

# RIZIKA A PŘÍNOS ANTIKOAGULAČNÍ LÉČBY U SUBSEGMENTÁLNÍ EMBOLIE DO PLICNICE

Zuzana Mořovská

III. Interní – kardiologická klinika 3. LFUK a FNKV Praha

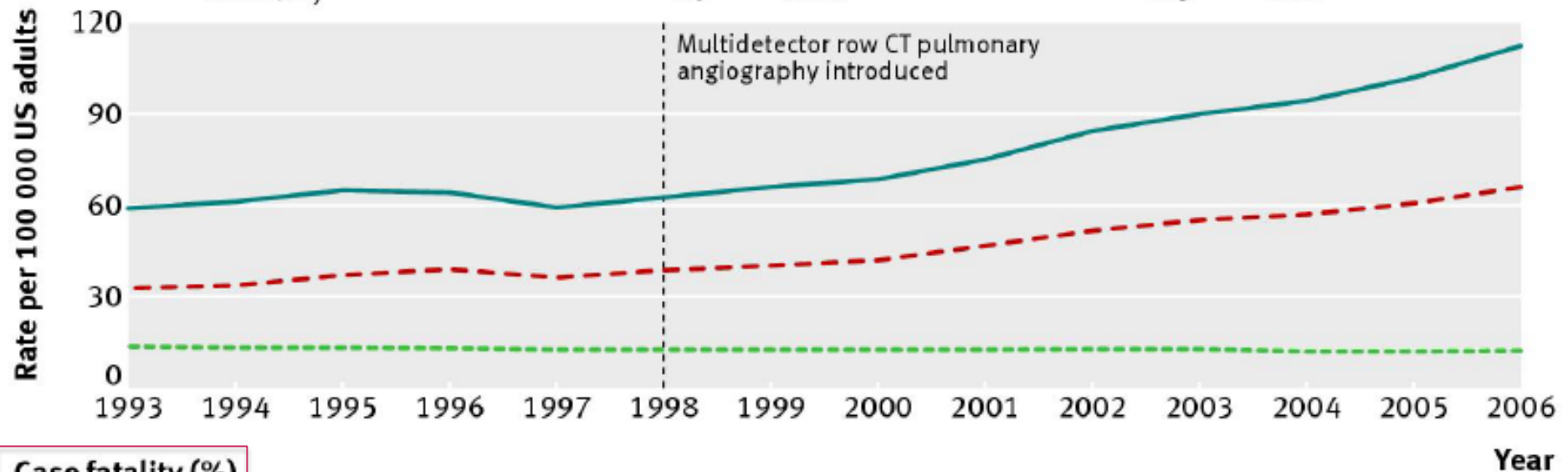
# Incidence

- ⇒ Zavedení CT plicní angiografie (CTPA) a následně multidetektorové CTPA vedlo v průběhu dvaceti let k významnému **nárůstu incidence PE ( $\approx 80\%$ )**.
- ⇒ Vysoká senzitivita md-CT umožnila záchyt defektů v náplni plicních arterií s průměrem **2–3 mm**.
- ⇒ Při dostupnosti jednodetektorové CT tvořila subsegmentální PE (SSPE) 4,7 % z diagnostikovaných PE, se zavedením md-CT se **podíl SSPE ztrojnásobil**. Změna v počtu diagnostikovaných centrálních PE zaznamenána nebyla.

# When a test is too good: how CT pulmonary angiograms find pulmonary emboli that do not need to be found

Before CT pulmonary angiography      After CT pulmonary angiography

	Annual % change	P value	Annual % change	P value
Incidence (any diagnosis)	0.5	0.64	7.1	<0.001
Incidence (primary diagnosis)	3.3	0.05	7.2	<0.001
Mortality	-1.9	0.01	-0.5	0.02



## Case fatality (%)

Any diagnosis

11 13 12 12 12 12 11 10 10 7 6 9 8 7

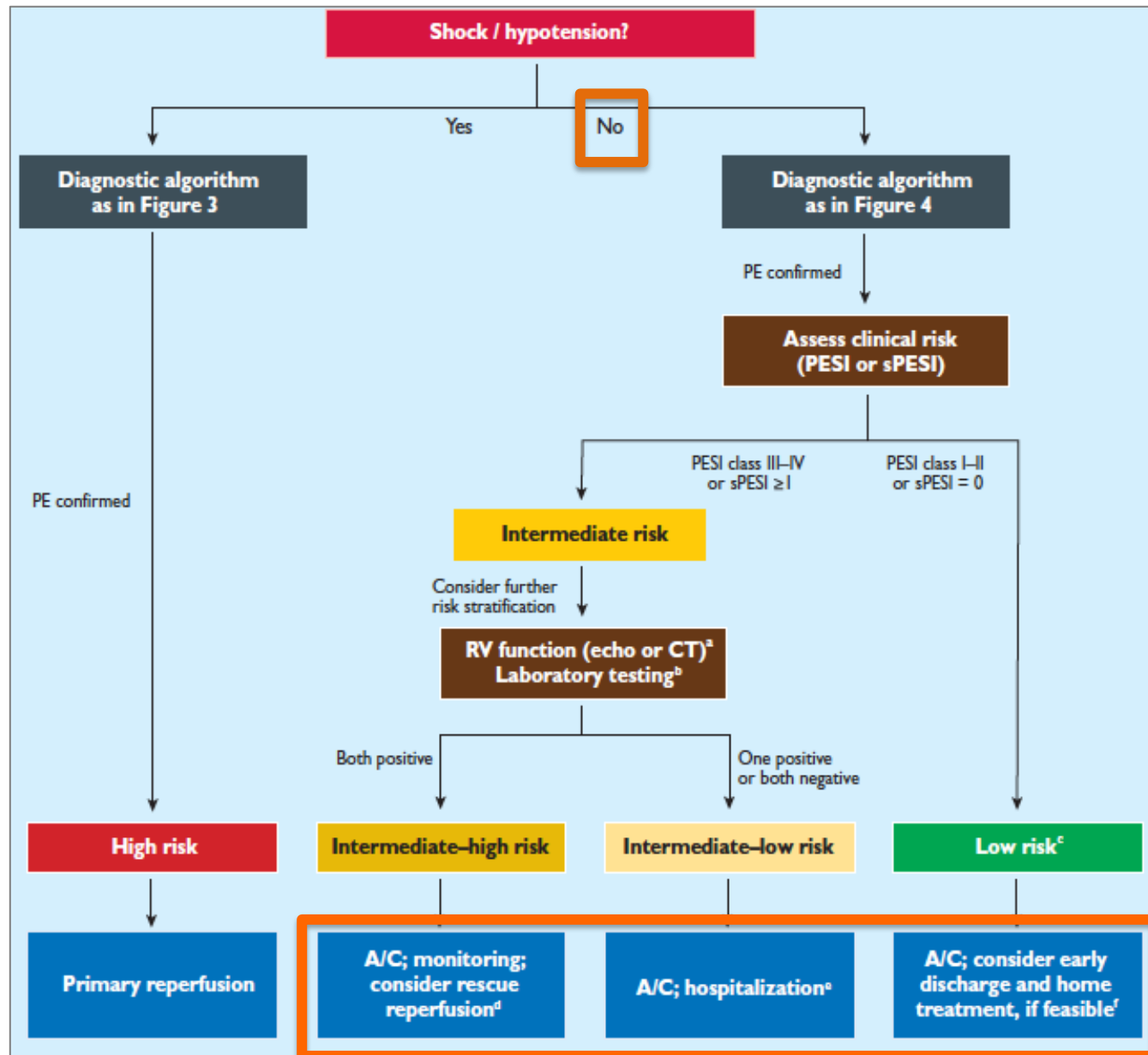
Primary diagnosis

5 7 6 7 6 6 6 5 5 3 3 4 3 3

- ⇒ **84-letá** pacientka, **HT**, chronický VAS (léčena NSAID);
- ⇒ Hospitalizovaná na Neurol. klinice pro Epi G-M a chronické dorzalgie (C a TH páteř: deform.spondyloza, spondylarthrosa, osteochondroza);
- ⇒ Pro **dorzalgie** provedeno CTAP s nálezem: **menší nástěnné pruhy embolie v horních lalocích na periferii**, dále lymfadenopatie krku a lymfadenopatie mediastina;
- ⇒ Při přijetí na Kardiologickou kliniku: **dušnost** měla poslední dny před přijetím (přičítala ji **vysokým teplotám**), při přijetí již dušnost nekuje;
- ⇒ **Fyzikální nález: normální**, BMI 27 (170 cm/78kg), TK 130/80mmHg, P 80/m;
- ⇒ **EKG: SR**, neg T v I, aVL, QS v III, aVF, V1;
- ⇒ **Laboratorně: D dimer – 1700 ug/l, hs-TnT – negat.**, ostatní v ref. rozmezí;
- ⇒ **Echokg: normální** velikost a funkce PK, střední až významná TR, bez znaků plicní hypertenze;
- ⇒ **UZ žil: vyloučena flebotrombóza DKK;**
- ⇒ **USG břicha: normální nález.**



Defekt náplně k.l. na úrovni subsegmentární tepny pro horní plicní lalok vlevo



- ⇒ **Po 6 dnech hospitalizace propuštěna na Warfarin 3 mg tbl/d, INR při propuštění - 2,58**
- ⇒ Doporučeno: z indikace plicní embolie perorální antikoagulační terapie po dobu **4 – 6 měsíců**, vyšetřit příčinu lymfadenopatie.
- ⇒ Druhý den po propuštění přijata pro **hemoragický šok: INR 3,2 a akutní renální selhání s oligurií**
- ⇒ UZ i CT **objemný hematom před moč. měchýřem suprapubicky s výraznou kompresí moč. měchýře a s jeho dislokací dorzálně.**

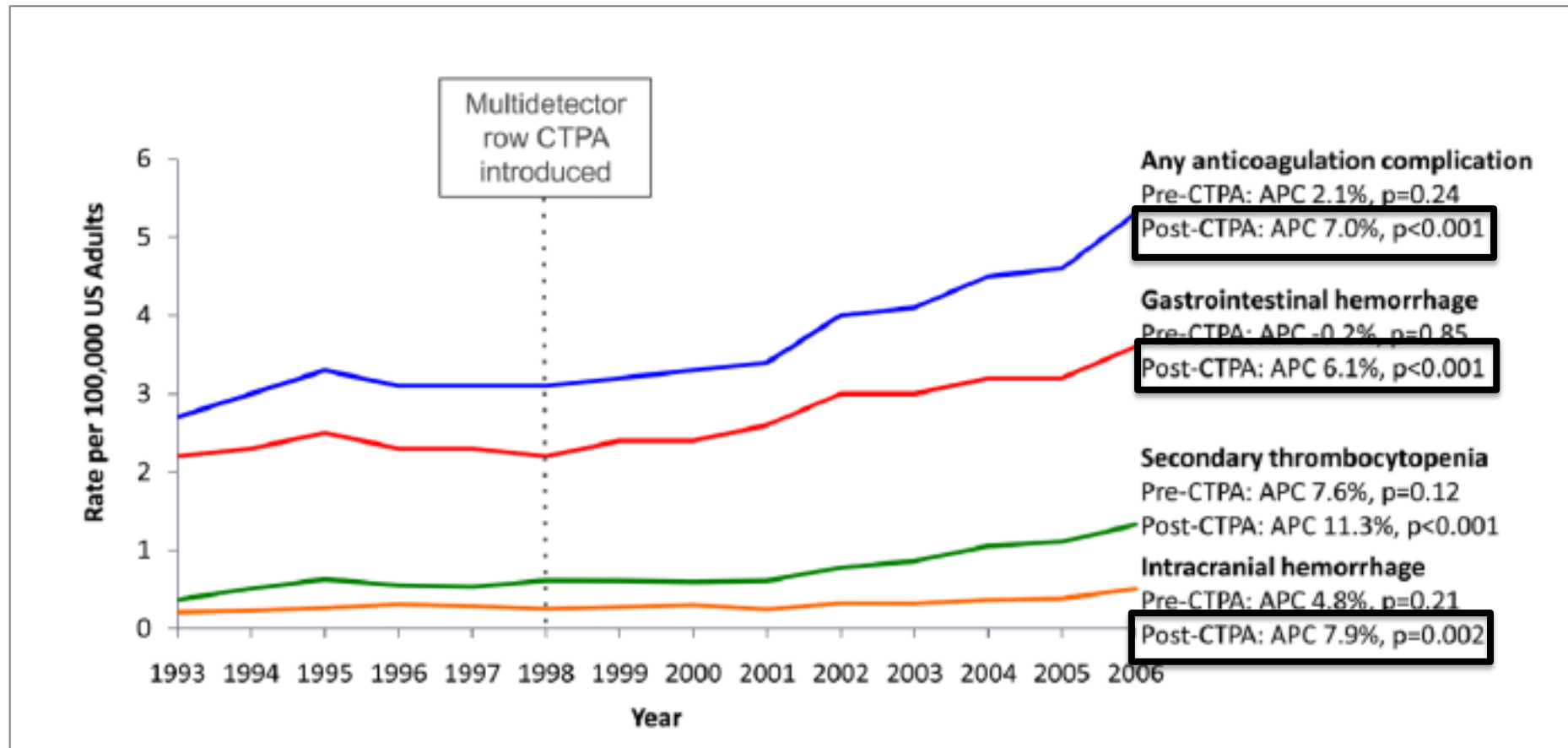


**Cave: Antikoagulační léčba je spojena s rizikem krvácení (a to i v případě, že INR je v požadovaném rozmezí)**

Suprapubicky za přední stěnou břišní patrný objemný hematom nepravidelného tvaru s hladinkou (označen bílými šipkami) s výraznou kompresí a odtlačení močového měchýře (žlutá šipka) od břišní stěny.



# Rates of potential complications of anticoagulation treatment among US adults hospitalized with a pulmonary embolism, 1993–2006



# Jak léčit pacienta se SSPE?

⇒ **Diagnóza:** Má pacient PE?

⇒ **Léčba:** Ovlivňuje SSPE prognózu pacienta?

# Multidetector Computed Tomography (MDCT) in the Diagnosis of Pulmonary Embolism: Interobserver Agreement among Radiologists with Varied Levels of Experience

290 MDCT  
4 radiologové  
Panel expertů

	Main pulmonary and lobar Agreement, % ( $\kappa$ )		Segmental Agreement, % ( $\kappa$ )		Subsegmental Agreement, % ( $\kappa$ )	
	R	L	R	L	R	L
Observer 1	91 (0.86)	90 (0.91)	78 (0.69)	92 (0.8)	71 (0.56)	94 (0.89)
Observer 2	98 (0.88)	88 (0.8)	78 (0.76)	83 (0.5)	28 (0.4)	33 (0.43)
Observer 3	98 (0.86)	95 (0.85)	78 (0.73)	69 (0.55)	0 (0.0)	19 (0.28)
Observer 4	84 (0.68)	91 (0.82)	56 (0.4)	88 (0.64)	29 (0.32)	13 (0.16)

Kappa values ( $\kappa$ ) indicate agreement with consensus reading.

## Diagnóza SSPE – dilema zobrazovacích metod, s limitovaným prínosom klinického obrazu

- ⇒ **SSPE** je často **incidentálny nález u asymptomatického pacienta**;
- ⇒ Najčastejším symptómom pacientů se SSPE je **bolest na hrudi**;
- ⇒ Dušnost není dominujícím příznakem;
- ⇒ Pacienti jsou **oběhově stabilní, bez výrazné hyposaturace**;
- ⇒ Echokardiografický nález – **bez dilatace PK** (v důsledku PE);
- ⇒ **hsTnT a natriuretické peptidy** – **bez vzestupu** (ve vztahu k SSPE);

# Pravděpodobnost (skutečné) subsegmentální PE **zvyšuje**

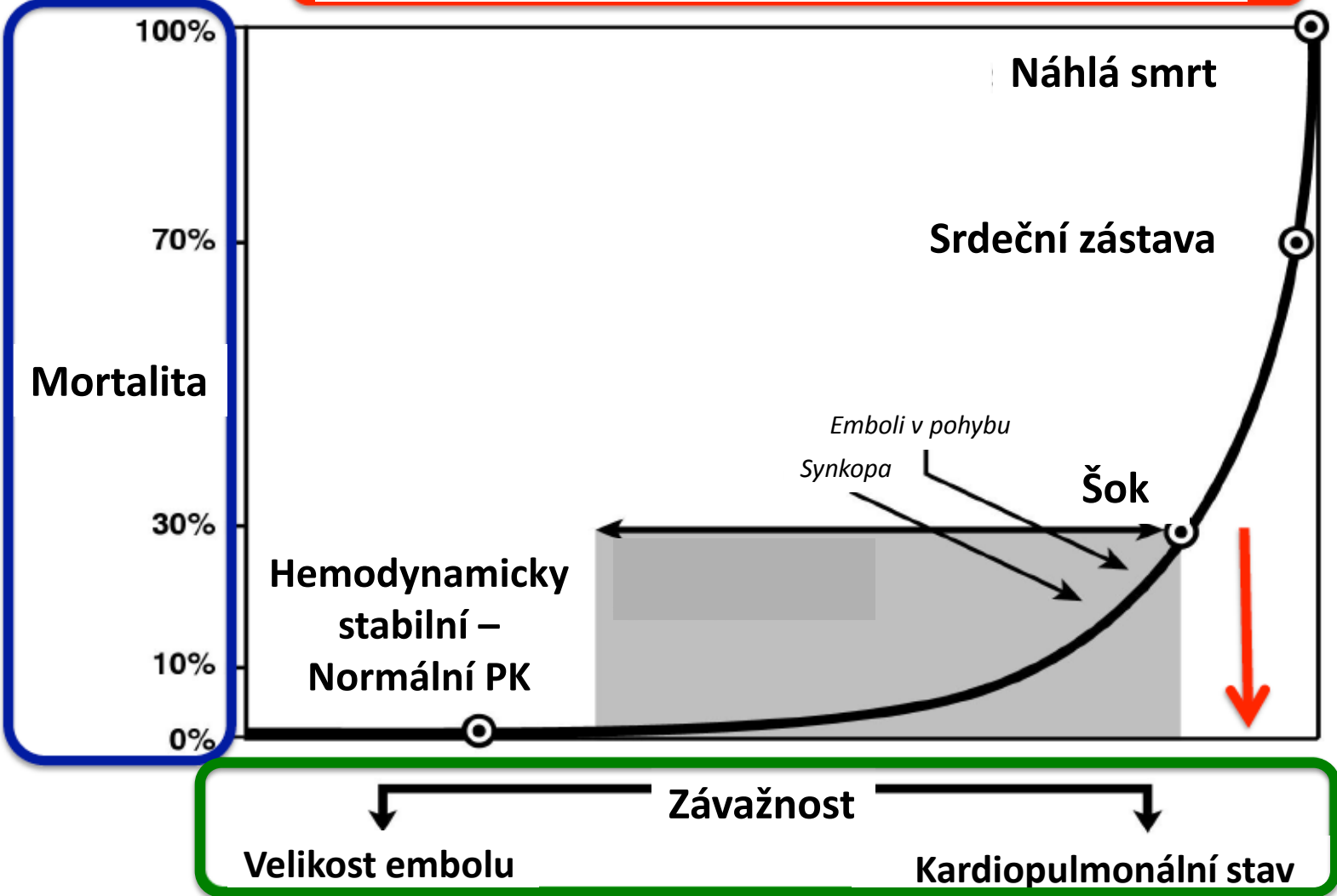
- ⇒ **Flebotrombóza;**
- ⇒ Pacienti mají **symptomy** (ve srovnání s incidentálním nálezem);
- ⇒ **Klinická pravděpodobnost PE** (přítomnost rizikových faktorů);
- ⇒ Výrazná **pozitivita D-dimeru** (jinak nevysvětlitelná)
  - ↑ koncentrace D-dimeru = ↑ rizika recidivy VTE

# Jak léčit pacienta se SSPE?

⇒ **Diagnóza:** Má pacient PE?

⇒ **Léčba:** Ovlivňuje SSPE **prognózu pacienta?**

# Prognóza pacientů s plicní embolií



## Suspected PE without shock or hypotension

### Assess clinical probability of PE

Clinical judgment or prediction rule<sup>a</sup>

Low/intermediate clinical probability  
or PE unlikely

High clinical probability  
or PE likely

D-dimer

negative

no PE

No treatment<sup>b</sup>

### 3.11 Areas of uncertainty

Despite considerable progress in the diagnosis of PE, several areas of uncertainty persist. The diagnostic value and clinical significance of sub-segmental defects on MDCT are still under debate.<sup>136,137</sup> A

PE confirmed<sup>c</sup>

Treatment<sup>b</sup>

no PE

No treatment<sup>b</sup>  
or investigate further<sup>d</sup>

PE confirmed<sup>c</sup>

Treatment<sup>b</sup>

CT = computed tomographic; PE = pulmonary embolism.

<sup>a</sup>Two alternative classification schemes may be used for clinical probability assessment, i.e. a three-level scheme (clinical probability defined as low, intermediate, or high) or a two-level scheme (PE unlikely or PE likely). When using a moderately sensitive assay, D-dimer measurement should be restricted to patients with low clinical probability or a PE-unlikely classification, while highly sensitive assays may also be used in patients with intermediate clinical probability of PE. Note that plasma D-dimer measurement is of limited use in suspected PE occurring in hospitalized patients.

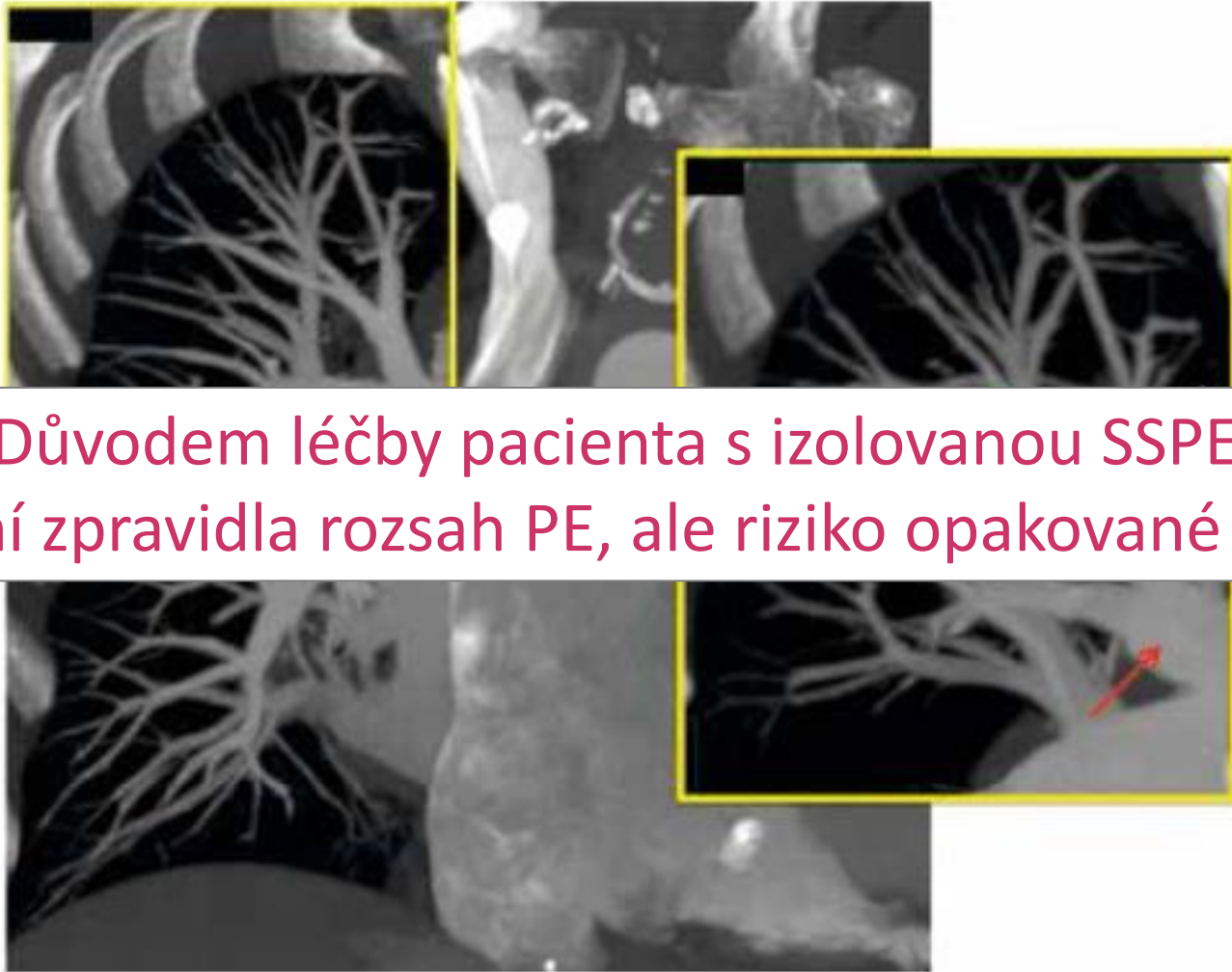
<sup>b</sup>Treatment refers to anticoagulation treatment for PE.

<sup>c</sup>CT angiogram is considered to be diagnostic of PE if it shows PE at the segmental or more proximal level.

<sup>d</sup>In case of a negative CT angiogram in patients with high clinical probability, further investigation may be considered before withholding PE-specific treatment.



# Velikost embolu při SSPE



Důvodem léčby pacienta s izolovanou SSPE není zpravidla rozsah PE, ale riziko opakované VTE

Červená šipka – lobární větev; bílá šipka – segmentální větev;  
**zelená šipka – subsegmentální větev (Φ 3mm)**

# Anticoagulant treatment for subsegmental pulmonary embolism

## Objectives

To assess the effectiveness and safety of anticoagulation therapy versus no intervention in patients with isolated subsegmental pulmonary embolism (SSPE) or incidental SSPE.

## Search methods

The Cochrane Peripheral Vascular Diseases Group Trials Search Co-ordinator searched the Specialised Register (last searched October 2013) and CENTRAL (2013, Issue 9). MEDLINE, EMBASE, LILACS and clinical trials databases were also searched (October 2013).

---

## Anticoagulant treatment for subsegmental pulmonary embolism (Review)

Copyright © 2014 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

## Selection criteria

Randomised controlled trials of anticoagulation therapy versus no intervention in patients with SSPE or incidental SSPE.

## Data collection and analysis

Two review authors inspected all citations to ensure reliable selection. We planned for two review authors to independently extract data and to assess the methodological quality of identified trials using the criteria recommended in the *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*.

## Main results

No studies were identified that met the inclusion criteria.

## Authors' conclusions

There is no randomised controlled trial evidence for the effectiveness and safety of anticoagulation therapy versus no intervention in patients with isolated subsegmental pulmonary embolism (SSPE) or incidental SSPE, and therefore we can not draw any conclusions.

Well-conducted research is required before informed practice decisions can be made.

# Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies

	SDCT	MDCT (4)	MDCT (16)	MDCT (64)
Rate SSPE	4.7 (2.5-7.6)	7.1 (3.8-11.3)	6.9 (0.7-23.3)	15.0 (7.7-24.1)
Recurrent VTE*	0.9 (0.4-1.4)	1.4 (0.7-2.7)	0.6 (0.1-1.6)	0.8 (0.1-3.0)

\*: when left untreated after a negative CT

Our systematic review demonstrates that multiple-detectors CTPA might increase the rate of subsegmental PE diagnosis as compared with single-detector CTPA. Our review also shows that the 3-month thromboembolic risk in patients with suspected PE who were left untreated after a diagnostic algorithm including a negative CTPA was similar between patients who underwent a single or multiple-detectors CTPA. Hence, our results suggest that the incremental rate of subsegmental PE detected by multiple-detector CTPA might not be clinically important. Further prospective studies are

## Retrospektivní studie hodnotící prognózu pacientů se SSPE bez prokázané DVT, kteří **nebyli léčeni AC**

Study	n	Recurrent VTE
Eyer 2005	25*	0
Le Gal 2006	8	0
Donato 2010	22	0
Pena 2012	18	0
Goy 2015	37**	0

\*: 25 with follow-up among 32 patients

Eyer BA. et al. *AJR* 2005;184:623–8

Le Gal G. et al. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 724–3

Donato AA. et al. *Thromb Res* 2010; 126: e266–70

Pena. et al. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 496–8

Goy J. et al. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 214–8

## Antikoagulační léčba SSPE - NE

- ⇒ **Randomizovaná studie**, která by testovala přínos AK léčby na výskyt opakované VTE u pacientů se SSPE doposud **nebyla realizovaná**;
- ⇒ Kvalitní **evidence o přínosu** a rizicích AK léčby u této subpopulace pacientů **chybí**;
- ⇒ Retrospektivní studie ukázaly, že **5–7 % pacientů** na perorální AK léčbě pro SSPE mělo komplikující **velké krvácení**.

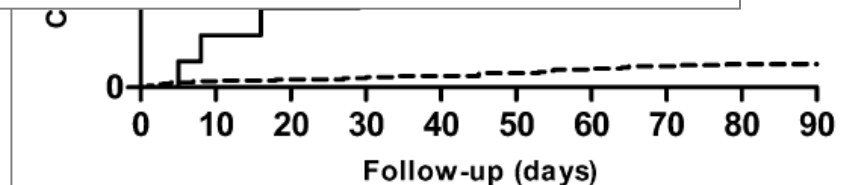
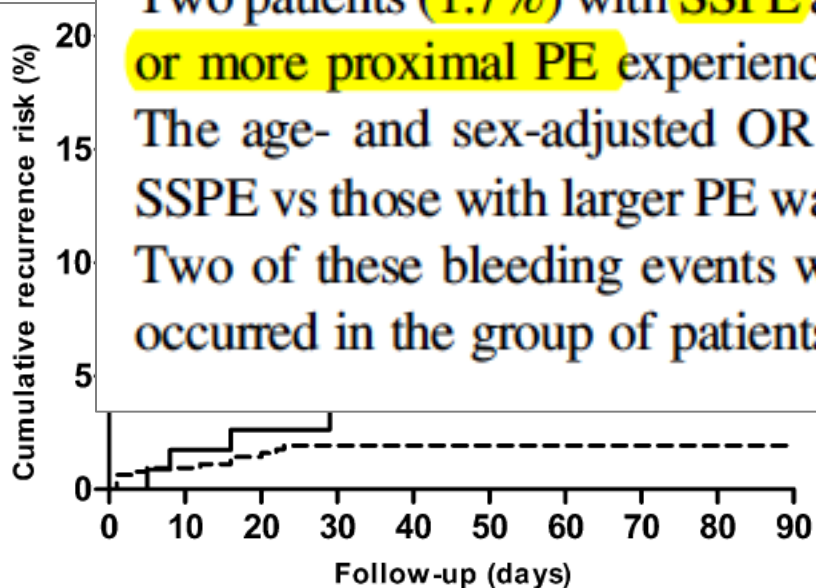
# Antikoagulační léčba SSPE -**ANO**

# Risk profile and clinical outcome of symptomatic subsegmental acute pulmonary embolism

N = 3728 konsekutivní pacienti s klinickým podezřením na PE

## Bleeding complications in patients with PE

Two patients (1.7%) with SSPE and 10 patients (1.6%) with segmental or more proximal PE experienced major bleeding during follow-up. The age- and sex-adjusted OR for major bleeding in patients with SSPE vs those with larger PE was 1.15 (95% CI: 0.25-5.34;  $P = .86$ ). Two of these bleeding events were adjudicated as fatal; both events occurred in the group of patients with segmental or central PE.



### Riziko rekurence VTE:

3.6% u SSPE a 2.5%; proximální PE ( $p=0.45$ )

### HR pro riziko VTE u pacientů se SSPE ve

srovnání s pacienty bez PE: 4.3 (95% CI: 1.5-12.3)

## Risk profile and clinical outcome of **symptomatic** subsegmental acute pulmonary embolism

### Risk factors for SSPE on multivariate analysis

	SSPE vs PE excluded	SSPE vs proximal PE
	OR (95% CI)	
Age >60 y	1.6 (1.1-2.4)*	0.9 (0.6-1.4)
Male sex	2.1 (1.4-3.2)*	0.8 (0.5-1.2)
Immobilization	1.6 (0.9-2.7)	0.9 (0.5-1.6)
Previous VTE	1.4 (0.8-2.4)	0.7 (0.4-1.3)
Recent surgery	2.3 (1.2-4.2)*	1.1 (0.6-2.0)
Active malignancy	1.5 (0.9-2.4)	1.0 (0.6-1.8)
Estrogen use	2.5 (1.3-4.8)*	1.0 (0.5-2.0)

\* $P < .05$ .



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

- In a patient with isolated sub-segmental PE and no proximal DVT, the decision on whether to treat should be made on an individual basis, taking into account the clinical probability and the bleeding risk.
- Further testing to confirm PE may be considered in case of isolated sub-segmental clots. (Class IIb , Level C)

# Antithrombotic Therapy for VTE Disease

## CHEST Guideline and Expert Panel Report

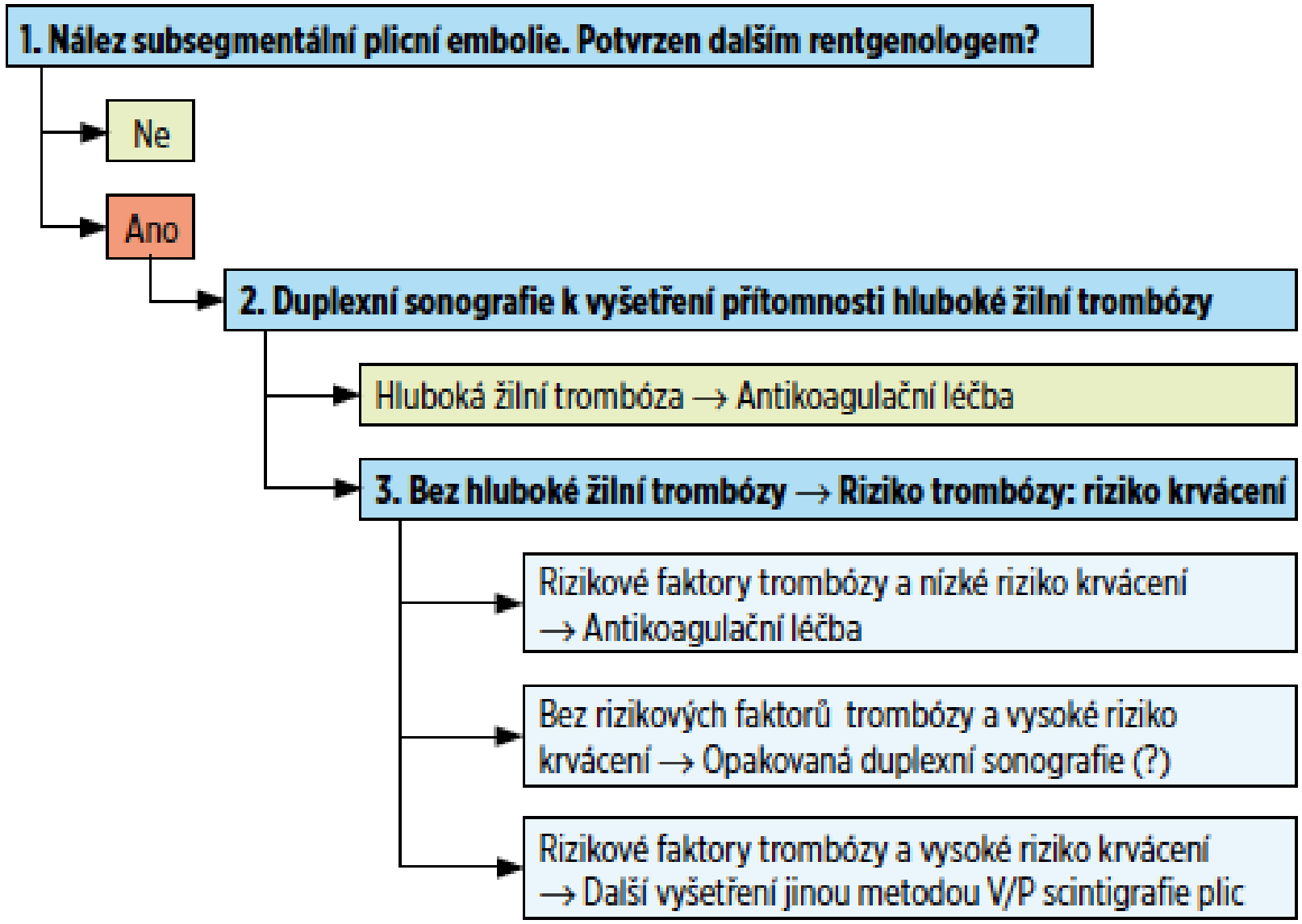
### Whether to Anticoagulate Subsegmental PE

\*19. In patients with subsegmental PE (no involvement of more proximal pulmonary arteries) and no proximal DVT in the legs who have a (i) low risk for recurrent VTE (see text), we suggest clinical surveillance over anticoagulation (Grade 2C) or (ii) high risk for recurrent VTE (see text), we suggest anticoagulation over clinical surveillance (Grade 2C).

*Remarks:* Ultrasound (US) imaging of the deep veins of both legs should be done to exclude proximal DVT. Clinical surveillance can be supplemented by serial US imaging of the proximal deep veins of both legs to detect evolving DVT (see text). Patients and physicians are more likely to opt for clinical surveillance over anticoagulation if there is good cardiopulmonary reserve or a high risk of bleeding.

# Rozhodování o AK léčbě SSPE = **INDIVIDUÁLNÍ**

- ⇒ Má pacient opravdu SSPE?
- ⇒ Má pacient DVT?
- ⇒ Má pacient rizikové faktory VTE?
- ⇒ Kalkulace rizika krvácení na antikoagulační léčbě (HASBLED)





# Zjednodušený Index Významnosti Plicní Embolie

## Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI)

	Body
➤ Věk > 80 let	1
➤ Anamnéza srdečního selhání nebo plicního onemocnění	1
➤ Maligní onemocnění	1
➤ Tepová frekvence $\geq 110$ /min	1
➤ Systolický TK < 100 mmHg	1
➤ Arteriální saturace O <sub>2</sub> < 90%	1

**Hodnocení: 0 – nízké riziko;  $\geq 1$  vysoké riziko**

# Riziko krváčení

Ženské pohlaví, Nízká tělesná hmotnost, Věk

Letter	Clinical characteristic <sup>a</sup>	Points awarded
<b>H</b>	Hypertension	1
<b>A</b>	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
<b>S</b>	Stroke	1
<b>B</b>	Bleeding	1
<b>L</b>	Labile INRs	1
<b>E</b>	Elderly (e.g. age >65 years)	1
<b>D</b>	Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2
		Maximum 9 points

## Antikoagulační léčba SSPE - ANO

- There is, however, high-quality evidence for the efficacy and safety of anticoagulant therapy in patients with larger PE, and this is expected to apply similarly to patients with subsegmental PE. Whether the risk of progressive or recurrent VTE is high enough to justify anticoagulation in patients with subsegmental PE is uncertain.
- There were no episodes of recurrent VTE in retrospective reports that included about 60 patients with subsegmental PE and no proximal DVT and who were not anticoagulated.<sup>110,111</sup> However, in another retrospective analysis, patients with subsegmental PE appeared to have a similar risk of recurrent VTE during 3 months of anticoagulant therapy as patients with larger PE, and a higher risk than in patients who were suspected of having PE but had PE excluded.

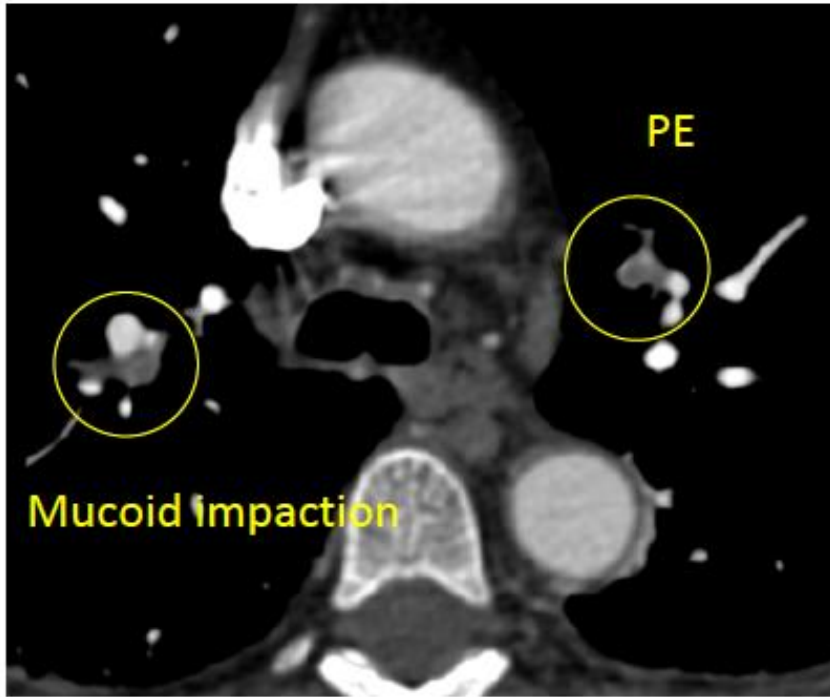


.

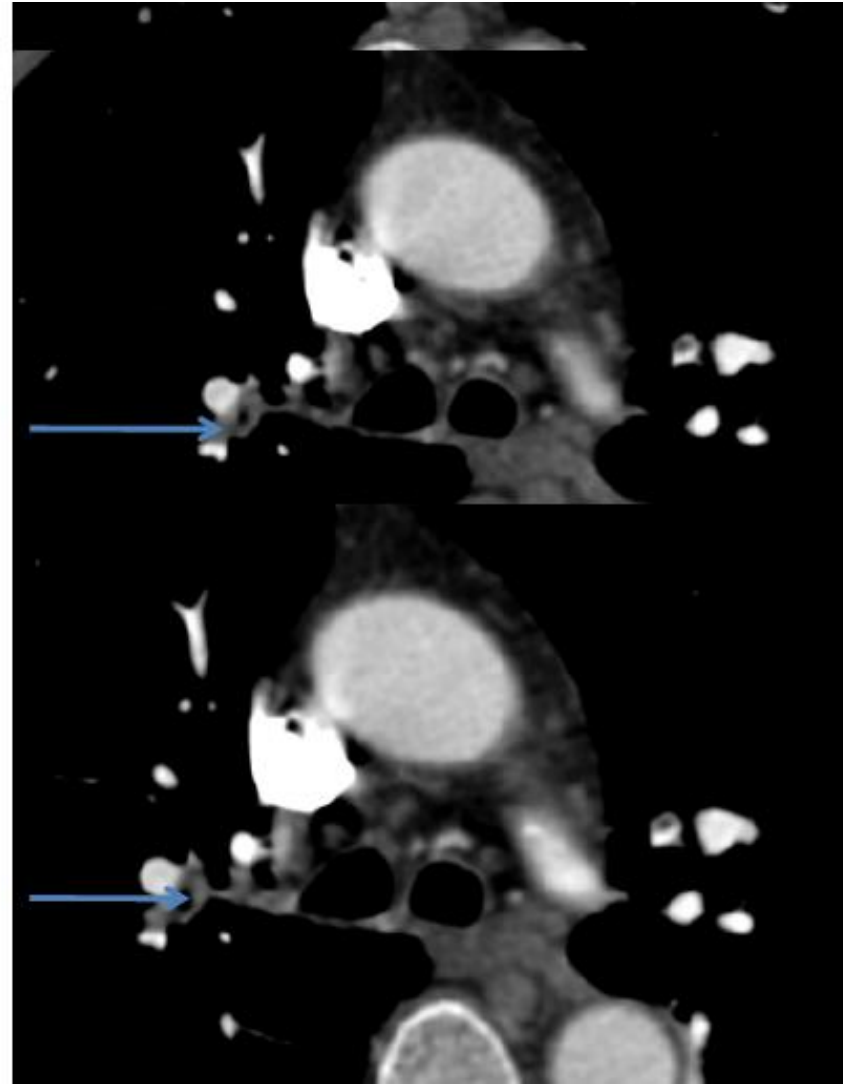


## Pravděpodobnost (skutečné) subsegmentální PE zvyšuje

- ⇒ CT angiogram je vysoce **kvalitní** s kvalitním zobrazením periferních plicních arterií; **Mnohočetné** intraluminální **defekty**;
- ⇒ Defekty lokalizované v proximálních subsegmentálních arteriích (**větší defekty**);
- ⇒ Defekty jsou přítomny na víc než jednom obrázku a **ve více projekcích**;
- ⇒ Defekty jsou **obklopeny kontrastem** (ve srovnání s defekty, které adherují k stěně plicních arterií);



Bronchus on the left: mucoid impaction  
Pulmonary artery on the right: SSPE



# Přediagnostikování “Overdiagnosis” PE

