

Submasif Pulmoner Embolide Trombolitik Tedavi

Samarth Beri, MD and Stephen M. Pastores, MD, FACP, FCCP, FCCM

Çeviri: Uz. Dr. Ahmet Oğuzhan Küçük, Prof. Dr. Hülya Özel Ulusoy

ÖNEMLİ NOKTALAR

- 1 Akut pulmoner emboli (PE) en yaygın görülen, potansiyel olarak öldürücü olabilen bir venöz tromboembolik olaydır.
- 2 Klinik olarak akut PE masif veya submasif olarak sınıflandırılabilir. Hemodinamik olarak anstabil olan ve kanama yönünden yüksek risk taşımayan hastalar için akut masif PE'de önerilen trombolitik tedavidir.
- 3 Submasif PE'li hastalarda trombolitik tedavi kullanımı halen tartışmalıdır.
- 4 Submasif PE ve sağ ventrikül disfonksiyonu olan, hemodinamik açıdan stabil hastalarda trombolitik tedavi kararı vermede ekokardiyografi ile risk sınıflandırması yarar sağlayabilir.
- 5 Akut PE'li hastalarda ekokardiyografik bulgular arasında sağ ventrikül hipokinezi ve dilatasyonu, interventriküler septal düzleşme ve sol ventriküle doğru paradoksik hareket, triküspid yetersizliği, pulmoner hipertansiyon ve inferior vena kavanın inspiratuar kollapsının kaybı yer alır.
- 6 Akut PE'li hastanın hemodinamik durumu kısa dönemdeki mortalitenin en önemli belirleyicisidir.
- 7 Anfraksiyone heparin ile tedavi edilen submasif PE'li hastalarda tenekteplaz tedavisi, plasebo grubu ile karşılaştırıldığında, bileşik sonlanım ölçütü olan tüm nedenlere bağlı mortalite veya 7 gündeki hemodinamik dekompanseasyonda azalma sağlamıştır ancak kanama oranlarını artırmıştır.

GİRİŞ

Akut pulmoner emboli (PE) en sık görülen ve potansiyel olarak ölümcül venöz tromboembolik olay olmayı sürdürmektedir. Birleşik Devletlerde yılda 100.000 ile 180.000 akut PE nedeniyle ölüm gerçekleştiği tahmin edilmektedir. Akut PE'nin akıbeti hem pulmoner arteriyel obstrüksiyonun ciddiyetine hem de hastada önceden bir kardiyopulmoner hastalığın varlığına ve bunun ciddiyetine bağlıdır. Akut PE masif ve submasif şeklinde

sınıflandırılabilir. Masif PE, akut PE'li hastaların %5'ini oluşturur ve hipotansiyon (sistolik kan basıncının [SKB] 90 mmHg'dan az olması veya referans değere göre SKB'da 40 mmHg veya daha fazla düşüş olması) ile ilişkili olup sıklıkla akut sağ kalp yetmezliğine yol açar. Submasif PE, akut PE'li hastaların %20 ila 25 kadarını oluşturur ve normotansiyon ile birlikte transtorasik ekokardiyografi veya bilgisayarlı tomografik (BT) pulmoner anjiyografi ile doküman edilmiş sağ ventrikül genişlemesi gibi sağ ventrikül disfonksiyonunu gösterir bir kanıt ve miyokardiyal

anfraksiyone heparin ve 15 saat süresince 10 ila 20 mg rekombinan TPA'nın ultrason yardımıyla kateterle yönlendirilmiş tromboliz (ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis (USAT)) rejimi ya da sadece anfraksiyone heparin almak üzere randomize edilmiştir. Primer sonlanım bazal değerden 24 saate kadar RV/LV oranındaki fark idi. Yazarlar, standardize USAT rejiminin yalnızca heparin ile antikoagülasyona göre, 24 saatte RV dilatasyonunu geri döndürmede üstün olduğunu ve kanama komplikasyonlarında artış olmadığını tespit ettiler. Ancak, çalışmanın bazı kısıtlamaları mevcuttu; bunlar arasında ultrasonla tromboliz kontrol grubunun olmaması, muhtemel seçim yanlılığı (selection bias), heparinin (aktif parsiyel tromboplastin zamanı düzeylerine dayanarak) ve vitamin K antagonistlerinin (internasyonal normalize oran (INR) değerlerine dayanarak) antikoagülasyon tedavi kalitesinin monitörizasyonunun yapılmaması, bazı hastalarda ekokardiyografik görüntü kalitesinin kötü olması, ve tekrarlanan kontrastlı BT ile rezidüel embolik yükün değerlendirilmemesi yer almaktaydı.³⁰

ÖZET

Bugüne dek, trombolitik tedavinin submasif PE'li hastalarda sağkalımı iyileştirdiğini gösteren yeterince güçlü bir randomize kontrollü klinik deneme çalışması yapılmamıştır. Dahası, halihazırda PE'ye bağlı komplikasyonlar açısından yüksek riskli olan ve trombolizden yarar görebilecek submasif PE'li hasta alt gruplarını belirleyebilecek valide edilmiş bir öngörme kriteri bulunmamaktadır. Bizim görüşümüze göre, ekokardiyografide ciddi sağ ventrikül disfonksiyonu ile birlikte miyokard hasarı (yüksek troponin veya BNP düzeyleri) olan ve kanama komplikasyonu yönünden düşük riskli olan akut submasif PE'li seçilmiş hastalarda trombolitik tedavi düşünülebilir. Sonuç itibarıyla, diğer uzmanlar tarafından da önerildiği üzere, klinisyenler submasif PE'li hastalarda trombolitik tedavi kararı alırken, risklere karşı yararları, hastanın tercihlerini, pıhtı yükünü, akut fizyolojiyi, komorbiditeleri ve kanama riskini hasta bazında değerlendirmelidir.³¹

REFERANSLAR

1. Piazza G. Submassive pulmonary embolism. *JAMA*. 2013;309(2):171-180.
2. Stein PD, Matta F, Janjua M, Yaekoub AY, Jaweesh F, Alrifai A. Outcome in sTablo patients with acute

- pulmonary embolism who had right ventricular enlargement and/or elevated levels of troponin I. *Am J Cardiol*. 2010;106(4):558-563.
3. Grifoni, S, Olivotto, 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;101:2817-2822.
4. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 suppl):e419S-e494S.
5. Kearon C, Akl EA, Omelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(2):315-352.
6. Konstantinides S, Goldhaber S. Pulmonary embolism: risk assessment and management. *Eur Heart J*. 2012;33:3014-3022.
7. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman MV, Chatellier G, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with hemodynamically sTablo pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J*. 2008;29:1569-1577.
8. ten Wolde M, Sohne M, Quak E, Mac Gillavry MR, Buller HR. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2004;164:1685-1689.
9. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W; Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial Investigators. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2002;347(15):1143-1150.
10. Becattini C, Agnelli G, Vedovati MC, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test. *Eur Heart J*. 2011;32:1657-1663.
11. Trujillo-Santos J, den Exter PL, Gomez V, et al. Computed tomography-assessed right ventricular dysfunction and risk stratification of patients with acute non-massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2013;11:1823-1832.
12. Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Cardiol*. 2000;36:1632-1636.

13. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyna M, Fijałkowska A, Kuch-Wocial A. Cardiac troponin T monitoring identifies high risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest*. 2003;123:1947-1952.
14. Lnakeit M, Friesen D, Aschoff J, et al. Highly sensitive troponin T assay and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation*. 2011;124:2716-2724.
15. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:425-430.
16. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003;108:2191-2194.
17. Donze J, Le Gal G, Gine MJ, et al. Prospective validation of the Pulmonary Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2008;100:943-948.
18. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2006;166:169-175.
19. Jimenez D, Aujesky D, Moores L, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2010;170:1383-1389.
20. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353(9162):1386-1389.
21. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Management strategies and determinants of outcome in major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(5):1165-1171.
22. Jimenez D. Should systemic lytic therapy be used for submassive pulmonary embolism? Yes. *Chest*. 2013;143(2):296-299.
23. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(6):700-706.
24. Jimenez D, Lobo JL, Monreal M, Otero R, Yusen RD. Prognostic significance of multidetector computed tomography in normotensive patients with pulmonary embolism: rationale, methodology and reproducibility for the PROTECT study. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;34(2):187-192.
25. Haythe J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a review of current practice. *Prog Cardiovasc Dis*. 2012;55:134-143.
26. Kline JA, Steuerwald MT, Marchick MR, Hernandez-Nino J, Rose GA. Prospective evaluation of right ventricular function and functional status 6 months after acute submassive pulmonary embolism: frequency of persistent or subsequent elevation in estimated pulmonary artery pressure. *Chest*. 2009;136(5):1202-1210.
27. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdi-pour M; "MOPETT" Investigators. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the "MOPETT" Trial). *Am J Cardiol*. 2013;111(2):273-277.
28. Becattini C, Agnelli G, Salvi A, et al. TIPES Study Group. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2010;125(3):e82-e86.
29. Steering Committee. Single-bolus tenecteplase plus heparin compared with heparin alone for normotensive patients with acute pulmonary embolism who have evidence of right ventricular dysfunction and myocardial injury: rationale and design of the Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) trial. *Am Heart J*. 2012;163(1):33-38.
30. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al; PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1402-11.
31. Kucher N, Boekstegers P, Muller O, et al. Randomized controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation*. 2014;129:479-486.
32. Bilello KL, Murin S. Should systemic lytic therapy be used for submassive pulmonary embolism? No. *Chest*. 2013;143(2):299-302.