was nach 15 Minuten repetiert werden kann.

Nach einer Lysetherapie sollen Patienten auf einer Intensivstation oder Stroke Unit monitorisiert werden. Bei der Lungenembolie wird direkt im Anschluss an die Lysetherapie mit der therapeutischen Heparinisierung begonnen respektive diese wiederaufgenommen.

Nun wollt ihr sicherlich wissen, wie es denn mit dem Blutungsrisiko aussieht. Nun, da gibt es beispielsweise eine gute Metaanalyse, die wir euch im Skript natürlich auch verlinkt haben. Wie erwartet erhöht die Gabe von Actilyse im Vergleich zur alleinigen Heparin-Therapie das Risiko relevanter Blutungen; nämlich von 3 auf 9 Prozent. Insbesondere auch die gefürchteten intrakraniellen Blutungen steigen von 0.2 auf 1.5 Prozent. In anderen Studien wird das Risiko einer Hirnblutung sogar mit 2-3% angegeben. Es ist erwähnenswert, dass das Risiko deutlich mit dem Alter steigt; entsprechend sind jüngere Patientinnen und Patienten weniger gefährdet, eine relevante Blutungskomplikation zu erleiden. Gemäss internationaler Expertenmeinungen rechtfertigt die mögliche Verbesserung eines schweren neurologischen Defizits die Lysetherapie auch in Abwägung mit dem Blutungsrisiko in der Regel.

Sollten nach der Lysetherapie Auffälligkeiten wie eine Bewusstseinsminderung, Kopfschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen auftreten, muss unverzüglich ein CT des Schädels durchgeführt werden, um eine intrakranielle Blutung auszuschliessen. Nicht vergessen sollte man zudem die uns viel weniger bewussten anderen Blutungsquellen nach Lysetherapie, nämlich in einem knappen Drittel der Fälle gastrointestinal, danach seltener auch retroperitoneal. Wegen der erhöhten Blutungsgefahr sollten jegliche absehbar notwendigen Interventionen wie eine Intubation oder Kathetereinlage VOR der Lysetherapie oder dann erst nach deren Abschluss erfolgen.

Der Blutdruck sollte als Faustregel vor und nach Anwendung von Actilyse unter 180mmHG systolisch und 110mmHg diastolisch sein. Allenfalls muss zunächst der

Blutdruck korrigiert werden. Auch nicht ganz selten – bei 2-8% der Lysetherapien – tritt ein Angioödem auf, welches rasch mittels Antihistaminika und Steroiden behandelt werden sollte. In ganz seltenen Fällen droht eine Verlegung der Atemwege, was den Anästhesisten bei laufender Lysetherapie sicherlich zum Schwitzen bringen dürfte.

Soweit unser kleiner Ausflug in die wunderbare Welt der Thrombolyse. Ich hoffe, ihr habt was mitnehmen können und bis zum nächsten Mal.

Quellen und weitere Literatur:

Stroke-Guideline Universitätsspital Heidelberg

https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/neurologie/pdf_downloads/Stroke_Unit_Standards_2018_Juli.pdf

Up To Date: Intravenous thrombolytic therapy for acute ischemic stroke

[Intravenous thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: Therapeutic use - UpToDate](#)

Special Circumstances of Resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Lavonas EJ, Drennan IR. Circulation. 2015 Nov;132(18 Suppl 2):S501-18.

Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. Chatterjee S, Chakraborty A. JAMA. 2014 Jun;311(23):2414-21.

Disclaimer:

Wir weisen ausdrücklich darauf hin, dass wir hier immer nur unsere Meinung und unsere Sicht darlegen. Die Beiträge dienen der neutralen Information und richten sich an medizinisch Vorgebildete. Der / die Texte können keinesfalls zur eigenständigen Diagnose und Beginn, Änderung oder Beendigung einer Behandlung von Krankheiten verwendet werden. Dies gilt insbesondere auch in Bezug für Angaben über Dosierungsanwendungen, Applikationsformen und möglichen Therapien. Angaben und Zitierungen erfolgen stets nach bestem Wissen und Gewissen, Fehler können gleichwohl nicht ausgeschlossen werden und können sich entsprechend auch nie auf den individuellen Einzelfall beziehen. Entsprechende Angaben müssen insoweit vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen (Herstellerinformationen, Beipackzettel etc.) auf ihre Richtigkeit überprüft werden.