

Trombolys kan vara livräddande vid lungemboli med instabil hemodynamik

Omdiskuterad behandlingsstrategi – två fall illustrerar problemet



MÅRTEN SÖDERBERG, bitr överläkare, verksamhetsområde internmedicin, Södersjukhuset, Stockholm marten.soderberg@sodersjukhuset.se

JOHAN EDSBERG, specialistläkare, medicinska kliniken, Mälarsjukhuset, Eskilstuna

Lungemboli är en fruktad sjukdom och ofta svårdiagnostiserad, eftersom symtomen och fynden kan vara svårbedömda och säkra riskfaktorer kan saknas [1, 2]. Sjukdomen kan debutera i samband med kirurgiskt ingrepp, medicinsk sjukdom eller malignitet. Symtomen kan likna dem vid lunginflammation, hjärtsvikt eller KOL (kroniskt obstruktiv lungsjukdom). Tecken på samtidig djup ventrombos kan saknas.

I den diagnostiska algoritmen ingår att göra en klinisk sannolikhetsbedömning enligt Wells' poängbaserade diagnosstöd. Är sannolikheten hög, säkerställer man diagnosen med hjälp av datortomografi av lungartärer, perfusionsskintigrafi eller i enstaka fall pulmonalangiografi [3, 4]. Hjälpmedel för att närma sig diagnosen är bl a EKG (kan visa högerbelastning, arytmier eller ST-T-förändringar), lungröntgen (pleuravätska, oklara infiltrat, atelektaser) och D-dimer, där ett normalt värde i kombination med normal Wells-poäng med stor sannolikhet utesluter sjukdomen [4].

Behandling av lungemboli med stabil hemodynamik består av initialt lågmolekylärt heparin följt av minst 6 månaders warfarinbehandling [5, 6].

Trombolys vid lungemboli

Det råder delade meningar om huruvida trombolysbehandling vid lungemboli är underutnyttjat eller inte. Enligt internationella (ACCP 2004 [American College of Chest Physicians] [5]) och svenska rekommendationer [6-8] föreslås trombolys vid säkerställd lungemboli endast hos patient i chock. Oklarheter råder kring frågeställningen trombolys eller inte vid lungemboli med instabil hemodynamik utan chock. Massiv lungembolisering definieras i de flesta studier som lungemboli med systoliskt blodtryck <90 mm Hg, medan instabilitet, enligt ACCP 2004, definieras som objektivet påvisad lungemboli med minst två av följande sex kriterier:

- hypotension (systoliskt blodtryck <100 mm Hg)

- förhöjt troponin
- perifer syrgasmättnad <95 procent
- högerkammarpåverkan påvisad med ekokardiografi
- förhöjt BNP (brain natriuretic peptide, >500 pg/ml)
- två kriterier av »dödens triad«: dyspné, synkope och hjärtfrekvens >systoliskt blodtryck.

Vid säkerställd diagnos, uppfyllda kriterier enligt ovan och avsaknad av kontraindikationer kan systemisk trombolysbehandling ges i utvalda fall. Vid trombolys ges i första hand rekombinant plasminogenaktivator (alteplas) enligt dosering i Fass. I väntan på trombolysbeslut ges intravenös heparininfusion. Flera studier [9-11] har visat att trombolysbehandling vid massiv lungembolisering resulterar i snabbare normalisering av hemodynamik än behandling med ofraktionerat heparin och i enstaka studier [9] även minskad dödlighet. Dock är patientmaterialet litet, och olika metaanalyser av bl a Wan och Kucher [12, 13] visar att trombolys av oselekterade fall inte är att rekommendera. I Kuchers och medarbetares genomgång [13] kunde man inte påvisa någon säker mortalitetsvinst med trombolys.

Risken för allvarliga blödningsbiverkningar är högre vid trombolys än vid behandling med heparin, och det är oklart om trombolys påverkar långtidsprognosen eller inte. SBU och Socialstyrelsen är i sina genomgångar försiktiga. De anger att fler studier krävs för att belysa betydelsen av trombolysbehandling vid lungemboli med högerkammardysfunktion och stabil hemodynamik [7, 8]. En studie från USA [14] ger visst stöd för att trombolys kan vara kostnadseffektiv hos vissa patientgrupper med högre mortalitetsrisk, även hos patienter med stabil hemodynamik, men rutinmässig användning rekommenderas inte.

FALLBESKRIVNINGAR

Fall 1

En 62-årig man, icke-rökande brevbärare, inkom efter akutlarm allvarligt andningspåverkad. Patienten hade atenololbehandlad hypertoni men var i övrigt frisk, förutom tre månaders anamnes på oförklarlig, ansträngningsrelaterad andnöd. Hans husläkare hade misstänkt astma och inlett behandling samt remitterat honom till lungspecialist. Patienten hade inte tidigare haft venös trombos, och det fanns inga riskfaktorer kända.

Patienten hade tidigare under dagen sökt på vårdcentralen på grund av tilltagande andnöd de senaste tre dyggen, han fick salbutamol (Ventoline) och budesonid (Pulmicort) i inhalationsform men blev inte bättre, varvid ambulans tillkallades.

Vid ankomsten till akuten var patienten dyspnoisk, cyanotisk, ångestladad och svettig. Perifer syrgasmättnad var 90 procent utan syrgas, andningsfrekvensen 25/min, blodtrycket 190/100 mm Hg och pulsen 100/min. EKG visade takykardi, ST-T-sänkningar och T-negativitet anterolateralt. Akutprov togs, och patienten observerades på akuten. Blodgasanalys vi-

SAMMANFATTAT

Lungemboli med instabil hemodynamik måste misstänkas hos patienter med oförklarlig svår andnöd och sviktande vitalparametrar.

Trombolysbehandling kan vara livräddande.

Riskstratifiering med hjälp av ekokardiografi, troponiner

och BNP bör användas i tidigt skede.

Monitorering av vitalparametrar kan vara avgörande för att identifiera de som kan ha nytta av trombolys.

Ett signifikant blodtrycksfall (>50 mmHg) kan vara tecken på instabilitet.



Figur 1. Datortomografi av torax visar bilateral lungembolisering (fall 1).

sade pO_2 10,1 kPa (referensvärde >13) och pCO_2 3,29 (referensvärde <6,5).

Kombinationen dyspné, förhöjt troponin-T (0,13 $\mu\text{g/l}$, referensvärde <0,03) och EKG-förändringar gjorde att man mest trodde på hjärtsvikt som orsak till symtomen, och behandling med diuretika och nitroglycerin gavs. Patienten förbättrades något. Man kompletterade med att beställa lungröntgen och D-dimer.

Tyvärr dröjde undersökningarna, och patienten fick vänta i ytterligare fem timmar innan nattjourhavande beställde en datortomografi av lungartärer på lungembolismisstanke. D-dimer var förhöjt (5,0 mg/l , referensvärde <0,25), och patienten erhöll en bolusinjektion heparin 5 000 E intravenöst. Patienten var fortsatt andfädd, saturationen var nu 88–90 procent med 4 l syrgas/min. DT-lungartärer visade bilaterala utbredda lungembolier som sträckte sig till ovan- och underlobartärer samt till segmentartärer (Figur 1).

Bakjouren kontaktades för att diskutera trombolys, men avrådde, eftersom bedömningen var att cirkulationen var intakt med systoliskt blodtryck kring 130–140 mm Hg och puls 100/min.

Patienten lades in på vårdavdelning och gavs injektion dalteparin (Fragmin) 10 000 E subkutant. Nattjouren rekommenderade kontroll av blodtryck och puls varje timme och ny kontakt med jourhavande om försämring. Patienten fick syrgas 6 l/min, och syrgasmättnaden steg till 96 procent. Under natten var puls och blodtryck oförändrade, dock noterades ytterligare förhöjt troponin-T (0,58 $\mu\text{g/l}$) och försämrade blodgaser (pO_2 7,55 kPa, pCO_2 8,22 kPa). Båda dessa fynd lämnades utan åtgärd med förklaring att de berodde på patientens lungembolisering.

På rondens dagen därefter var patienten kraftigt andningspåverkad. Underläkare tog åter upp trombolysfrågan, men överläkaren på avdelningen hänvisade till gårdagens beslut om konservativ behandling. Man planerade för akut ekokardiografi, men 30 minuter senare var patienten i prechock med snabb trådsomal puls, cyanos och sjunkande blodtryck. Patienten fördes i ilfart till intensivvårdsavdelning men fick cirkulationsstillestånd och avled innan behandling hann ges.

Vid obduktion visades löst liggande, helt färska tromber i båda pulmonalartärerna som nästan helt ockluderade lungartärernas huvudstammar. Man noterade också förändringar

som talade för färska lunginfarkter samt tecken på djup ven-trombos i vänster underben.

Fall 2

En 54-årig man sökte akut på grund av andnöd och vänstersidig flanksmärta. Han hade fyra veckor tidigare genomgått höftledsplastik och erhållit trombosprofylax. Han var i övrigt frisk. Vid ankomsten var saturationen 95 procent, blodtrycket 130/90 mm Hg och pulsen 100/min. EKG var normalt.

Patienten lades in och erhöll på grund av misstanke om lungemboli injektion dalteparin (Fragmin) 18 000 E subkutant. D-dimer var förhöjd (3,5 mg/l). Beställd DT-lungartärer kunde inte genomföras förrän dagen därpå. Klockan 13 den dagen var patienten försämrad med ökad andnöd och yrsel vid gång i korridoren. Saturationen var 90 procent utan syrgas men steg till 95 procent med 2 l syrgas/min, blodtrycket var 110/75 mm Hg och pulsen 110/min.

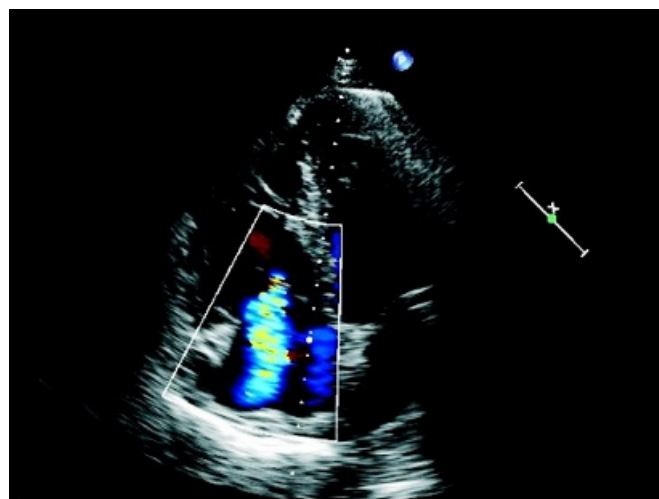
DT-lungartärer visade bilaterala centrala lungembolier, mest engagerande vänster sida, där det även fanns tecken på infiltrat som vid lunginfarkt (kunde förklara patientens vänstersidiga flanksmärta). Ett nytt EKG visade nyttillkommen T-negativisering i V1–V3. Troponin-I var förhöjt (0,24 $\mu\text{g/l}$).

Patienten bedömdes som instabil, och trombolys övervägdes, en bolusdos heparin 5 000 E intravenöst gavs då det förflutit 15 timmar sedan dalteparininjektionen. Heparininfusion startades parallellt. Kardiologbakjouren genomförde en akut ekokardiografi (Figur 2), som visade tecken på högerkammerbelastning med dilatation av höger kammare som var nästan lika stor som vänster (32 mm respektive 37 mm i diastole). Man noterade även måttlig trikuspidalinsufficiens med maxhastighet 3,05 m/s motsvarande en tryckgradient över klaffen på 37 mm Hg, därtill förhöjt tryck i höger förmak.

Trombolysbehandling gavs med infusion alteplas (Actilyse) enligt standardschemat i Fass, dvs 100 mg intravenöst under två timmar. Patienten överstod behandlingen väl. Dagen efter var den ekokardiografiska bilden normaliserad, patienten mätte bra, var inte andfädd i vila och kunde skrivas ut två dygn senare med sedvanlig warfarinbehandling.

DISKUSSION

Patienten i vårt första fall avled i bilden av massiv lungembolisering med chock. Astmadiagnosen han fått i primärvården var sannolikt felaktig. Obduktionen kunde inte påvisa någon bakomliggande hjärt-lungsjukdom eller malign sjukdom. Han



Figur 2. Ekokardiografi med tecken på högerkammerbelastning, trikuspidalinsufficiens och förhöjt tryck i höger förmak (fall 2).

hade sannolikt en odiagnostiserad djup ventrombos. Initialt bedömdes han som hemodynamiskt stabil med tanke på att blodtrycket var normalt. Man hade då inte beaktat att ett blodtrycksfall på >50 mm Hg förelåg hos denne patient med känd hypertoni. Även om man bortser från detta, uppfyllde han kriterierna för instabil hemodynamik enligt de svenska rekommendationerna [6], dvs säkerställd diagnos samt (hos denna patient) förhöjt troponin och perifer saturation <95 procent. Ekokardiografi hann inte utföras. Några säkra kontraindikationer mot trombolys framkom inte. Flera olyckliga omständigheter förelåg i detta fall, bl a fördröjd diagnostik i primärvården och på sjukhuset samt fördröjd behandling på akutmotagningen, missbedömning av hemodynamiskt status under natten och avsaknad av åtgärd när fynd talade för en försämring (stigande troponin och försämrade blodgaser).

Hos vårt andra fall kunde man identifiera försämringen i tid och genomföra ekokardiografi och ge trombolysbehandling, vilken medförde att patienten snabbt förbättrades och kunde skrivas ut efter två dygn.

Det finns flera internationella studier där man ser ett klart samband mellan prognos vid lungemboli och nivåerna av biomarkörerna troponin och BNP. Pruszyk och medarbetare [15] kunde visa en signifikant korrelation mellan förhöjt troponin-T och död hos patienter med lungemboli med normalt blodtryck. Logeart och medarbetare [16] kunde hos patienter med

hemodynamiskt stabil lungemboli visa att förhöjda nivåer av BNP och troponin-I korrelerar med allvarlig högerkammarpåverkan.

Vi föreslår ett ökat användande av troponiner, ekokardiografi och även BNP i akutskedet hos patienter med misstänkt eller diagnostiserad utbredd lungembolisering med tecken på instabilitet för att identifiera dem som skulle kunna ha nytta av trombolysbehandling. En noggrann monitorering av vitalparametrar (puls, blodtryck, saturation och andning) är väsentlig för att identifiera försämringar och då eventuellt ge trombolys. Ett signifikant blodtrycksfall på >50 mm Hg hos en hypertoniker bör betraktas som tecken på instabilitet, även om detta inte är beskrivet i någon vetenskaplig artikel.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på lakartidningen.se

REFERENSER

- Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism, part I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation*. 2003;108:2726-9.
- Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism, part II: risk stratification, treatment, and prevention. *Circulation*. 2003;108:2834-8.
- Nyman U, Måre K, Eriksson H, Eliasson M, Bergqvist D. Diagnostik av akut lungemboli. Förenklad strategi baserad på klinisk sannolikhet, D-dimer och datortomografi. *Läkartidningen*. 2006;103:2380-1.
- van Belle A, Büller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, et al. Christopher study investigators. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *J Am Med Ass*. 2006;295:172-9.
- Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*. 2004;126:401S-28S.
- Blombäck M, redaktör. Koagulationsnytt 2006. Stockholm: Natur och Kultur; 2006. p. 49-54.
- Blodpropp – förebyggande, diagnostik och behandling av venös tromboembolism. En systematisk kunskapsöversikt. Sammanfattning och slutsatser. Stockholm: SBU; 2002.
- Socialstyrelsens riktlinjer för vård av blodpropp/venös tromboembolism. Faktadokument och beslutsstöd för prioriteringar. Stockholm: Socialstyrelsen; 2004.
- Jerjes-Sanches C, Ramírez-Rivera A, de Lourdes García M, Arriagana R, Valencia S, Rosado-Buzzo A, et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: A randomized controlled trial. *J Thromb Thrombol*. 1995;2:227-9.
- Goldhaber SZ, Come PC, Lee RT, Braunwald E, Parker JA, Haire WD, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomized trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet*. 1993;341:507-11.
- Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. Management strategies and prognosis of pulmonary embolism-3 trial investigators. *N Engl J Med*. 2002;347:1143-50.
- Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism. *Circulation*. 2004;110:744-9.
- Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation*. 2006;113:577-82.
- Perlroth DJ, Sanders GD, Gould MK. Effectiveness and cost-effectiveness of thrombolysis in submassive pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2007;167:74-80.
- Pruszyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyńska M, Fijałkowska A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest*. 2003;123:1947-52.
- Logeart D, Lecuyer L, Thabut G, Tabet JY, Tartière JM, Chavelas C, et al. Biomarker-based strategy for screening right ventricular dysfunction in patients with non-massive pulmonary embolism. *Intensive Care Medicine*. 2007;33:286-92.