

NCS – KVALITETSUTVALGET

2014 ESC GUIDELINES ON THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ACUTE PULMONARY EMBOLISM

<http://www.escardio.org/GUIDELINES-SURVEYS/ESC-GUIDELINES/Pages/acute-pulmonary-embolism.aspx>
Eur Heart J. 2014; 35:3033-69 doi:10.1093/eurheartj/ehu283

Kvalitetsutvalget har innhentet uttalelse fra:

Professor Per Morten Sandset, Avdeling for blodsykdommer, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Assisterende avdelingsleder dr.med. Nils Heine Walde, Hjerteravdelingen, Haukeland universitetssykehus

Disse har levert en felles uttalelse som er gjengitt nedenfor (lett tilpasset og forkortet av KU).

De nye retningslinjene fra ESC vedrørende lungeembolisme (LE) fra 2014 inneholder en del nye momenter i forhold til tidligere retningslinjer fra 2008. Dette gjelder både diagnostikk og behandling.

Diagnostikk

Siktemålet er å stille diagnose og vurdere alvorlighetsgrad uten å utsette pasienten for unødige prosedyrer. Dette er viktig for å unngå komplikasjoner og unødig ressursbruk og for å gi grunnlag for riktig behandling.

Ved mistanke om LE må man initialt avgjøre om pasienten har hypotensjon/ sjokk definert som systolisk blodtrykk < 90 mm Hg eller et fall i systolisk blodtrykk på > 40 mm Hg i > 15 min i fravær av nyoppstått arytmi, hypovolemi eller sepsis.

Nytten av diagnostiske scoringssystemer understrekes. I Norge er sannsynligvis Wells score hyppigst brukt. Ved lav sannsynlighet for LE ved Wells score og samtidig negativ D-dimer er det ikke nødvendig med videre utredning. Bruk av scoringssystemer og høy negativ prediktiv verdi for D-dimer bør kunne redusere bruk av CT av lunger noe. Ved høy sannsynlighet for LE er imidlertid negativ D-dimer ikke tilstrekkelig for å utelukke diagnosen.

Diagnostisk bruk av CT, scintigrafi, pulmonal angiografi og MR gjennomgås. MR har lav sensitivitet og anbefales ikke brukt klinisk for denne problemstillingen. Lungeperfusjons- og evt. ventilasjonsscintigrafi er aktuelt pga. noe mindre strålebelastning enn CT, og man unngår nyrebivirkninger av kontrast. Scintigrafi kan være aktuelt i stedet for CT ved graviditet, men er ikke tilgjengelig på alle sykehus. Ved graviditet, nedsatt nyrefunksjon eller kontrastallergi kan også ultralyd av vener i bekken/ underekstremiteter være aktuelt.

Ekkokardiografi er ikke indisert med henblikk på å stille diagnosen LE hos en stabil pasient. Men dersom pasienten er sjokkert eller hemodynamisk ustabil, er umiddelbar ekkokardiografi viktig for å utelukke infarkt, akutt klaffefeil, aortadisseksjon, alvorlig redusert venstre ventrikkelfunksjon, hypovolemi eller tamponade som årsak. Vurdering av trykkforhold i høyre hjertehalvdel og høyre ventrikkels funksjon kan gi indisier som taler i retning av LE. Noen ganger kan også trombe visualiseres direkte i pulmonalarterie eller intrakardialt. Videre kan ekkokardiografi være indisert for risikovurdering.

Med henblikk på diagnostisk strategi understrekes det at CT ikke bør være førstelinjeundersøkelse hos stabile pasienter, men heller D-dimer kombinert med klinisk sannsynlighetsvurdering for emboli, fortrinnsvis basert på scoringssystem. Dette begrunnes med at man hos størstedelen av pasientene med mistanke om LE, ikke kan påvise dette.

Vurdering av prognose

Prognostisk vurdering har blitt viktigere ettersom poliklinisk behandling av pasienter med LE har blitt vanligere. Det verktøyet som anbefales brukt, er PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) eller en forkortet utgave, sPESI, kombinert med troponin. Påvisning av høyre ventrikkellaffeksjon ved ekkokardiografi er også et negativt prognostisk tegn. Troponinverdier er nyttig for prognosevurdering, og normale verdier angir god prognose. Lav NT-proBNP kan også identifisere pasienter med god korttidsprognose som kan være kandidater for ambulant behandling.

Pasienter med sjokk eller hypotensjon klassifiseres som høyrisikopasienter. Ved påvirkning av høyre ventrikkell bedømt ut fra ekkokardiografi eller CT, og samtidig forhøyede biomarkører, klassifiseres pasienten til risikogruppe middels-høy. Denne gruppen skal følges nøye med henblikk på forverrelse og behov for reperfusjonsterapi.

Behandling

For sjokkerte pasienter kan beskjedne mengder intravenøs væske og noradrenalin

eller adrenalin være gunstig. Man bør unngå medikamenter som gir perifer vasodilatasjon. Respiratorbehandling er ofte vanskelig pga. perifer vasodilatasjon i forbindelse med sedasjon samt redusert venøs tilbakestrømming som gjør at PEEP må brukes med forsiktighet.

Antitrombotisk og trombolytisk behandling

Hos hemodynamisk påvirkede pasienter bør behandlingen startes snarlig og gis i påvente av endelig diagnostikk. Disse pasientene skal vurderes for primær reperfusjonsbehandling. Det anbefales at behandlingen startes med ufraksjonert heparin pga. lettere monitorering, mulighet for rask reversering med protamin samt pga. doseeringsproblemer for lavmolekylært heparin ved betydelig nedsatt nyrefunksjon.

Trombolytisk behandling: Dette er standardbehandling hos pasienter med sjokk eller vesentlig blodtrykksfall. Over 90 % av pasientene har effekt av behandlingen vurdert ut fra klinisk og ekkokardiografisk bedring etter 36 timer. Størst effekt ser man når behandlingen gis innen 48 timer etter symptomdebut, men den kan fortsatt være nyttig hos pasienter som har hatt symptomer i 6 - 14 dager.

Hos pasienter som ikke tilfredsstiller kriteriene for høy risiko, er indikasjonen for trombolysediskutert. Det refereres et par studier (inkludert PEITHO-studien) der trombolysed reduserte risikoen for forverrelse/utvikling av sjokk, men ikke øket overlevelse. Prognosen i denne gruppen er relativt god med standardbehandling, og man betaler en pris for trombolysed med risiko for intrakranielle blødninger, som i disse studiene er angitt å være rundt 2 %.

Anbefalingen i retningslinjene er at ufraksjonert heparin kan fortsette under trombolytisk behandling, men det er ikke anført om det i så fall bør foretas en dosejustering. Dette er kontroversielt og ikke i samsvar med norsk praksis, der ufraksjonert heparin normalt seponeres. I Norge vil de fleste pasientene ha fått lavmolekylært heparin. Dessverre er det ikke angitt noen grense fra siste injeksjon til når trombolysed kan starte. Dersom trombolysed gis på antatt maksimal heparinkonsentrasjon etter subkutan injeksjon (2 -

4 timer etter injeksjon), er blødningsrisikoen meget høy. I Norge anbefaler vi derfor at trombolyse normalt ikke bør starte før tidligst 6 - 8 timer etter siste injeksjon. Derimot anbefaler vi å starte med injeksjon av lavmolekylært heparin (halv terapeutisk døgn-dose) etter avsluttet trombolyse. Terapeutisk plasmakonsentrasjon vil da oppnås etter 2 - 4 timer, og motvirke retrombose.

Vitamin K-antagonister: Peroral antikoagulasjon bør starte tidlig, fortrinnsvis dag 1. Marevan må gis sammen med parenteral antikoagulasjon, som bør kontinueres minst 24 timer etter at INR har kommet i målområdet som er 2,0 - 3,0.

Bruk av NOAK: Klinisk dokumentasjon basert på randomiserte kliniske studier er referert. Disse medikamentene er enklere å administrere og «non-inferior» sammenlignet med warfarin, muligens også sikrere. Det konkluderes med at NOAK er et alternativ til standard behandling.

Kirurgisk embolektomi

Kirurgisk embolektomi er et alternativ dersom trombolyse er kontraindisert eller ikke har hatt vesentlig effekt. Fjerning av embolier i akuttfasen kan gjøres på alle sykehus som tilbyr hjertekirurgi, mens tromboendarterektomi som behandling av kronisk tromboembolisk sykdom med pulmonal hypertensjon kun bør utføres på sentra med spesiell kompetanse for dette. ECMO som bro til behandling kan være aktuelt for enkelte pasienter. Perkutan trombektomi er også et alternativ dersom trombolyse er kontraindisert, men vitenskapelig basis for denne behandlingen er begrenset.

Venøse filtre

Dette kan være aktuelt hos utvalgte pasienter som har kontraindikasjon mot antikoagulasjon, eller ved gjentatte embolier på tross av adekvat antikoagulasjon. Etter vår kunnskap er det begrenset bruk av disse i Norge, og de er beheftet med ganske mye bivirkninger.

Tidlig utskrivning og hjemmebehandling.

Data fra ulike materialer angir at 13 - 51 % av pasientene kan være egnet for dette. Det er da vesentlig med risikovurdering for å velge ut de riktige pasientene. PESI eller sPESI, ekkokardiografi, troponin og BNP er verktøy som anbefales. Foreløpig bør hjemmebehandling begrenses til pasienter med lav risiko, dvs. uten hypotensjon/sjokk, høyre ventrikkbelastning eller forhøyede biomarkører.

Behandlingsstrategi

Pasienter med sjokk skal i utgangspunktet ha reperfusjonsbehandling, vanligvis trombolyse. Alternativt kan kirurgisk embolektomi, kateterbasert trombolyse eller kateterbasert embolektomi vurderes. Hos denne gruppen anbefales ufraksjonert heparin framfor lavmolekylært heparin i akuttfasen.

For pasienter uten hemodynamisk påvirkning er lavmolekylært heparin foretrukket behandling, men man må være oppmerksom på nyrefunksjon. Man bør gjøre risikovurdering helst med PESI eller sPESI. Ved lav risiko er tidlig utskrivning og hjemmebehandling aktuelt. Hos resten av pasientene bør videre risikostratifisering gjøres etter vurdering av høyre ventrikk med ekkokardiografi (evt. CT) og bestemmelse av troponin og evt. BNP. Pasienter med høyre ventrikkeldysfunksjon kan vurderes for reperfusjonsbehandling, men gevinsten med hensyn til prognose er beskjeden pga. risiko for alvorlige komplikasjoner ved trombolyse. Normotensive pasienter i PESI-klasse III eller høyere, eller sPESI \geq 1 uten påvirkning av høyre ventrikk, tilhører middels-lavrisikogruppen, og skal kun ha antikoagulasjon.

Residivrisiko og varighet av antikoagulasjon

Varighet av antikoagulasjon skal være minst 3 måneder og bestemmes av risiko for residiv og blødning. Hos pasienter med kreft er risikoen for residiv opp mot 20 %, uten kreft 2,5 % pr. år ved LE assosiert med reversibel årsak, og 4,5 % hos dem uten slik årsak. Risiko øker dersom det har vært tromboembolisme tidligere, ved antifosfolipidsyndrom

og ved moderat/alvorlig arvelig trombofili (påvisning av antitrombin, protein C eller S mangel, og homozygot Leidenmutasjon eller protrombin-genmutasjon). Disse pasientene bør vurderes for langvarig/permanent antikoagulasjon. Det er ikke vanlig å kategorisere p-pille-trombose/østrogen-trombose og svangerskapstrombose som en «trigget» trombose. Risikoen er høyere, men trolig lavere enn idiopatisk trombose. Livsvarig antikoagulasjon er indisert for de fleste pasienter med venøs andregangstromboembolisme uten utløsende årsak. ASA reduserer residivrisiko med 30 - 35 %, dvs. mindre enn halvdelen sammenlignet med vitamin K-antagonister og NOAK.

Områder med usikkerhet

Trombolyse i pasientgruppen med middels-høy risiko er uavklart, men anbefales ikke rutinemessig. Effekt og bivirkninger av redusert dose trombolyse og kateterbasert trombolyse bør undersøkes nærmere.

Kronisk tromboembolisk pulmonal hypertensjon

Prevalensen av denne tilstanden er ukjent, men insidensen i Storbritannia er angitt å være ca. 5/mill./år. Det er ikke grunnlag for rutinemessig screening, og utredning bør gjøres ved klinisk mistanke. Dyspne og ev. høyresidig hjertesvikt vil være de vanligste symptomene. Pasienten skal ha vært adekvat antikoagulert i over 3 måneder og ha hastighet på tricuspidaljet > 2,8 m/s. Ved ekkokardiografi vurderes samtidig om venstresidig hjertesvikt kan være årsak til pulmonal hypertensjon. Bakenforliggende lungesykdom må vurderes før man eventuelt går videre med CT av lunger, lungescintigrafi og høyresidig hjertekateterisering. Kirurgi med trombendarterektomi er foretrukket behandling. Sentra som utfører denne behandlingen, bør ha tilstrekkelig antall operasjoner (> 20 pr. år er anbefalt) da perioperativ mortalitet er volumavhengig. Blokkering av stenoser har vist lovende resultater der kirurgi ikke er aktuelt, men er ikke etablert som rutinebehandling. Riociguat (Adempas) er godkjent som medikamentell behandling av pulmonal hypertensjon hos denne gruppen der kirurgi

og blokkering ikke anbefales. I noen tilfeller er lungetransplantasjon aktuelt.

Spesielle grupper

Retningslinjer for behandling av tromboembolisk sykdom hos gravide er ikke endret fra 2011. Diagnostikken hos denne gruppen er vanskelig, vesentlig pga. at D-dimer stiger fysiologisk, og at man ønsker å holde strålebelastning på et minimum. Ultralyd av vener i underkremittene bør brukes, og man bør huske at lungeperfusjonsscintigrafi gir lavere strålebelastning enn CT og har høy negativ prediktiv verdi. Lavmolekylært heparin anbefales som behandling ved LE i denne gruppen.

Pasienter med cancer har økt risiko for venøs tromboembolisme og har dårligere prognose, både pga. større tendens til residiv og pga. blødningsfare. Lavmolekylært heparin anbefales som førstelinjeterapi. Lengden av behandlingen blir ofte livslang, men avhenger av resultatene av kreftbehandlingen. Screening for cancer etter LE uten kjent utløsende årsak anbefales begrenset til sykehistorie, klinisk undersøkelse, basale laboratorieprøver og rtg. thorax.

Generelle kommentarer

I Norge er det laget nasjonale retningslinjer for antitrombotisk behandling i regi av Norsk Selskap for Trombose og Hemostase (se www.nsth.no). Disse er vurdert og har fått tilslutning fra Norsk Cardiologisk Selskap. ESC-dokumentet har ikke benyttet GRADE-metodologi, som ellers anbefales i nye internasjonale «retningslinjer for retningslinjer» (Guidelines International Network). Dette mener vi er en klar svakhet.

Konklusjon

ESC-retningslinjene fra 2014 vedrørende LE er velegnet for bruk for norske forhold. Det legges vekt på bruk av scoringssystemer for sannsynlighet for å unngå unødvendig diagnostikk med potensielle komplikasjoner. Scoringssystem for risikostratifisering vektlegges også for identifisering av pasienter med lav risiko som kan skrives tidlig ut og behandles ambulant. Bruk av NOAK er implementert i retningslinjene. En oppsummering med mer konkret veiledning om bruk

av trombolyse hos pasienter som står på ulike antikoagulantia, og bruk av adjuvant ufraksjonert eller lavmolekylært heparin relatert til trombolyse, gjerne med anbefalt dosering, savnes.

Kvalitetsutvalgets vurdering (møte 23.02.15):

Som det fremgår av ekspertuttalelsen ovenfor, er en viktig del av de oppdaterte retningslinjene viet vurdering av risiko hos pasienter med mulig lungeemboli. I forhold til tidligere har den diagnostisk utfordrende «intermediærgruppen» nå blitt ytterligere oppdelt i «intermediær-høy» og «intermediær-lav» risiko. Pasienter med «intermediær-høy» risiko skal følges tett og vurderes for reperfusjonsterapi dersom tegn til hemodynamisk dekompensering. Hos «høyrisikogruppen» er *bedside* ekkokardiografi sentralt dersom pasienten er for ustabil til å gjennomgå ytterligere diagnostikk, eller dersom slik diagnostikk ikke er tilgjengelig. Dersom det ekkokardiografisk er styrket mistanke om lungeemboli (høyre ventrikkell-affeksjon), kan trombolytisk behandling gis uten ytterligere diagnostikk. Derfor anbefales det også at man velger initial behandling med ufraksjonert heparin

heller enn lavmolekylært heparin dersom det kan bli aktuelt med trombolyse.

I tillegg er NOAK som ventet inkludert i de oppdaterte retningslinjene. Sandset og Walde anbefaler at man ved siden av de europeiske også benytter de oppdaterte norske retningslinjene for antitrombotisk behandling og profylakse, som er lett tilgjengelig web-basert og tilpasset norske forhold (www.nsth.no).

I tråd med fagekspertenes konklusjon, anbefaler kvalitetsutvalget at NCS gir sin tilslutning til retningslinjene om lungeemboli.

Kvalitetsutvalget presiserer:

Retningslinjer er råd, ikke regler

Disse retningslinjer er ment som en støtte for legers kliniske beslutninger angående utredning og behandling. De beskriver flere mulige fremgangsmåter, som vil være passende for de fleste pasienter under de fleste omstendigheter. Bedømmelse og behandling av den enkelte pasient må gjøres av legen og pasienten i lys av den aktuelle pasients spesielle situasjon. Det vil dermed finnes situasjoner der det er akseptabelt å fravike retningslinjene.

Oslo den 23.2.15

Ole-Gunnar Anfinson
leder
(sign.)

Tonje Amb Aksnes
(sign.)

Vernon Bonarjee
(sign.)

NCS har i styremøte den 2.3.2015 gitt tilslutning til disse retningslinjer, med ovennevnte reservasjon.