

# SYSTEMISK TROMBOLYTISK BEHANDLING VED MASSIV OG SUBMASSIV LUNGEEMBOLISME

Jakob Dalgaard\*, Robert N. Gløgård\*\* og Erik Gjertsen\*. \* Medisinsk avdeling og \*\* Avdeling for radiologi, Drammen Sykehus, Vestre Viken HF

## Sammendrag

**Bakgrunn:** Akutt lungeembolisme er en potensielt livstruende tilstand. Systemisk trombolytisk behandling er anbefalt ved massive embolier. Det diskuteres om submassive embolier også bør få trombolyse, og randomiserte studier pågår for tiden.

**Materiale og metode:** Samtlige pasienter med lungeemboli over en periode på to år ved Medisinsk avdeling ved Drammen Sykehus ble gjennomgått, og de som fikk systemisk trombolytisk behandling, ble registrert. Ekkokardiografiopptak og spiral-CT-bilder ble revurdert. Blødninger og klinisk forløp ble registrert.

**Resultater:** 29 (14 %) av 201 pasienter fikk systemisk trombolytisk behandling. 11 pasienter hadde massive embolier, 17 submassive embolier og én nonmassiv. Fem pasienter fikk blødninger, én alvorlig og fire mindre alvorlige.

**Fortolkning:** Systemisk trombolytisk behandling kan gis relativt trygt til massive og submassive embolier. Forekomsten av blødninger var lav.

## English summary

**Background** Acute pulmonary embolism can be potentially lethal. Thrombolysis is recommended for massive pulmonary embolism. It is discussed whether patients with submassive embolism should receive thrombolysis and randomized studies are ongoing.

**Materials and methods** All patients with pulmonary embolism for a period of two years at Medical department at our institution were examined and those who received thrombolytic therapy were registered. Echocardiographic recordings and spiral-CT scans were re-evaluated. Bleedings and clinical course were noted.

**Results** 29 (14%) received thrombolytic therapy. Eleven patients had massive embolism, 17 submassive embolism and one nonmassive. Five patients had bleeding, one major and four minor.

**Interpretation** Thrombolytic therapy can relatively safe be administered for massive and submassive pulmonary embolism. Bleeding incidence was low.

Akutt lungeembolisme er en potensielt livstruende tilstand som krever rask innsettende behandling. Mortaliteten for uselekterte hospitaliserte pasienter er estimert til 9 %, og tre måneders mortalitet er høyere enn 15 %. Svikt av høyre ventrikkel er den hyppigste årsaken til tidlig død. For klinisk stabile inneliggende pasienter på adekvat antikoagulasjonsbehandling er mortaliteten anslått til mellom 1-2 % (1,2).

Klinisk skilles det mellom massive, submassive og nonmassive embolier (3). Massive embolier er definert ved et systolisk arterielt trykk < 90 mmHg og utgjør omkring 5 % av alle embolier totalt. Pasienter med submassive embolier er normotensive med tegn til dysfunksjon av høyre ventrikkel bedømt ved ekkokardiografi, mens pasienter med nonmassive embolier er normotensive uten tegn til dysfunksjon av høyre ventrikkel (3).

Tre måneders mortalitet for pasienter med massive embolier er meget høy, 52 % (4). Det er enighet om at massive embolier skal behandles med systemisk trombolytisk behandling såfremt det ikke foreligger tungtveiende kontraindikasjoner (5-9).

En rekke studier har vist at pasienter med submassive embolier har økt mortalitet sammenliknet med hemodynamisk stabile pasienter uten tegn til dysfunksjon av høyre ventrikkel (10).

I nyere kliniske klassifikasjoner er forhøyet troponin, som tegn på myokardskade, og forhøyet pro-BNP, som tegn på myokardbelastning/veggstress, inkludert sammen med dysfunksjon av høyre ventrikkel i gruppen med intermediær risiko, tilsvarende submassive embolier. Studier har vist at denne gruppen har en mortalitet på 17-25 % (11,12).

Ingen studier eller metaanalyser har så langt kunne dokumentere en signifikant overlevelsesgevinst ved systemisk trombolytisk behandling av submassive embolier sammenliknet med standard heparin (13). Det er derfor fortsatt diskusjon om pasienter med submassive embolier skal behandles med systemisk trombolytisk behandling.

Vi presenterer i det følgende våre erfaringer med systemisk trombolytisk behandling av pasienter med massive og submassive embolier over en periode på to år.

## Materiale og metode

Samtlige pasienter utskrevet fra Medisinsk avdeling ved Drammen Sykehus over en periode på to år med ICD10-diagnosen I26 ble gjennomgått. Pasientene som hadde fått systemisk trombolytisk behandling med alteplase (Actilyse®), 10 mg intravenøst som bolus og heretter infusjon 90 mg over to timer, ble registrert. Kliniske parametre ved innkomst, spiral-CT-funn og ekkokardiografiske parametre før infusjon ble registrert. Vi klassifiserte pasienter med systolisk blodtrykk  $\leq 100$  mmHg som massive. Pasienter med systolisk blodtrykk  $> 100$  mmHg og dokumentert tegn på høyre ventrikkeldysfunksjon på ekkokardiografi eller spiral-CT ble klassifisert som submassive. Ekkokardiografi-opptakk ble revurdert av kardiolog for å avgjøre om det

forelå dysfunksjon av høyre ventrikkel. Ratio mellom endediastolisk diameter av høyre ventrikkel (HV) og endediastolisk diameter av venstre ventrikkel (VV), målt i standard apikalt 4-kammerbilde, ble bestemt. Deresom  $HV:VV \geq 1,0$  forelå det sikker hemodynamisk påvirkning av høyre ventrikkel. Ved  $HV:VV 0,7 - 0,99$  forelå det en sannsynlig påvirkning av høyre ventrikkel og ved  $HV:VV < 0,7$  ingen påvirkning. Spiral-CT-bilder ble revurdert av radiolog i 4-kammer-multiplan-rekonstruksjon, kortakse av høyre og venstre ventrikkel ble bestemt og ratio mellom HV og VV ble utregnet. Ved  $HV:VV > 0,9$  forelå det forstørrelse av høyre ventrikkel (14). Korrelasjon mellom ratio HV:VV målt med henholdsvis ekkokardiografi og spiral-CT ble undersøkt med Pearsons korrelasjonsanalyse. Forut for administrering av systemisk trombolytisk behandling ble absolutte og relative kontraindikasjoner vurdert. I noen tilfeller ble det foretatt en nøye avveining mellom risiko og potensiell gevinst ved behandlingen. Klinisk forløp under innleggelse og blødningskomplikasjoner ble registrert. Blødningskomplikasjoner ble inndelt i alvorlige og mindre alvorlige. Alvorlige var enten fatale, cerebrale blødninger, potensielt livstruende definert som  $> 20$  % fall i systolisk blodtrykk til  $< 90$  mmHg eller kritisk anemi definert som  $> 20$  % fall i hematokrit til  $< 0,20$  (15). Mindre alvorlige blødninger var annen åpenbar intern blødning så som gastrointestinal blødning, hemoptyse eller betydelig hematuri.

## Resultater

29 av i alt 201 pasienter med lungeemboli (14 %) ble behandlet med systemisk trombolytisk behandling. 15 pasienter var kvinner og 14 menn. Median alder var 65 år, spredning 31-86 år. De viktigste kliniske dataene før systemisk trombolytisk behandling fremgår av tabell 1.

26 av 29 pasienter fikk utført spiral-CT. Hos alle viste spiral-CT bilaterale sentrale embolier. Tre pasienter (nr. 6, 19 og 28) var hypotensive og ustabile slik at det primært ble utført ekkokardiografi. Undersøkelsen var hos alle tre forenlig med bilaterale sentrale embolier. To (nr. 6 og 19) av disse tre pasientene ble senere obdusert hvor man fant bilaterale sentrale embolier.

Tabell 1

Pasient Nr.	BT/puls	Arteriell Blodgass uten O <sub>2</sub> -tilførsel PaO <sub>2</sub> ; PaCO <sub>2</sub>	Spiral-CT Ratio HV:VV	Ekkokardiografi Ratio HV:VV	Massiv/submassiv
1	140/90, 90	8,7; 4,9	1,2	1,2	Submassiv
2	125/77, 52	10,3; 4,5	0,8	0,8	Submassiv
3	104/63, 148	9,2; 4,1	2,1	HV>VV <sup>2</sup>	Submassiv
4	133/79, 74	8,6; 4,1	1,1	1,0	Submassiv
5	147/95, 89	9,6; 3,8	1,1	1,1	Submassiv
6	97/70, 108	9,4; 3,5 <sup>1</sup>	Ikke utført	1,8	Massiv
7	144/90, 98	8,3; 4,6	1,3	Ikke utført	Submassiv
8	95/65, 110	10,2; 3,8	1,3	Ikke utført	Massiv
9	100/69, 88	7,0; 3,7	1,9	1,3	Massiv
10	100/50, 95	9,4; 3,4	1,2	1,0	Massiv
11	70/40, 120	Ikke utført	2,6	Ikke utført	Massiv
12	130/80, 120	10,0; 3,2	1,7	Ikke utført	Submassiv
13	100/70, 150	8,1; 4,3	2,4	Ikke utført	Massiv
14	155/85, 88	8,7; 4,2	1,0	0,9	Submassiv
15	152/71, 107	9,1; 4,0	1,0	1,2	Submassiv
16	88/50, 130	9,4; 2,5	2,0	Ikke utført	Massiv
17	140/80, 90	6,9; 3,8	1,1	1,4	Submassiv
18	95/52, 110	5,6; 3,5	0,9	Ikke utført	Massiv
19	Hjertestans	6,7; 8,3	Ikke utført	HV>VV <sup>2</sup>	Massiv
20	119/70, 68	6,4; 4,6	1,1	1,2	Submassiv
21	110/70, 126	16,5; 10,7 <sup>1</sup>	2,0	0,9	Submassiv
22	128/78, 110	6,3; 4,0	1,3	1,1	Submassiv
23	107/55, 110	7,1; 3,7	1,5	1,0	Submassiv
24	109/49, 107	7,6; 4,5	1,6	HV>VV <sup>2</sup>	Submassiv
25	145/85, 70	10,0; 4,3	0,7	Ikke utført	Nonmassiv
26	60/40, 105	Ikke utført	2,0	0,9	Massiv
27	109/73, 96	7,2; 3,8	1,8	1,7	Submassiv
28	74/38, 56	6,6; 3,4	Ikke utført	1,7	Massiv
29	134/82, 94	8,5; 3,5	1,7	1,0	Submassiv

<sup>1</sup> O<sub>2</sub>-tilskudd. <sup>2</sup> Ingen opptak, kun beskrivelse

11 pasienter hadde massive embolier, 17 pasienter hadde submassive embolier og én pasient ble klassifisert som nonmassiv emboli (nr. 25).

25 av 26 spiral-CT-undersøkelser ble revurdert. 22 hadde ratio HV:VV > 0,9 og tre hadde ratio på 0,9 eller lavere.

21 av de 29 pasientene ble undersøkt med ekkokardiografi forut for systemisk trombolytisk behandling. Seks av disse 21 pasientene hadde massive embolier. Tre ble kun undersøkt med ekkokardiografi som var

diagnostisk og bestemmende for valg av systemisk trombolytisk behandling. For de 15 pasientene med submassive embolier var ekkokardiografi nødvendig for å påvise dysfunksjon av høyre ventrikel og avgjørende for valg av systemisk trombolytisk behandling. Totalt var ekkokardiografi hos 18 av 21 pasienter avgjørende for valg av systemisk trombolytisk behandling. Det forelå opptak for 18 av 21 ekkokardiografi-undersøkelser slik at ratio HV:VV kunne beregnes. 15 pasi-

enter hadde ratio på 1,0 eller høyere. Hos tre pasienter var ratio mellom 0,7 - 0,99.

I alt 16 pasienter fikk gjort både spiral-CT og ekkokardiografi før trombolyse. Korrelasjonsanalyse av ratio HV:VV målt med ekkokardiografi og spiral-CT viste Pearson  $r = 0,14$ ;  $r^2 = 0,02$ ;  $p = 0,59$ ; altså ikke signifikant korrelasjon.

En av pasientene med massiv emboli ble kortvarig respiratorbehandlet, og en annen hadde kortvarig respirasjonsstans (nr. 11 og 26). Fire pasienter døde under innleggelse (nr. 6, 18, 19 og 28). Alle hadde massive embolier. To døde timer etter ankomst, og de to øvrige døde henholdsvis to og fire dager etter innleggelse.

I alt fem pasienter (16 %) fikk blødning som komplikasjon til den trombolytiske behandlingen. En blødning i venstre underextremitet ble klassifisert som alvorlig, siden pasienten var transfusjonstrengende (nr. 3). De øvrige fire var mindre alvorlige; subkonjunktivalt høyre øye, hematoma i ansiktet, neseblødning og makroskopisk hematuri og lettgradig hematemes (nr. 4, 17, 21 og 29). Det forekom ingen intracerebrale eller fatale blødninger. Gjennomsnittsalderen til de fem pasientene med blødning var på 70 år mot 61 år hos de 24 som ikke fikk blødning.

11 av de 21 pasientene som fikk utført ekkokardiografi før trombolyse, ble også undersøkt med ekkokardiografi i etterkant. Ni hadde ikke lenger dilatert høyre ventrikel, og hos to var høyre ventrikel fortsatt lett dilatert.

## Diskusjon

Vårt materiale viser at behandling med systemisk trombolyse er relativt trygt å gi med riktig utvelgelse og hensyntaken til kontraindikasjoner. Det var ingen fatale eller intracerebrale blødninger. Fem pasienter (16 %) fikk blødninger, og kun hos én (3 %) var blødningen alvorlig. Gjennomsnittsalderen til disse fem pasientene var relativt høy og bekrefter at alder er en relativ kontraindikasjon for trombolyse.

Forekomsten av blødninger i vårt materiale er lavere enn hva som er beskrevet i litteraturen, hvor insidensen av alvorlige blødninger ligger på 9-25 % (15). Dette kan ha sammenheng med at man tidligere

ga streptokinase over flere dager. Forekomsten av intrakranielle blødninger er angitt til 3 % (4).

Undersøkelse med ekkokardiografi av 11 pasienter i etterkant av trombolysen viste ikke-dilatert høyre ventrikel hos de fleste, hvilket taler for at behandlingen har bidratt til en rask oppløsning av trombene hos disse pasientene.

Massive embolier er meget alvorlige og gir dårlig prognose. Vårt materiale viser dette hvor fire av 11 pasienter døde. Foruten væskeadministrasjon og vasopressorbehandling er systemisk trombolytisk behandling indisert såfremt det ikke foreligger absolutte kontraindikasjoner (5-9). Dersom absolutt kontraindikasjon foreligger må kirurgisk embolektomi eller lokal kateterdirigert trombolyse med mekanisk fragmentering av embolus vurderes (7-9).

Ved manglende respons på systemisk trombolyse må kirurgisk embolektomi eller lokal kateterdirigert trombolyse overveies (7-9).

Det er vår erfaring at man kan gi ny systemisk trombolyse med et annet medikament før eventuell kirurgi, for eksempel streptokinase hvis alteplase er gitt først. Dette er ikke nevnt i sentrale retningslinjer.

Systemisk trombolytisk behandling av submassive embolier har vært et diskusjonstema internasjonalt de siste årene. I vårt materiale døde ingen av pasientene med submassive embolier som fikk trombolyse. En stor studie som så på denne problemstillingen, sammenliknet behandling med ufraksjonert heparin og alteplase med heparin og placebo. Primære endepunkter var død under innleggelse eller klinisk forverring som krevde opptrapping av behandling (vasopressorbehandling, sekundær trombolyse, endotrakeal intubasjon, hjerte-lunge-redning, kirurgisk embolektomi eller lokal kateterdirigert trombolyse). Studien viste ingen forskjell i overlevelse, men man fant signifikant flere som trengte opptrapping av behandling i gruppen som fikk heparin og placebo. Studien har blitt kritisert fordi kun ca. 30 % av pasientene hadde dokumentert dysfunksjon av høyre ventrikel ekkokardiografisk forut for trombolyse. Andre kriterier for dysfunksjon av høyre ventrikel lå også til grunn for å gi trombolyse (16).

Metaanalyser har vist at trombolysse sammenliknet med heparin alene gir en ikke-signifikant reduksjon av ny lungeemboli eller død fra 9,6 % til 6,7 % (13).

Diskusjonen pågår fortsatt. Argumentene for trombolysse av submassive embolier har vært at slike pasienter ikke er stabile og kan utvikle hemodynamisk kollaps. Høyre ventrikkeldysfunksjon ses på som et advarselstegn om at opptrapping av behandling kan bli nødvendig. Ut fra en patofysiologisk vurdering kan det være hensiktsmessig å løse opp tromben raskt. Et annet argument har vært at flere tilfeller av kronisk pulmonal hypertensjon kan forebygges ved å gi trombolysse. Forbruket av trombolysse ved lungeembolisme har økt i USA de siste årene (17,18). Dersom pasienter med submassive embolier behandles med standardbehandling med heparin må de følges meget nøye med tanke på forverring av den kliniske tilstanden.

Argumentene imot trombolysse har vært at relativt mange pasienter presenterer seg med tegn til høyre ventrikkeldysfunksjon og at dette bedrer seg spontant i ukene etter emboliseringen selv på standardbehandling. Så lenge det ikke er påvist signifikant reduksjon i mortalitet med trombolysse må slik behandling forbeholdes pasienter med massive embolier (19).

En randomisert studie av trombolysse ved submassive embolier er nå i gang hvor inklusjonskriteriet er dysfunksjon av høyre ventrikkel bedømt med ekkokardiografi og i tillegg forhøyet troponin I eller T (20).

I nyere oversiktsartikler og sentrale retningslinjer er det anført at systemisk trombolysse kan overveies ved submassive lungeembolier (7-9). Dette forutsetter en nøye vurdering av totalprognose og samtidig en relativt lav forventet blødningsrisiko.

Vårt materiale viser nytte av ekkokardiografi spesielt i vaktssammenheng. Dette kan være et argument for seksjonert kardiologisk vaktberedskap med ekkokardiografi-kompetanse på store allsidige akuttsykehus. 4-kammer multiplan-rekonstruksjon av spiral-CT-bilder med måling av HV:VV-ratio kan være en alternativ mulighet, men i vårt materiale kunne vi ikke dokumentere signifikant korrelasjon mellom HV:VV-ratio målt med ekkokardiografi og spiral-CT. Måling av HV:VV-ratio med

spiral-CT må valideres bedre i prospektive studier.

## Konklusjon

Systemisk trombolytisk behandling kan gis relativt trygt til pasienter med både massive og submassive lungeembolier. Forekomsten av blødninger var lav. Ekkokardiografi er meget nyttig i diagnostisk bruk. Massive embolier har dårlig prognose. Pågående studier vil antakelig gi svar på om systemisk trombolysse også bør gis til pasienter med submassive lungeembolier.

## Referanser

- 1 Kucher N, Goldhaber SZ. Risk stratification of acute pulmonary embolism. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32: 838-47.
- 2 Emmerich J, Meyer G, Decousus H, Agnelli G. Role of fibrinolysis and interventional therapy for acute venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2006; 96: 251-7.
- 3 Masotti L, Righini M, Vuilleumier N, et al. Prognostic stratification of acute pulmonary embolism: Focus on clinical aspects, imaging, and biomarkers. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 567-75.
- 4 Goldhaber SZ, Visani L, De RM. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386-9.
- 5 Graven T. Massive pulmonary embolism-echocardiographic diagnosis and thrombolytic therapy. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1999; 119: 4194-8.
- 6 Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, de Lourdes GM, et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis* 1995; 2: 227-9.
- 7 Torbicki A, Perier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 2276-2315.
- 8 Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8<sup>th</sup> edition). *Chest* 2008; 133: 454S-545S.
- 9 Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008; 358: 1037-52.
- 10 Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 2817-22.

- 11 Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2003; 123: 1947-52.
  - 12 Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2003; 22: 649-53.
  - 13 Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004; 110: 744-9.
  - 14 Schoepf UJ, Kucher N, Kipfmüller F, Quiroz R, Costello P, Goldhaber SZ. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: a predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004; 110: 3276-80.
  - 15 Fiumara K, Kucher N, Fanikos J, Goldhaber SZ. Predictors of major hemorrhage following fibrinolysis for acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2006; 97: 127-9.
  - 16 Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002; 347: 1143-50.
  - 17 Goldhaber SZ. Thrombolysis in submassive pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1473-4.
  - 18 Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for patients with pulmonary embolism who are hemodynamically stable but have right ventricular dysfunction: pro. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2197-9.
  - 19 Thabut G, Logeart D. Thrombolysis for pulmonary embolism in patients with right ventricular dysfunction: con. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2200-3.
  - 20 PEITHO Pulmonary Embolism Thrombolysis Trial. NCT00639743. Fra <http://www.clinicaltrials.gov/>. ■
-