

## 4.4 Trombolys vid djup ventrombos och lungemboli

---

### Slutsatser\*

#### Vid djup ventrombos

- Trombolys minskar utveckling av posttrombotiska symtom (3).
- Trombolys leder till fler öppetstående vener jämfört med heparin (1).
- Trombolys leder till fler blödningskomplikationer än behandling med heparin (1).
- Underlaget är bristfälligt för att värdera effekten av trombolys givet lokalt i tromben (4).

#### Vid lungemboli

- Trombolys vid LE med chock minskar dödligheten (3).
- Underlaget är bristfälligt för att bedöma om trombolys vid lungemboli med högerkammardysfunktion och stabil hämodynamik minskar dödligheten (4).
- Trombolys vid lungemboli med högerkammardysfunktion och stabil hämodynamik leder till att färre patienter dör eller kräver tilläggsbehandling eller går in i chock (3).

---

\* Detta är en värdering av den vetenskapliga dokumentationens kvalitet och bevisvärde. Graderingen görs i fyra nivåer; (1) starkt vetenskapligt stöd, (2) måttligt stöd, (3) svagt stöd eller (4) vetenskapliga underlaget är bristfälligt eller saknas helt. Se vidare Kapitel 1.8.

- Under de första timmarna ger trombolys snabbare återställd lungcirkulation än behandling med heparin men efter längre tid finns ingen skillnad (1).
- Trombolys leder till fler blödningskomplikationer jämfört med heparin (2).
- Underlaget är bristfälligt för att värdera om trombolys minskar risken för recidiv mer än heparinbehandling (4).
- Underlag saknas för att uttala sig om ett enskilt preparat har bättre effekt (4).

## Bakgrund

Målsättningen vid trombolytisk behandling är att lindra patientens symtom, förhindra progress av trombosen eller tillkomst/försämring av symtomgivande lungembolier samt om möjligt upplösa de tromboembolier som obstruerar kärlen. Syftet är att normalisera blodflödet, bevara klafffunktionen och i vissa fall stabilisera en sviktande hjärt-lungfunktion.

Eftersom alla former av koagulationshämmande behandling är beroende av kroppens egen fibrinolys, förefaller det meningsfullt att förstärka denna genom läkemedel som ökar bildningen av plasmin för nedbrytning av, i första hand, vävnadsbundet fibrin (endogen trombolys). Man får dock även en ökad fibrinogenolys i det cirkulerande blodet med nedbrytning av olika proteiner vilket kan medföra en ökad blödningsbenägenhet (Figur 1).

Alla fibrinolytiska läkemedel verkar genom att stimulera omvandlingen av plasminogen till plasmin. Plasminogen i anslutning till fibrin respektive fibrinogen eller plasminogen fritt cirkulerande i plasma aktiveras till plasmin [21]. Plasmin bryter ner såväl fibrin i tromben som fibrinogen och andra proteiner. De nedbrytningsprodukter som då bildas kan i

sin tur öka blödningsbenägenheten och förstärka den fibrinolytiska processen. Detta ger i sig möjlighet till olika fibrinolytiska läkemedel med varierande fibrinselektivitet. Några studier som visat den kliniska nyttan av en sådan fibrinselektivitet finns ännu inte.

Viktigaste orsaken till att de trombolytiska läkemedlen inte fått en större användning är framför allt att de alltid medför en ökad risk för blödning. Dessutom har de en hämmande effekt på koagulation och trombocyt-funktion. De bidrar således inte bara till en ökad blödningsbenägenhet genom låga nivåer av fibrinogen, faktor VIII m fl faktorer, utan även genom nedbrytningsprodukter som i sin tur hämmar trombocytfunktion och fibrinbildning.

## Metodik för litteraturgenomgång

Databaserna Medline och Embase från 1966 användes för att göra en systematisk genomgång av engelskspråkiga artiklar som studerat trombolysbehandling vid DVT eller LE. Dessa artiklar och referenslistor till motsvarande artiklar granskades av två oberoende granskare och konsensus uppnåddes för de artiklar som ligger till grund för våra slutsatser.

Vi krävde att artiklar som utvaldes skulle 1) vara randomiserade kontrollerade studier, 2) ha använt objektiv diagnostik i form av flebografi vid DVT (ultraljud accepterades vid proximal DVT), 3) för LE använt objektiv diagnostik i form av pulmonalisangiografi, alternativt hög sannolikhet vid skintigrafi. Primära effektmåten var dödlighet, allvarliga blödningskomplikationer och posttrombotiskt syndrom. I andra hand bedömdes surrogatmått som ”signifikant lys” (oftast beskrivet som  $\geq 50$  procents trombupplösning) vid DVT. För LE användes olika mått på förbättrat flöde eller lägre tryck i a pulmonalis, och i vissa fall användes mått på pulmonell kärlresistens. Andra surrogatmått är bl a förbättring av höger kammars ejektionsfraktion eller regress av skintigrafidefekter. Alla utvalda studier granskades och graderades avseende styrkegrad för de dragna slutsatserna. En detaljerad beskrivning av respektive studie finns i evidenstabeller för DVT och LE.

## Resultat

I Sverige finns i dag fyra grupper av fibrinolytiska läkemedel tillgängliga varav tre med indikation för djup ventrombos och lungemboli.

### Streptokinas

År 1933 upptäckte man att filtrat av beta-hemolytiska streptokocker kunde lösa upp tromber, se Kapitel 1.2. Proteinet renframställdes och bildade stabila streptokinas–plasminogenkomplex som i sin tur kunde omvandla plasminogen till plasmin och därigenom förstärka den fibrinolytiska effekten. I fall där den fibrinolytiska effekten var dålig kunde man visa att större delen av förekommande plasminogen var bundet till streptokinaskomplexet och därmed fanns det för lite icke komplexbundet plasminogen kvar med möjlighet att omvandlas till plasmin [63].

Antikroppar mot streptokinas bildas i samband med streptokockinfektioner. Dessa naturligt förekommande antikroppar kan delvis neutralisera effekten av den första streptokinasdosen. Därför användes i början en så kallad titrerad initialdos (TID) för varje patient. Detta var opraktiskt och i stället infördes en större initialdos (exempelvis 250 000 E) som visat sig optimal för mer än 90 procent av patienterna. Efter 5–6 dagars streptokinasbehandling börjar kroppen bilda antikroppar mot streptokinas vilket försvårar en förnyad streptokinasbehandling under de närmaste 6–12 månaderna. Streptokinasets antigena effekter ger även allergiska biverkningar (feber, urtikaria, anafylaktoida reaktioner) och i vissa fall blodtrycksfall. I tidigare studier användes därför ofta steroider i ett försök att minska dessa reaktioner. Under senare år har man gått ifrån steroidbehandling och de enstaka hypotensiva reaktionerna i initialskedet kan hanteras genom tillfälligt uppehåll i infusionen alternativt volyminfusion.

En del av givet streptokinas binds upp till antikroppar och resterande mängd bildar komplex med plasminogen. Detta komplex aktiverar de plasminogenmolekyler, som fortfarande är fria, till plasmin. Farmakokinetiken är således tämligen komplicerad. Själva streptokinasplasmino-

genaktivatorcomplexet har en halveringstid på cirka 30 minuter. Den kliniska effekten kvarstår under betydligt längre tid och beror bl a på hur låga fibrinogennivåer som erhålls respektive hur mycket plasminogen som finns kvar för omvandling till plasmin.

## **Urokinas**

Urokinas isolerades ursprungligen ur urin, därav namnet. I dag renframställs urokinas från fetala njurceller. Urokinas är ett serinproteas som kan aktivera plasminogen direkt. Urokinas är inte antigen och någon antikropps bildning förekommer därför inte. Kostnaden är dock avsevärt större för urokinas än för övriga fibrinolytiska läkemedel. Liksom streptokinas är inte urokinas fibrinspecifikt. Därför ger även urokinas en systemeffekt med tydligt sänkta fibrinogennivåer. Halveringstiden är cirka 15 minuter. Tillgängligheten av urokinas är i dag starkt begränsad och det används i mycket ringa utsträckning.

## **Alteplas**

Alteplas utgörs av en human vävnads-plasminogenaktivator, t-PA (human tissue-type plasminogen activator). Alteplas är ett kroppseget glykoprotein (single-chain) som syntetiseras i endotelceller, men för farmakologiskt bruk utnyttjas rekombinant DNA-teknik i framställningen. t-PA har en starkare selektivitet för det plasminogen som är bundet till fibrin. Därmed har t-PA en förmåga att komplexbinda sig till plasminogen inte bara i cirkulationen utan även till plasminogen inne i tromben (endogen trombolys) där plasminogen omvandlas till plasmin. Detta medför en mindre grad av nedbrytning av cirkulerande fibrinogen respektive andra proteiner som ingår i koagulationssystemet. Alteplas är inte antigen och har den kortaste halveringstiden bland de olika fibrinolytiska enzymerna, cirka fem minuter.

## **Retepas**

Retepas är en relativt ny rekombinant plasminogenaktivator som även katalyserar klyvningen av endogent plasminogen till plasmin. Den

initiala halveringstiden är cirka 20 minuter. För indikationen venös tromboembolism är reteplas ännu inte godkänt, men det har använts i enstaka pilotstudier vid lungemboli [55].

## Monitorering av behandlingen

Det finns inga randomiserade studier som stöder uppfattningen att pågående heparininfusion ska avbrytas under viss tid innan streptokinasbehandling påbörjas. Fibrinolys medför alltid en förlängning av APTT (alternativt trombintid) varför man i klinisk praxis ofta gör uppehåll med heparininfusionen 30–60 minuter före påbörjande av fibrinolysbehandling respektive inväntar att APTT är mindre än 1,5 gånger övre referensvärdet alternativt att fibrinogenvärdet återgått till mer än 1 g/L innan heparininfusionen återinsätts. Fibrinogennivån följs rutinmässigt vid trombolytisk behandling av DVT med streptokinas. Om fibrinogen inte sjunker under 1,0 g/L är sannolikheten för trombolytisk effekt låg, ofta beroende på för hög titer av antikroppar mot streptokinas. En sänkning av nivån under 1,0 g/L innebär å andra sidan ingen garanti för effekt.

Att monitorera dessa läkemedel med något *in vitro* test har inte visat sig påverka vare sig effekt eller komplikationsfrekvens [24]. Det kan däremot vara av värde att efter 24–48 timmar kontrollera lyseffekten med exempelvis ultraljud vid DVT. Om fullständig trombupplösning erhållits eller om ingen lys alls kan ses efter första dygnet kan behandlingen ifrågasättas. Mer än fem dagars streptokinasbehandling avråds med tanke på bildning av streptokinasantikroppar.

## Trombolys vid djup ventrombos

### Bakgrund

Vid DVT föreligger ofta relativt stora trombmassor som i förlängningen kan medföra kärlskador och posttrombotiskt syndrom. Att återställa blodflöde i kärlet med bibehållande av intakta venklaffar bör vara ett primärt mål i syfte att undvika posttrombotiska besvär. Vid akut DVT har man genom upprepade dopplerundersökningar kunnat visa hur

klafffunktionen successivt försämras. Bland 268 patienter med akut DVT hade initialt 14 procent klaffläckage med reflux. Efter en månad såg man reflux hos 40 procent och efter ett år hos 66 procent [36]. Klaffdysfunktion kan även utvecklas i venavsnitt utan att själva klaffen varit trombosangripen [32]. Det är därför sannolikt att klaffskador även kan utvecklas utan en direkt fysisk skada av klaffen ifråga. Tidig rekanalisering och tidig lys av tromben bör därför kunna bidra till att undvika posttrombotiska tillstånd [37].

Tidig trombolys vid DVT är teoretiskt tilltalande. För att kartlägga eventuella fördelar med trombolys har ett flertal jämförande studier gjorts mot sedvanlig antikoagulationsbehandling som jämförelse/kontrollgrupp.

## Studier vid DVT

Ett flertal jämförande studier är gjorda sedan slutet av 1960-talet. Det finns flera problem när man försöker jämföra de olika studierna. Enstaka studier har inkluderat distala tromboser [50], andra studier endast proximala tromboser och åter andra har även inkluderat armtromboser. Dessutom föreligger olika strategier vad gäller dosering, behandlingstid, kontraindikationer, symtomduration, åldersprofil och sättet att mäta behandlingseffekt i de olika studierna. De flesta studier som studerat trombolys vid DVT har jämfört streptokinas med ofraktionerat heparin, Tabell 1.

Kontinuerlig infusionsbehandling via armven är vanligast förekommande, så kallad systemisk eller generell trombolys, där oftast ganska likartad dosering föreligger. I vissa fall har mycket stora streptokinasdoser använts, så kallad "ultrahög" streptokinasbehandling. Få studier har redovisat trombolys effekterna i relation till symtomduration och trombosutbredning. Olika behandlingstider gör att andelen komplikationer i de olika studierna är svåra att jämföra. Randomiseringen kan till viss del ifrågasättas eftersom konsekutiva patienter sällan redovisas. Detta medför alltid en ökad selektivitet i studierna med mindre möjlighet att reproducera resultaten i andra populationer.

Vi fann åtta studier som jämfört streptokinas med ofraktionerat heparin vid proximal DVT [5,13,29,44,46,47,51,57]. Tre studier har jämfört urokinas med UFH [19,31,51] och fyra studier har jämfört t-PA med UFH [15,51,58,60], Tabell 1.

Några få studier har jämfört olika doseringsregimer, bl a ultrahög och konventionell (normal) streptokinasdosering [23], eller låg dos och konventionell dosering av streptokinas [49]. Någon enstaka studie har jämfört olika doser av t-PA [8], t-PA med urokinas [51] och streptokinas mot olika doser av urokinas [51,59], Tabell 2.

Den eftersträlvade nyttan av trombolysisk behandling i relation till posttrombotiska besvär kan endast bedömas om uppföljningen efter initialbehandlingen varit tillräckligt lång. I annat fall kanske symtom avseende kronisk venös insufficiens (posttrombotiskt syndrom) inte har hunnit utvecklas. Att förhindra utveckling av posttrombotiska symtom är en primär målsättning, men den långa uppföljningstid som krävs medför att antalet studier på detta område är begränsat, Tabell 3.

Fem studier har följt upp patienter som behandlats med streptokinas eller heparin och uppföljningstiderna i dessa studier varierar från sju till 60 månader [6,11,13,50,51]. En studie, med 12 månaders uppföljning, är den enda som studerat långtidseffekter av regionalt administrerat streptokinas, urokinas och heparin [51]. Några studier har använt surrogatvariabler med olika former av flebografisk bedömning efter varierande tidsförlopp [6,13,48,50].

## Resultat

Samtliga studier har använt flebografi före och efter behandling. Bortser man från symtomduration och patientkaraktistika kan man konstatera att ”fullständig” lys endast förekommer i mindre än 5 procent (range 0–22 procent) vid ofraktionerat heparin. En studie uppvisade 22 procent fullständig lys med heparin, men omfattade endast totalt nio patienter [29]. De flesta patienterna som behandlats med heparin i den studien uppvisade ingen trombupplösning, alternativt en ökad tillväxt av tromben. Bland trombolysbehandlade patienter i samma studie upp-



visade drygt 45 procent total trombolys medan cirka 35 procent hade oförändrad eller ökad trombostillväxt.

Vad ”partiell” flebografisk trombolys betyder på kort och lång sikt är svårt att avgöra, men  $\geq 50$  procent lyseffekt används ofta som mått på så kallad ”signifikant” trombolys. Hos patienter med mer uttalade symtom och flegmasi ökar givetvis indikationen för trombolys när kirurgi inte är möjlig. I dessa fall kommer blödningsrisken i andra hand och möjligheten att rädda benet i första hand.

När det gäller långtidseffekter, dvs utveckling av posttrombotiska besvär, finns endast två studier där behandlingen varit likartad i båda studierna och där uppföljningstiden var 1,6 respektive 5 år [6,13]. Dessa båda studier visade att 20–40 procent av de streptokinasbehandlade patienterna uppvisade posttrombotiska tecken vid uppföljningen, medan 70–90 procent av de heparinbehandlade hade utvecklat posttrombotiska besvär, Tabell 3.

Frågan huruvida trombolys verkligen kan bevara en intakt klafffunktion på lång sikt finns mycket lite studerat. Vid ett symposium 1989 presenterades en uppföljning av patienter 5–10 år efter att de erhållit antingen streptokinas eller heparin. Bland de som erhöll en tidig lys av tromben (55 procent av fallen) fann man signifikant oftare en normal venfunktion än bland de patienter som primärt endast erhöll heparin. I denna studie studerades venfunktion med pletysmografi, fotvolumetri och dopplertechnik [26]. Ett läckage i popliteaklaffen kunde ses i endast 9 procent av de med en lyckad initial trombolys medan 77 procent uppvisade poplitealäckage bland de där lys av tromben primärt inte kunde erhållas.

En annan fråga som knappast kan besvaras med tillgängliga studier är ifall en trombolysbehandling minskar risken för framtida trombotiska recidiv.

### **Flebografisk lyseringseffekt**

Tabell 1 visar att bland våra utvalda studier uppvisar streptokinas vid proximal DVT nästan 60 procent signifikant lys jämfört med 13 procent

vid heparinbehandling (OR 9,8; KI 5,6 till 17). Motsvarande siffror vid urokinas är cirka 40 respektive 7 procent vid heparin (OR 8,5; 3,2 till 22,7). Hos t-PA-behandlade erhöles signifikant lys i 31 procent medan heparingruppen hade motsvarande lyseffekt i endast 5 procent (OR 9,0; 3,4 till 23,6).

De i Tabell 2 redovisade studierna som försökt studera olika trombolytika med olika doseringsregimer tillåter inte några slutsatser att den ena doseringsformen skulle vara bättre än de konventionella.

### **Jämförbara studier?**

En misslyckad trombolys med kvarstående trombmassor kan ha olika orsaker. Patienter och trombosor kan ha varit olämpliga för trombolytisk behandling. Trombosen kan ha varit för gammal och organiserad för att vara möjlig att lysera. Trots adekvat trombolysbehandling har man hos patienten inte lyckats få ett tillräckligt fibrinolytiskt svar. I vissa fall har patienten inte behandlats tillräckligt länge, möjligen av rädsla för blödningar eller andra komplikationer. På grund av dåligt flöde i det trombotiserade kärlet har läkemedlet inte tillräckligt kommit i kontakt med trombosen. Till trombolys utväljs ofta de största tromboserna respektive de patienter som har mest uttalade symtom. Här finns därför risk för en kraftig selektion av de patienter som erbjuds trombolys.

Det har även framförts att de största tromboserna är de mest ockluderande och dessa medför ett begränsat lumbalt flöde. Då skulle generell trombolys ha svårare att komma åt tromben där den ska utöva sin effekt. Lokal trombolys har därför föreslagits som ett alternativ för just dessa trombosor. Randomiserade studier saknas tyvärr fortfarande och om lokal trombolys är att föredra framför generell trombolys är för tidigt att uttala sig om, se nedan. Så kallad regional trombolys där behandlingen ges via en kateter i en fottryggsven i samma ben där trombosen sitter har i en randomiserad studie inte visat sig bättre än generell trombolys [51].

Trombosens ålder, ofta jämfäställt med symtomduration, anses ha betydelse för hur stor del av trombosen som går att lösa upp. Man har hävdad

att tromber äldre än sju dagar skulle vara svårare att lysera. Det är alltid svårt att i det enskilda fallet exakt bedöma hur gammal en trombos är och man har i stort sett endast patientens symtomduration att hålla sig till. Flebografin kan ibland uppvisa tecken på att tromben är av äldre datum. Dagens ultraljudsmetodik har däremot svårare att bestämma trombosålder.

## **Komplikationer vid trombolys av DVT**

Tabell 4 och 5 visar andelen större blödningar (i litteraturen ”major bleeding”) som omfattar blödningar som kräver blodtransfusion, ger kraftiga Hb-fall eller är lokaliserade till livshotande lokaler, t ex intrakraniellt. Streptokinas vid DVT-behandling medför 3–4 gånger oftare större blödningar än vid heparinbehandling (OR 3,9; 1,6 till 10,1). För urokinas och t-PA är antalet patienter för litet för att göra några beräkningar. Antalet intrakraniella blödningar och fatala lungembolier är få i våra utvalda trombosstudier.

## **Sammanfattning**

Möjligheterna att förebygga posttrombotiska syndrom vid kontinuerlig systemisk infusion av trombolytika vid DVT är mest avhängigt klaffinsufficiens och kvarstående trombos i kärlet. Det finns inte nog jämförande studier mellan olika typer av behandlingsregimer för att avgöra om någon ger bättre effekt än den andra.

## **Trombolys vid lungemboli**

### **Bakgrund**

Trombolysbehandling vid LE syftar till:

- snabbare upplösning av embolin med förbättrad lungperfusion och därmed snabbare stabilisering av hämodynamik, gasutbyte i lungan och minskad belastning på höger kammare,

- mer komplett emboliupplösning som minskar risken för kvarstående organiserade embolier med utveckling av pulmonell hypertension och kronisk LE,
- mer fullständig upplösning av den tromboskälla från vilket embolin kommit och
- minskad dödlighet.

Troligen löper personer med en redan nedsatt hjärt–lungfunktion en ökad risk att dö även vid mindre embolier när högerkammardysfunktion föreligger, speciellt vid samtidig hypokinetisk högerkammare.

## Studier vid lungemboli

Tabell 6 visar randomiserade studier med jämförelser mellan olika trombolytiska läkemedel och ofraktionerat heparin [1,4,12,17,27,34,35,56]. Regimer för dosering och administration av läkemedlen varierar mellan studierna. Olika former av trombolytiska läkemedel har jämförts i några studier [2,3,14,16,38,39,41]. Två studier hade som avsikt att reducera andelen blödningskomplikationer. Man jämförde så kallad bolusdosering av t-PA under kort tid med konventionellt givet t-PA under två timmar [18,54].

De flesta studierna är små och med tveksam styrka för att besvara dödlighetsfrågeställningar. Dessutom behövs troligen mer utbredda lungembolier eller hemodynamiskt påverkade patienter för att påvisa en minskad dödlighet. Den enda större studien är UPET (Urokinase Pulmonary Embolism Trial) som inkluderade 160 patienter med angiografiverifierade lungembolier varav en del även hade chocksymtom [1]. Dödligheten minskade inte bland de trombolysbehandlade jämfört med dem som fick ofraktionerat heparin. Däremot såg man ett signifikant lägre medelartärtryck och bättre lungperfusion vid kontroll 24 timmar efter behandlingen. Denna skillnad i lungperfusion kvarstod inte vid senare kontroller.

I en mindre studie [52] bestående av patienter från UPET-studien och en senare studie upplagd på liknande sätt [2] studerades lungfysiologi och skintigrafi. Ett år efter behandlingen var såväl diffusionskapacitet som kapillär blodvolym normaliserad bland patienter som erhållt trombolys, medan låga värden kvarstod hos patienter som erhållit heparin. Dock skilde sig inte lungperfusionen skintigrafiskt mellan grupperna vilket skulle kunna tala för att man erhåller en bättre perifer upplösning av embolier med trombolytisk behandling.

Vid infusion av t-PA i a pulmonalis påvisade man en signifikant bättre perfusion samt lägre pulmonalstryck efter 72 timmar med streptokinas jämfört med heparin [56]. Bland dessa 40 patienter kunde dock ingen skillnad i dödlighet ses. I en annan studie påvisades en signifikant bättre perfusion vid intravenös infusion av streptokinas jämfört med ofraktionerat heparin [35]. En enda studie har jämfört lokal infusion av t-PA i a pulmonalis med en perifer infusion av t-PA i armen [61]. Man kunde i den studien inte visa att lokal infusion i lungan gav bättre resultat än vid en perifer infusion.

Även bolusinfusion av t-PA har studerats [34]. Efter 24 timmar var den skintigrafiska förbättringen signifikant större med t-PA jämfört med heparin. Denna fördel för t-PA kvarstod inte efter sju dagar. Senare har andra jämfört bolusbehandling med heparinbehandling och sett angiografiska fördelar på kort sikt men inga skillnader efter sju dagar [12].

Man har även jämfört 100 mg t-PA/2 timmar med intravenöst UFH. Som effektmått användes ekokardiografisk högerkammarmfunktion och skintigrafisk lungperfusion efter 24 timmar [17]. Man kunde då påvisa en signifikant bättre högerkammarmfunktion och lungperfusion bland patienterna som erhöll trombolys. I samma studie diagnostiserades även två fatale och tre misstänkta icke-fatale LE i heparingruppen. I trombolysgruppen fann man inga LE-recidiv. Skillnaden var dock inte signifikant ( $p=0,06$ ).

Den enda randomiserade studie med inklusion av LE-patienter i chock fick avbrytas pga en oacceptabelt hög dödlighet i heparingruppen jämfört med streptokinasgruppen. Man hann bara inkludera åtta av

planerade 60 patienter [27]. Alla fyra patienterna som behandlades med heparin dog medan ingen dog bland de patienter som erhöll trombolys. Hos de fyra överlevande patienterna såg man en tydlig minskning i systoliskt högerkammарtryck medan detta tryck förblev oförändrat högt bland de fyra som dog.

Nyligen presenterades vid årets Scientific Session of the ACC (American College of Cardiology) en avslutad RCT omfattande 258 patienter (119 fick t-PA plus UFH och 139 fick enbart UFH) med LE och stabil hemodynamik men som alla hade högerkammardysfunktion. Primär endpoint var sjukhusdöd och/eller behov av tilläggsterapi i form av katekolaminer, intubering, hjärtåterupplivning, embolektomi, emboli-fragmentering, trombolys eller upprepad trombolys. Primär endpoint drabbade 25 procent i heparingruppen och 11 procent i t-PA-gruppen,  $p=0,006$ . Således antyder denna studie att trombolys vid LE med högerkammardysfunktion och stabil hämodynamik kan vara av värde för dessa patienter.

Långtidseffekter vid trombolys i samband med lungemboli är sparsamt redovisat i litteraturen. Vid i medeltal sju års uppföljning av patienter ursprungligen inkluderade i UPET- och USPET-studierna verkar det som om patienter ursprungligen randomiserade till trombolys uppvisade en mer bevarad lungkärlsreaktion i samband med fysiskt arbetstest jämfört med dem som erhöll enbart heparin [53].

## **Komplikationer vid trombolysbehandling av lungemboli**

Ett ökat antal större blödningar förekommer även vid trombolys av lungemboli, Tabell 7.

## **Sammanfattning**

Trombolysbehandling vid lungemboli förefaller ge en snabbare upplösning av embolierna än heparin. Detta gäller främst på kort sikt och kan inte påvisas efter flera dagar eller efter en vecka. En mindre studie talar för att trombolys vid massiv lungemboli och chock kan vara livräddande jämfört med enbart ofraktionerat heparin. Enstaka randomiserade

studier ger visst stöd för att även patienter med LE och högerkammardysfunktion trots stabil hämodynamik kan ha nytta av trombolys, vilket även stöds av några icke randomiserade studier [30,33,45], medan andra studier inte sett en sådan effekt [22]. Dessa icke RCT utgörs ofta av registerstudier som bör tolkas med stor försiktighet eftersom det föreligger risk för selektion av patienter.

## **Komplikationer vid trombolys av DVT och lungemboli**

Vid trombolys av lungemboli är andelen allvarlig blödning cirka 16 procent (34/220) i trombolysgruppen och drygt 8 procent (17/204) i heparingruppen, Tabell 4. Vid all trombolysbehandling finns det en ökad risk för intrakraniell blödning, Tabell 4. I de studier vi granskat uppkom fyra intrakraniella blödningar hos 685 trombolysbehandlade patienter varav en fatal. En fatal intrakraniell blödning inträffade bland 545 patienter som fick heparin.

Även om studierna inte tillåter att påvisa dödlighetsskillnader fann vi 24 (3,7 procent) lungembolirecidiv bland 643 trombolysbehandlade DVT och LE och 32 (7,5 procent) recidiv bland 429 heparinbehandlade (OR 2,1; 1,2 till 3,6), Tabell 8. Död i lungembolirecidiv inträffade hos en patient (0,2 procent) vid trombolys av en LE, medan övriga 11 (2,6 procent) inträffade bland de heparinbehandlade (tre behandlade för DVT och åtta vid behandling av LE). Detta kan tala för att trombolysbehandling vid LE har större förutsättningar att minska andelen fatal LE jämfört med heparinbehandling. En tillräckligt stor studie skulle möjligen, om dessa siffror speglar verkligheten, kunna påvisa en lägre dödlighet med trombolys om vi kunde riskstratifiera våra LE bättre, dvs beskriva vilka patienter med LE som löper störst risk att drabbas av fatal utgång [28].

## **Sammanfattning**

Sammanfattningsvis finns således visst stöd för att använda trombolys vid lungemboli hos patienter med instabil hämodynamik i form av hypotension eller tecken på nedsatt generell vävnadsperfusion.

Vi behöver ytterligare studier som studerar trombolys vid högerkammar-dysfunktion och stabil hämodynamik. Trombolys av dessa patienter är fortfarande kontroversiell, men nya studier ger visst stöd för att trombolys kan ha prognostisk betydelse även för dessa patienter.

## Lokal trombolys vid DVT

Trombolys har i icke randomiserade studier givits distalt i en fotryggsven (regional trombolys) eller via kateter direkt i det trombotiserade vensegmentet. Det finns en studie som jämfört t-PA respektive urokinas givet regionalt med streptokinas, urokinas respektive heparin givet som intravenös infusion i armen. Man kunde i den studien inte se några fördelar med en regional administrering av trombolys [51].

## Kateterbaserad intratrombotisk trombolys

Motivet för kateterbaserad trombolys är att många av nackdelarna med systemisk trombolys teoretiskt sett skulle kunna övervinnas om den trombolysiska substansen infunderas direkt i de trombotiserade venerna i analogi med de positiva erfarenheterna på artärsidan [7,43]. Den trombolysiska substansen skulle därigenom lättare nå hela trombosen, speciellt vid helt ockluderande tromber. Doserna skulle möjligen kunna reduceras och terapidurationen lättare kunna styras genom upprepade flebografier via redan inlagd kateter. Bakomliggande kärlobstruktioner eller kvarvarande icke lyserbara tromber kan behandlas med ballongdilatation (PTA=perkutan transluminal angioplastik) och stentinläggning. Metoden kräver stora insatser av ett interventionellt team och övervakning, ofta under ett par dygn. Efter trombolysen används oftast antikoagulantia i sex månader om inga bestående riskfaktorer för retrombotisering föreligger.

Hittills rapporterade erfarenheter från kateterbaserad trombolys baseras till största delen på urokinas och amerikanska erfarenheter. En översiktsartikel har beskrivit de fallserier som publicerats fram till 1999 [20]. Man redovisar 15 studier med totalt 263 patienter som erhållit lokal trombolys pga trombos iliofemoralt eller i vena cava. Bland dessa patienter ansågs 221 (84 procent) ha erhållit en flebografiskt lyckad behandling.



Frekvensen var 88 procent hos de med DVT mindre än fyra veckor gammal och 60 procent om den var äldre än fyra veckor. Trettiofyra procent av patienterna erhöll kompletterande behandling med stent, 8 procent venös trombektomi, 5 procent arteriovenös fistel och 19 procent vena cavafilter. Transfusionskrävande blödningar noterades i 13 (4,9 procent) fall. Lungembolier rapporterades i endast två fall (0,8 procent), ingen dödlig. Ett procedurrelaterat dödsfall (hjärtinfarkt) rapporterades (0,4 procent). Data kommer inte från randomiserade studier och bör tolkas med stor försiktighet.

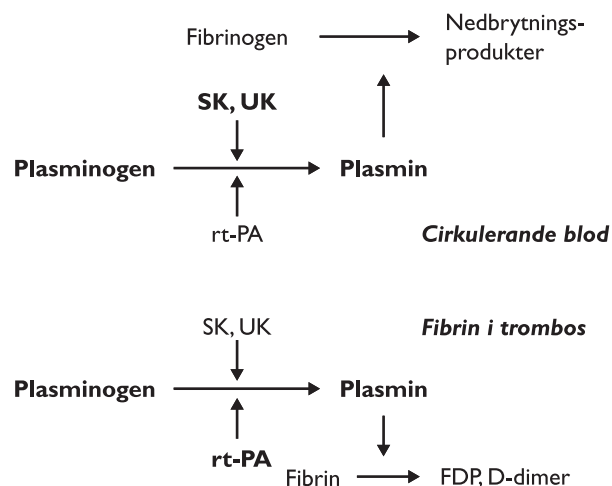
I ett amerikanskt multicenterregister insamlades prospektivt data från 63 centra och 473 patienter inkluderades [40]. Registret kan dock kritiseras för att man sannolikt kraftigt selekterat patienter eftersom inklusionstakten varit långsam (63 centra inkluderade endast 473 patienter på ett år). Dessutom förelåg kompletta uppföljningsdata på endast 287 patienter efter tio dagar. I genomsnitt gavs 7,8 miljoner IE urokinas (range 0,5–44 miljoner IE). Behandlingseffekten graderades efter trombolys kompletterad med stentbehandling i 35 procent av fallen. Man fick fullständig lyseffekt ("grad III") i 31 procent av fallen och i ytterligare 52 procent av fallen erhöles >50 procent effekt ("grad II"). En sammanlagd grad II+III-effekt sågs hos 84 och 88 procent av patienterna med akut ( $\leq 10$  dagar) samt 62 och 65 procent med kronisk ( $> 10$  dagar) femoropopliteal respektive iliofemoral trombos. Lyseffekten var således inte relaterad till trombosens lokalisering. Siffrorna för akut trombos var bättre än de man i randomiserade studier rapporterat för signifikant eller komplett lys efter heparinbehandling (4 procent) eller systemisk trombolys (45 procent) [9]. I vår systematiska genomgång fann vi cirka 60 procent signifikant eller total lys vid systemisk trombolys med streptokinas, Tabell 1.

Långtidseffekten avseende öppetstående kärl (primärt öppetstående) i multicenterregistret var efter 12 månader 64 procent för iliofemorala och 47 procent för femoropopliteala trombos. I patientgruppen med iliofemoral förstagångstrombos behandlad via kateterisering av ipsilaterala vena poplitea var 1 års primärt öppetstående vener 96 procent. Komplikationsfrekvensen i samband med behandlingen baserades på hela patientmaterialet, dvs 473 patienter. Större blödningskomplikationer

erhölls i 11 procent. De var i mer än en tredjedel av fallen relaterade till insticksstället. Man registrerade en fatal intrakraniell blödning, ett subduralhämatom och i sex fall uppkom lungemboli, varav en var fatal. Dödligheten var således 0,4 procent i hela materialet om 473 patienter. Några data rörande posttrombotiska besvär var inte studerade i detta register.

Kateterdirigerad trombolys har i enstaka fall använts framgångsrikt vid behandling av flegmasia cerulea dolens [10,25,42]. Vid hotande venöst gangrän har den venösa trombolysen kombinerats med ipsilateral arteriell infusion för att lösa upp tromber i perifera vener och venoler [10,62].

Sammanfattningsvis kan kateterbaserad trombolys med eller utan kompletterande terapi (t ex stent) på kort sikt uppvisa god effekt men resultaten baseras enbart på icke randomiserade studier med begränsat bevisvärde.



**Figur 1** Fibrinolys i cirkulerande blod och vid vävnadsbundet fibrin (i trombos). SK = streptokinas, UK = urokinas, FDP = fibrin nedbrytningsprodukter.

### **Förkortningar i tabeller**

AEÖ = absolut effektökning (i procentenheter)

AK = antikoagulation

AMI = akut hjärtinfarkt

ARR = absolut riskreduktion (i procentenheter)

ARÖ = absolut riskökning (i procentenheter)

CI = cardediac index

CV = cerebral insult

EA = ej angivet

EF = ejektionsfraktion

EKO = ekokardiografi

EVF = hematokrit

FF = förmaksflimmer

fib = fibrinogen

GI = gastrointestinal

HK = höger kammare

HK-dys = höger kammardysfunktion

HK-EF = höger kammares ejektionsfraktion

HK-kat = höger kammarkateterisering

HT = hypertoni

IC = intrakraniellt

ICB = interaktiv blödning

ICB = intracerebral blödning

ITT = intention-to-treat

LS = lungskintigrafi

M = massiv

mPAP = medelartärtryck i a pulm

NNH = number needed to harm

NNT = number needed to treat

PA = pulmonalisangiografi

PTS = posttrombotiska symtom

ref = referensvärde

Regional = infusion vi ven i foten i DVD-benet

ruk = kombinant uk

S = submassiv

skH = hög dos streptokinas

skL = låg dos streptokinas

sPAP = systolisk pulmonalisartärtryck vid EKO

tpk = trombocyter

TPR = total perifer resistens

UG = urogenital

US = ultraljud

VF = vänster förmak

**Tabell 1** Trombolyseffekt vid behandling av DVT med SK, UK, t-PA och heparin – korttidsuppföljning.

<b>Studier</b>	<b>Signifikant lys</b>	<b>Signifikant lys</b>
<b>DVT</b>	<b>SK n/n (%)</b>	<b>Heparin n/n (%)</b>
Arnesen 1978 [5]	15/21 (71)	5/21 (24)
Elliot 1979 [13]	17/26 (65)	0/25 (0)
Kakkar 1969 [29]	7/10 (70)	2/10 (20)
Porter 1975 [44]	13/24 (54)	8/26 (31)
Robertson 1968 [46]	5/8 (63)	1/8 (13)
Robertson 1970 [47]	5/9 (56)	1/7 (14)
Schweizer 2000 [51]	27/50 (54)	3/50 (6)
Tsapogas 1973 [57]	10/19 (53)	1/15 (7)
<b>Totalt</b>	<b>99/167 (59)</b>	<b>21/162 (13)</b>
<b>DVT</b>	<b>UK n/n (%)</b>	<b>Heparin n/n (%)</b>
Goldhaber 1996 [19]	1/8 (13)	1/9 (11)
Kiil 1981 [31]	1/11 (9)	1/9 (11)
Schweizer 2000 [51]	19/50 (38) iv DVT-ben	3/50 (6)
Schweizer 2000 [51]	27/50 (54) iv arm	se ovan
<b>Totalt</b>	<b>48/119 (40)</b>	<b>5/68 (7)</b>
<b>DVT</b>	<b>t-PA n/n (%)</b>	<b>Heparin n/n (%)</b>
Goldhaber 1990 (a) [15]	10/36 (28) (t-PA)	0/12 (0)
Goldhaber 1990 (b) [15]	5/17 (29) (t-PA+Hep)	–
Schweizer 2000 [51]	17/50 (34) t-PA iv DVT-ben	3/50 (6)
Turpie 1990 (Fas 1) [58]	7/12 (58)	0/12 (0)
Turpie 1990 (Fas 2) [58]	6/29 (21)	2/30 (7)
Verhaeghe 1989 [60]	24–34% (score regress)	3% (score regress)
<b>Totalt</b>	<b>45/144 (31)</b>	<b>5/104 (5)</b>

**Tabell 2** Trombolyseffekt vid behandling av DVT med SK, UK och t-PA  
– korttidsuppföljning.

<b>Studier</b>	<b>Lysgrad (vensegment)</b>	<b>Lysgrad (vensegment)</b>
<b>DVT</b>	<b>SK ultrahög dos n/n (%)</b>	<b>SK normal dos n/n (%)</b>
Heinrich 1998 [23]	132/281 (47)	81/279 (29)
	<b>Lysgrad (&gt;50%)</b>	<b>Lysgrad (&gt;50%)</b>
<b>DVT</b>	<b>SK normal dos n/n (%)</b>	<b>SK låg dos n/n (%)</b>
Schulman 1984 [49]	15/35 (43)	11/36 (31)
	<b>Lysgrad (&gt;50%)</b>	<b>Lysgrad (&gt;50%)</b>
<b>DVT</b>	<b>t-PA låg dos n/n (%)</b>	<b>t-PA hög dos n/n (%)</b>
Bounameaux 1992 [8]	1/14 (7)	1/15 (7)
<b>DVT</b>	<b>t-PA iv ben n/n (%)</b>	<b>UK n/n (%)</b>
Schweizer 2000 [51]	17/50 (34)	19/50 (38)
<b>DVT</b>	<b>SK n/n (%)</b>	<b>UK (låg+hög dos) n/n (%)</b>
Schweizer 2000 [51]	27/50 (54)	27/50 (54)
van de Loo 1983 [59]	2/10 (20)	4/21 (19)
<b>Totalt</b>	<b>29/60 (48)</b>	<b>31/71 (44)</b>

**Tabell 3** Posttrombotiska förändringar vid DVT – klinisk bedömning DVT – långtidsuppföljning.

<b>Studier</b>	<b>PTS</b>	<b>PTS</b>	<b>PTS</b>	<b>Uppföljningstid</b>
<b>DVT</b>	<b>SK n/n (%)</b>	<b>UK n/n (%)</b>	<b>Heparin n/n (%)</b>	<b>Mån (range)</b>
Arnesen 1982 [6]	4/17 (24)		12/18 (67)	77 mån (42–102)
Common 1976 [11]	5/15 (33)		6/12 (50)	7 mån (4–18)
Elliot 1979 [13]	8/20 (40)		18/20 (90)	19 mån (6–33)
Schulman 1986 [50]	11/18 (61)		11/17 (65)	60 mån (2–108)
Schweizer 2000 [51]	23/50 (46)	32/50 (64)	41/50 (82)	12 mån
<b>Totalt</b>	<b>51/120 (43)</b>		<b>88/117 (75)</b>	
<b>DVT</b>	<b>t-PA (regional) n/n (%)</b>	<b>UK regional n/n (%)</b>	<b>Heparin n/n (%)</b>	<b>Mån</b>
Schweizer 2000 [51]	39/50 (78)	37/50 (74)	41/50 (82)	12 mån

**Tabell 4** Större blödningar och ICB vid trombolysbehandling (SK, UK, t-PA) och heparinbehandling – DVT och lungemboli.

Studier	Blödning	Blödning	ICB Trombolys	ICB Heparin	ICB Fatala
<b>DVT</b>	<b>SK n/n (%)</b>	<b>Heparin n/n (%)</b>	<b>SK n/n (%)</b>	<b>Heparin n/n (%)</b>	
Arnesen 1978 [5]	2/21 (10)	2/21 (10)	0/21	0/21	
Elliot 1979 [13]	2/26 (8)	0/25 (0)	0/26	0/25	
Kakkar 1969 [29]	3/10 (30)	2/10 (20)	0/10	0/10	
Porter 1975 [44]	4/26 (17)	1/26 (4)	0/26	0/26	
Robertson 1968 [46]	2/8 (25)	1/8 (13)	0/8	1/8 (13)	fatal (hep)
Robertson 1970 [47]	0/17	0/7	0/17	0/7	
Schweizer 2000 [51]	5/50 (10)	0/50 (0)	0/50	0/50	
Tsapogas 1973 [57]	4/19 (21)	0/15 (0)	0/19	0/15	
<b>Totalt</b>	<b>22/177 (12)</b>	<b>6/162 (3)</b>	<b>0/177</b>	<b>1/162 (0,6)</b>	
<b>DVT</b>	<b>UK n/n (%)</b>	<b>Heparin n/n (%)</b>	<b>UK n/n (%)</b>	<b>Heparin n/n (%)</b>	
Goldhaber 1996 [19]	0/8 (0)	1/9 (11)	0/8	0/9	
Kiil 1981 [31]	0/11 (0)	1/9 (0)	0/11	0/9	
Schweizer 2000 [51]	1/50 (2)	0/50 (0)	0/50	0/50 (0)	
Schweizer 2000 [51]	4/50 (8)	ingår ovan	0/50	ingår ovan	
<b>Totalt</b>	<b>5/119 (4)</b>	<b>2/68 (2)</b>	<b>0/119</b>	<b>0/68</b>	
<b>DVT</b>	<b>t-PA n/n (%)</b>	<b>Heparin n/n (%)</b>	<b>t-PA n/n (%)</b>	<b>Heparin n/n (%)</b>	
Goldhaber 1990 [15]	1/53 (3)	0/12 (0)	1/53	0/12	
Schweizer 2000 [51]	2/50 (4)	ingår ovan	0/50	0/50	
Turpie 1990 (Fas 1) [58]	1/12 (8)	1/12 (8)	0/12	0/12	
Turpie 1990 (Fas 2) [58]	0/29 (0)	1/30 (3)	0/29	0/30	
Verhaeghe 1989 [60]	8/25 (32)	0/7 (0)	0/25	0/7	
<b>Totalt</b>	<b>12/169 (7)</b>	<b>2/61 (3)</b>	<b>1/169 (0,6)</b>	<b>0/111</b>	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 4** fortsättning

<b>Studier</b>	<b>Blödning</b>	<b>Blödning</b>	<b>ICB Trombolys</b>	<b>ICB Heparin</b>	<b>ICB Fatala</b>
<b>Lungemboli</b>	<b>SK n/n (%)</b>	<b>Heparin n/n (%)</b>	<b>SK n/n (%)</b>	<b>Heparin n/n (%)</b>	
UPET 1970 (UK) [1]	22/82 (27)	11/78 (14)	1/82	0/78	
Jerjes-Sanchez 1995 [27]	0/4	0/4	0/4	0/4	
Ly 1978 [35]	4/14 (29)	2/11 (18)	0/14	0/11	
Tibbut 1974 [56]	1/12 (15)	1/11 (9)	0/12	0/11	
<b>Totalt</b>	<b>27/112 (24)</b>	<b>14/104 (13)</b>	<b>1/112 (0,9)</b>	<b>0/104</b>	
<b>Lungemboli</b>	<b>t-PA n/n (%)</b>	<b>Heparin n/n (%)</b>	<b>t-PA n/n (%)</b>	<b>Heparin n/n (%)</b>	
PIOPED 1990 [4]	1/9 (11)	0/4 (0)	0/9	0/4	
Dalla-Volta 1992 [12]	3/20 (15)	2/16 (13)	1/20	0/16	fatal (t-PA)
Goldhaber 1993 [17]	3/46 (7)	1/55 (2)	1/46	0/55	
Levine 1990 [34]	0/33	0/25	0/33	0/25	
<b>Totalt</b>	<b>7/108 (6)</b>	<b>3/100 (3)</b>	<b>2/108 (1,9)</b>	<b>0/100</b>	1 hep/1 t-PA
<b>Alla studier totalt</b>	<b>73/685 (11)</b>	<b>27/495 (5)</b>	<b>4/685 (0,6)</b>	<b>1/545 (0,2)</b>	



**Tabell 5** Större blödningar vid behandling av DVT med SK, UK och t-PA  
– Korttidsuppföljning.

<b>Studier</b>	<b>Blödning (inkl mindre)</b>	<b>Blödning (inkl mindre)</b>
<b>DVT</b>	<b>SK ultrahög dos n/n (%)</b>	<b>SK normal dos n/n (%)</b>
Heinrich 1998 [23]	19/77 (25) Blödning (större)	34/79 (43) Blödning (större)
<b>DVT</b>	<b>SK normal dos n/n (%)</b>	<b>SK låg dos n/n (%)</b>
Schulman 1984 [49]	4/39 (10) Blödning (större)	6/41 (15) Blödning (större)
<b>DVT</b>	<b>t-PA låg dos n/n (%)</b>	<b>t-PA hög dos n/n (%)</b>
Bounameaux 1992 [8]	2/15 (13)	5/17 (29)
<b>DVT</b>	<b>t-PA n/n (%)</b>	<b>UK n/n (%)</b>
Schweizer 2000 [51]	1/23 (4)	1/23 (4)
<b>DVT</b>	<b>SK n/n (%)</b>	<b>UK (låg+hög dos) n/n (%)</b>
Schweizer 2000 [51]	5/50 (10)	4/50 (8)
van de Loo 1983 [59]	1/10 (10)	0/21 (0)

**Tabell 6** Trombolyseffekt vid behandling av LE med SK, UK, t-PA och heparin – korttidsuppföljning.

Studier	Lyseffekt	Lyseffekt	Lyseffektmått
<b>LE</b>	<b>SK n/n (%)</b>	<b>Heparin n/n (%)</b>	
UPET 1970 (UK) [1]	30/57 (53)	5/57 (9)	PA lys > måttlig 24 t
Jerjes-Sanchez 1995 [27]	67% (4 överlevde)	3% (4 dog)	sPAP regress
Ly 1978 [35]	52%	21%	PA score regress 72 t
Tibbut 1974 [56]	61%	15%	PA score regress 72 t
<b>LE</b>	<b>t-PA n/n (%)</b>	<b>Heparin n/n (%)</b>	
PIOPED 1990 [4]	51%	0%	skint regress 7 d
Dalla-Volta 1992 [12]	29%	11%	mPAP regress 2 t
Goldhaber 1993 [17]	16/46 (35)	8/55 (15)	bättre HK rörlighet 24 t
Levine 1990 [34]	11/33 (33)	3/25 (12)	skint regress 24 t
<b>LE</b>	<b>SK n/n (%)</b>	<b>UK n/n (%)</b>	
USPET 1974 [2]	19%	20–29%	skint regress 24 t
<b>(UK hög vs låg dos)</b>	<b>UK hög dos n/n (%)</b>	<b>UK låg dos n/n (%)</b>	
UKEP 1987 [3]	20%	26%	Miller index regress 24 t
<b>LE</b>	<b>t-PA n/n (%)</b>	<b>UK n/n (%)</b>	
Goldhaber 1988 [14]	18/22 (82)	11/23 (48)	PA lys 2 t
Goldhaber 1992 [16]	79%	67%	PA score 2 t
Meyer 1992 [41]	36%	18%	TPR regress 2 t
<b>LE</b>	<b>t-PA (%)</b>	<b>SK (%)</b>	
Meneveau 1997 [38]	66%	41%	Förbättring av HK-EF 12 t
Meneveau 1998 [39]	34%	21%	TPR regress 1 t
<b>LE</b>	<b>t-PA (%)</b>	<b>t-PA bolus n/n (%)</b>	
Goldhaber 1994 [18]	9/13 (69)	23/34(68) ns	PA förbättring 2 t
Sors 1994 [54]	36%	29% ns	TPR regress 1 t

**Tabell 7** Större blödningar vid behandling av LE med SK, UK, t-PA och heparin – korttidsuppföljning.

<b>Studier</b>	<b>Blödning</b>	<b>Blödning</b>
<b>LE</b>	<b>SK</b> <b>n/n (%)</b>	<b>UK</b> <b>n/n (%)</b>
USPET 1974 [2]	10/54 (19)	17/113 (15)
<b>(UK hög vs låg dos)</b>	<b>UK hög dos</b> <b>n/n (%)</b>	<b>UK låg dos</b> <b>n/n (%)</b>
UKEP 1987 [3]	14/62 (23)	11/67 (16)
<b>LE</b>	<b>t-PA</b> <b>n/n (%)</b>	<b>UK</b> <b>n/n (%)</b>
Goldhaber 1988 [14]	5/22 (23)	1/23 (4)
Goldhaber 1992 [16]	6/44 (14)	5/46 (11)
Meyer 1992 [41]	14/34 (41)	18/29 (62)
<b>LE</b>	<b>t-PA</b> <b>n/n (%)</b>	<b>SK</b> <b>n/n (%)</b>
Meneveau 1997 [38]	4/25 (16)	3/25 (12)
Meneveau 1998 [39]	5/23 (22)	3/43 (7)
<b>LE</b>	<b>t-PA</b> <b>n/n (%)</b>	<b>t-PA bolus</b> <b>n/n (%)</b>
Goldhaber 1994 [18]	6/27 (22)	8/60 (13) ns
Sors 1994 [54]	1/17 (6)	3/36 (8) ns

**Tabell 8** Icke-fatala och fatala lungembolirecidiv vid trombolys- vs heparinbehandling – DVT och LE.

Studier	LE recidiv Trombolys	LE recidiv Heparin	LE recidiv Fatala
<b>DVT</b>	<b>SK n/n (%)</b>	<b>Heparin n/n (%)</b>	
Arnesen 1978 [5]	1/21 (5)	0/21	
Elliot 1979 [13]	1/23 (4)	2/25 (8)	2 fatala (heparin)
Kakkar 1969 [29]	0/10	1/10 (10)	1 fatal (heparin)
Porter 1975 [44]	0/26	0/26	
Robertson 1968 [46]	0/8	0/8	
Robertson 1970 [47]	NA	NA	
Schweizer 2000 [51]	5/50	0/50	
Tsapogas 1973 [57]	0/19	1/15 (7)	
<b>Totalt</b>	<b>7/157 (5)</b>	<b>4/155 (3)</b>	
<b>DVT</b>	<b>UK n/n (%)</b>	<b>Heparin n/n (%)</b>	
Goldhaber 1996 [19]	0/8	0/9	
Kiil 1981 [31]	0/11	0/9	
Schweizer 2000 [51]	4/50	ingår ovan	
Schweizer 2000 [51]	0/50	ingår ovan	
<b>Totalt</b>	<b>4/119 (3)</b>	<b>0/18</b>	
<b>DVT</b>	<b>t-PA n/n (%)</b>	<b>Heparin n/n (%)</b>	
Goldhaber 1990 [15]	0/53	0/12	
Schweizer 2000 [51]	0/50	ingår ovan	
Turpie 1990 (Fas 1) [58]	0/12	0/12	
Turpie 1990 (Fas 2) [58]	0/29	0/30	
Verhaeghe 1989 [60]	0/25	0/7	
<b>Totalt</b>	<b>0/169</b>	<b>0/61</b>	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 8** fortsättning

<b>Studier</b>	<b>LE recidiv Trombolys</b>	<b>LE recidiv Heparin</b>	<b>LE recidiv Fatala</b>
<b>Lungemboli</b>	<b>SK n/n (%)</b>	<b>Heparin n/n (%)</b>	
UPET 1970 (UK) [1]	12/82 (15)	15/78 (19)	1 fatal (trombolys)
Jerjes-Sanchez 1995 [27]	0/4	4/4 (100)	4 fatala (heparin)
Ly 1978 [35]	EA	EA	
Tibbut 1974 [56]	0/13	1/17 (6)	1 fatal (heparin)
<b>Totalt</b>	<b>12/99 (12)</b>	<b>20/99 (20)</b>	
<b>Lungemboli</b>	<b>t-PA n/n (%)</b>	<b>Heparin n/n (%)</b>	
PIOPED 1990 [4]	EA	EA	
Dalla-Volta 1992 [12]	1/20 (5)	3/16 (19)	1 fatal (heparin)
Goldhaber 1993 [17]	0/46	5/55 (9)	2 fatala (heparin)
Levine 1990 [34]	0/33	0/25	
<b>Totalt</b>	<b>1/99 (1)</b>	<b>8/96 (8)</b>	
<b>Alla studier totalt</b>	<b>24/643 (3,7)</b>	<b>32/429 (7,5)</b>	
<b>Fatal LE recidiv</b>	<b>1/643 (0,2)</b>	<b>11/429 (2,6)</b>	1 trombolys/11 hep

**Tabell 9** DVT – korttidsuppföljning – trombolys vs heparin.

Författare År	Indikation Metod	Population	Exklusion	Behandling (n)
Arnesen 1978 [5]	Prox ≥poplitea Flebo	Ålder: ≤70 hep: 51 (19–72) sk: 48 (13–70) M/K: 27/15 Symtom: <5 d	Blödningsbenägenhet större kir <7 d blödn fr GI/UG recent CVI HT DBT ≥120 retinopati gr 3–4 njur/leverinsuff graviditet, cancer	sk: 250 000 E/20 min + 1 x 10 <sup>5</sup> E/t x 72–90 t (21) hep: 15 000 E/d + 20–50 000/d x 72–90 t (21)
Elliot 1979 [13]	Prox bilat arm/ben flebo	Ålder: hep: 51 sk: 48 M/K: 17/34 Symtom: <8 d	kir <7 d, neurokir <2 mån graviditet/mens haemorrhagisk diathes DBT ≥110 susp.blödning CVI <6 mån streptokockinf. SK-beh <6 mån Njur/leverinsuff	sk: 6 x 10 <sup>5</sup> E/30 min + 1 x 10 <sup>5</sup> /t x 72 t (26) hep: 10 000 E + 40 000/d APTT 2,5–3 ref (25) 5–6 d beh
Goldhaber 1996 [19]	Prox arm/ben flebo ultraljud MRI (arm)	Ålder: 18+ Symtom: <14 d M/K: 6/11	inkraniell sjuk, kron blödn, GI-blödn <1 år, UG-blödn <1 mån, HT, 180/110, EVF <25, tpk <100, graviditet, hematuri/Fhb	ruk: 250 000 E/5 min + 750 000 E/25 min x 3 beh (8) hep: 5–10 000 E iv + infusion (9) APTT: 60–80 s, INR 2–3 hep efter uk
Kakkar 1969 [29]	Prox ben flebo	Ålder: sk: 50 hep: 58 M/K: 8/12 Symtom: <96 t	op <3 d, magsår DBT >100	sk: 500 000 E/30 min + 9 x 1 x 10 <sup>5</sup> /6 t (10) hep: 10 000 E/5 min + 10–15 000/6 t (10) 5–6 d beh

Metod Effektmått	Resultat	Blödning	Död	Kommentarer
Flebo 3–6 d Venscore 0 – inte DVT 5 – total ockl	"signifikant" lys: sk: 15/21(71%) hep: 5/21 (24%) AEÖ 47 NNT 3 OR 8,0 (2,0; 32)	"blödning (transf.)" sk: 2/21 (10%) hep: 2/21 (10%)		3 pt med flebo efter >6 d random numbers
Flebo 5 d	Lys >80%: sk: 17/26 (65%) hep: 0/25 (0%) AEÖ 65 NNT 2	"major" blödning: sk: 2/26 (8%) hep: 0/25 (0%) ARÖ 8% NNH 13	fatal LE: 0 pt <7 d 2 pt <7 d	2 armdvt bland sk 3 sk avbröt tidigt pga blödning (2) och feber (1)
Lys e 48–72 t	>50% lys: uk: 1/8 (13%) hep: 1/9 (11%)	0/8 1/9 (11%)	2 arm DVT	
Flebo 5–6 d	Total lys: sk: 7/10 (70%) hep: 3/10 (30%) AEÖ 40 OR 5,4 (0,8; 37)	sk: 3/10 (30%) hep: 2/10 (20%) ARÖ 10 NNH 10 OR 1,7 (0,2; 13)	1 fatal LE (hep)	e 36 t beh

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 9** fortsättning

<b>Författare År</b>	<b>Indikation Metod</b>	<b>Population</b>	<b>Exklusion</b>	<b>Behandling (n)</b>
Kiil 1981 [31]	Prox ben flebo	Ålder: uk hep: median 66 hep: 67 Symtom: <72 t M/K: uk hep: 7/4 hep: 7/2	ER	uk: 200 000 E/24 t (iv fot) + hep 6 d (11) hep: 15 000 E iv + 40 000 E/24 t x 6 d (8)
Porter 1975 [44]	Prox arm/ben flebo	Ålder: 18+ hep: 55 år median sk: 62 år M/K: 32/17 Symtom: <3 d: 13 hep/ 18 sk 4–14 d: 13 hep/15 sk	DBT >120, aktivt ulcus, blödn. benägenhet, svår allergi, större op <7 d streptokock infektion	sk: 250 000 E/30 min + 1 x 10 <sup>5</sup> E/t x 72 t (23) hep: 150 E/kg + infusion APTT 2–2,5 x ref (26)
Robertson 1968 [46]	Prox ben flebo	Ålder: sk: 40–80+ hep: 40–80+ Symtom: <96 t M/K: 9/7	ER	sk: 2 x TID/90 min + 1 x 10 <sup>5</sup> E/t x 22,5 t (8) hep: 50 000 E/24 t + 25 000 E x 2 sc 2 d + 12 500 E x 2 sc 3 d + 12 500 E x 1 sc (8)
Robertson 1970 [47]	Prox ben flebo	Ålder: sk: 28–79 hep: 28–79 Symtom: <96 t	ER	sk: 2 x TID/90 min + 1 x 10 <sup>5</sup> E/t x 70,5 t (9) hep: 7 500 E iv/90 min + hep infusion x 70 1/2 t (8)
Schulman 1986 [50]	Distal ben flebo	Ålder: hep: 50 (29–74) skL: 50 26–69) M/K: 16/20 Symtom: <7 d: hep: 3,5 d SkL: 3,0 d	NIH consensus 1980 inte tid DVT i samma ben	skL: 50 000 E/15 min + 1 x 10 <sup>5</sup> E + 5 000 hep/ 12 h (17) hep: 5 000 E + 30 000 E/d APTT 2–3 ref



Metod Effektmått	Resultat	Blödning	Död	Kommentarer
Flebo e 6 d lysgrad: regress oförändrad sämre	Regress: uk: 1/11 (9%) hep: 1/9 (11%)	uk: 0/11 hep: 1/9 (11%)		
Flebo 72–96 t 4–12 mån Gr1 total ockl Gr2 partiell ockl Gr3 partiell rekan Gr4 total rekan	Gr 3+4 d 10: sk: 13/24 (54%) hep: 8/26 (31%) AEÖ 23 OR 2,7 (0,8; 8,5)	sk: 4/26 (17%) hep: 1/26 (4%) ARÖ 13 OR 4,5 (0,5; 44)	sk: 1/23 d 4 (ICB) hep: 0/26	
Flebo 5–6 d lysgrad: god måttlig dålig	God lys: sk: 5/8 (63%) hep: 1/8 (13%) AEÖ 50 OR 12 (0,9; 148)	sk: 2/8 (25%) hep: 1/8 (13%) ARÖ 12 OR 2,3 (0,2; 33)	1 ICB (hep)	Haft stroke 3 mån tid
Flebo 5–6 d lysgrad: god måttlig dålig	God lys: sk: 5/9 (56%) hep: 1/7 (14%) AEÖ 46 OR: 7,5 (0,6; 91)	ER		
Flebo 7 d Marder score (max 40)	Score för beh: skL: 9,4 hep: 8,4 score efter beh: hep: 5,9 (ns) skL: 8,4 (p<0,01)	Major: 3/17 (18%) 1/19 (5%) ARÖ 12 OR 3,9 (0,4; 41)		

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 9** fortsättning

<b>Författare År</b>	<b>Indikation Metod</b>	<b>Population</b>	<b>Exklusion</b>	<b>Behandling (n)</b>
Schweizer 2000 [51]	Prox ben flebo ultraljud	Ålder: t-PA: iv ben 40 (a) uk: iv ben 39 (b) uk: iv arm 41 (c) sk: iv arm 37 (d) hep: 41 (e) Symtom: <9 d	blödn, inflam tarmsjkd, pankreatit, op <3 mån i.m. inj <10 d, HTretinopati diab, tid cerebral sjkd, cancer, krea >350, leversvikt, graviditet/ partus <20 d	a) 20 mg t-PA/4 t/d x 4–7 d (50) b) uk: 100 000 E/t x max 7 d (50) c) uk: 5 milj E/4 t/d x max 7 d (50) d) sk: 3 milj E/6 t/d x max 7 d (50) e) hep: 1 000 E/t max 7 d (50) APTT: 2–3 x normal kompressionsbeh gr 2 alla pat
Tsapogas 1973 [57]	Prox ben flebo	Ålder: sk: 57 hep: 57 Symtom: <5 d M/K: 29/5	DBT >120, aktivt ulcus, blödn. benägenhet, svår allergi, större op <7 d streptokock infektion	sk: TID/30 min + 100 000 E/t x 48–72 t (19) hep: 7 000 iv + 1 500 E/t i 7 d (15)

Metod Effektmått	Resultat	Blödning	Död	Kommentarer
Flebo 7 d ultraljud 7 d lysgrad ≥50% lys	a) 17 (34%) b) 19 (38%) c) 27 (54%) d) 27 (54%) e) 3 (6%)	a) 2 b) 1 c) 4 d) 5 e) 0	inga fatala i ngn grupp	LE: a) 0 b) 0 c) 4 d) 5 e) 0
Flebo dagl	>75% lys: sk: 10/19 (53%) hep: 1/15 (7%) AEÖ 46 NNT 3 OR 15,6 (1,7; 143)	sk: 4/19 (21%) hep: 0/15 (0%) ARÖ 21 NNH 5		1 LE recidiv (hep)

**Tabell 10** DVT – korttidsuppföljning olika trombolysstrategier x 5 dagar.

Författare År	Indikation Metod	Population	Exklusion	Behandling (n)
Bounameaux 1992 [8]	Prox ben 1:a DVT flebo	Ålder: 18–60 t-PA I: 30 (21–59) t-PA II: 29 (19–59) M/K: 9/22 Symtom: <7 d Marder score: Median (range) t-PA I: 18 (6–25) t-PA II: 18 (3–33)	Graviditet, aktiv blödn. Inkl. mens, blödn.tendens ASA <6 d, t <sub>pk</sub> <80, aktuell cancer el. systemsjkd FF m dilat. VF diabetes- retinopati, krea >200, PK <50%, fib <1 g/L, neurokir, thoracotomi återupplivning, CVI AMI m. Aneurysm, GI-ulcus, >165/95, jug. el. subclavia- kateter, sista 2 v: kir, artärpunktion tid trombolys	5 mg + 0,25 mg/kg/ 24 t x 3–7 d (15) 5 mg + 0,50 mg/kg/ 24 t x 3–7 d (17) alla fick iv hep 5 000 E + 1 000 E/t
Goldhaber 1990 [15]	Prox ben flebo	Ålder: 18–74 t-PA: 52 t-PA + hep: 48 hep: 48 M/K: 44/21 Symtom: <14 d	Större blödning kron blödn.- benägenhet, stroke, skalltrauma, spinaltrauma <3 mån GI o GU blödning <4 v trauma, större kir <14 d DBT >100 svår lever/njurinsuff. warfarin, t <sub>pk</sub> <100 graviditet, lactation allergi kontrast	t-PA: 0,05 mg/kg/t x 24 t max 150 mg (36) t-PA + hep (17) hep: bolus 100 E/kg + 1 000 E/t x 24 t (12)
Heinrich 1998 [23]	Prox ben 1:a DVT flebo	Ålder: 18–65 u <sub>hsk</sub> : 51 M/K: 102/54 Symtom: <14 d	Kontraindik. För lys tid sk ≤12 mån aktuell LE som kräver behandling	GrA: 250 000 E/30 min + 1,5 milj E/t x 6 t x 2 d (77) GrB: 250 000 E/30 min + 1 x 10 <sup>5</sup> E/t x 5 d (79) Given mängd sk: GrA: 24,4 milj E sk GrB: 8,6 milj E sk

Metod Effektmått	Resultat	Blödning	Död	Kommentarer
Flebo 24 t efter infusion  lysgrad: A: fullst. rekan. B: partiell-fempop C: partiell >1/3 D: oförändrat E: progress	lys A+B t-PA I: 1/14 (7%) t-PA II: 1/15 (7%)	större 2/15 (13%) 5/17 (29%) ARÖ 16 OR 0,4 (0,1; 2,3)	0	Avbruten studie i förtid pga dålig effekt
Flebo 24–72 t  (p=0,04) jmf m t-PA	fullst + partiell lys t-PA: 10/36 (28%) t-PA/hep: 5/17 (29%) hep: 0/12 AEÖ 28	1 ICB	0 0 0	ITT-analyser 1 random. till hep fick t-PA 1 random. till t-PA fick hep studien bröts i förtid, ändrades
Flebo GrA: e 72 t (64) GrB: e 5 d (69)  IFP-score reduktion Vensegment	Fullständig lys: GrA: 47% GrB: 30% (p=0,007) AEÖ 17 NNT 6	GrA: 19/77 (25%) GrB: 34/79 (43%) ARÖ 18 NNH 6 OR 0,4 (0,2; 0,9)	0	GrA: 1 LE GrB: 2 LE

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 10** fortsättning

Författare År	Indikation Metod	Population	Exklusion	Behandling (n)
Schulman 1984 [49]	Prox ben Flebo	Ålder: skH: 54 (19–79) skL: 53 (17–75) M/K: 51/29 Symtom: ≤7 d Marder score: SkH: 26,7 SkL: 27,1	NIH consensus 1980 inte tid DVT i samma ben	skH (high dose): 250 000 E/30 min + 1 x 10 <sup>5</sup> E/t x max 7 d (39) skL (low dose): 50 000 E/15 min + 1 x 10 <sup>5</sup> E + 5 000 E hep/ 12 t x max 7 d (41)
Schweizer 2000 [51]	Prox ben	Alla grupper: 40±10 år Symtom: 6±2 d M/K: ca 20/30	VTE >9 d, tid DVT UG o GI-blödn., inflam. Tarmsjkd, pankreatit, op <3 mån im inj <10 d, HT, Diab retinop. Gr III–IV, Er sjukd, cancer, njur- o leversvikt, graviditet, förlossning inom 20 d	I: t-PA iv DVT-ben 20 mg/4 t/d x 4–7 d II: uk iv DVT-ben 100 000 E/t x max 7 d III: uk iv arm: bolus 5 milj E/4 t/d x max 7 d IV: sk iv arm: 3 milj E/ 6 t/d x max 7 d V: hep kontroll: 1 000 E/t APTT 2–3 x ref (250 varav 50 i varje grupp)

Metod Effektmått	Resultat	Blödning	Död	Kommentarer
Flebo ≤7 d Marder score (max 40)	≥50% lys: skH: 15/35 (43%) skL: 11/36 (31%) AEÖ 12 OR 1,7 (0,6; 4,5)	skH: 4/39 (10%) skH: 6/41 (15%) ARÖ 5 OR 0,7 (0,2; 2,6)	0 1 LE, 1 ICB	3 pt felaktigt inkl och exkl. från analyser
Flebo e 7 d	>50% lys: I: 17/50 (34%) II: 19/50 (38%) III: 27/50 (54%) IV: 27/50 (54%) V: 3/50 (6%) IV vs V: sk: 27/50 (54%) hep: 6/50 (6%) AEÖ 48 NNT 3 OR 8,6 (3,1; 234)	större 2 (4%) 1 (2%) 4 (8%) 5 (10%) 0 (%) IV vs V: sk: 5/50 (10%) hep: 0/50 (0%) ARÖ 10 NNT 10		Gr III: 4 LE Gr IV: 5 LE

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 10** fortsättning

Författare År	Indikation Metod	Population	Exklusion	Behandling (n)
Turpie 1990 [58]	Prox ben Flebo	Ålder: <75 Symtom: <7 d	Ökad blödn. benägenhet aktivt ulcus pågående blödn. CVI <2 mån Större kir, större trauma, graviditet, partus, organbiopsi, Kärlpunktion, alla <7 d	<b>Fas1:</b> 0,5 mg t-PA/kg/4 t + iv hep x 4 t (12) Placebo + iv hep x 4 t (12) <b>Fas2:</b> 0,5 mg t-PA/kg/8 t x 2 d (29) placebo + iv hep x 8 t x 2 d (30)  Placebo + hep 5 000 E + 30 000 E/d (42) APTT: 1,5–2  hep under t-PA-beh: Bolus 5 000 E + 30 000 E/ 24 t iv x 7–10 d
van de Loo 1983 [59]	Prox ben Flebo	Ålder: <75 Symtom: <7 d M/K: 15/16	ER	a) uk: 4 400 E/kg/ 10 min + 2 200 E/kg/t x 3 d (10) b) uk: 4 400 E/kg/ 10 min + 1 100 E/kg/t x 3 d (11) (12 t uk + 12 t hep per d) c) sk: 250 000 E/ 20 min + 1 x 10 <sup>5</sup> E/t x 3 d (10)
Verhaeghe 1989 [60]	Prox ben Flebo	Ålder: 22–74 Symtom: ≤10 d M/K: 15/6	Graviditet, större op <72 t, stroke <6 mån, skallskada <1 mån, DBT>120, lever- o njurinsuff, blödn. benägenhet	a) t-PA/8 t/d. dag 1: 100 mg, d 2: 50 mg (8) b) t-PA/8 t/d. dag 1: 50 mg, d 2: 50 mg (6) c) hep: 5 000 E iv + 1 000 E/t (7)



Metod Effektmått	Resultat	Blödning	Död	Kommentarer
Flebo e 24–48 t	<p><b>Fas1:</b> lys <math>\geq 50\%</math> (<math>p &lt; 0,002</math>): t-PA: 7/12 (58%) hep: 0/12 (0%) ingen lys: t-PA: 3/12 hep: 10/12</p> <p><b>Fas2:</b> lys <math>\geq 50\%</math> (ns): t-PA: 6/29 (21%) hep: 2/30 (7%) ingen lys: t-PA: 15/29 (52%) hep: 23/30 (77%)</p> <p><b>Fas 1+2</b> <math>\geq 50\%</math> lys: (ns) t-PA: 9/41 (22%) hep: 2/42 (5%) AEÖ 28</p>	2 overt blödning		Inte major
Flebo lysgrad <2/3 lys >1/3 lys $\geq 1/3$ lys	<p>&gt;1/3 lys</p> <p>a) 1/10 (10%) b) 3/11 (27%) c) 9 2/10 (20%)</p>	0 0 1/10 (10%)		
Flebo 48 t Marderscore	<p>Score regress (%)</p> <p>a) 24 b) 34 c) 3</p>		Inte redovisade per behgrupp	

**Tabell 11** Långtidsuppföljning trombolys vs heparin – A. klinisk utvärdering.

Författare År	Indikation Metod	Population	Exklusion	Behandling (n)
Arnesen 1982 [6]	Prox ≤poplitea Flebo	Ålder: ≤70 hep: 51 (19–72) sk: 48 (13–70) M/K: 27/15 Symtom: <5 d	Blödningstendens större kir <7 d blödn fr GI/UG nyligen CVI HT, DBT ≥120 Retinopati gr 3–4 (KW) njur/leverinsuff graviditet, cancer	sk: 250 000 E/20 min + 1 x 10 <sup>5</sup> E/t x 72–90 t (16) hep: 15 000 E + 20–50 000 E/t x 72–90 t (18)
Common 1976 [11]	Prox arm/ben Flebo	Ålder: 18+ hep: 55 (median) sk: 62 M/K: 32/17 Symtom: <14 d <3 d=13 hep/ 18 sk 4–14 d= 13 hep/18 sk	Graviditet, op <10 d GI ulcus, streptokockinf. aktiv tbc, karotisbiljud, CVI <6 mån, DBT >100, FF, retinopati, gr III, biopsi <14 d	sk: 250 000 E/30 min + 1 x 10 <sup>5</sup> E/t x 72 t (15) hep: 150 E/kg + infusion APTT 2–2,5 x ref (12)
Elliot 1979 [13]	Prox arm/ben Flebo	Ålder: hep: 51 sk: 48 M/K: 17/34 Symtom: <8 d	Kir <7 d, neurokir <2 mån graviditet/mens haemorrhagisk diates DBT ≥110 susp.blödning CVI <6 mån SK-beh <6 mån njur/leverinsuff streptokockinf.	sk: 6 x 10 <sup>5</sup> E/30 min + 1 x 10 <sup>5</sup> E/t x 72 t (26) hep: 10 000 E + 40 000 E/d (25) APTT: 2,5–3 x ref

Metod Effektmått	Resultat	Blödning	Död	Kommentarer
Klin uppföljn 76 mån (mean) 77 mån (mean)	Inte PTS symt: sk: 13/17 (77%) hep: 6/18 (33%) bensår: sk: 0, hep: 3  Posttromb symtom: sk: 4/17 (24%) hep: 12/18 (67%)			3 pts flebo efter >6 d random numbers 4 döda sk + 1 grav 3 döda hep: (1 LE)
Uppföljning range: 4–18 mån	Asymt ben sk: 10/15 (67%) hep: 6/12 (50%) ARR 17 (ns)			Se Porter 1975 uppföljning av samma studie
Lysgrad 5 d  80–100% (16) <80% (9)	Under 3 mån: asymt 16/17 (94%)  19 mån: 12 asymt 0 asymt 7/9 pt			2 armdvt bland sk 3 sk-pt avbröt tidigt pga blödn (2) o feber (1)  3 cancer + 1 lost 1 cancer + 1 lost

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 11** fortsättning

<b>Författare År</b>	<b>Indikation Metod</b>	<b>Population</b>	<b>Exklusion</b>	<b>Behandling (n)</b>
Schulman 1986 [50]	Distal Flebo	Ålder: hep: 50 (29–74) skL: 50 (26–29) M/K: 16/20 Symtom: <7 d Symtom (mean): hep: 4 d SkL: 3 d	NIH consensus 1980 inte tid DVT i samma ben	skL: 50 000 E/15 min + 1 x 10 <sup>5</sup> E + 5 000 hep/ 12 t (17) 5 000 E + 30 000 E/d (18) APTT: 2–3 x ref
Schweizer 2000 [51]	Prox ben	Alla grupper: 40±10 år Symtom: 6±2 d M/K: ca 20/30	VTE >9 d, tid DVT UG o GI blödn., inflam. tarmsjkd, pankreatit, op <3 mån im inj <10 d, HT, diab retinop. gr III–IV CVI, cancer, njur- o leversvikt, graviditet, förlossning inom 20 d	I: t-PA iv ben: 20 mg/ 4 t/d x 4–7 d II: uk iv ben: 100 000 E/t x max 7 d III: uk iv arm: bolus 5 milj E/4 t/d x max 7 d IV: sk iv arm: 3 milj E/t APTT: 2–3 x ref (250 varav 50 i varje grupp)

Metod Effektmått	Resultat	Blödning	Död	Kommentarer
Uppföljning (snitt) sk: 58 mån hep: 62 mån	Klin.score (max 19): sk: 1,6 (mean) hep: 1,4 (mean)  Inga symtom: 6/17 (35%) 7/18 (39%)			2 döda mesoteliom ruptur v iliaca inga venösa sår 0 lipodermato- skleros OBS distala DVT
PTS efter 12 mån efter symptomgrad Gr 1: inga Gr 2: lätta Gr 3: ödem Gr 4: ulcus	PTS: 3+4 I: 21 (42%) II: 22 (44%) III: 13 (26%) IV: 3 (6%) V: 20 (40%)  III el IV vs V: p<0,001			

**Tabell 11** Långtidsuppföljning trombolys vs heparin – B. flebografisk utvärdering.

Författare År	Indikation Metod	Population	Exklusion	Behandling (n)
Arnesen 1982 [6]	Prox ≤poplitea Flebo	Ålder: ≤70 hep: 51 (19–72) sk: 48 (13–70) M/K: 27/15 Symtom: <5 d	Blödningstendens större kir <7 d blödn fr GI/UG nyligen CVI HT, DBT ≥120 Retinopati gr 3–4 (KW) njur/leverinsuff graviditet, cancer	sk: 250 000 E/20 min + 1 x 10 <sup>5</sup> E/t x 72–90 t (16) hep: 15 000 E + 20–50 000 E/t x 72–90 t (18)
Common 1976 [11]	Prox arm/ben Flebo	Ålder: 18+ hep: 55 (median) sk: 62 M/K: 32/17 Symtom: <14 d <3 d= 13 hep/18 sk 4–14 d= 13 hep/15 sk	Graviditet, op <10 d GI ulcus, streptokockinf. aktiv tbc, karotisbiljud, CVI <6 mån, DBT >100, FF, retinopati, gr 3, biopsi <14 d	sk: 250 000 E/30 min + 1 x 10 <sup>5</sup> E/t x 72 t (15) hep: 150 E/kg + infusion APTT 2–2,5 x ref (12)
Elliot 1979 [13]	Prox bilat. arm/ben Flebo	Ålder: hep: 51 sk: 48 M/K: 17/34 Symtom: <8 d	Kir <7 d, neurokir <2 mån graviditet/mens haemorrhagisk diates DBT ≥110 susp.blödning CVI <6 mån streptokockinf. SK-beh <6 mån njur/leverinsuff	sk: 6 x 10 <sup>5</sup> E/30 min + 1 x 10 <sup>5</sup> E/t x 72 t (26) hep: 10 000 E + 40 000/d (25) APTT: 2,5–3 x ref
Schulman 1986 [50]	Distal Flebo	Ålder: hep: 50 (29–74) skL: 50 (26–29) M/K: 16/20 Symtom: <7 d Symtom (mean): hep: 3 d SkL: 3 d	NIH consensus 1980 inte tid DVT i samma ben	50 000 E/15 min + 1 x 10 <sup>5</sup> E + 5 000 hep/ 12 t (17) 5 000 E + 30 000 E/d (1) APTT: 2–3 x ref

Metod Effektmått	Resultat	Blödning	Död	Kommentarer
Flebo 76 mån 77 mån	Lätta PTS: sk: 2/16 (12%) hep: 6/18 (33%)  Svåra PTS: sk: 7/16 (24%) hep: 12/18 (67%) (sk: inkl 3 recidiv) (hep: inkl 2 recidiv)		4 döda sk + 1 grav 3 döda hep (1 PE)	3 pts flebo efter >6 d random numbers
Flebo 7 mån range: 4–18 mån	Normal flebo sk: 6/15 (40%) hep: 1/12 (8%) AEÖ 32 (ns)			Se Porter 1975 uppföljning av samma studie
Dag 5 lysgrad 80–100% (8) 100% (9) <80% (9)	Flebo 3 mån (n=20): 3/8 normala 8/9 normala 2 retrombos 1 lost  Flebo 19 mån rekanalisering		3 cancer + 1 lost 1 cancer + 1 lost	2 arm-DVT bland sk: 3 sk-pt avbröt tidigt pga blödn (2) o feber (1)
Flebo 1 + 12 mån Marderscore (max 40 enh)	1 mån: Marderscore (mean) hep: 2,4+2,6 skL: 2,0+2,8 (ns) 12 mån: hep: 2,1+2,5 skL: 0,9+1,8 (ns)	major: 1/19 (5%) 3/17 (18%)		

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 11** fortsättning

<b>Författare År</b>	<b>Indikation Metod</b>	<b>Population</b>	<b>Exklusion</b>	<b>Behandling (n)</b>
Schweizer 2000 [51]	Prox ben	Alla grupper: 40±10 år Symtom: 6±2 d M/K: ca 20/30	VTE >9 d, tid DVT UG o GI blödn, inflamm. tarmsjkd, pancreatit, op <3 mån im inj <10 d, HT, diab retinop. gr III-IVCVI, cancer, njur- o leversvikt, graviditet, förlossning inom 20 d	I: t-PA iv ben: 20 mg/ 4 t/d x 4-7 d II: uk iv ben: 100 000 E/t x max 7 d III: uk iv arm: bolus 5 milj E/4 t/d x max 7 d IV: sk iv arm: 3 milj E/ 6 t/d x max 7 d x V: hep kontroll: 1 000 E/t APTT: 2-3 x ref (250 varav 50 i varje grupp)



<b>Metod Effektmått</b>	<b>Resultat</b>	<b>Blödning</b>	<b>Död</b>	<b>Kommentarer</b>
Flebo e 12 mån andel öppnade vensegment	I: 48% II: 49% III: 58% IV: 57% V: 37% III el IV vs V: p<0,05			

**Tabell 12** Lungemboli – korttidsuppföljning trombolys vs heparin.

Författare År	Indikation Metod	Population	Exklusion	Behandling (n)
Dalla-Volta 1992 [12]	PA <10 d symtom >30% obstr. Miller score: t-PA: 30 hep: 25 PAPm mmHg: t-PA: 30 hep: 22 p<0,05	Ålder: 18–80 t-PA: 66 hep: 63 M/K: 12/24	SBT<90 kir/organbiopsi <7 d GI/GU blödn. <3 mån kärlpunktion (inte kompr.) BT >200/120 blodsjkd, kontraind. hep lever/njurinsuff graviditet/ laktation	hep: 10 000 E + 1 750 E/d x 7–10 d (16) t-PA: 100 mg/2 t (+ hep e 2 t) (20) APTT: 2–3 x ref
Goldhaber 1993 [17]	PA (t-PA: 6, Skint hög sannolikhet >2 segm. EKO alla vid baseline	Ålder: 18+ <14 d symtom Ålder: t-PA: 58 hep: 59 M/K: 42/57	Större blödning <6 mån, kron blödn.benägenhet stroke, skalltrauma, spinaltrauma <3 mån GI o GU blödning <4 v, trauma, större kir <14 d, BT >200/110 svår lever/njurinsuff. warfarin, TPK <100, hct <28, graviditet, lactation, aktiv endokardit, pos F-Hb retinopati (blödn)	t-PA: 100 mg/2 t iv + hep x 5 d (46) hep: bolus 5 000 E + 1 000 E/t iv x 5 d (55) APTT: 1,5–2,5 x ref
Jerjes- Sanchez 1995 [27]	Skint hög sannolikhet >9 segm. massive pe m/u shock HK dys.	Ålder: ≥15 sk: 51 hep: 47 <14 d symtom M/K: 5/3	Tid LE, <3 segm på skint, aktiv blödning, IC sjukd huvudtrauma, större kir <6 v, <3 segm, normalt EKO, inte DVT	sk: 1,5 milj E/1 t iv + hep x 5 d (4) hep: 10 000 E + 1 000 E/t x 5 d (4) APTT: 2–2,5 x ref

Metod Effektmått	Resultat	Blödning	Död	Kommentarer
PA efter 2 t Miller score	t-PA: -12,4% total score hep: -0,4% p<0,01	t-PA: 3/20 (15%)  hep: 2/16 (13%) ARÖ 2 OR 1,2 (0,2; 8,5)	2 (1 ICB, 1 hjärttamp.) 1	1 ICB (t-PA), 1 hjärtperforation (t-PA) 1 LE recidiv (hep)
PA efter 2 t mPAP mmHg	t-PA: 30 -21; p<0,01		pre recidiv: t-PA: 1	t-PA patienter större
PA efter 2 t CI L/min/m <sup>2</sup>	hep: 22 -25; p<0,01		hep: 2	LE vid baseline 7 o 30 d inga skillnader mellan grupper
Eko 3 t + 24 t perfskint 24 t	t-PA: 2,1 -2,4, p<0,01 hep: oför.			
Eko 3 t + 24 t perfskint 24 t	HK väggrörlighet: Bättre HK- funktion 3 t: t-PA: 12/41 (29%) hep: 6/48 (13%) p=0,01 Färre HK- dysfunktion 24 t t-PA: 16/41 (39%) hep: 8/48 (17%) p=0,005 Hypokinesi 3 t: t-PA (n:18) 89% bättre hep (n:18) 28% bättre p=0,03	Transfusion t-PA: 3/46 (7%) hep: 1/55 (2%) ARÖ 5 OR 3,8 (0,4; 37,5)	t-PA: 0 döda hep: 5 LE recidiv (2 fatala)	1 ICB (t-PA) döda inom 14 d
EKO (sPAPs e 1 t)	sPAPs regress (mmHg) sk: 97-32 (67%) hep: 94-91 (3%)	ER	hep: 100% sk: 0% p=0,02	Studien bröts efter 8/40 randomi- serats pga dödligheten i massiv LE (hep)

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 12** fortsättning

Författare År	Indikation Metod	Population	Exklusion	Behandling (n)
Levine 1990 [34]	<14 d symtom stabil hämod. PA utfört: t-PA: 67% placebo: 72% Skint hög sannolikhet (1 segm) + DVT (flebo/US)	Ålder: t-PA: 62 placebo: 60 M/K: 29/29	Aktiv blödning el ulcer, blödnings- tendens, tpk <100, IC sjuk < 2 mån, större kir/ trauma <10 d, partus/gravid organbiopsi BT <200/100 hep: >72 t hypotensiv	placebo: Nacl (25) t-PA: 0,6 mg/kg/ 2 min iv (33) hep: 5 000 E + 30 000 E/24 t APTT: 1,5–2 x ref för alla
Ly 1978 [35]	PA akut major (>1 lob) <5 d symtom Miller (mean): sk: 21,6 hep: 18,1	Ålder: <70 år hep: 56 (23–70) sk: 51 (37–68) M/K: 11/14	Blödn.tendens större kir <10 d blödn fr GI/UG nyligen CVI DBT >120 retinopati gr 3–4 (KW) njur/leverinsuff graviditet, cancer	sk: 250 000 E/20 min + 1 x 10 <sup>5</sup> E/t x 72–90 t (14) hep: 15 000 E + 20–50 000 E/t x 72–90 t (11)
PIOPED 1990 [4]	PA minst 2 segment artärer	Ålder: 20–78 M/K: 9/4	Chock, graviditet, HT, DBT >110, GI-blödn <6 mån, lever/njurinsuff, svårt trauma, neurokir, invasiva ingrepp	t-PA: 40–80 mg iv (1 mg/min) + hep (9) hep: dosering enl. beh. läkare (4)

Metod Effektmått	Resultat	Blödning	Död	Kommentarer
Skintigrafi 24 t	>50% regress t-PA: 11/32 (34%) placebo: 3/25 (12%) AEÖ 22 OR 3,8 (0,9; 15,7)	10 d period 0 större	t-PA: 1 pt sadel- emboli placebo: 0	3 t-PA, 3 placebo transfusion andra sjukd
Skintigrafi 7 d:	t-PA: 19/32 (59%) placebo: 14/25 (56%) ns ARR 3%			
PA 72 t (3–4 d) Miller score 0–34	Scoreminskning efter beh: sk: 52% (p<0,01) hep: 21%	major hep: 2 (18%) sk: 4 (29%) ARÖ 11	hep: 1 sk: 0	1 hep fullföljde ej beh 4 sk o 1 hep inte random. korrekt
PA e 2 t skint 24 t	Skintregress 24 t: t-PA: 26% hep: 0% skintregress 7 d: t-PA: 51% hep: 17%	1/9 (11%) 0/4 (0%)		

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 12** fortsättning

<b>Författare År</b>	<b>Indikation Metod</b>	<b>Population</b>	<b>Exklusion</b>	<b>Behandling (n)</b>
Tibbutt 1974 [56]	PA livs- hotande LE	Ålder: hep: 47 (25–63) sk: 51 (29–71) M/K: 15/15	Nyligen kir, GI sjukd, malign HT, nyligen CVI, graviditet, partus	hep: 5 000 E + 2 500 E/t x 72 t (12) sk: 600 000 E + 100 000 E/t x 72 t (11)
UPET Cooperative study (phase 1) 1970 [1]	PA alla LS optional minst 1 segm. <5 d symtom HK-kateter S u chock: hep: 35 uk: 33 S m chock: hep: 1 uk: 2 M u chock: hep: 38 uk: 40 M m chock: hep: 4 uk: 7	<50 år: hep: 35 uk: 43 50+: hep: 46 uk: 36 M/K: 92/68	Kontraind. mot AK o trombolys nyligen op	uk: bolus 2 000 E/lb + 2 000 E/lb/t x 12 t (78) hep: bolus: 75 E/lb + 10 E/lb/t (82) Alla hep minst 5 d

Metod Effektmått	Resultat	Blödning	Död	Kommentarer
PA Miller score haemo- dynamik	PA-score 72 t: sk: -61% hep: -15% (p<0,001) PAPs o PAPm: sk bättre än hep (p<0,05 resp 0,02) PA 6 mån: sk: 7 hep: 4	Blödn + transf. sk: 1/12 hep: 1/11	1 hep dog e 18 t	Monitorering 3 hep o 4 sk fullföljde inte beh 6 st/hep för- sämrades 4/6 op och 2/6 fick sk i st f hep
HK-kat. Lungskint PA 6-18 t efter testinfusion	PA lys >måttl. (2) hep: 5/57 (9%) uk: 30/57 (53%) AEÖ 44 NNT 3 OR 11,6 (4; 33,2)  mPAP minskn. hep: -1,18 uk: -5,59 p<0,001	död 2 v: hep: 21/78 (27%) uk: 37/82 (45%) ARÖ 18 NNH 6 OR 2,2 (1,2; 4,3)	hep: 7/78 (9%) uk: 6/82 (7%) ARÖ 2 OR 0,81 (0,3; 2,5)	16 sjukh. 1 pt random men dog före beh uk: yngre + större LE S: submassive = <2 lobartärer M: massiv = >2 lobartärer lysgrad 0-3

**Tabell 13** Lungemboli – korttidsuppföljning olika trombolysstrategier.

Författare År	Indikation Metod	Population	Exklusion	Behandling (n)
Cooperative study USPET 1974 [2]	PA uk: 24 t (57) sk: 24 t (58) uk: 12 t (61) Massiv LE: uk: 12 t–35 uk: 24 t–36 sk: 24 t–36	<50 år: uk: 12 t–26 uk: 24 t–25 sk: 24 t–21 >50 år: uk: 12 t–33 uk: 24 t–29 sk: 24 t–33 <5 d symtom	Kontraind. mot AK o trombolys nyligen op	I uk 12 t: 2 000 E/lb/ 10 min + 2 000/lb/t x 12 t (59) II uk 24 t: 2 000 E/lb/ 10 min + 2 000/lb/t x 24 t (54) III sk 24 t: 250 000 E/ 30 min + 100 000 E/t x 24 t (54)
Goldhaber 1988 [14]	PA >segmentell Skint high prob.	<14 d symtom >18 år M/K: t-PA: 13 m 9 kv uk: 14 m 9 kv	Större blödning <6 mån intrakranial sjukd op/biopsi <10 d pos F-Hb EVF <30% svår lever/ njurinsuff. graviditet/amning kontraindik PA	t-PA: 100 mg/2 t (22) uk: 2 000 E/kg + 2 000 E/kg/t x 24 t (23)
Goldhaber 1992 [16]	PA >segmentell Skint high prob.	<14 d symtom >18 år t-PA: M/K: 26/18 uk: M/K: 27/19 Ålder: t-PA: 59 uk: 60	Större blödning <6 mån intrakranial sjukd op/biopsi <10 d pos F-Hb EVF <30% svår lever/ njurinsuff. graviditet/amning kontraindik PA	t-PA: 100 mg/2 t (44) uk: 1 milj E/10 min + 2 milj E/110 min (46)
UKEP 1987 [3]	PA Miller >11	<5 d <80 år uk 2 000: 60 år uk 4 400: 60 år M/K: uk 2 000: 33/34 uk 4 400: 32/30	Kir <11 d aktiv ulcus, blödn.tendens, hypertension embolectomi, annan lys död före randomisering	uk: 2 000 IE/kg x 24 t + hep fr. start (67) uk: 4 400 IE/kg/t x 12 t + hep ef. 12 t (62)



Metod Effektmått	Resultat	Blödning	Död	Kommentarer
Skintresolution	I: 20% II: 29% III: 19%	Transf.krävande 10 7 10	6-månader 10% 15% 15%	uk 12 och uk 24 likvärdiga för lysgrad
Hemodyn. efter 24 t: 1 – viss förbättring 2 – måttlig 3 – klar 4 – fullständig	Medelförbättring efter 24 t beh: I 1,7 II 1,8 II 1,7 0,5 (24 t UFH)			uk och sk likvärdiga
PA-lys 2 t 18 (82%) 11 (48%) p=0,008 AEÖ 34 NNT 3 OR 4,9 (1,3; 19)	PA måttl-klar lys 2 t: 13 (59%) 1 (13%) p=0,002 AEÖ 46 NNT 3 OR 32 (4; 280)	Transfusion 5 (23%) 1 (4%) ARÖ 19 OR 6,5 (0,7; 60,7)	ER	
Hemodynamik PA score regress t-PA: 79% uk: 67%	Skintigrafi före/ efter ingen skillnad mellan grupperna	Transfusion t-PA: 6/44 (14%) uk: 5/46 (11%) ARÖ 3		t-PA: 2, uk: 1 ICB
Angioindex uk 2 000 E: före: 23 efter: 17 uk 4 400 E: före: 23 efter: 18	Angio: PAPm uk 2 000E: 27 mmHg 20 28 22	Blödning 48 t uk 2 000: 18/62 (29%) uk 4 400: 16/67 (24%)	Död 48 t: 4 (6%) 3 (5%)	10 centra

**Tabell 14** Lungemboli – korttidsuppföljning olika trombolysstrategier.

Författare År	Indikation Metod	Population	Exklusion	Behandling (n)
Goldhaber 1994 [18]	PA >segmentell Skint high prob.	<14 d symtom >18 år t-PA: M/K: 30/31 t-PA 2 t: M/K: 16/13 t-PA: 58 år t-PA 2 t: 53 år	Större blödning <12 mån intrakranial sjukd op/biopsi ≤10 d hjärtkir. <14 d större urol. blödn. <1 mån pos F-Hb, pk >2 EVF <30%, tpk <100 000 svår lever/njurinsuff. graviditet/amning BT >180/110 blödande retinopati	t-PA: 0,6 mg/kg/15 min (max 50 mg) (60) t-PA: 100 mg/2 t (27) randomisering 2:1
Meneveau 1997 [38]	PA Miller <17/34 mPAP >20	Ålder: 18+ Symtom: <5 d	Sign hjärt-lungsjukd, invasiv ingrepp, graviditet, skalltrauma, intrakran sjukd, tpk <100, diab.retinopati, >180/110, GI-blödn <1 år, hjärtmass.	t-PA: 100 mg/2 t + hep (25) sk: 250 000 E/15 min + 1 x 10 <sup>5</sup> E/t x 12 (25) hep e t-PA: 20 E/kg/t hep e sk: 10 E/kg/t APTT: 2–3 x ref
Meneveau 1998 [39]	PA Miller <17/34 mPAP >20	Ålder: 18+ Symtom: <5 d	Sign hjärt-lungsjukd, invasiv ingrepp, graviditet, skalltrauma, intrakran sjukd, tpk <100, diab.retinopati, >180/110, GI-blödn <1 år, hjärtmass.	t-PA: 100 mg/2 t + hep (23) sk: 1,5 milj E/2 t + hep (43) (hep=1 000 E/t efter t-PA/sk) APTT: 2–3 x ref

Metod Effektmått	Resultat	Blödning	Död	Kommentarer
PA 0 + 2 t eko: 0 + 3 + 20–28 t skint: 0 + 20–28 t 14 d follow-up APTT: 60–85 s	PA regress: t-PA: 23/34 (67%) t-PA 2 t: 9/13 (69%) ns  Mindre sänkn. av fibrinogen vid t-PA bolus	Större blödning t-PA: 8/60 (13%) t-PA 2 t: 6/27 (22%) ARÖ 9 OR 0,5 (0,2; 1,7)	Dödlighet 5/60 (8%) 1/27 (4%) ARÖ 4	Studien bröts i förtid pga blödn.- frekvensen. Inga skillnader. 28 sjukh.
HK-EF förbättring efter 12 t	t-PA: 66% sk: 41%	t-PA: 4/25 (16%) sk: 3/25 (12%)	1 t-PA (blödning) 1 sk (LE)	
Regress TPR (PA)	<b>1 t:</b> t-PA: 33% (p=0,006) sk: 19% AEÖ 14  <b>6 t:</b> t-PA: 38% (ns) sk: 31%	t-PA: 5/23 (20%) sk: 3/43 (8%) ns ARÖ 12%	inga fatala  LE recidiv: t-PA: 2 sk: 1	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 14** fortsättning

Författare År	Indikation Metod	Population	Exklusion	Behandling (n)
Meyer 1992 [41]	PA score: Miller ≥20/34 dvs ≥59% obstruktion	≤5 d 18–75 år M/K: t-PA: 18/16 uk: 12/17 Ålder: t-PA: 60 uk: 60	Signifikant hjärt–lungsjkd. punktion kärl/ organ och ej komprimerbart vena cavafilter waran graviditet skalltrauma/ CVI <6 mån cerebral blödn./op blödn.sjkd tpk <100 diabetes retinopati BT >180/110 känt aneurysm, op <10 d pericardit/ endokardit allergiska reaktioner hypotension/ asystoli	t-PA: 100 mg/2 t (34) uk: 4 400 E/kg + 4 400 E/kg/t x 12 t (29)
Sors 1994 [54]	PA Miller >17/34 mPAP >20	Ålder: 17+ Symtom: <5 d	Svår hjärt–lungsjkd, skalltrauma, intrakraniell sjkd, <1 år, invasiva ingrepp <10 d, >180/110, lever/njurinsuff, endokardit, graviditet, blödn.benägenhet	t-PA: 100 mg/2 t (17) t-PA: 0,6 mg/kg/15 min (max 50 mg) (36) Efter t-PA gavs hep 400 E/kg/d APTT: 2–2,5 x ref

Metod Effektmått	Resultat	Blödning	Död	Kommentarer
Hemodynamik 2 t	TPR reduktion t-PA: 36% uk: 18% p<0,001 AEÖ 18  (12 t ingen skillnad)	Major blödning t-PA: 14/34 (41%) uk: 18/29 (62%) ARÖ 21 OR 0,4 (0,2; 1,2)	4 döda t-PA: 3 PE recidiv d 14 uk: 1 ICB d 22	t-PA: 2 t bättre oför vid 12 t
TPR regress 12 t	t-PA: 43% t-PA bolus: 49% ns	1/17 (6%) 3/36 (8%) ns	0 döda  LE: bolus: 2 2 t: 1	
skint regress 20–28 t	t-PA: 14% t-PA bolus: 13% ns			

## Referenser

1. Urokinase pulmonary embolism trial. Phase 1 results: a cooperative study. *JAMA* 1970;214:2163-72.
2. Urokinase-streptokinase embolism trial. Phase 2 results. A cooperative study. *JAMA* 1974;229:1606-13.
3. The UKEP study: multicentre clinical trial on two local regimens of urokinase in massive pulmonary embolism. The UKEP Study Research Group. *Eur Heart J* 1987;8:2-10.
4. Tissue plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary embolism. A collaborative study by the PIOPED Investigators. *Chest* 1990;97:528-33.
5. Arnesen H, Heilo A, Jakobsen E, et al. A prospective study of streptokinase and heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *Acta Med Scand* 1978;203:457-63.
6. Arnesen H, Hoiseth A, Ly B. Streptokinase of heparin in the treatment of deep vein thrombosis. Follow-up results of a prospective study. *Acta Med Scand* 1982;211:65-8.
7. Berridge DC, Gregson RH, Hopkinson BR, Makin GS. Randomized trial of intra-arterial recombinant tissue plasminogen activator, intravenous recombinant tissue plasminogen activator and intra-arterial streptokinase in peripheral arterial thrombolysis. *Br J Surg* 1991;78:988-95.
8. Bounameaux H, Banga JD, Bluhmki E, et al. Double-blind, randomized comparison of systemic continuous infusion of 0.25 versus 0.50 mg/kg/24 h of alteplase over 3 to 7 days for treatment of deep venous thrombosis in heparinized patients: results of the European Thrombolysis with rt-PA in Venous Thrombosis (ETTT) trial. *Thromb Haemost* 1992;67:306-9.
9. Comerota AJ, Aldridge SC. Thrombolytic therapy for deep venous thrombosis: a clinical review. *Can J Surg* 1993;36:359-64.
10. Comerota AJ, Aldridge SC, Cohen G, et al. A strategy of aggressive regional therapy for acute iliofemoral venous thrombosis with contemporary venous thrombectomy or catheter-directed thrombolysis. *J Vasc Surg* 1994;20:244-54.
11. Common HH, Seaman AJ, Rosch J, et al. Deep vein thrombosis treated with streptokinase or heparin. Follow-up of a randomized study. *Angiology* 1976;27:645-54.
12. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:520-6.
13. Elliot MS, Immelman EJ, Jeffery P, et al. A comparative randomized trial of heparin versus streptokinase in the treatment of acute proximal venous thrombosis: an interim report of a prospective trial. *Br J Surg* 1979;66:838-43.
14. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit J, et al. Randomised controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet* 1988;2:293-8.

15. Goldhaber SZ, Meyerovitz MF, Green D, et al. Randomized controlled trial of tissue plasminogen activator in proximal deep venous thrombosis. *Am J Med* 1990; 88:235-40.
16. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit JA, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator versus a novel dosing regimen of urokinase in acute pulmonary embolism: a randomized controlled multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:24-30.
17. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993;341: 507-11.
18. Goldhaber SZ, Agnelli G, Levine MN. Reduced dose bolus alteplase vs conventional alteplase infusion for pulmonary embolism thrombolysis. An international multicenter randomized trial. The Bolus Alteplase Pulmonary Embolism Group. *Chest* 1994;106:718-24.
19. Goldhaber SZ, Hirsch DR, MacDougall RC, et al. Bolus recombinant urokinase versus heparin in deep venous thrombosis: a randomized controlled trial. *Am Heart J* 1996;132:314-8.
20. Grossman C, McPherson S. Safety and efficacy of catheter-directed thrombolysis for iliofemoral venous thrombosis. *AJR Am J Roentgenol* 1999;172:667-72.
21. Haire WD. Pharmacology of fibrinolysis. *Chest* 1992;101:91S-7S.
22. Hamel E, Pacouret G, Vincentelli D, et al. Thrombolysis or heparin therapy in massive pulmonary embolism with right ventricular dilation: results from a 128-patient monocenter registry. *Chest* 2001; 120:120-5.
23. Heinrich F, Heinrich U. North Baden venous lysis trial (NBVL): multicentre prospective randomized phlebographically controlled trial on the effect of ultra-high versus conventional doses of streptokinase in fresh leg-pelvis venous thromboses. *Vasc Med* 1998;3:87-94.
24. Hirsch DR, Goldhaber SZ. Laboratory parameters to monitor safety and efficacy during thrombolytic therapy. *Chest* 1991;99:113S-20S.
25. Hood DB, Weaver FA, Modrall JG, Yellin AE. Advances in the treatment of phlegmasia cerulea dolens. *Am J Surg* 1993;166:206-10.
26. Jeffrey P, Immelman E, Ammore J. Treatment of deep vein thrombosis with heparin or streptokinase: Long-term venous function assessment (abstract S20.3). In: Proceedings of the Second International Vascular Symposium, 1989.
27. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, de Lourdes Garcia M, et al. Streptokinase and Heparin versus Heparin Alone in Massive Pulmonary Embolism: A Randomized Controlled Trial. *J Thromb Thrombolysis* 1995;2:227-9.
28. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, Arriaga-Nava R, et al. High dose and short-term streptokinase infusion in patients with pulmonary embolism: prospective with seven-year follow-up trial. *J Thromb Thrombolysis* 2002;12:237-47.
29. Kakkar VV, Howe CT, Laws JW, Flanc C. Late results of treatment of deep vein thrombosis. *Br Med J* 1969;1:810-1.

30. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1165-71.
31. Kiil J, Carvalho A, Sakso P, Nielsen HO. Urokinase or heparin in the management of patients with deep vein thrombosis? *Acta Chir Scand* 1981;147:529-32.
32. Killewich LA, Bedford GR, Beach KW, Strandness DE, Jr. Spontaneous lysis of deep venous thrombi: rate and outcome. *J Vasc Surg* 1989;9:89-97.
33. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *Circulation* 1997;96:882-8.
34. Levine M, Hirsh J, Weitz J, et al. A randomized trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1990;98:1473-9.
35. Ly B, Arnesen H, Eie H, Hol R. A controlled clinical trial of streptokinase and heparin in the treatment of major pulmonary embolism. *Acta Med Scand* 1978;203:465-70.
36. Markel A, Manzo RA, Bergelin RO, Strandness DE, Jr. Valvular reflux after deep vein thrombosis: incidence and time of occurrence. *J Vasc Surg* 1992;15:377-82; discussion 83-4.
37. Meissner MH, Manzo RA, Bergelin RO, et al. Deep venous insufficiency: the relationship between lysis and subsequent reflux. *J Vasc Surg* 1993;18:596-605; discussion 6-8.
38. Meneveau N, Schiele F, Vuilleminot A, et al. Streptokinase vs alteplase in massive pulmonary embolism. A randomized trial assessing right heart haemodynamics and pulmonary vascular obstruction. *Eur Heart J* 1997;18:1141-8.
39. Meneveau N, Schiele F, Metz D, et al. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1057-63.
40. Mewissen MW, Seabrook GR, Meissner MH, et al. Catheter-directed thrombolysis for lower extremity deep venous thrombosis: report of a national multicenter registry. *Radiology* 1999;211:39-49.
41. Meyer G, Sors H, Charbonnier B, et al. Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism: a European multicenter double-blind trial. The European Cooperative Study Group for Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:239-45.
42. Molina JE, Hunter DW, Yedlicka JW. Thrombolytic therapy for iliofemoral thrombosis. *Vasc Surg* 1992;26:630-7.
43. Nyman U, Semba CP, Dake MD, et al. [Local thrombolysis and stents in deep venous thrombosis. A new endovascular therapeutic technique]. *Lakartidningen* 1996;93:2750-6.



44. Porter JM, Seaman AJ, Common HH, et al. Comparison of heparin and streptokinase in the treatment of venous thrombosis. *Am Surg* 1975;41:511-19.
45. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, et al. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. *Circulation* 1999;99:1325-30.
46. Robertson BR, Nilsson IM, Nylander G. Value of streptokinase and heparin in treatment of acute deep venous thrombosis. A coded investigation. *Acta Chir Scand* 1968;134:203-8.
47. Robertson BR, Nilsson IM, Nylander G. Thrombolytic effect of streptokinase as evaluated by phlebography of deep venous thrombi of the leg. *Acta Chir Scand* 1970;136:173-80.
48. Rosch J, Dotter CT, Seaman AJ, et al. Healing of deep venous thrombosis: venographic findings in a randomized study comparing streptokinase and heparin. *Am J Roentgenol* 1976;127:553-8.
49. Schulman S, Lockner D, Granqvist S, et al. A comparative randomized trial of low-dose versus high-dose streptokinase in deep vein thrombosis of the thigh. *Thromb Haemost* 1984;51:261-5.
50. Schulman S, Granqvist S, Juhlin-Dannfelt A, Lockner D. Long-term sequelae of calf vein thrombosis treated with heparin or low-dose streptokinase. *Acta Med Scand* 1986;219:349-57.
51. Schweizer J, Kirch W, Koch R, et al. Short- and long-term results after thrombolytic treatment of deep venous thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1336-43.
52. Sharma GV, Burleson VA, Sasahara AA. Effect of thrombolytic therapy on pulmonary-capillary blood volume in patients with pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1980;303:842-5.
53. Sharma GV, Folland ED, McIntyre KM, Sasahara AA. Long-term benefit of thrombolytic therapy in patients with pulmonary embolism. *Vasc Med* 2000;5:91-5.
54. Sors H, Pacouret G, Azarian R, et al. Hemodynamic effects of bolus vs 2-h infusion of alteplase in acute massive pulmonary embolism. A randomized controlled multicenter trial. *Chest* 1994;106:712-7.
55. Tebbe U, Graf A, Kamke W, et al. Hemodynamic effects of double bolus reteplase versus alteplase infusion in massive pulmonary embolism. *Am Heart J* 1999;138:39-44.
56. Tibbutt DA, Davies JA, Anderson JA, et al. Comparison by controlled clinical trial of streptokinase and heparin in treatment of life-threatening pulmonary embolism. *Br Med J* 1974;1:343-7.
57. Tsapogas MJ, Peabody RA, Wu KT, et al. Controlled study of thrombolytic therapy in deep vein thrombosis. *Surgery* 1973;74:973-84.
58. Turpie AG, Levine MN, Hirsh J, et al. Tissue plasminogen activator (rt-PA) vs heparin in deep vein thrombosis. Results of a randomized trial. *Chest* 1990;97:172S-5S.
59. van de Loo JC, Kriessmann A, Trubestein G, et al. Controlled multicenter pilot study of urokinase-heparin and

streptokinase in deep vein thrombosis.  
Thromb Haemost 1983;50:660-3.

60. Verhaeghe R, Besse P, Bounameaux H, Marbet GA. Multicenter pilot study of the efficacy and safety of systemic rt-PA administration in the treatment of deep vein thrombosis of the lower extremities and/or pelvis. Thromb Res 1989;55:5-11.

61. Verstraete M, Miller GA, Bounameaux H, et al. Intravenous and intrapulmonary recombinant tissue-type plasminogen activator in the treatment of

acute massive pulmonary embolism.  
Circulation 1988;77:353-60.

62. Wlodarczyk ZK, Gibson M, Dick R, Hamilton G. Low-dose intra-arterial thrombolysis in the treatment of phlegmasia caerulea dolens. Br J Surg 1994;81:370-2.

63. Volgesang GB, Bell WR. Treatment of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with thrombolytic therapy. Clin Chest Med 1984;5:487-94.