WERELD TROMBOSE DAG
13 OKTOBER

Trombolyse bij longembolie
Wanneer wel en wanneer niet?

Michiel Coppens

Internist-Vasculaire Geneeskunde

2e Nationale Antistollingsdag, 01.10.2015

amc

VTE =
Diep veneuze trombose + Longembolie

- 3e meest voorkomende cardiovasculaire aandoening na hart- en herseninfarct

- Geschatte incidentie in Nederland [1]
  - DVT 17.500 / jaar
  - Longembolie 11.000 / jaar

  [bij 50-80% beiden aanwezig als je er naar zou zoeken]

1: Cohen, Thromb Haemost 2007

WERELD TROMBOSE DAG
13 OKTOBER

amc

Overlijden na VTE

- Mortaliteit, 1 jaar na diagnose [1]
  - DVT 6,7%
  - Longembolie 18,7%
- In Nederland: 3200 per jaar
- Ter vergelijking [2]
  - Herseninfarct of –bloeding 9400 / jaar
  - Acuut hartinfarct 5690 / jaar
  - Borstkanker 3182 / jaar

1: Douketis, JAMA 1998; 2: statline.cbs.nl (2013)

WERELD TROMBOSE DAG
13 OKTOBER

amc

Mortaliteit *door* VTE

(RIETE cohort; N=15.520)

Fatale longembolie

- Proximale DVT 0.6% ➡ 50
- Massale longembolie 9.3% ➡ 23
- Niet-massale longembolie 3.0% ➡ 187
  - in absolute zin een hoger aantal

Van de overledenen...

- 50% binnen 5 dagen, 75% binnen 12 dagen
- [meerderheid (?) door missen van de diagnose]

Laporte, Circulation 2008

WERELD TROMBOSE DAG
13 OKTOBER

amc

Waarom ga je dood aan longembolie?

- Circulatoir falen → rechtszijdig acuut hartfalen
- 30-50% occlusie van longvaatbed → acute pulmonale hypertensie
- Rechter ventrikel
  - Dilatatie: verminderde contractie
  - Verlenging systole RV: asynchronisatie → uitbuigen septum
  - Cardiomyocytrek/-schade: S1Q3T3, RBTB
  - Neurohumorale activatie: tachycardie, systemische vasoconstrictie, inflammatie
  - Myocardischemie
- Compensatoir vermogen RV is beperkt: max. ~ 40 mmHg

WERELD TROMBOSE DAG
13 OKTOBER
amc

Wie gaan er dood aan longembolie?

Positieve voorspellers

- Longembolie (OR 6), massale
- Leeftijd > 75 jaar
- Onderliggende hart/longzkt
- Kanker OR 2

Minder delay??

Negatieve voorspellers

- Eerdere VTE OR 0.6
- Recente chirurgie OR 0.6
- Mannen OR 0.7

Laporte, Circulation 2008

WERELD TROMBOSE DAG
13 OKTOBER

am

Imaging/biomarkers als RF

Test or biomarker	Cut-off value	NPV, % (95% CI)	PPV, % (95% CI)	OR or HR (95% CI)	No. patients
Echocardiography	Various criteria of RV dysfunction	98 (96–99)	8 (6–10)	2.4 (1.3–4.3)	1249
CT angiography	RV/LV ≥1.0	93 (89–96)	8 (5–14)	1.5 (0.7–3.4)	383
	RV/LV ≥0.9	97 (94–99)	7 (5–10)	2.8 (0.9–8.2)	457
BNP	75–100 pg/mL	98 (94–99)	14 (9–21)	6.5 (2.0–21)	261
NT-proBNP	600 pg/mL	99 (97–100)	7 (5–19)	6.3 (2.2–18.3)	688
Troponin I	Different assays/ cut-off values[c]	NR	NR	4.0 (2.2–7.2)	1303
Troponin T	Different assays/cut-off values[c]	NR	NR	8.0 (3.8–16.7)	682
	14 pg/mL[d]	98 (95–99)	9 (6–12)	5.0 (1.7–14.4)	526

25%

ELD TROMBOSE DAG
13 OKTOBER

amc

Trombolyse bij longembolie

Wanneer wel? Wanneer niet?

European Heart Journal (2014) **35**, 3033–3080
doi:10.1093/eurheartj/ehu283

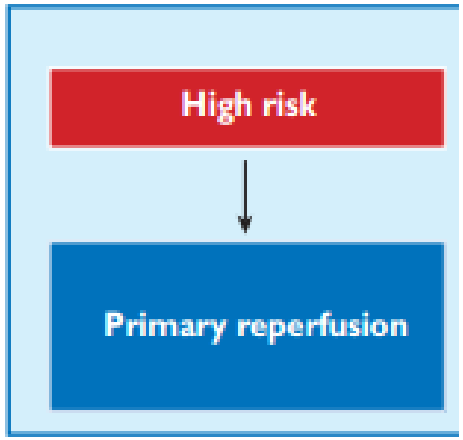
ESC GUIDELINES

2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism

Authors/Task Force Members: Stavros V. Konstantinides* (Chairperson) (Germany/

Early mortality risk		Risk parameters and scores			
		Shock or hypotension	PESI class III-V or sPESI ≥1[a]	Signs of RV dysfunction on an imaging test[b]	Cardiac laboratory biomarkers[c]
High		+	(+)[d]	+	(+)[d]
Intermediate	Intermediate–high	–	+	Both positive	
	Intermediate–low	–	+	Either one (or none) positive[e]	
Low		–	–	Assessment optional; if assessed, both negative[e]	

Shock/hypotensie: RR_{syst}<90 mmHg of
RR_{syst} daling van ≥40 mmHg, ≥ 15 min



Konstantinidis et al, EHJ 2014

WERELD TROMBOSE DAG
13 OKTOBER

Trombolyse bij high-risk / haemodynamisch instabiel: JA

- Meta-analyse van 11 trials, N=748; lysis vs. geen-lysis

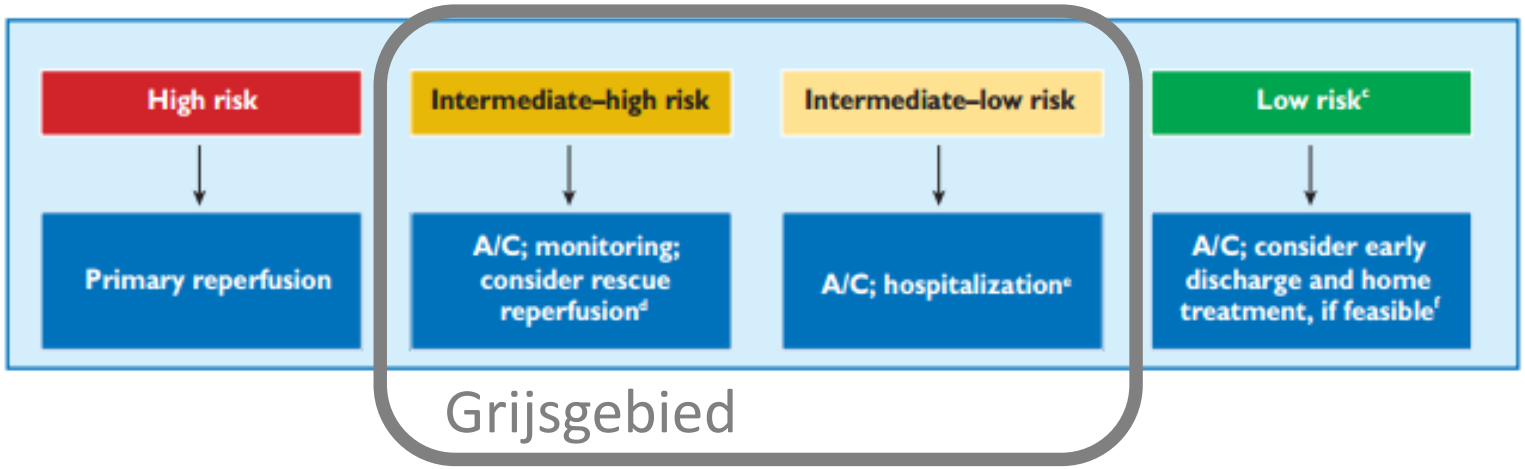
- Subgroep van trials met HD instabiele patiënten
  - N = 254
  - Overlijden: 6% vs. 13% OR 0.5 (0.2-1.1)
  - Snel recidief of † 9% vs. 19% OR 0.5 (0.2-0.9)

Wan, Circulation 2004

WERELD TROMBOSE DAG
13 OKTOBER

amc

Early mortality risk		Risk parameters and scores			
		Shock or hypotension	PESI class III-V or sPESI ≥1[a]	Signs of RV dysfunction on an imaging test[b]	Cardiac laboratory biomarkers[c]
High		+	(+)[d]	+	(+)[d]
Intermediate	Intermediate–high	–	+	Both positive	
	Intermediate–low	–	+	Either one (or none) positive[e]	
Low		–	–	Assessment optional; if assessed, both negative[e]	



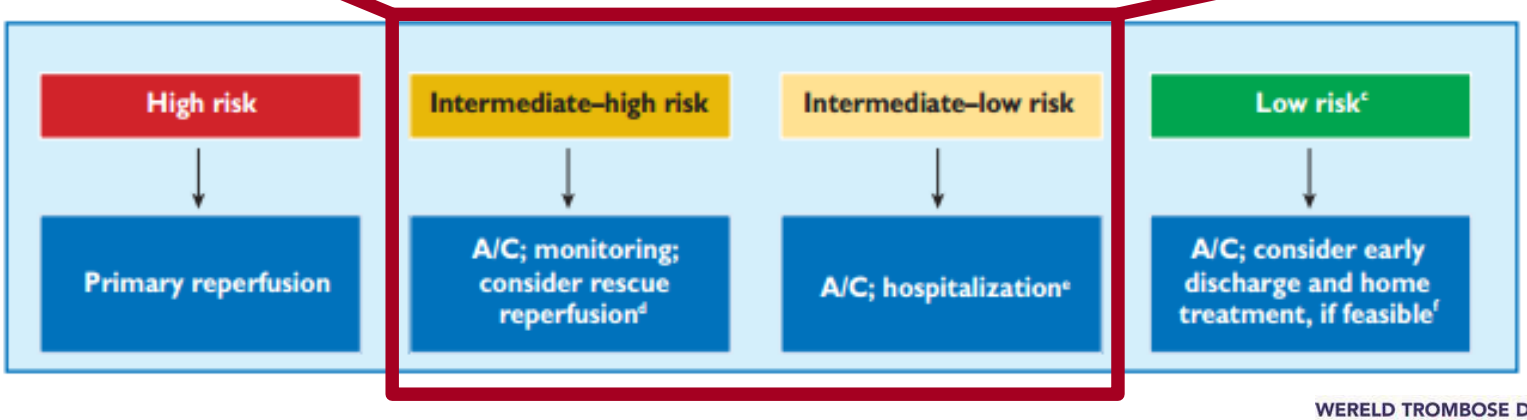
Konstantinidis et al, EHJ 2014

WERELD TROMBOSE DAG
13 OKTOBER

amc

Intermediair risico longembolie

Thrombolytic therapy should be considered for patients with intermediate-high-risk PE and clinical signs of haemodynamic decompensation.	IIa	Class II	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.	
		Class IIa	*Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.*	Should be considered
		Class IIb	*Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.*	May be considered



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE 2014

Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism

the PEITHO Investigators

- N= 1005
- Intermediair risico o.b.v.
  - Rechter ventrikel dysfunctie (echo of CT) EN
  - Troponine T >0.01 µg/L; troponine I >0.06 µg/L
- Normotensief, < 15 dagen klachten

Interventie:

- Heparinepomp voor iedereen: streef APTT ratio 2.0-2.5
- Tenecteplase 30-50 gram (o.b.v. gewicht) vs. placebo

WERELD TROMBOSE DAG
13 OKTOBER

am

Patiëntkarakteristieken

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Tenecteplase (N = 506)	Placebo (N = 499)
Demographic data		
Age — yr		
Mean	66.5±14.7	65.8±15.9
Median (interquartile range)	70.0 (59.0–77.0)	70.0 (57.0–78.0)
Male sex — no. (%)	242 (47.8)	231 (46.3)
Mean weight — kg	82.5±17.9	82.6±18.2
Clinical status		
Systolic blood pressure — mm Hg	130.8±18.3	131.3±18.5
Missing data — no. (%)	3 (0.6)	4 (0.8)
Heart rate — beats per min	94.5±17.1	92.3±16.7
Missing data — no. (%)	6 (1.2)	7 (1.4)
Respiratory rate — breaths per min	21.8±5.8	21.6±5.7
Missing data — no. (%)	95 (18.8)	107 (21.4)
Oxygen treatment — no. (%)	436 (86.2)	421 (84.4)

WERELD TROMBOSE DAG
13 OKTOBER

am

Effectiviteit

Table 3. Efficacy Outcomes.*

Outcome		Tenecteplase (N = 506)	Placebo (N = 499)	Odds Ratio (95% CI)	P Value
Primary outcome — no. (%)	NNT 33	13 (2.6)	28 (5.6)	0.44 (0.23–0.87)	0.02
Death from any cause	NNT 166	6 (1.2)	9 (1.8)	0.65 (0.23–1.85)	0.42
Hemodynamic decompensation	NNT 29	8 (1.6)	25 (5.0)	0.30 (0.14–0.68)	0.002
Time between randomization and primary efficacy outcome — days		1.54±1.71	1.79±1.60		

Wel effectief, maar niet op mortaliteit

WERELD TROMBOSE DAG
13 OKTOBER

am

There is no such thing as a free lunch!

Outcome	Value
Bleeding	
Major	.001
Minor	
Major	
Stroke be	.003
Ischer	
Hemo	

Elke vermeden HD decompensatie "kost"

- ~ 2.5 major bleeding
- 0.5 hersenbloeding

[*en scheelt niet op mortaliteit*]

Ik vind dit een **NEGATIEVE STUDIE**

Rechtsbelasting en troponine toch te weinig hoog-risico

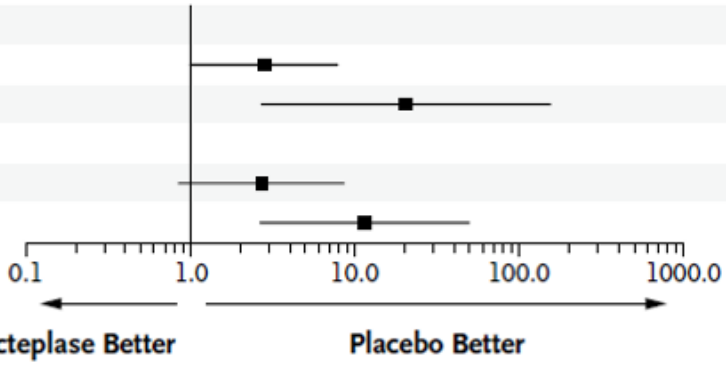
WERELD TROMBOSE DAG
13 OKTOBER

am

Misschien voor jonge mannen?

B Major Extracranial Bleeding

Subgroup	Tenecteplase (N=506)	Placebo (N=499)	Odds Ratio (95% CI)	P Value for Interaction
	no. of events/total no. (%)			
Age				0.09
≤75 yr	14/344 (4.1)	5/335 (1.5)	2.80 (1.00–7.86)	
>75 yr	18/162 (11.1)	1/164 (0.6)	20.38 (2.69–154.53)	
Sex				0.13
Male	11/242 (4.5)	4/231 (1.7)	2.70 (0.85–8.61)	
Female	21/264 (8.0)	2/268 (0.7)	11.49 (2.67–49.53)	



WERELD TROMBOSE DAG
13 OKTOBER

am

Trombolyse bij longembolie

1. 50% mortaliteitsreductie bij *haemodynamisch instabiele* patiënten (~ 4% van longembolieën)
2. Geen indicatie voor *low-risk* patiënten (75%)
3. *Intermediate-risk* longembolie
   - Wel een groep met verhoogd risico op dood
   - Maar de interventie *lijkt* te zwaar voor de ernst van de ziekte

WERELD TROMBOSE DAG
13 OKTOBER
amc

Toekomstige opties voor de grijze patiënt

Risicoverfijning

- Zoek de hoger risico groep in de intermediate groep

Een lichtere ingreep

- Trombolyse *light*: 30-50% van dosis
- Catheter geleide lokale trombolyse (10 mg rt-PA per long)
- Mechanische trombectomie: 2% ernstige complicaties

WERELD TROMBOSE DAG
13 OKTOBER
amc

Wat doe je vandaag als je niet trombolyseert?

Bij de grijze patiënt

- Business as usual? LMWH?
  - Maar T_{max} = 4-5 uur
    - Je twijfelt over trombolyse
    - Kiest afgewogen om dit niet te doen
    - Daarna stel je de behandeling 4-5 uur uit !??!
- <u>Op farmacologische gronden, geen eindpunt evidence</u>:
  - 1-malige bolus heparine
    - Werkt meteen, werkt zeker 1-2 uur
  - Tegelijk LMWH: neemt het na 1-2 uur over

WERELD TROMBOSE DAG
13 OKTOBER

amc